

ISSN 0034-7116

Jan/Fev/Mar - 1996

Ex. 2

- Sociedade Brasileira de Cancerologia
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
- Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
- Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
- Sociedade Brasileira de Enfermagem Oncológica



**INCA**  
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Coordenação de Programas  
de Controle de Câncer (Pro-Onco)

31 JUL 1996

42  
nº 1

# Revista Brasileira de Cancerologia

Órgão Oficial do Instituto Nacional de Câncer

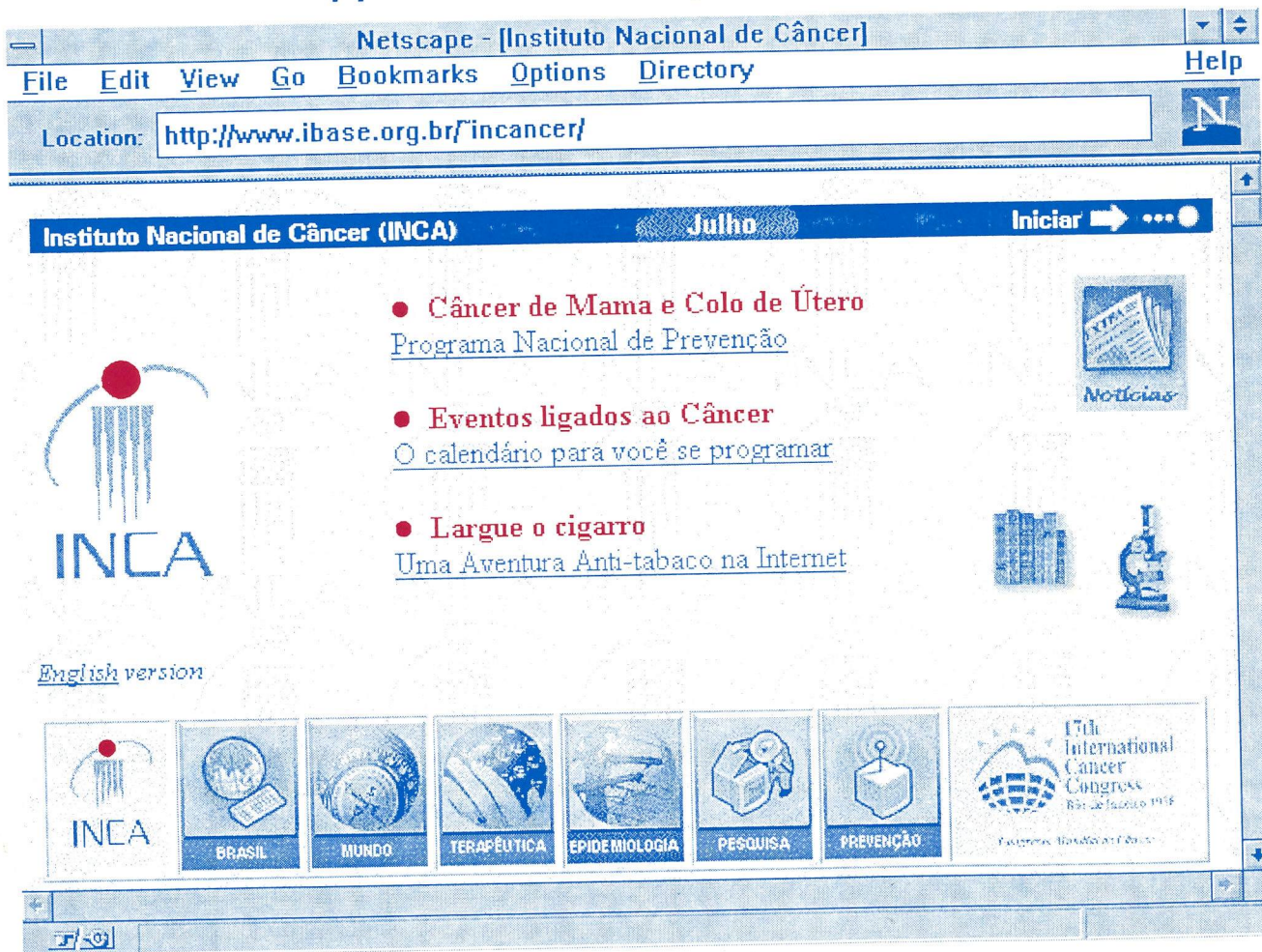


**FAF**  
Fundação Ary Frauzino  
Para Pesquisa  
e Controle do Câncer

# Encontre o Instituto Nacional de Câncer na Internet! Find the Brazilian National Cancer Institute at the Internet

Nosso endereço na Rede Mundial :  
The INCA is on the World Wide Web at.:

<http://www.ibase.org.br/~incancer>



Para maiores informações, contate o:  
For more information, please contact:

## Instituto Nacional de Câncer

Praça da Cruz Vermelha, nº 23 - Centro  
20230-130 Rio de Janeiro - RJ - BRASIL

Tel:55(021) 292-4110 - 263-8565

Fax:55(021) 252-9598 - 263-8297

# Revista Brasileira de Cancerologia

Jan/Fev/Mar - 1996

Volume 42 - nº 1

Ex. 02

## Direção Geral

Marcos Moraes

## Editor Chefe

Luiz Eduardo Atalécio

## Editor Associado

Pedro Luiz Fernandes  
Jorge Wanderley

## Conselho Editorial

Ademar Lopez (SP)  
Alfredo Guarischi (RJ)  
Antonio G. Nascimento (USA)  
Antonio Sergio Petrilli (SP)  
Artur Katz (SP)  
Beatriz de Camargo (SP)  
Benedito Valdecir de Oliveira (PR)  
Cesar G. Victora (RS)  
Eduardo Faerstein (RJ)  
Ernani Saltz (RJ)  
Gilberto Schwartzmann (RS)  
Haroldo Juaçaba (CE)  
Heloisa de Andrade Carvalho (SP)  
Herbert Praxedes (RJ)  
James Freitas Fleck (RS)  
Jayme Marsillac (RJ)  
João Paulo K. Matushita (BH)  
José Carlos do Valle (RJ)  
Luis Souhami (Canadá)  
Luiz Paulo Kowalski (SP)  
Marcelo Gurgel da Silva (CE)  
Marcos F. Moraes (RJ)  
Maria Gaby Rivero de Gutiérrez (SP)  
Maria Izabel Sathler Pinel (RJ)  
Mariângela Freitas Lavor (RJ)  
Mario A. Eisenberg (USA)  
Mario Brock (Alemanha)  
Marise Souto Rebelo (RJ)  
Matti Apro (Itália)  
Milton Rabinowits (RJ)  
Nestor Piva (SE)  
Nils Gunnar Skare (PR)  
Oswaldo Giannotti Filho (SP)  
Paulo Eduardo R. dos Santos Novaes (SP)  
Regina Moreira Ferreira (RJ)  
Renato Luiz Amaral (RS)  
Ricardo Renzo Brentani (SP)

Sergio Edgar Allan (RJ)  
Sergio Luiz Farias (SP)  
Silvia Regina Brandalise (SP)  
Vivian Rumjanek (RJ)


## Secretárias

Maria de Fátima Correia Góes  
Pilar Schlaepfer Prado

## Projeto Gráfico

Imagemaker Programação Visual

## Produção

 **CIDADE - Editora Científica Ltda.**

Rua México, 90 - 2º andar  
Tels.: 240-4728, 262-4764  
Telefax: 262-5462  
CEP 20031-141 - Rio de Janeiro - RJ

## Impressão e Acabamento

 **editora gráfica serrana Ltda.**  
Rua General Rondon, 1500  
Tels.: (0242) 42-0055 - 42-4030

Filiada a  
Associação Brasileira  
de Editores Científicos  


1

 **FAF**  
Fundação Ary Frauzino  
Para Pesquisa  
e Controle do Câncer

  
**INCA**

*A Revista Brasileira de Cancerologia* (ISSN 0034-7116) é uma publicação do Instituto Nacional de Câncer/Pro-Onco/Ministério da Saúde  
É editado um volume anual dividido em quatro números.  
Impresso no Brasil.

Endereço editorial:

Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)

Av. Venezuela, 134 - bloco A - 9º andar

20081-310 - Rio de Janeiro - RJ

Tels.: (021) 253-1686 - 263-8565

Fax: (021) 263-8297

Internet e-mail: atalecio@venus.rdc.puc-rio.br

**Informações sobre o direito de cópia** (copyright). É condição, para efeitos da publicação, que os manuscritos enviados a esta revista sejam inéditos e destinados exclusivamente a ela. Ao enviar o manuscrito, os autores concordam em que os direitos de cópia sejam transferidos à revista, desde que aceite para publicação. Os direitos de cópia (copyright) incluem os direitos exclusivos, para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separatas, reproduções fotográficas, microfilmagem ou qualquer outra reprodução de natureza similar. Nenhuma parte desta publicação pode ser produzida, arquivada em sistema recuperável ou de transmissão em qualquer outra forma, sem permissão por escrito do possuidor dos direitos de cópia (copyright).

Outras revistas científicas e as publicações de sumário podem reproduzir os resumos dos artigos publicados sem autorização prévia.

Os autores são os responsáveis exclusivos pelas opiniões expressas nos trabalhos assinados. A menção de companhias ou empresas específicas ou de certos produtos manufaturados não implica sua recomendação ou endosso pelos editores.

A Revista Brasileira de Cancerologia (Rev. Bras. Cancerol) está indexada no Index Médico Latino-Americano - ISSN - 0034-7116.

Revista Brasileira de Cancerologia

© 1987 Instituto Nacional de Câncer



---

**Editorial**

O Instituto Nacional de Câncer e o Controle do Câncer no Brasil  
*Marcos F. Moraes*

5

Conversando com o leitor  
RBC - Novos Rumos  
*Luiz Eduardo Atalécio, Pedro Luiz Fernandes*

8

---

**Carcinoma das vias biliares extra-hepáticas**

*Rubens Henrique Fernandes, Paulo Roberto Laste,  
Eduardo Brambilla, Luiz Alberto de Carli, Antônio Carlos Weston,  
Roberto Pelegrini Coral*

9

---

**Decisão médica ética em cuidados a pacientes terminais**

*Nancy Mineko Koseki, Eduardo Bruera*

15

---

**Hemangiopericitoma de mama - Relato de caso**

*Cláudio Galeano Zettler, Claudia Laura Barberio, Míriam Dambros,  
Silvia Regina Dartora, Ricardo A. Ramos,  
Fernando F. Santos Lima, Adriana C. Arent, Rogério Grossman*

30

3

---

**Efecto bimodal de la ciclofosfamida en la  
terapia antineoplásica**

*Pablo Matar, O. Graciela Scharovsky*

33

---

**Adenomioepitelioma de mama - Relato de caso**

*José Roberto Fígaro Caldeira, Francisco Carlos Quevedo,  
Sueli Aparecida Maeda*

43

---

**Câncer de esôfago: radioterapia pré-operatória**

*Alcino Lázaro da Silva, Tarcizo Afonso Nunes,  
Cassio Andrade Cunha, Mário Gissoni de Carvalho,  
Arnaldo José Watty, Lourival da Silva Filho,  
Antônio Francisco de Souza,  
Andréa Lúcia Oliveira Resende Martins, Cândido Dourado,  
Marcelo Mayrink Martins*

46

49

---

**Aspectos histológicos da reparação tecidual  
por efeito do metotrexato em feridas  
cutâneas abertas: estudo experimental em ratas**

*Paulo Cesar Alves Carneiro, Teresa Cristina Ferreira Gutman,  
Onofre Ferreira de Castro, Pedro Carvalho Rodrigues,  
Juliano Moraes Pinheiro, Dilon Pinheiro de Oliveira*

60

---

**Sexualidade em pacientes submetidos a penectomia  
por câncer de pênis**

*Neury José Botega, Carlos Arturo Levi D'Ancona,  
Cesar de Moraes, Nivaldo da Silva Lavoura Jr.,  
Jane Khater Santos, Nelson Rodrigues Netto Jr.*

66

---

**Informe Científico**

O auto-exame da boca como estratégia para a  
prevenção e o diagnóstico precoce do câncer bucal  
*Inacio Andrade Torres*

73

---

**Informe I**

I Workshop de Cancerologia  
Refletindo sobre o compromisso do enfermeiro  
*Marléia Chagas Moreira  
Mariângela Freitas Lavor*

74

---

**Informe II**

Câncer - Divulgação através da malha eletrônica  
*Eduardo Barros Franco*

75

---

**Informações aos Colaboradores**

4



# O Instituto Nacional de Câncer e o Controle do Câncer no Brasil

Tradicionalmente, são os *Institutos de Câncer* que orientam a política de controle do câncer, nos vários países do mundo. O maior exemplo a se dar é o do NCI (*Instituto Nacional de Câncer* dos Estados Unidos) que após 1970, quando o presidente Nixon assinou o *Cancer Act*, passou a nortear a política de pesquisa, prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer naquele país. Inicialmente, a implantação do programa nacional de controle do câncer enfrentou grandes resistências e enormes dificuldades. Líderes importantes da oncologia estadunidense interpretaram aquela delegação ao NCI como uma terrível invasão dos seus domínios e concepções, e passaram-se alguns anos para que um programa ordenado e integrado pudesse funcionar.

Por sua vez, a União Internacional Contra o Câncer - UICC e a Organização Mundial da Saúde - OMS organizaram vários encontros nos últimos cinco anos, dos quais o *Instituto Nacional de Câncer do Brasil* - INCA tem participado ativamente, para que pudéssemos estabelecer metas comuns de atuação e integração com os países de características semelhantes. Assim, as reuniões de Cingapura, Genebra, Rio de Janeiro (patrocinada pelo INCA, reunindo os países da América Latina), Banff e Melbourne criaram diretrizes para o estabelecimento de programas de controle do câncer. Mais de vinte países já têm uma política de combate ao câncer bem estabelecida, baseada fundamentalmente nos princípios discutidos nesses encontros. Em todos os países, sem exceção, a tradição era de dar uma ênfase muito grande ao tratamento, em detrimento das ações de prevenção, pesquisa, educação e diagnóstico precoce. Sabemos que aproximadamente um terço de todos os tumores é evitável, um outro terço é potencialmente curável quando diagnosticada-

do a tempo e no terço restante é possível melhorar substancialmente a qualidade de vida dos pacientes.

O objetivo de um Programa Nacional de Controle do Câncer é atingir esses resultados por meio de um planejamento cuidadoso e o estabelecimento das prioridades, mesmo quando os recursos não restritos. A principal dificuldade é sobretudo de filosofia de ação. Comumente, quando é feito o diagnóstico de câncer, técnicas sofisticadas e muito caras são utilizadas, sendo até selecionadas e priorizadas em alguns casos de pacientes com doença avançada, consumindo-se rapidamente os escassos recursos disponíveis e desviando-se a força e a capacidade de atuarmos mais adequadamente nas ações preventivas. Grande parte das tentativas anteriores de se estabelecer programas de controle do câncer baseava-se em equipar as unidades de tratamento e prover a medicação necessária, sem se preocupar com as ações preventivas, de informação, de educação e de pesquisa.

As principais etapas para o estabelecimento de um programa de controle são o conhecimento do tamanho do problema, o dimensionamento dos objetivos para o controle da doença, a avaliação das possíveis estratégias de controle e a eleição das prioridades iniciais para o desenvolvimento das atividades pertinentes.

No Brasil, até 1990, três políticas governamentais haviam sido propostas e parcialmente executadas pela então Divisão Nacional de Doenças Crônicas-Degenerativas - DNDCD do Ministério da Saúde: o Plano Nacional de Controle do Câncer - PNCC - 1972-76, o PNCC - 1974-78 e o PNCC de 1987. Os dois primeiros planos abrangiam em sua fundamentação teórica múltiplas ações de con-

trole do câncer (educação, informação, pesquisa, assistência, controle e avaliação), previam a operacionalização hierarquizada e contemplavam a produção de dados, a avaliação dos procedimentos e a estruturação administrativa para gerenciá-los. Resultaram, contudo, ser essencialmente orçamentários, excessivamente estatizantes e centralizadores. Tiveram seus maiores e melhores resultados na implantação de um sistema terciário-quaternário (construções, equipamentos e medicamentos), porém pouco fizeram avançar nas áreas de pesquisa, registros, prevenção, educação para a saúde e diagnóstico precoce do câncer. Também, foram infrutíferos em avaliar os resultados sociais e científicos, em virtude da carência de informações por parte dos integrantes do sistema e da inexistência de um sistema de vigilância epidemiológica. A própria implantação da *Comissão Nacional de Quimioterapia*, a centralização da distribuição de drogas pela DNDCD e a exigência de pré-requisitos para a liberação de drogas e verbas (cadastramento e protocolos previamente aprovados) não resultaram na produção de dados e em um sistema de controle e avaliação de procedimentos e resultados.

O plano de trabalho de 1987 priorizou ações e áreas de atuação, buscou a integração de áreas e órgãos, incrementou o sistema de registros de base populacional, priorizou tipos tumorais (mama, colo uterino, pele e boca) e fatores de risco (tabagismo) e, de certa forma, incentivou a pesquisa epidemiológica e de inquérito populacional. Faltou um órgão que lidasse com todos os aspectos do problema para congregar essas ações e manter a sua continuidade, a exemplo do que se deu em outros países.

Em 1990, o INCA, buscando cumprir a sua função constitucional para delinear uma política nacional de controle do câncer, levantou a experiência desses planos e, a partir daí, vem trabalhando no sentido de integrar as ações preventivas e terapêuticas, sem o que é impossível viabilizar qualquer programa de controle do câncer. Para tanto, intensificou a sua relação com a OMS e UICC, conforme já mencionado.

Na tentativa de minimizar os erros cometidos anteriormente, estabelecemos três instâncias gerenciais de indiscutível valor: o **Conselho Consultivo do INCA**, que integra às decisões as Sociedades Brasileiras de Cancerologia, de Oncologia Clínica, de Radioterapia, de Cirurgia Oncológica e de Oncologia Pediátrica; a Associação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Combate ao Câncer (ABIFCC); a Fundação *Antônio Prudente*; a Fundação Oncocentro e o Hospital *Erasmus Gaertner*; a **Fundação Ary Frauzino Para Pesquisa e Controle do Câncer**, que vem viabilizando financeiramente muitas das ações de controle do câncer; e a **Fundação Ontário de Controle, Pesquisa e Tratamento do Câncer**, uma organização governamental canadense que, com a experiência em dirigir um dos melhores programas de controle do câncer no mundo, nos tem prestado consultoria de alto nível.

Ao lado da incorporação das bases técnicas preconizadas nos encontros liderados pela UICC e OMS, procuramos a integração com o SUS - Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde - como fator viabilizador das ações de controle do câncer e incentivamos a implantação de um sistema de produção e avaliação de dados, incrementando os Registros de Câncer de Base Populacional e os Registros Hospitalares de Câncer. Já contamos no momento com seis registros de base populacional, estamos estruturando os do Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Natal, e pretendemos reativar o de Recife. Já há 30 registros de base hospitalar em funcionamento e decidimos criar um sistema informatizado e integrado para todo o País, que deverá estar funcionando em janeiro de 1997. Publicações desses registros vêm sendo regularmente editadas, o que permite que os trabalhos científicos ultimamente publicados já incluam dados epidemiológicos nacionais. Os estudantes de Medicina e os professores de Enfermagem já contam com material didático para suas atividades de aprendizagem e ensino, dispondo de programas específicos aplicáveis às Faculdades de Medicina e Enfermagem. Temos publicado um vasto material de atualização para profissionais da saúde, especializados ou não em Cancerologia. As campanhas de comunicação de



massa nos dias Nacional de Combate ao Câncer, Mundial sem Tabaco e Nacional de Combate ao Tabagismo vêm sendo divulgadas amplamente. O combate sistemático ao tabagismo tem ampliado a informação e advertido o povo brasileiro, criando-se uma consciência nacional sobre os malefícios do hábito de fumar e por isso mereceu dois prêmios internacionais outorgados pela OMS. Por solicitação da Presidência da República ao Ministério da Saúde, o INCA, em colaboração com a Coordenação Nacional de Saúde Materno-Infantil, a Federação Brasileira de Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO, a ABIFCC, o Conselho Nacional de Direitos da Mulher, as principais sociedades de cance-

rologia e as organizações não governamentais, está organizando um programa nacional para a prevenção e diagnóstico precoce do câncer do colo do útero. Acreditamos, que este programa seja uma conquista da integração de todas as áreas de interesse, para que juntos possamos alcançar uma meta fundamental na luta contra o câncer.

Donde se pode concluir que da união de todos depende a estruturação de um Programa Nacional de Controle do Câncer.

Marcos F. Moraes  
Diretor do Instituto Nacional de Câncer

## RBC - Novos Rumos

Ao iniciar este ano, a Revista Brasileira de Cancerologia completa o seu 7º aniversário dentro da Coordenadoria de Programas de Controle do Câncer (Pro-Onco) do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Apesar das dificuldades por que passamos, pudemos constatar o contínuo interesse na melhoria qualitativa e quantitativa dos artigos, por parte dos colaboradores, e do público leitor, com pedidos de inscrição em nossa "mala direta".

Sob a égide de sempre melhorar e buscar novos caminhos, estamos, a partir deste ano, ampliando nosso Conselho Editorial para obtermos um número maior de opiniões sobre cada artigo.

Ademais, já incluímos a RBC na Internet e nos Sumários Eletrônicos de Revistas Técnico-Científicas Brasileiras (Projeto Antares), e ela será divulgada através do WWW e o Gopher da Rede Antares, que por sua vez utiliza a rede Nacional de Pesquisa (RNP) para acessar a Internet. Outras novidades são o aumento na tiragem, o que possibilitará atender a quase todos os pedidos, e a preparação da Revista para candidatar-se à inclusão no Index Medicus. Para isto, teremos de fazer ajustes, que serão comunicados oportunamente.

A partir deste número, a RBC passa a ser financiada pela Fundação *Ary Frauzino* para a Pesquisa e Controle do Câncer (FAF). Ser-nos-ia imperdoável deixar de registrar nossos agradecimentos à Pharmacia-Upjohn que, desde a primeira hora, esteve inteiramente ao nosso lado, prestando todo apoio financeiro, dentro da mais elevada postura ética. Neste particular, fica aqui nosso registro e o sincero agradecimento ao Sr. Josafá Henrique da Silva por sua atenção, dedicação e presteza em nos receber, atender nossos pedidos e nos ajudar sempre que foi necessário. Tal menção se faz imperativa, quando nos lembramos da presteza com que foram sanados problemas, sempre que solicitávamos o auxílio da Pharmacia por Intermédio do Sr. Josafá Henrique Silva.

Mais uma vez, nossos agradecimentos àqueles que direta ou indiretamente nos prestigiam.

Contamos com todos também nos anos vindouros.

Luiz Eduardo Atalécio  
Pedro Luiz Fernandes  
Internet e-mail:atalécio@venus.rdc.puc-rio.br  
Editores da RBC

# Carcinoma das vias biliares extra-hepáticas

## *Extra hepatic bile ducta carcinoma*

Rubens Henrique Fernandes<sup>1</sup>, Paulo Roberto Laste<sup>1</sup>, Eduardo Brambilla<sup>1</sup>, Luiz Alberto de Carli<sup>2</sup>, Antônio Carlos Weston<sup>2</sup>, Roberto Pelegrini Coral<sup>2</sup>

### Resumo

Os autores revisam os aspectos clínicos, a avaliação diagnóstica e o tratamento de colangiocarcinoma hilar. São discutidos os exames indispensáveis para o estadiamento e escolha da melhor terapêutica. Com o avanço no conhecimento sobre a patologia surgiram novas técnicas curativas e paliativas que são apresentadas nesta revisão.

Unitermos: colangiocarcinoma hilar; colangiocarcinoma; icterícia obstrutiva

### Abstract

*The authors review the clinics presentation, diagnosis and treatment of the hilar cholangiocarcinoma. The essentials exams for staging and choice of the best therapeutics are discussed. The advances in knowledge about this pathology provide new curative and palliative tecnicis that are presented in this review.*

*Key words: hilar cholangiocarcinoma; cholangiocarcinoma; obstructive jaundice*

### Introdução

Os primeiros relatos sobre colangiocarcinoma hilar datam de 1941<sup>(23)</sup> e desde então permanecem dúvidas sobre a melhor opção terapêutica para estes pacientes. A incidência do câncer de ductos biliares varia de 0,1 a 0,46% nas séries de necrópsias e os tumores do hilo compreendem 80% do total<sup>(37)</sup>. O câncer da bifurcação dos ductos hepáticos ficou conhecido como tumor de Klatskin após sua publicação de 13 casos em 1965<sup>(24)</sup>.

Durante as últimas décadas foi acumulada uma grande quantidade de informações acerca da patologia, e os resultados tera-

pêuticos obtidos com as mais diversas técnicas cirúrgicas. Nosso objetivo é abordar os aspectos clínicos, investigação pré-operatória e a seleção dos casos para tratamento paliativo ou curativo, além do atual papel da quimioterapia e radioterapia adjuvantes.

### Quadro clínico

O sintoma mais freqüente é a icterícia, presente em 98% dos casos<sup>(1)</sup>, de caráter contínuo e crescente. Pode estar ausente em tumores cuja obstrução não é completa.

A colangite não constitui um elemento comum por ocasião da apresentação, mas pode

*Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral (10ª Enfermaria) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre - RS.*

*Residentes do Serviço de Cirurgia Geral (10ª Enfermaria) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre - RS. 1. Instrutores do Serviço de Cirurgia Geral (10ª Enfermaria) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia Porto Alegre - RS. 2.*

*Endereço para correspondência: Dr. Roberto Pelegrini Coral - Rua Quintino Bocaiúva, 655/503 - 90440-050 - Porto Alegre - RS.*

manifestar-se após a manipulação biliar por técnicas endoscópicas ou percutâneas. A dor abdominal, emagrecimento e prurido são sintomas pouco frequentes, estes quadros presentes podem ser intensamente perturbadores<sup>(47)</sup>.

É sabido que o padrão de crescimento lento e localizado desta neoplasia ocorre com a invasão do perineuro e tecido linfático adjacente<sup>(27, 36, 42)</sup> e que não há relatos sobre manifestações clínicas iniciais por doença metastática.

A fosfatase alcalina é o parâmetro bioquímico mais sensível para a obstrução biliar<sup>(19)</sup> e justifica uma investigação em pacientes com elevação desta enzima, mesmo sem correlação clínica.

### Diagnóstico e estadiamento

A investigação dos pacientes com icterícia obstrutiva é feita através de exames de imagem com objetivo de delinear o nível e extensão da obstrução além de identificar metástases.

O diagnóstico histológico não é comumente realizado, pois a maioria das estenoses biliares a este nível são malignas. Em casos duvidosos, pode-se realizar a punção aspirativa dos canais biliares para exame citopatológico, com uma positividade de 30%<sup>(5)</sup>, ou exame de congelação transoperatória com sensibilidade de 95%<sup>(21)</sup>.

A ultra-sonografia é o primeiro exame a ser solicitado para estes pacientes. Uma ultra-sonografia experiente pode visualizar a extensão do tumor, envolvimento vascular a até ressecabilidade<sup>(33)</sup>.

A tomografia computadorizada (TC) complementa a ultra-sonografia (US) dando maiores detalhes sobre a massa hilar e sua relação com o lobo caudado, assim como exclui outras patologias extra-biliares que podem levar ao mesmo quadro clínico como as neoplasias de vesícula biliar, pâncreas e de papila. Em um estudo comparativo entre TC e US no diagnóstico de tumores do hilo hepático a US mostrou o tumor em 21% dos casos e a TC em 40%<sup>(14)</sup>.

Há necessidade de definição da anatomia da via biliar e para isso a colangiografia trans-hepática percutânea (CTP) ou a colangiografia endoscópica retrógrada (CER) devem ser realizadas. A CTP, entretanto, é a preferida para obstruções altas da via biliar nas quais a oclusão completa do lúmen impossibilita a visualização proximal pela CER. Pode ser necessário fazer CTP bilateralmente, pois a demonstração do ducto hepático esquerdo é de particular importância na seleção dos pacientes para uma possível anastomose bilio-digestiva<sup>(39,44)</sup>. Lesões multifocais têm sido identificadas em até 10% dos pacientes<sup>(14)</sup>.

Durante a CTP pode-se deixar um cateter trans-hepático percutâneo que pode ser útil na dissecação trans-operatória. Incorre-se o risco de extravasamento de bile para a cavidade abdominal pelo orifício do cateter no parênquima hepático. A colocação do cateter pré-operatório não reduz a mortalidade cirúrgica<sup>(18)</sup>.

A última etapa na avaliação da ressecabilidade destes tumores se faz com a exclusão do comprometimento dos vasos do hilo através da arteriografia hepática e portografia<sup>(34, 44)</sup>. O achado angiográfico de envolvimento da artéria comum ou veia porta principal ou ambos ramos direito e esquerdo, bem como acometimento extenso do parênquima bilobar hepático, indicam irresseccabilidade. Se houverem metástases hepáticas periféricas, comprometimento linfonodal fora do pedículo hepático ou disseminação peritoneal a doença também é incurável.

A obstrução biliar unilateral com envolvimento arterial ou venoso porta ipsilateral é compatível com ressecção dos ductos biliares com o parênquima hepático<sup>(46)</sup>.

Após avaliação clínica e radiológica criteriosa restarão somente 40% dos pacientes como candidatos a cirurgia e metade destes terão uma ressecção com margens livres de neoplasia<sup>(8, 44)</sup>.

### Tratamento

Após estadiamento adequado utilizando US, TC, colangiografia, portografia e arterio-

grafia hepática é escolhida a melhor opção terapêutica para cada paciente. Em tumores avançados apenas a US e TC já podem definir o tratamento. Esta escolha deve levar em consideração as condições clínicas gerais e a idade do paciente. Estados nutricionais desfavoráveis devem ser corrigidos, a hipoprotrombinemia deve ser tratada com vitamina K ou plasma fresco congelado. A função renal do paciente icterico é mantida através de ótima hidratação parenteral no pré-operatório<sup>(47)</sup>.

### Opções para tratamento curativo

Há duas técnicas que podem ser utilizadas: a excisão local e a ressecção biliar mais hepatectomia.

A excisão local pode ser feita quando os exames não mostram invasão dos ductos biliares intra-hepáticos esquerdo ou direito e não há invasão vascular. Para uma dissecação adequada da confluência hilar é necessária a mobilização precoce da vesícula biliar e a secção da via biliar comum. O hepatocolédoco é elevado em bloco com a vesícula biliar e linfonodos do ligamento hepatoduodenal. Os vasos hilares ficam expostos e a dissecação é realizada no plano entre o tumor anteriormente e a veia porta e a artéria hepática posteriormente. Quando os ductos estão livres de tumor são reparados e seccionados, e suas bordas submetidas a exame microscópico<sup>(39)</sup>. Após a remoção do tumor, restam de dois a cinco ductos e suas margens podem ser unidas para anastomose bilio-digestiva<sup>(9)</sup>. O fluxo bilio-entérico é restabelecido através de uma hepaticojejunoanastomose término-lateral em "Y de Roux". As endopróteses trans-hepáticas em silastic podem ou não serem empregadas em cada um dos ductos lobares e suas extremidades livres saem através da face superior do fígado, exteriorizando-se por contra-abertura na parede anterior do abdômen<sup>(39)</sup>.

A ressecção hepática no colangiocarcinoma é indicada quando há invasão do lobo caudado ou o tumor se estende através do ducto direito ou esquerdo para dentro do parênquima hepático. Comumente a TC e a colangiografia pré-operatória mostram a necessidade de ressecção hepática, ou isto é

percebido durante a dissecação hilar. A hepatectomia direita ou esquerda é realizada de maneira usual. A manobra de Pringle pode ser benéfica para reduzir a perda sanguínea, mas deve ser breve em um fígado com colestase<sup>(40)</sup>. Em casos selecionados, acometimentos segmentares da artéria hepática ou veia porta podem ser ressecados com reconstrução vascular<sup>(8, 36, 42)</sup>. Embora muitas publicações relatem sobrevida acima de cinco anos, o tratamento radical raramente levará a cura permanente e muitos pacientes terão a recorrência do tumor<sup>(12)</sup>. Este fato entretanto, não deve permitir uma atitude pessimista por parte do cirurgião, reduzindo o número de pacientes que seriam beneficiados com a ressecção<sup>(39)</sup>.

O transplante hepático foi tentado para tumores irresecáveis, mas a recorrência precoce e as taxas de sobrevida muito pobres desencorajaram o uso desta opção terapêutica.

### Tratamento paliativo

Tem o objetivo de aliviar a icterícia e está indicado em todo o paciente no qual a investigação pré-operatória afastou a possibilidade de ressecção curativa.

A drenagem biliar pode ser cirúrgica, endoscópica e percutânea.

O método operatório com drenagem trans-tumoral com tubo em U foi o primeiro a ser popularizado e largamente utilizado. O tubo passa pelo parênquima hepático, via biliar, anastomose hepático-jejunal e jejuno; as extremidades são exteriorizadas através da pele, o que permite a troca do dreno e lavagens para desobstruções<sup>(35)</sup>. Várias modificações deste método foram descritas, incluindo tubo em Y e tubo em T<sup>(12, 38, 45)</sup>. Todos têm inconveniente de permitir a entrada de bactérias do meio externo e, mesmo com cuidados especiais, leva a dano contínuo e progressivo do fígado. Uma opção para evitar a contaminação é o uso da exoendoprótese cuja extremidade proximal é conectada em um reservatório subcutâneo que permite a irrigação e injeção de contraste para colangiografia<sup>(10, 43)</sup>. Outro método operatório para alívio da icterícia é a realização de um by-pass bilio-digestivo.

Dentre as técnicas propostas a que tem tido melhores resultado é a realização de um by-pass bilio-entérico entre o ducto do segmento III e uma alça jejunal em Y de Roux<sup>(4, 7, 29, 41)</sup>. Se o lobo esquerdo está muito acometido pela massa tumoral pode-se dissecar o ducto do segmento V<sup>(3, 6, 7)</sup>. A anastomose com ducto hepático esquerdo através da abordagem pelo ligamento redondo produz bons resultados<sup>(11, 23)</sup>, no entanto este procedimento pode ser dificultado ou impossibilitado pela proximidade da massa tumoral. A cirurgia de Longmire não apresenta bons resultados, com maior índice de complicações e por isso está caindo em desuso<sup>(25, 27, 28)</sup>.

O avanço da endoscopia possibilitou a colocação de drenos na via biliar, mas de difícil execução em tumores hilares, apresenta melhores resultados para obstruções do colédoco distal<sup>(20)</sup>.

Outra opção paliativa é a colocação de próteses percutânea guiadas pela US ou TC. Este método tornou-se bastante usado em pacientes idosos com tumores extensos<sup>(30)</sup>.

As drenagens biliares endoscópica e percutânea apresentam resultados semelhantes. Estudos comparativos mostram uma mortalidade em torno de 30-50% no primeiro mês em ambas as técnicas<sup>(11, 15, 16)</sup>.

A escolha do método paliativo a ser usado é motivo de controvérsias. Quando a irressecabilidade é definida no pré-operatório e as condições clínicas do paciente são desfavoráveis a drenagem endoscópica ou percutânea parecem mais adequada que as técnicas operatórias<sup>(2)</sup>. Se a exploração é feita com intenção curativa e encontrarmos em tumor irressecável a realização de um by-pass bilio-entérico pode ser uma boa opção<sup>(39)</sup>.

### Terapia coadjuvante

A radioterapia foi usada por muitos investigadores, utilizando uma série de métodos, incluindo radioterapia por feixes externos, radioterapia interna aplicada por endopróteses e radioterapia intra-operatória<sup>(13, 17, 22, 26, 31)</sup>. Não há estudos prospectivos randomizados que mostrem a eficácia da radioterapia nestes pacientes.

A quimioterapia tanto sistêmica como regional não melhorou a sobrevida dos pacientes e também não tem seu papel definido no tratamento do colangiocarcinoma<sup>(32, 47)</sup>.

### Referências Bibliográficas

- Alexander, F.; Rossi, R.L. - Billiary carcinoma. A review of 109 cases. *Am J Surg*, 147: 503-509, 1984.
- Andreani, T.; Buttet, C.; Etienne, J.P. - Ictere por obstacle neoplasique. Place des traitements palliatifs non chirurgicaux. *Clin Biol*, 4: 308-318, 1986.
- Baer, H.U. et alli. - Unilateral or bilateral segmental drainage for billiary segmental drainage for biliary obstruction. *Surgery*, 281: 953, 1990.
- Beazley, R.M. et alli. - Clinicopathological aspects of high bile duct cancer. Experience with resection and bypass surgical treatments. *Ann Surg*, 199: 623-636, 1984.
- Benjamin, I.S. et alli. - Cytologic diagnosis et hepatobiliary and pancreatic malignancy. *Gut* 28: 1401, 1987.
- Bismuth, H.; Lechaux, J.P. - Les anastomoses bilio-digestives intrahepatiques. *World J Surg*, 12: 39-47, 1988.
- Bismuth, H., Corlette, M.B. - Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet*, 140: 170-178, 1975.
- Blumgart, L.H. et alli. - Surgical aproaches to colangiocarcinoma at the confluence of the hepatic ducts. *Lancet*, 1: 66-70, 1984.
- Blumgart, L.H. - Hilar and intrahepatic biliary-enteric anastomosis. In: *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. Edited by L.H. Blumgart. Ch. 70 London: Churchill Livingstone, 1988.
- Blumgart, L.H.; Voyles C.R.; Smadja, C. - Exoendoprothesis for relief of obstructive jaundice. *Lancet* 2: 306-307, 1981.
- Blumgart, L.H.; Kelley, C.J. - Hepatico-jejunosomy in benign and malignant

- high bile duct stricture: approaches to the left hepatic ducts. *B J Surg* 71: 257-261, 1984.
12. Burcharth, F. et alli. - Nonsurgical internal biliary drainage by endoprosthesis. *Gynecol Obstet* 153: 857, 1981.
  13. Cameron, J.L., Broe P., Zuidema, G.D. - Proximal bile duct tumors. Surgical management with silastic transhepatic biliary stents. *Ann Surg*, 196: 412-419, 1982.
  14. Chitwood, W.R. et alli. - Diagnosis and treatment of primary extrahepatic bile duct tumors. *Am J Surg*, 143: 99-106, 1982.
  15. Choi, B.I. et alli. - Hilar cholangiocarcinoma: comparative study with sonography and CT. *Radiology*, 172: 689-691, 1989.
  16. Cotton, P.B. - Duodenoscopy placement of biliary prosthesis to relieve malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 69: 501, 1982.
  17. Dooley, S. et alii. - Relief of bile duct obstruction by percutaneous transhepatic insertion of an endoprosthesis. *Clin Radiol*, 32: 163, 1981.
  18. Fletcher, M.S.; Brinkley, D.; Dawson, J.L. - Treatment of hilar cholangiocarcinoma by bile drainage combined with internal radiotherapy using iridium - 192 wire. *Br J Surg*, 70: 733-735, 1983.
  19. Gertsch, P. et alii. - Multiple tumors of the biliary tract. *Am J Surg*, 158: 336-388, 1990.
  20. Hadjis, N.S. et alii. - Patterns of serum alkaline phosphatase activity in unilateral hepatic duct obstruction. A clinical and experimental study. *Surgery*, 107: 193-200, 1990.
  21. Hagenmuller, H.; Sochendra, N. - Non surgical biliary drainage. *Clin Gastroenterol*, 12: 297-316, 1983.
  22. Harrel, G.S.; Anderson, M.F.; Berry, P.F. - Cytologic bile examination in the diagnosis of biliary duct neoplastic strictures. *Am J Radiol*, 137: 1123-1126, 1981.
  23. Hepp, J.; Couinaud, C. - L'abord et l'utilisation du canal hepatic gauche dans le separation de la voie bilare principale. *La Presse Medicale*, 64: 947-948, 1956.
  24. Iwasaki, Y. et alii - The role of intraoperative radiation therapy in the treatment of bile duct cancer. *World J Surg*, 12: 105-108, 1988.
  25. Kirshbaum, J.D.; Kosol, D.D. - Carcinoma of gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Gynecol Obstet*, 93: 740-754, 1981.
  26. Klatskin, G. - Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatitis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathologic features. *Am J Med*, 38: 241, 1965.
  27. Lai, E.C.S. et alii. - Proximal bile ducts cancer: quality of survival. *Ann Surg*, 205: 111-118, 1987.
  28. Levitt, M.D. et alii - Transpapillary iridium - 192 wire in the treatment of malignant bile duct obstruction. *Gut*, 29: 149-152, 1988.
  29. Longmire, W.P. et alii. - Carcinoma of the extrahepatic biliary. *Ann Surg* 178: 333, 1973.
  30. Longmire, W.P. Jr.; Sand Ford, M.C. - Intraoperative cholangiojejunostomy with partial hepatectomy for biliary obstruction. *Surgery*, 24: 264, 1948.
  31. Malt, R.A. et alii - Left intrahepatic cholangiojejunostomy for proximal obstruction of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet*, 150: 193-197, 1980.
  32. Mc Pherson, G.A.D. et alii. - Percutaneous transhepatic drainage in obstructive jaundice: Advantages and problems. *Br J Surg* 69: 261, 1982.
  33. Myes, W.C.; Jones, R.S. - Internal radiation for bile duct cancer. *World J Surg*, 12: 99-104, 1988.
  34. Oberfeld, R.A.; Rossi, R.L. - The role of chemotherapy in the treatment of bile duct cancer. *World J Surg*, 12: 105-108, 1988.

35. Okuda, K.; Otho, M.; Tsuchiya, Y. - The role of ultrasound, percutaneous transhepatic cholangiography, computed tomographic scanning and magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of bile duct cancer. *World J Surg*, 12: 1826, 1988.
36. Pitt, H.A. et alii. - Does pré-operative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost. *Ann Surg*, 201: 545, 1985.
37. Praderi, R. - Twelve years experience with transhepatic intubation. *Ann Surg*, 179: 937, 1974.
38. Sakaguchi, S.; Nakamura, N. - Surgery of the portal vein in resection of cancer of the hepatic hilus. *Surgery*, 99: 344-349, 1986.
39. Sako, S.; Seitzinger, G.L.; Garside, E. - Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: review of the literature and report of six cases. *Surgery*, 41: 416, 1957.
40. Starzi, T.E.; Hart, M.J.; White, T.T. - Central hepatic resection and anastomosis for stricture or carcinoma at the hepatic bifurcation. *Ann Surg*, 192:299-305, 1980.
41. Stain, S.C. et alii. - Current management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Gynecol Obst*, 175: 579-588, 1992.
42. Thomas, P.G. et alii. Post-operative hepatic necrosis due to reduction in hepatic arterial flow during surgery for chronic biliary obstruction. *Diag Surg*, 7: 31-35.
43. Traynor, O.; Castaing Ca, D.; Bismuth, H. - Intrahepatic cholangioenteric anastomosis (round ligament approach): an effective palliative treatment for hilar cancer. *Br J Surg*, 74: 952-954, 1987.
44. Tsuzuki, T. et alii. - Carcinoma of the bifurcation of the hepatic ducts. *Arch Surg*, 118: 1147-1151, 1983.
45. Voyles, C.R. - The exoendoprosthesis in proximal bilioenteric anastomosis. *Am J Surg*, 149: 80-83, 1985.
46. Voyles, C.R. et alii. - Carcinoma of the extrahepatic biliary tree. Radiologic assessment and therapeutic alternatives. *Ann Surg*, 197: 188-194, 1983.
47. White, T.T. - Skeletonization resection and central hepatic resection in the treatment of high bile duct cancer. *World J Surg*, 12: 48-51, 1988.
48. Williamson, B.W.; Blungart, L.H.; Meckellar, N.J. - Management of tumors of the liver. Combined use of arteriography and venography in the assessment of resectability especially in hilar tumors. *Am J Surg*, 139: 210-215.
49. Yeo, C.J.; Pitt, H.A.; Cameron, J.L. - Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am*, 6: 1509, 1990.



# Decisão médica ética em casos de pacientes terminais

## *Medical ethical decision in the care of terminal patients*

Nancy Mineko Koseki<sup>1</sup>, Eduardo Bruera<sup>2</sup>

### Resumo

Os profissionais da saúde que cuidam de doentes terminais muitas vezes enfrentam a angústia, o dilema de decidir qual a melhor conduta para estes pacientes, quando iniciar, manter ou suspender um determinado tratamento. Muitas decisões interferem direta ou indiretamente no processo de morte, podendo antecipá-la, apesar de não ser esta a intenção primária. Neste artigo, fazemos uma breve revisão sobre os princípios éticos básicos que direcionam o processo de “decisão” que pode resultar em dois amplos caminhos de ação em relação ao tratamento. Apresentamos alguns casos como ilustração para discutir estas considerações éticas e teológicas.

Unitermos: decisão ética; profissionais da saúde; pacientes terminais.

### Abstract

*Health professionals who take care of terminally ill patients are many times faced to the dilemma of deciding which is the best therapeutic approach for these patients, or when starting or withholding or withdrawing a certain treatment. Many decisions may interfere directly or indirectly on the death process, even anticipating it, even though this isn't the primary intention. In this issue, we make a brief revision about the basic ethical principles that guide the decision process, which many result in two wide lines of treatment. We present some cases as examples to discuss these ethical and theological considerations.*

*Key words: ethical decision; health professionals; terminally ill patients.*

### Introdução

Os avanços da Medicina moderna estão entre os sucessos mais notáveis do século XX. Com o desenvolvimento de poderosos procedimentos diagnósticos e intervenções terapêuticas, drogas efetivas, medidas preventivas eficazes e técnicas cirúrgicas sofisticadas, a ciência médica tem eliminado algumas das causas tradicionais da morte precoce e colaborado no aumento da vida médica global da população em geral<sup>(1, 2)</sup>.

Estes avanços têm trazido um grande benefício à humanidade, mas estes novos poderes da Medicina têm mostrado “vantagens variadas, mistas”. Nossa capacidade de prolongar a vida, em muitos casos, excede a nossa capacidade de restituir a saúde.

Muitos tratamentos podem manter as funções vitais sem serem capazes de controlar o processo da doença de base, que pode causar sofrimentos e levar à morte<sup>(3-6)</sup>.

*Oncologista Clínica. Divisão de Oncologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher/Faculdade de Ciências Médicas/Universidade Estadual de Campinas<sup>1</sup>, Director, Palliative Care Program/Edmonton General Hospital and Coordinator, W.H.O. Cancer Pain and Palliative Care Program, Care Program for Latin America<sup>2</sup>.  
Endereço para correspondência: Nancy Mineko Koseki - Divisão de Oncologia - CAISM-UNICAMP - Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária “Zeferino Vaz” - 13081-940 - Campinas - São Paulo.*

Com isso, o número, tipo e complexidade de decisões a serem realizadas têm aumentado, sendo este assunto, “decisão médica ética”, motivo de discussão em várias regiões do mundo<sup>(7-9)</sup>.

As sociedades atuais são moralmente mais pluralísticas do que as de algumas décadas passadas e, conseqüentemente, nem sempre é fácil perceber com clareza a diferença entre o que é “certo” e o que é “errado”, em particular nas situações em que as novas intervenções clínicas são utilizadas. O uso de alguns tratamentos como ressuscitação cardiopulmonar, diálise, alimentação parenteral e outros pode causar dilemas éticos e legais.

Poucas pessoas morrem inesperadamente. A maioria sofre processo prolongado de morte, freqüentemente com tratamento intensivo e invasivo. Muitos destes pacientes dependem de terapias que mantenham suas vidas através de cuidados prolongados, sofisticados e custosos.

Em outubro de 1985, a Pontifical Academy of Sciences<sup>(10)</sup> concluiu que há diferença entre tratamento e cuidado, definindo “tratamento” como intervenção indicada medicamente e “cuidado” como ajuda ordinária aos pacientes acamados, terminais, bem como compaixão e suporte afetivo e psicoespiritual. Para pacientes terminais com lesão cerebral ou estado vegetativo “tratamentos” podem ser suspensos, mas “cuidados”, incluindo alimentação e líquidos, não. De fato, “cuidado” pode ser oferecido abundantemente a cada paciente.

Por outro lado, em março de 1986, a American Medical Association<sup>(10)</sup> declarou que “alimento e líquido” deveriam ser considerados “tratamentos” e que poderiam ser suspensos, contanto que não fossem deliberadamente ou intencionalmente causa de morte. Esta necessidade de “decidir” a conduta adequada e compassiva para os pacientes moribundos, irreversivelmente doentes, em geral permanece como dilema aos profissionais da saúde. Estudos recentes indicam que muitos pacientes querem participar das decisões relacionadas às circunstâncias de sua saúde, isto é, escolher,

junto com o médico, a melhor conduta para a sua situação<sup>(6)</sup>.

A filosofia dos profissionais da saúde, de considerar “a saúde e o bem-estar do paciente” como primordiais, implica na suposição legal e moral em favor de preservar a vida e proporcionar cuidados médicos com o consentimento do doente. Entretanto, evitar a morte nem sempre é o objetivo preeminente. Nem todos os meios tecnologicamente possíveis de prolongar a vida necessitam ser aplicados ou devem ser usados em muitos casos. Surgem, assim, questões muito importantes<sup>(11)</sup>.

1. Quais os princípios éticos nas decisões sobre vida/morte?
2. Como diferenciar certas práticas?
3. Quais as responsabilidades apropriadas para os profissionais da saúde perante o paciente que sofre?
4. Como as práticas atuais de cuidados paliativos, envolvendo o controle dos sintomas prevalentes em pacientes terminais, particularmente a dor e questões sobre quando iniciar ou quando suspender um tratamento, diferem da eutanásia?

Os profissionais da saúde e a sociedade necessitam refletir sobre estes assuntos muito cuidadosamente. O médico é, em grande parte, reflexo da sociedade. Traços básicos característicos do ser humano são desenvolvidos antes de um estudante entrar na escola. Portanto, nenhum treinamento básico intensivo ou extensivo pode converter uma pessoa fundamentalmente egocêntrica e egoísta em humanitária. A característica da nossa cultura está tão profundamente impregnada pelo materialismo, pela prioridade do bem-estar material, que experimentamos uma necessidade coletiva de preservar a aparência de felicidade. Dor, sofrimento, morte são sentimentos abafados pela consciência pública coletiva<sup>(10)</sup>.

O crescente interesse pela eutanásia está ocorrendo mundialmente. Eutanásia significa “uma boa morte”, embora atualmente inclua “aceitação do desejo ou intenção que a

pessoa tem de morrer, suspendendo ou não iniciando tratamento (eutanásia passiva), ou através de uma ação específica (eutanásia ativa)". Esta questão está sendo motivo de muita discussão<sup>(12-16)</sup>. Novas linhas estão sendo traçadas entre o que é moralmente aceitável e não aceitável. Profissionais da saúde e leigos que partilham do grande desejo de aliviar o sofrimento dos pacientes através da eutanásia podem estar confusos sobre as bases ética, moral e legal e o significado das ações que devem ser consideradas nas várias situações clínicas.

Este artigo apresenta uma breve revisão sobre os princípios éticos relevantes e básicos que direcionam o processo de "decisão" sobre as opções de conduta aos doentes terminais e alguns casos clínicos de portadores de neoplasia maligna em fase avançada, fora de possibilidades terapêuticas oncológicas curativas, e em fase terminal, como ilustração.

### Princípios éticos básicos

Decisão médica ética requer conhecimento e entendimento dos princípios éticos envolvidos. Estes derivam das teorias éticas e estão baseados nos acertos e erros de comportamento. Decisão médica ética requer um entendimento claro da situação e dos princípios relevantes do dilema<sup>(17-23)</sup>. Quatro princípios cardinais formam a base das considerações éticas do "processo de decisão" da conduta terapêutica do paciente terminal. São: autonomia (ou autodeterminação), beneficência (bem-estar, prevenir ou remover mau ou dano, ajudar ou beneficiar os outros), não-maleficência (não causar dano ou injúria) e justiça<sup>(17,11)</sup>.

O "processo de decisão médica" é influenciado pelos princípios fundamentais e obrigações do médico, que são basicamente a obrigação de revelar cuidadosamente a verdade ao paciente sobre o seu diagnóstico, prognóstico, as opções de conduta, o planejamento dos tratamentos e as expectativas futuras, mantendo um relacionamento honesto entre ele, paciente e familiares, baseado nas quatro virtudes cardinais: prudência, justiça, fortaleza e temperança, que seguem as três virtudes teológicas: fé, esperança e caridade<sup>(10)</sup>.

Descreveremos um resumo dos princípios cardinais e dos processos de "decisão médica ética"<sup>(11, 19, 24, 25)</sup>.

### Princípios da autonomia

É uma forma de liberdade de ação pessoal em que os indivíduos determinam seu próprio curso de ação de acordo com um plano que eles escolheram<sup>(19)</sup>. É o oposto do paternalismo que diz: "eu sei o que é melhor para você"<sup>(11, 26)</sup>.

Aqueles que agem com "paternalismo médico" apresentam principalmente dois argumentos. O primeiro refere-se à ética médica desde o tempo de Hipócrates, que tem requerido do médico "realizar o melhor para seus pacientes". O juramento de Hipócrates diz: "eu realizarei aquele sistema ou regime que, de acordo com a minha habilidade e julgamento, considero ser benéfico aos meus pacientes". Neste juramento não há referência sobre a vontade do paciente, a necessidade de não enganá-los, de consultá-los sobre seus desejos, de explicar-lhes as prováveis conseqüências, boas ou más das condutas, ou descrever-lhes as alternativas de ação. O segundo argumento refere-se a incapacidade dos pacientes de realizar decisões sobre os problemas médicos: "eles são tão ignorantes, medicamente falando, e os conhecimentos que eles possuem são muito parciais". Assim, é pouco provável que eles entendam a situação, mesmo que esta lhes seja explicada, realizando decisões piores que as que os médicos tomariam<sup>(27)</sup>.

Pesquisando as dimensões moral e psicológica da interação médico/paciente, Katz<sup>(10)</sup> tem mostrado como a doutrina legal de consentimento informado poderia e deveria governar o relacionamento médico/paciente. Ele defendeu uma mudança do "paternalismo médico" para uma "relação de igualdade, de uma via única para duas vias de confiança, de cegueira para confiança conquistada, para um processo de decisão compartilhada"<sup>(21)</sup>.

Consentimento informado e voluntário, pelo menos desde a 2ª Grande Guerra, tornou-se cada vez mais um padrão de relacionamento médico/paciente e motivo de pesquisa clínica<sup>(2)</sup>.

• Consentimento informado do tratamento é um exercício da autodeterminação do paciente<sup>(20, 28, 29)</sup>.

Autonomia existe quando os pacientes agem intencionalmente, com entendimento e sem influências controladoras. O paciente determina a natureza de seu próprio cuidado médico. Autonomia significa que a pessoa tem independência de vontade e de ação. Significa que tem controle sobre o curso de sua vida<sup>(30-33)</sup>.

Esse princípio depende da revelação cuidadosa da verdade sobre o diagnóstico e prognóstico, da troca de informações sobre o estado de saúde do paciente, sobre as opções de conduta, sobre o planejamento do tratamento, as implicações da decisão e as expectativas futuras. Por outro lado, “revelar a verdade” está estritamente relacionado com a “habilidade de uma comunicação honesta e compassiva” da parte do médico, incluindo a sua capacidade de “saber ouvir”. Estudos e observações clínicas indicam que problemas de comunicação entre médico/paciente são frequentes e decorrentes da falha de ambos reconhecerem que “revelar a verdade” é um relacionamento de duas vias<sup>(2, 7, 26, 29)</sup>.

Segundo Gillon<sup>(34)</sup>, autonomia é a capacidade de pensar, decidir e agir baseada na liberdade de pensamento e decisão; é uma subclasse da liberdade, mas refere que nem toda liberdade é autonomia e subdivide-a em autonomia de ação, de vontade (desejo) e de pensamento. Ele faz uma distinção entre “autonomia” e “princípio de autonomia”, que prefere chamar de “princípio de respeito à autonomia”, que é, essencialmente, requisito moral de respeito à autonomia do próximo e deriva do “respeito à dignidade do ser humano”<sup>(28)</sup>.

Dossetor<sup>(35)</sup> referiu que, como uma teoria ideal, o princípio da autonomia exige que a pessoa autônoma seja consistente, independente no domínio (comando), resistente ao controle pelas autoridades e à fonte de seus próprios valores, crenças e plano de vida. Respeito à autonomia é central no atendimento, cuidados aos pacientes moribundos. A morte é um evento humano pessoal im-

portante e universal em que as pessoas devem ser gentilmente informadas e, portanto, permitidas a participar do processo da morte<sup>(11)</sup>.

A decisão de não ressuscitação é complexa. Ott<sup>(36)</sup> citou a teoria de Veatch sobre Ética Médica, que descreve um relacionamento de convênio na forma de um contrato triplo. Esta teoria do contrato triplo demonstra o alto valor que a sociedade deposita na autonomia: direito que o paciente tem de agir segundo seus próprios valores e crenças.

Respeitar a autonomia do paciente<sup>(32)</sup> é reconhecer: a) que suas decisões são unicamente “suas”, mesmo que opostas àquelas aconselhadas ou julgadas adequadas em uma determinada situação, isto é, reconhece que o paciente pode avaliar certos componentes da situação de maneira diferente dos profissionais da saúde; b) que o sistema de valor do paciente pode afetar legalmente as decisões que ele ou ela pode fazer sobre o seu tratamento; c) o direito e a capacidade de uma pessoa decidir por si mesma de acordo com a sua crença, os seus valores e o seu plano de vida. Quando o paciente não tem a capacidade de decidir por si mesmo, um representante (familiares ou amigo próximo) tomará esta decisão por ele<sup>(11, 32, 37-39)</sup>.

### Princípio da beneficência

Uma longa tradição da ética médica reconhece que o objetivo preciso da Medicina é promover o bem-estar do paciente<sup>(1)</sup>, e entre os comentários mais piedosos discutidos na ética médica está: “os interesses dos pacientes estão sempre em primeiro lugar”<sup>(40)</sup>. Este princípio é conhecido também como “respeito à santidade da vida”, e neste sentido tem como origem as tradições religiosas<sup>(21)</sup>.

Qualquer que seja o caso ético, em geral, é sem dúvida verdadeiro que os profissionais da saúde comprometem-se a colocar os interesses dos seus pacientes antes de seus próprios em muitas circunstâncias.

As três obrigações importantes da beneficência são: 1 - respeitar a autonomia das pessoas que necessitam de ajuda (pacientes), especi-

almente descobrindo como elas querem ser auxiliadas (o princípio da beneficência moderada pelo do respeito à autonomia); 2 - assegurar que a ajuda (tratamento) não trará danos (princípio da beneficência moderada com o da não-maleficência); 3 - considerar as necessidades e os direitos das pessoas (pacientes) (princípio da beneficência moderada com o da justiça)<sup>(40)</sup>. Este princípio afirma o dever de “ajudar ou beneficiar os outros”, de “promover o bem-estar e não causar dano”, de “prevenir ou remover o mal e o dano”<sup>(1, 11, 19, 32)</sup>. Implica em atos positivos e inclui todas as estratégias que os profissionais da saúde possam utilizar para dar suporte aos pacientes e familiares, e reduzir o sofrimento, isto é, realizar tratamento efetivo da dor e dos outros sintomas, dar apoio interpessoal sensível ao paciente e familiares, reconhecer que o paciente como ser humano único deve ser respeitado e valorizado.

Várias propostas de tratamento podem ser avaliadas em termos de seu potencial para prevenir ou remover sintomas ou sofrimentos angustiantes e, portanto, promover o bem-estar do paciente. Cesar um tratamento pode, em um contexto clínico apropriado, ser visto como um ato de beneficência, onde continuar a vida é visto pelo paciente como “dano ou sofrimento”.

### Princípio da não-maleficência

Não-maleficência está incluído no dever e na obrigação de “não infligir o mal ou o dano”, “não causar dano ou injúria”<sup>(11, 21, 32)</sup>. Entre as frases preferidas da ética médica tradicional está a afirmação *Primum non Nocere* “primeiro ou acima de tudo não causar dano”. Um livro-texto da ética psiquiátrica considera esta ordem como “o sagrado princípio ético cardinal da Medicina”.

Gillon<sup>(41)</sup> referiu que há, sem dúvida, um princípio moral importante nessa afirmação, porém argumentou que não continha a simplicidade, o absoluto ou a prioridade que estas palavras sugeriam. A origem dessa frase parece desconhecida, contudo sabe-se que não é uma tradução literal do juramento de Hipócrates, que solicita dos médicos o “cumprimento daquilo que con-

sideram benéfico aos seus pacientes e evitar tudo o que for prejudicial e danoso”. Nenhuma referência sobre “primeiro ou acima de tudo”. Assim, a afirmação de que “evitar causar o dano” tenha prioridade na ética médica nem mesmo tem a autenticidade da tradição hipocrática, embora, mesmo se tivesse, como Gillon argumentou, seria incapaz de ser mantida, devido a sua complexidade. Talvez a sua maior importância esteja em ser um contrapeso para a obrigação primária do médico para beneficiar os seus pacientes. Este benefício deve ser avaliado no contexto dos riscos de dano, algumas vezes inevitáveis, que envolvem, muitas vezes, a tentativa médica de beneficiar os pacientes. Entretanto, este benefício deve ser avaliado à luz do princípio do respeito à autonomia.

Dessa maneira, o princípio da não-maleficência é um princípio crucial da ética médica, mesmo que usualmente necessário para consideração no contexto dos outros princípios coexistentes - da beneficência e do respeito à autonomia - e, ocasionalmente, no da justiça. O dever de não causar dano está envolvido na questão da eutanásia. É isto matar ou deixar morrer com dignidade<sup>(19)</sup>?

Pessoas com câncer são geralmente frágeis, vulneráveis e assustadas. Elas necessitam de um compromisso forte de que não sofrerão nenhum dano através dos cuidados que lhes serão proporcionados. Causar dor física ou psicológica desnecessária aos pacientes no momento de realizar exames ou procedimentos, ou história da moléstia atual ou exame físico é uma violação deste princípio. Revelar a verdade insensivelmente (agressão da verdade), qualquer denegrecimento do paciente, permitindo dor física ou psicoespiritual continuada que poderia ser aliviada, tratamento excessivo ou subtratamento são exemplos de violação deste princípio. Continuar tratamentos agressivos para prolongar a vida ou orientados para a cura que não convenientes às necessidades do paciente ou, ao contrário, desnecessários, e sedação não desejada ou prematura, suspensão não solicitada ou não informada de um tratamento são violações deste princípio<sup>(11, 32)</sup>.

### Princípio da justiça

Implica no conceito da imparcialidade, isto é, acesso do paciente a um nível adequado de tratamento da saúde e distribuição igual dos recursos disponíveis de tratamento<sup>(1)</sup>, baseado no princípio formal de justiça e igualdade atribuído a Aristóteles<sup>(42)</sup>.

Justiça reclama o direito das pessoas terem uma oportunidade de obter cuidados de saúde que elas necessitam equitativamente. Ao mesmo tempo, justiça coloca limite ético na liberdade do paciente para reclamar, preferivelmente renunciar, e se abster de recursos médicos<sup>(1)</sup>. Para o indivíduo, pode servir também para limitar a autonomia; aquilo que a pessoa deseja, escolhe ou acredita ter o direito pode não ser permitido no contexto de maior benefício. Isto pode ser lamentável, mas necessário para manter os valores particulares sobre os quais a sociedade está baseada.

Decisões e ações que podem parecer moralmente convincentes e apropriadas para uma pessoa em particular podem não ser permitidas por causa do risco maior que elas apresentam para outros membros da sociedade. Eutanásia pode ser uma das tais ações. Ao contrário, pacientes terminais ou seriamente doentes não devem ser privados de certas terapias se desejarem tentar e tiverem todo o conhecimento que acarretam.

Considerações de justiça e equidade entram nas decisões relacionadas ao uso de tratamento para prolongar a vida (especialmente em uma instituição ou seguro de vida) porque aqueles tratamentos podem ser extremamente custosos<sup>(17)</sup>. Proporcionar-lhes tais terapias podem resultar em falta de recursos (tais como leitos nas UTI), que devem, portanto, ser oferecidos a outros.

Justiça também exige que pacientes moribundos tenham igual acesso aos cuidados médicos que os outros<sup>(17)</sup>. Infelizmente, isto nem sempre tem sido observado, uma vez que os pacientes terminais podem ser vistos como de menor prioridade<sup>(43)</sup>.

### Princípios não incluídos nos princípios éticos cardinais

#### *Princípio do efeito duplo*

Este princípio não está incluído nos princípios éticos básicos, mas preferivelmente é um princípio metaético ou de procedimento

utilizado para ajudar a decidir se alguns efeitos maléficos podem ser aceitáveis em uma ação<sup>(11)</sup>. Tradicionalmente, de acordo com o ensinamento ético, o princípio do efeito duplo é aplicado quando “um caso particular de ação pode ter outros resultados além daquele almejado”. Por exemplo, em relação ao alívio da dor neoplásica, é permissível o uso de opiáceo para alcançar este objetivo, embora haja o risco de outro efeito não desejável, depressão respiratória e morte do paciente<sup>(44)</sup>. Esta questão foi dirigida ao Papa Pio XII, em 1957: “É moralmente permissível o uso de analgésicos narcóticos para diminuir a dor e a consciência mesmo quando há evidência clara de que seu uso possa causar a morte?” Papa Pio XII respondeu: “Se não há outros meios e se na determinada circunstância não haja impedimento para o cumprimento dos outros deveres, religioso e moral - sim.” Declarou também que “não é correto privar uma pessoa moribunda da sua consciência sem uma razão séria, justificável”<sup>(28, 41)</sup>.

Esse princípio é aplicado para diferenciar a intenção dos efeitos da terapia e os efeitos indesejáveis previstos. Nestes casos, as intenções e os motivos devem ser evidentes, e o médico deve pretender claramente resultados desejáveis, embora reconheça a possibilidade de outros resultados indesejáveis e inevitáveis. Os efeitos secundários indesejáveis não devem ser o “verdadeiro objetivo” da ação.

A aplicação clínica mais comum desse princípio surge em situações de sintomas intractáveis, como dor ou dispnéia, onde há uma necessidade essencial de agir usando opiáceos com objetivo moral de aliviar o paciente. O médico pode reconhecer o possível risco de um efeito secundário indesejável, a depressão respiratória, que pode encurtar a vida, mas que não é a intenção primária da ação. Este risco pode ser aceitável somente por causa da necessidade maior da ação, aliviar o sofrimento do paciente.

#### *Integridade dos profissionais da saúde*

Os profissionais da saúde têm obrigações éticas severas para com o paciente em virtude de sua posição e função profissional, mas também têm o direito de permanecer autênticos em suas próprias crenças religiosas e consciência moral<sup>(1)</sup>. Um sistema de decisão médica ética em relação ao uso de tratamento para prolongar a vida deve ser bas-

tante flexível para conciliar estas crenças sem comprometer os direitos legais dos pacientes e os maiores padrões de cuidados profissionais.

### **Fidelidade (confiança)**

É a obrigação de guardar as promessas e é a pedra angular das relações entre os profissionais da saúde e os pacientes. Implica na presença constante de “estar ao lado” e na realização da promessa, expressa ou subentendida<sup>(19)</sup>.

### **Veracidade**

É a obrigação de ser sincero, honesto e não enganar a pessoa. Este princípio é de importância fundamental: por exemplo quando contar ou não a verdade a um paciente sobre o seu diagnóstico e prognóstico<sup>(45-47)</sup>. A questão “revelar ou não a verdade” continua sendo bastante discutida não somente entre os médicos, mas também pelos filósofos e líderes da ética médica. Em seu artigo “On telling the Truth”, Vicencio<sup>(48)</sup> referiu que, para Kant, decidir se um ato particular é moralmente defensível, deve-se perguntar. “Este ato pode ser aplicado universalmente?” Ele considerou que “revelar a verdade é respeitar e suprir a humanidade com dignidade e habilidade moral”. Portanto, o desejo de cada ser humano é respeitado, e isto torna-se a base da lei universal. Segundo este princípio, “todo paternalismo em manipular o comportamento humano, mentindo-lhe, está excluído”.

Numa perspectiva kantiana, “o médico é obrigado, em toda circunstância, a contar a verdade, considerando o paciente como “um fim em si mesmo” e permitindo-lhe, desta maneira, assumir, tanto quanto lhe for possível, a responsabilidade sobre sua própria vida”. Os pacientes completamente incapacitados de realizar esta decisão por perda de suas faculdades racionais são as exceções que ele apresenta.

Segundo o rabi Jakobovits<sup>(48)</sup>, a vida do paciente, para o povo judeu, como é de “valor absoluto, intrínseco e infinito”, deve ser preservada, qualquer que seja o ponto de vista do paciente. Desta maneira, não há “remorso” em não revelar a verdade ao paciente ou mesmo enganá-lo. Se for necessário, o mé-

dico é obrigado a mentir para preservar a existência humana física.

Do ponto de vista de Soane<sup>(48)</sup>, um católico romano, em concordância com S. João Damasceno, “o homem foi criado segundo a imagem de Deus, e por isso ele é inteligente, livre para julgar o dono de si mesmo. Assim, ambas as visões do médico e do paciente são pertinentes no processo de decisão médica ética, e deve ser permitido ao paciente, tanto quanto possível, exercer sua liberdade de decidir sobre o curso de seu tratamento, inclusive junto com o seu médico”.

No atendimento ao paciente terminal, prudência é fundamental para comunicar uma informação. Contar a verdade em relação a um diagnóstico fatal pode ser considerado como um dilema ético<sup>(10)</sup>.

Embora a ciência seja amplamente transcultural, as sociedades humanas ainda não desenvolveram uma ética transcultural correspondente. Assim sendo, sensibilidade às características e valores culturais é um requisito essencial nos trabalhos de colaboração internacional com respeito aos fundamentos da ética na ciência, Medicina e programa de saúde. Em geral, a verdade do paciente pode não corresponder com a do médico, e as opiniões de ambos podem ser bastante distintas, decorrentes de culturas diferentes. Porém, ultrapassando a diferença cultural, é indispensável a capacidade do médico em ouvir o paciente com sensibilidade, a fim de compreender a sua verdade, honrá-la e saber como revelar o seu estado real.

Diante do exposto, deve-se ou não contar a verdade sobre o diagnóstico e a provável evolução da doença? Naturalmente, muitos de nós relutamos em infligir dores desnecessárias ou evitáveis a uma pessoa doente. É também verdade, entretanto, que nós frequentemente relutamos igualmente em infligir desconforto a nós mesmos. O requisito é que devemos assegurar que cada paciente receba respostas mais completas, honestas e satisfatórias a todas as perguntas. Nós devemos contar a cada um tanto quanto deseja saber.

Segundo Skelton<sup>(22)</sup>, ainda que nem todos queiram saber os detalhes sobre suas doen-

ças e evoluções, ao mesmo tempo desejam. Normalmente, as questões não verbalizadas necessitam de respostas mais urgentes, e estas podem ser reconhecidas somente através da paciência, confiança e empatia autêntica. O melhor que podemos oferecer é uma demonstração clara da nossa boa vontade de permanecer com o paciente até o fim, não se retirando e não reagindo com julgamento.

Cuidados paliativos estão baseados nos seguintes princípios éticos e filosóficos<sup>(31, 49-51)</sup>.

1. Pessoas moribundas são indivíduos com valores próprios a serem respeitados.
2. Controle e autonomia do paciente devem ser respeitados.
3. A relação entre profissionais da saúde/paciente deve ser estruturada na integridade e verdade, combinada com sensibilidade e compaixão.
4. Aos pacientes que estão morrendo, deve ser permitido viver seus últimos dias de uma maneira consistente com suas crenças, personalidades e valores.
5. O objetivo do cuidado paliativo não é nem acelerar nem adiar o processo da morte.

### **Modelos de processos de decisão médica ética**

Os processos de decisão médica ética têm como alicerce os quatro princípios básicos: autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça. Nenhum deles é absoluto, isto é, tem poder de determinar isoladamente a melhor opção terapêutica em determinada situação, pois eles devem ser moderados entre si.

Apesar da tradição histórica do paternalismo médico (“eu sei o que é melhor para você”) ter dominado nas décadas passadas, atualmente, a autonomia do paciente é a pedra fundamental na prática médica de decisão terapêutica em casos de pacientes terminais. Houve uma mudança na Medicina do paternalismo médico tradicional para respeito à autonomia do paciente, isto é, do

controle do médico na decisão médica para maior participação do paciente e sua auto-determinação na escolha do plano terapêutico medicamente conveniente.

Embora muito importante, “autonomia” não é o único princípio a ser considerado no processo de decisão médica. Esta teoria tem uma série de limitações como princípio fundamental da ética biomédica: primeiramente porque não leva em conta o contexto ou as relações, ou o fato de que poucas pessoas decidem e também poucas decisões seriam autônomas se fossem mantidos tais padrões exigentes. Logo, se uma paciente de carcinoma de mama em fase terminal solicitasse poliquimioterapia em altas doses com transplante de medula óssea, mesmo que sua função cognitiva fosse normal, sua autonomia seria limitada pela beneficência (bem-estar, realizar o bem e prevenir danos futuros), pela não-maleficência (não causar danos sem benefício aparente) e justiça (tratamento custoso e desnecessário, sem benefício aparente). Entretanto, este princípio é muito convincente porque está baseado na opinião moral, prática cultural e precedente legal<sup>(11)</sup> e é, sem dúvida, o princípio mais dominante na Medicina Ocidental hoje<sup>(10)</sup>.

Apresentaremos a seguir alguns modelos de “processos de decisão médica ética”.

O primeiro, Modelo de Bergman (Figura 1)<sup>(24)</sup>, data de 1973 e segue o seguinte processo: apresentação da situação reunindo todos os fatos para o esclarecimento da situação. Nesta fase, discute-se a filosofia e o conhecimento da situação para a escolha das alternativas, partindo, em seguida, para as ações e avaliações posteriores.

O segundo, “Generic Model for Ethical Decision Making” (Figura 2)<sup>(19)</sup>, foi sugerido pela “Nursing Alberta Association of Registered Nurses”, em junho de 1987. Segue mais ou menos a mesma seqüência de fatos: colher as informações relevantes para identificar e esclarecer o dilema ético, identificando as opções ou possíveis procedimentos de ação, a fim de relacionar a melhor alternativa e partir para a realização do tratamento e a sua posterior avaliação.



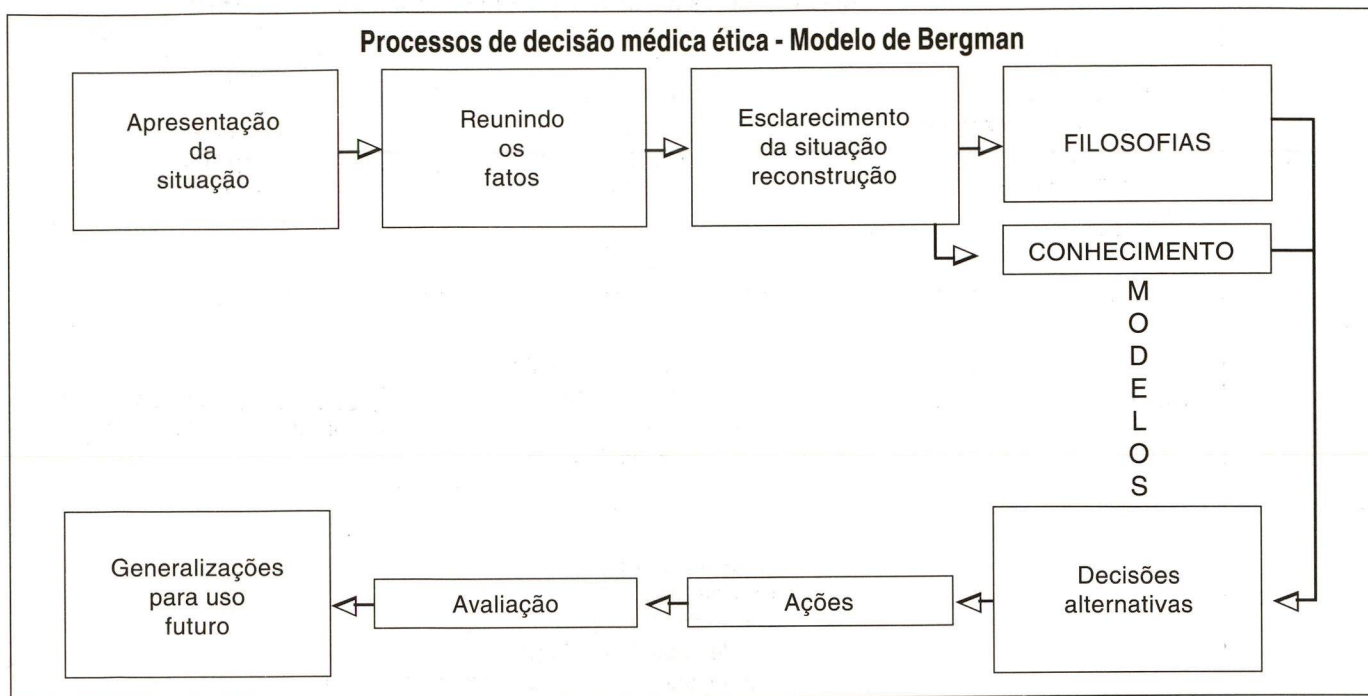


Figura 1 - Modelo de processo de decisão ética médica sugerido por Bergman em 1973.

Bergman R. *Ethics concepts and practice. International Nursing Review* 1973; 20[5]: 140

O terceiro modelo já é mais recente, de 1991 (Figuras 3A e 3B)<sup>(11)</sup>. Apesar de mais recente, em sua base as fases são semelhantes. Está baseado na experiência do paciente em relação à doença, ou seja, nos sintomas e nos sofrimentos que ela causa; a doença em si mesma; e no paciente como pessoa, com seus desejos, objetivos, planos e esperanças. Em seguida, são estabelecidos os objetivos de cuidados gerais e específicos pela equipe de saúde junto com o paciente e familiares, baseados nos princípios morais envolvidos. São considerados os vários tratamentos disponíveis, incluindo a avaliação dos seus benefícios e fardos, assim como os desejos do paciente. A Figura 3B identifica os dois caminhos dos objetivos gerais: prolongar a vida ou não. Em ambos, o tratamento de suporte deve ser sempre total, completo, porém certas terapias devem ou não ser iniciadas conforme o consentimento informado do paciente e/ou seus familiares.

O quarto modelo (Figura 4)<sup>(25)</sup> por nós apresentado é “Communication Framework for Ethical Decision Making”, copiado do livro “Health Care Ethics” de Arthur H. Parsons e Patrícia H. Parsons, de 1992, Toronto, Ontario.

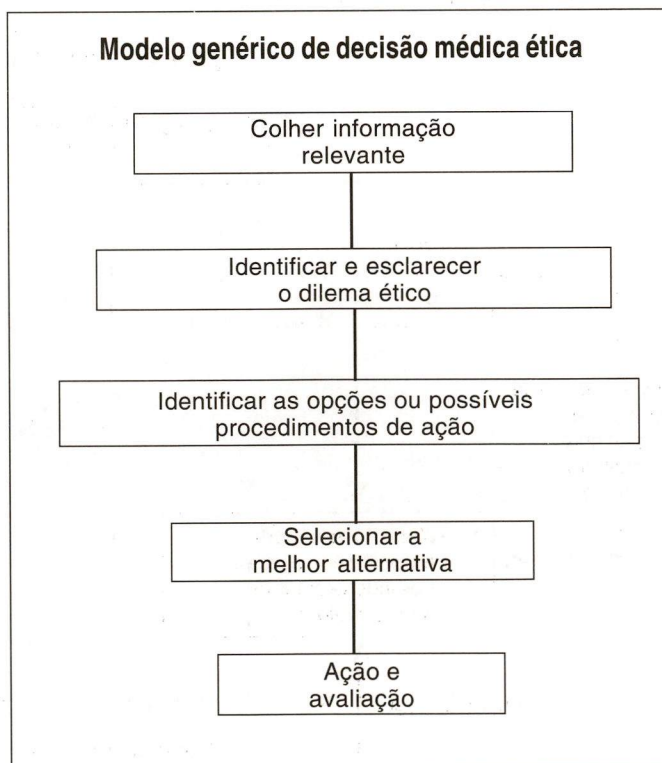


Figura 2 - Este modelo genérico foi desenvolvido pela “Alberta Association of Registered Nurses”, em junho de 1987, como guia de orientação para a realização de decisão médica baseado nos princípios éticos, direitos legais e interesses de enfermeiros e seus pacientes.

*Guidelines for Bioethical Decision-Making in Nursing Alberta Association of Registered Nurses, June, 1987.*

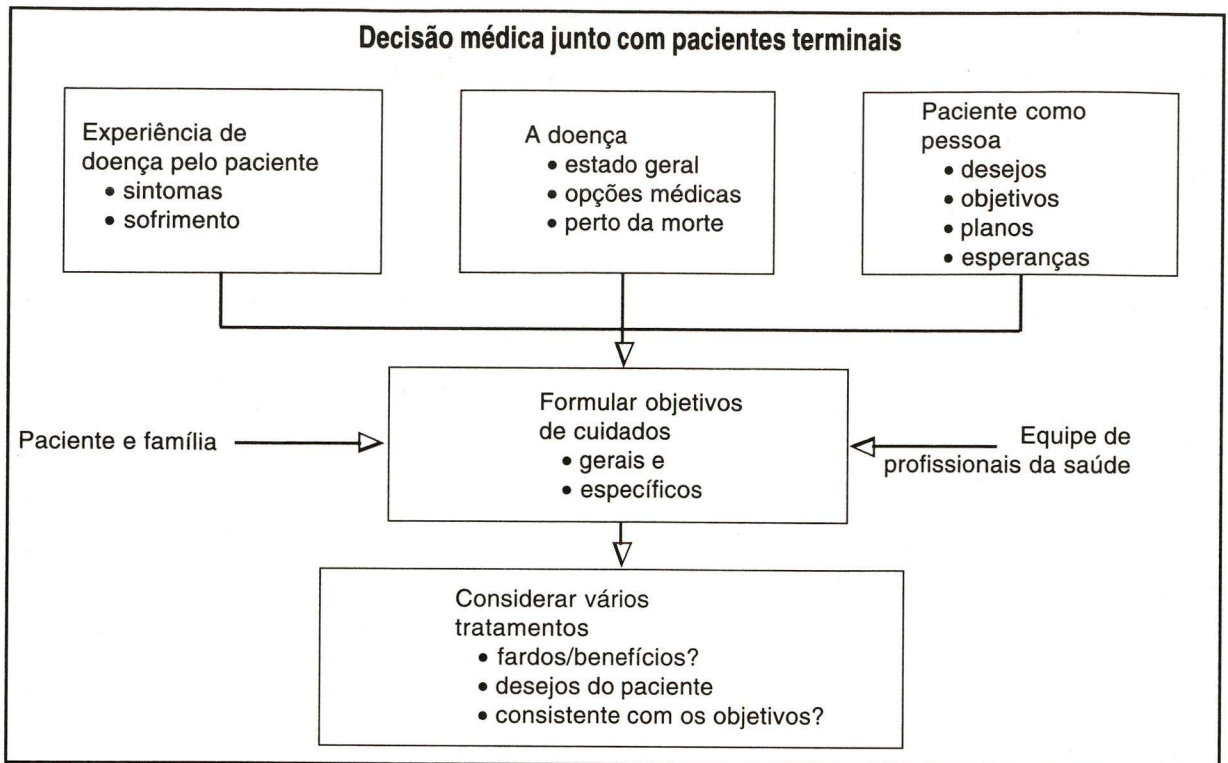


Figura 3A - Este modelo de decisão médica foi sugerido por Latimer, em 1991. Em sua essência, a seqüência é a mesma dos modelos anteriores.

Latimer EJ. *Ethical decision-making in the care of dying and its applications to clinical practice. J Pain Symptom Manage* 1991; 6[5]: 329-336.

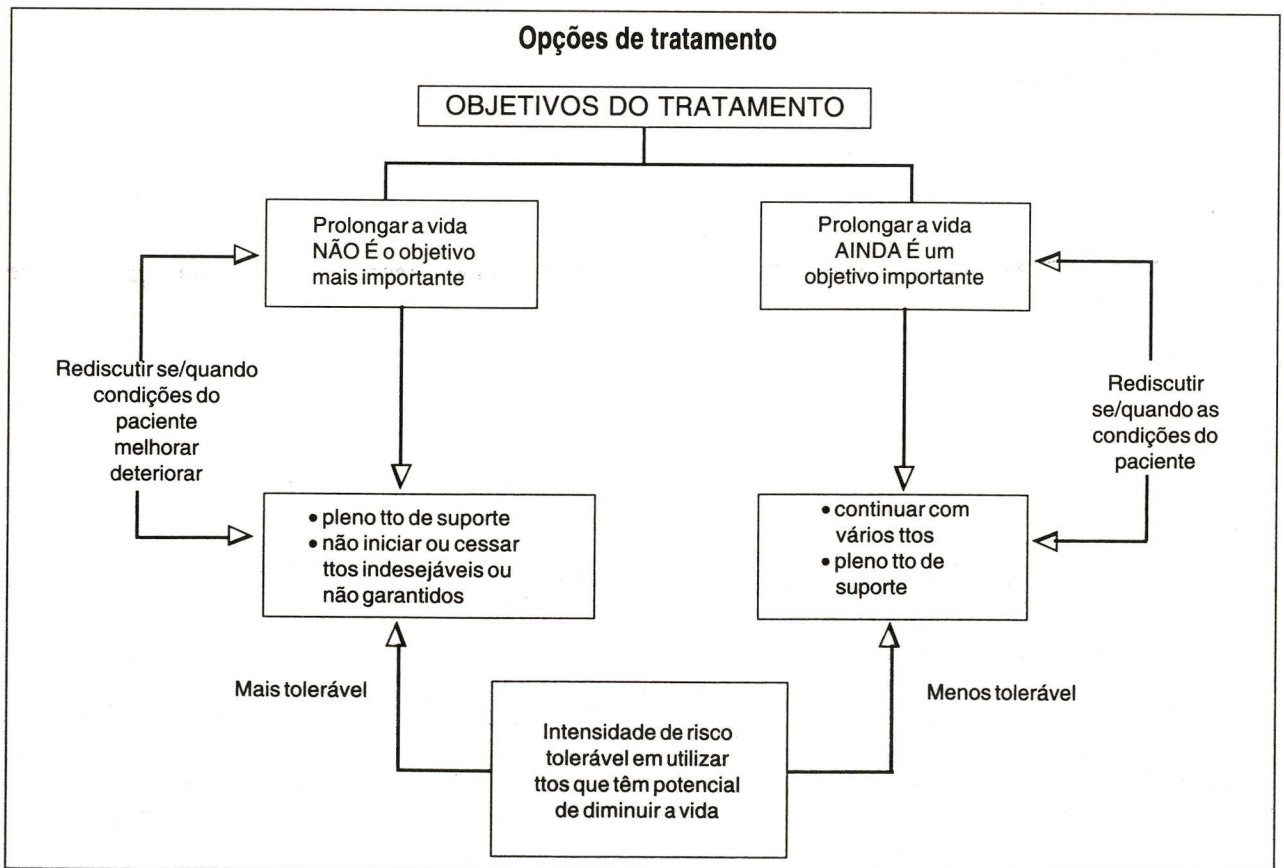


Figura 3B - Esta figura mostra a segunda parte do processo de decisão médica sugerido por Latimer, para a escolha dos tratamentos conforme a situação do paciente.

Latimer EJ. *Ethical decision-making in the care of dying and its applications to clinical practice. J Pain Symptom Manage.* 1991; 6[5]: 329-336.

## Discussão de casos clínicos

**Caso 1:** Homem, 64 anos, portador de colangiocarcinoma com metástases intra-abdominais extensivas, foi admitido na Unidade de Cuidados Paliativos (UCP) do Edmonton General Hospital (EGH) com dor na região do tórax e abdômen, náusea e vômito, que impediam-no de se alimentar. Encontrava-se caquético, icterico e sonolento. Havia sido submetido à colecistectomia com hepatojejunostomia seguida de radioterapia. Desenvolveu, posteriormente, colangite ascendente, necessitando de drenagem percutânea com inserção de tubo. Durante sua internação, recebeu hidratação subcutânea (sc), morfina (sc), haloperidol (sc) e dexametasona (vo), obtendo controle da dor, náusea e vômito. Em relação à colangite ascendente de repetição, foi discutido com o paciente e sua esposa que antibioticoterapia não curaria nem prolongaria a vida, eventualmente poderia melhorar os seus sintomas decorrentes da infecção. A esposa decidiu por realizar o tratamento. Foram então utilizados vários antibióticos por via intravenosa, inclusive os de última geração, uma vez que a primeira hemocultura acusou presença de *Enterobacter aerogenes* a segunda, *Pseudomonas aerogenes*. O paciente apresentou alguma evidência de melhora clínica, contudo continuou piorando progressivamente, sendo decidido, com a esposa, suspender tanto o opiáceo quanto o antibiótico. O paciente faleceu tranquilamente, sem sinais de desconforto, 33 dias após sua admissão, na presença da família.

**Caso 2:** Mulher, 72 anos, portadora de carcinoma de mama com metástases na bacia, foi admitida na UCP, no EGH, com sangramento nasal e dor na região da bacia. Estava em uso de opiáceo e anticoagulante oral com finalidade preventiva por ter apresentado episódios recorrentes de embolia pulmonar. Encontrava-se alerta, bem orientada, com palidez cutânea acentuada, edema de MMII acentuado e extenso, sinais de mastectomia à esquerda, estertores crepitantes nas bases. Durante a internação, recebeu transfusão sangüínea, antibioticoterapia agressiva por celulite em MMII de difícil controle e infecção urinária de repetição. Evoluiu com fratura patológica pela

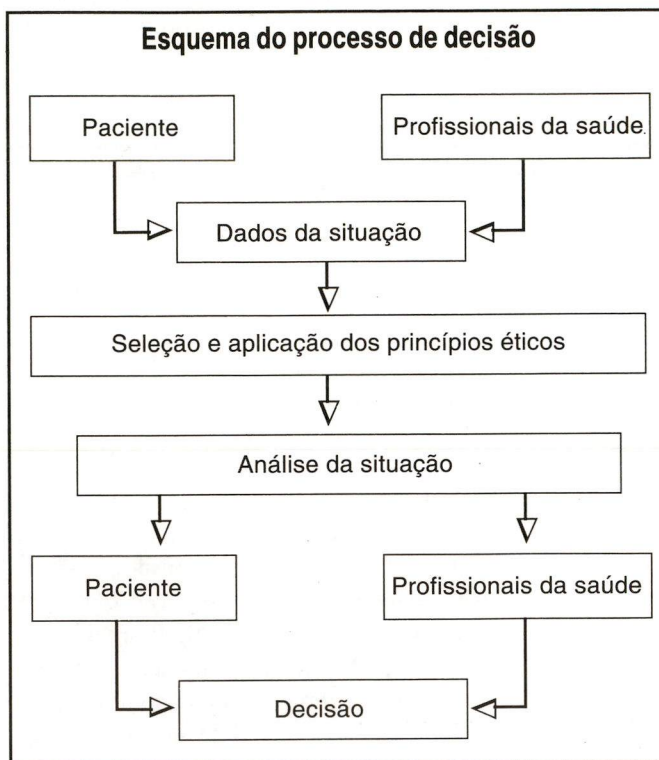


Figura 4 - Este modelo é do livro "Health Care Ethics" de Arthur M. Parsons e Patrícia Parsons.

lesão osteolítica no ramo superior direito do púbis com extensão à região acetabular, permanecendo acamada, desde então, em colchão d'água. Fazia uso constante de salbutamol e oxigenoterapia pela dispnéia secundária às embolias de repetição com atelectasia em bases pulmonares e agravada pela acentuada escoliose dorsal e a sua posição no leito. Após 15 meses, estava recebendo 4 mg de hidromorfina (sc) para dor e dispnéia, acrescida de mais 4 mg se necessário para controlar a dispnéia. Permaneceu alerta, bem orientada durante a internação. Lentamente começou a expressar o desejo de suspender anticoagulante que havia reiniciado após o controle do sangramento nasal, com a finalidade de evitar novas embolias pulmonares, não iniciar antibioticoterapia se desenvolvesse novas infecções urinárias ou celulites, e recusou transfusão quando apresentou anemia. Progressivamente, tornou-se menos responsiva com longos períodos de sonolência, principalmente nos últimos quatro e cinco dias antes de morrer, falecendo tranquilamente, com a família presente.

**Caso 3:** Homem, 84 anos, portador de carcinoma de células de transição de bexiga

com recidiva local e invasão da uretra prostática e metástases em púbis e ísquio, foi admitido na UCP, EGH, com dor em queimação e edema na perna esquerda, confusão mental, diarreia, náusea intermitente e anorexia. Encontrava-se desidratado, com alteração da função cognitiva, dor neuropática em MIE. Durante a internação, recebeu hidratação (sc), antieméticos (dexametasona, metoclopramida) e vários tipos de opiáceos até obter o controle da dor com metadona oral/retal em doses reduzidas. Apresentou piora da função cognitiva, que se agravou pela pouca ingestão hídrica do paciente, porém os familiares solicitaram a não hidratação parenteral (sc, iv) caso o paciente evoluísse para grau avançado de desidratação. Foi rediscutido com familiares quando o paciente apresentou sinais clínicos acentuados de desidratação e os familiares continuaram com a mesma decisão. O nível de comunicação deteriorou-se significativamente, porém o paciente parecia estar confortável, falecendo em quatro meses.

### Comentários

O paciente do primeiro caso, ao ser admitido na UCP, encontrava-se caquético, icterico, sonolento, mas com função cognitiva normal, com náusea e vômito, dor na região torácica e no abdômen. Durante sua permanência na enfermaria, desenvolveu colangite ascendente recorrente (já havia apresentado quadros repetidos de infecção). Desde o início, houve um diálogo aberto e honesto com o paciente e sua esposa sobre o estado de saúde dele, as terapias disponíveis para alívio dos sintomas, mas sem o objetivo de cura ou de prolongar a vida, permitindo-lhes participar na decisão da conduta. Assim, quando ambos solicitaram antibioticoterapia para alívio de seus sintomas secundários à infecção, ela foi realizada.

Muitas vezes, os profissionais entram em conflito com relação ao uso de antibióticos de alto custo em pacientes terminais, moribundos, sem perspectiva de cura. Porém, segundo a OMS - “o controle da dor e outros sintomas e dos problemas psicológico, social e espiritual é primordial e de suma importância. O objetivo de cuidados paliativos é alcançar a melhor qualidade de vida possível aos pacientes e seus familiares”. Este

caso difere dos demais que solicitaram “suspensão ou não realização de terapia”, e neste foi “pedido” antibioticoterapia para controle de sintomas. Em quaisquer destas situações, apesar da autonomia ser prevalente, convincente e dominante, deve ser sempre contrabalançada pelos demais princípios. Se tivesse sido solicitado “transplante de fígado”, por exemplo, o limite da “autonomia do paciente” seria “não-maleficência” (não causar dano sem benefício aparente), “beneficência” (não há evidência de benefício algum em realizar transplante de fígado em paciente com colangiocarcinoma em fase terminal) e “justiça” (o alto custo deste tratamento em perspectivas de alcançar resultado positivo).

Durante sua longa permanência na UCP, a paciente do segundo caso e sua família mantiveram um diálogo aberto e sincero com a equipe de saúde, e o desejo da paciente, enquanto estava lúcida, de suspender o anticoagulante (cuja finalidade era prevenir novas embolias) e não iniciar outros tratamentos, caso viesse a necessitar, ficou bem esclarecido, tanto para a família quanto para a equipe de saúde. Nosso conceito de “beneficência” (prevenção de embolia) foi secundário ao de “respeito à autonomia da paciente”, que decidiu não receber tratamento (anticoagulante com finalidade preventiva). É legal e eticamente claro que uma recusa de tratamento por uma paciente competente deve ser honrada. Este princípio (autonomia), porém, deve ser por outro lado moderado por outros. Por exemplo, se o desejo da paciente fosse inútil ou desnecessário: heparina (IV), transplante de medula óssea, angiografia -, o “limite da autonomia da paciente” seria “não-maleficência” (não causar dano potencial, sem benefício aparente) e a “justiça” (custo elevado de alguns tratamentos sem necessidade para o caso).

No último caso, desde o início de sua admissão, as filhas e a esposa do paciente assumiram a responsabilidade porque o mesmo apresentava a função cognitiva alterada. Por isso, a comunicação aberta e sincera foi mantida com a família, sendo revelada a verdade sobre o estado do paciente, os possíveis cuidados paliativos disponíveis e os efeitos colaterais. Foi solicitada pela famí-

lia a não iniciação de hidratação parenteral (IV, SC) caso o paciente viesse a desenvolver desidratação.

A experiência de sede pelo paciente moribundo é um aspecto importante da qualidade de vida, porém pouco se sabe a respeito. A nossa experiência na UCP do EGH tem mostrado melhora do quadro de alteração da função cognitiva com hidratação subcutânea em pacientes desidratados. A autonomia do paciente em relação a não realização de um tratamento deve prevalecer mesmo quando esta decisão não é a mesma da equipe de saúde. Para citação, nos casos de transfusão sanguínea em pacientes "Testemunhas de Jeová", que se recusam terminantemente a receber transfusão sanguínea, a autonomia do paciente deve ser respeitada. Nestas situações sempre prevalece o princípio da autonomia sobre os demais, porque não se pode forçar o paciente a receber uma terapia que não deseja, mesmo que medicamente haja indicação e lhe seja benéfica.

### Conclusão

Os profissionais da saúde, diante da mudança de comportamento dos pacientes e de seus familiares em relação à participação na escolha terapêutica, necessitam conhecer os princípios éticos envolvidos nos processos de decisão médica, a fim de poderem enfrentar esta situação com segurança e confiança no seu procedimento como profissional. Este processo de "decisão médica" torna-se menos complexo a partir do momento que conhecemos os princípios éticos, morais e teológicos envolvidos em determinada circunstância.

### Referências Bibliográficas

1. Guidelines on the termination of life-sustaining treatment and the care of the dying. Um relatório realizado por The Hastings Center. Briarcliff Manor, New York, 1987.
2. Roy, D.J. - Ethical issues in the treatment of cancer patients. *J Pall Care*, 5(2): 56-61, 1989.
3. Casswell, D.G - Rejecting criminal liability for life-shortening palliative care. *J Pall Care*, 6(2): 15-23, 1990.
4. Davidson, B.; Laan, R.V.; Davis, A. et al. - Ethical reasoning associates with the feeding of terminally ill elderly cancer patients. *Cancer Nursing*, 13(5): 286-292, 1990.
5. Eisendrath, S.J.; Jonsen, A.R. - The living will. Help or hindrance? *JAMA*, 249(15): 2054-2058, 1983.
6. Kelner, M.J.; Bourgeault, I.L. - Patient control over dying: responses of health care professionals. *Soc Sci Med*, 36(6): 757-765, 1993.
7. Fraser, R. - Advance treatment directives clearly communicating patients' choices. *Bioethics Bulletin*, 3(2): 1-2, 1991.
8. Mount, B.M.; Hamilton, P. - When palliative care fails to control suffering. *J Pall Care*, 10(2): 24-26, 1994.
9. Waithe, M.E.; Ozar, D.T. - The ethics of teaching ethics. *Hastings Center Report*, 20(4): 17-21, 1990.
10. Kryspin, J.; Phyllips, H. - Beyond Beneficence: an ethical perspective on terminal care. *Humane Medicine*, 3(2): 82-92, 1987.
11. Latimer, E.J. - Ethical decision-making in the care of the dying and its applications to clinical practice. *J Pain Symptom Manage*, 6(5): 329-336, 1991.
12. Byock, I.R. - Consciously walking the fine line: thoughts on a hospice response to assisted suicide and euthanasia. *J Pall Care*, 9(3): 25-28, 1993.
13. Dickens, B.M. - When terminally ill patients request death: assisted suicide before Canadian Courts. *J Pall Care*, 10(2): 52-56, 1994.
14. Foley, K.M. - The relationship of pain and symptom management to the patient requests for physician-assisted suicide. *J Pain Symptom Manage*, 6(5): 289-297, 1991.
15. Fried, T.R.; Stein, M.D.; O'Sullivan, P.S.; Brock, D.W.; Novack, D.H. - Limits of patient autonomy. Physician attitudes and practices regarding life-sustaining

- treatments and euthanasia. *Arch Intern Med*, 153: 722-728, 1993.
16. Miller, F.G.; Quill, T.E.; Brody, H.; Fletcher, J.C.; Gostin, L.O.; Meier, D.E. - Regulating physician-assisted death. *N Engl J Med*, 331(2): 119-123, 1994.
  17. Bole III, T.J. The rhetoric of rights and justice in health care. In: Bole, T.J. & Bondenson, W.B. (eds.): *Rights to Health Care*. Dordrecht, Boston, Kluwer Academic, 1991, pp. 1-19.
  18. Gillon, R. - Rights. *Br Med J*, 290: 1890-1891, 1985.
  19. Guidelines for bioethical decision making in nursing. Publicado pela Alberta Association of Registered Nurses (AARN), Edmonton, Alberta, Canadá, 1987.
  20. Luce, J.M. - Ethical principles in critical care. *JAMA*, 263(5): 696-700, 1990.
  21. Raffin, T.A. - Withholding and withdrawing life support. *Hospital Practice*, 26(3): 133-155, 1991.
  22. Skelton, D. - Health Care. The hospice movement: a human approach to palliative care. *Can Med Assoc J*, 126: 556-558, 1982.
  23. Wilson, D. - New insights into the old controversy over long-term tube feeding. *The Bioethics Bulletin*, 5(2): 1-3, 1993.
  24. Bergan, R. - Ethics concepts and practice. *International Nursing Review*, 20(5): 140, 1973.
  25. Parsons, P.H. - Approaches to decision making in ethics. In: Parsons, A.H. & Parsons, P.H. (eds.): *Health Care Ethics*. Toronto, Ontario & Middletown, Ohio, Wall & Emerson, Inc, 1992, pp. 11-16.
  26. Lynöe, N. - Ethical and professional aspects of the practice of alternative medicine. *Scand J Soc Med*, 20(4): 217-225, 1992.
  27. Gillon, R. Paternalism and medical ethics. *Br Med J*, 290: 1971-1972, 1985.
  28. Burrows, J.H.; Coloney, M.; Fisher, M.; Reilly, L.T.; O'Shaughnessy, A. - Pain management. Theological and ethical principles governing the use of pain relief for dying patients. *Health Progress*, 74(1): 30-39, 1993.
  29. Rodney, P. - A nursing perspective of life-prolonging treatment. *J Pall Care*, 10(2): 40-44, 1994.
  30. Dossetor, J.B. - Withdrawal of treatment: is it ever justifiable? *Humane Medicine*, 7(3): 217-221, 1991.
  31. Eys, J.V. - The ethics of palliative care. *J Pall Care*, 7(3): 27-32, 1991.
  32. Latimer, E. - Ethical challenges in cancer care. *J Pall Care*, 8(1): 65-70, 1992.
  33. Steinberg, M.I. - The California natural death act - a failure to provide for adequate patient safeguards and individual autonomy. *Connecticut Law Review*, 9(2): 203-226, 1977.
  34. Gillon, R. - Autonomy and the principle of respect for autonomy. *Br Med J*, 290: 1806-1808, 1985.
  35. Dossetor, J.B. - The faces of autonomy. Editor's forum. *The Bioethics Bulletin*, 5(2): 7, 1993.
  36. Ott, B.B.; Niewiadomy, R.M. - Support of patient autonomy in the do not resuscitate decision. *Heart Lung*, 20(1): 66-74, 1991.
  37. Steinbrook, R.; Lo, B. - Decision making for incompetent patients bytt designated proxy. California's New Law. *N Engl J Med*, 310(24): 1598-1601, 1984.
  38. Suber, D.G.; Tabor, W.J. - Withholding of life-sustaining treatment from the terminally ill incompetent patient: who decides? *JAMA*, 248(18): 2250-2251, 1982.
  39. Wanzer, S.H.; Adelstein, J.; Cranford, R.E. et al. - The physician's responsibility toward hopelessly ill patients. *N Engl J Med*, 310(15): 955-959, 1984.
  40. Gillon, R. - Beneficence: doing good for others. *Br Med J*, 291: 44-45, 1985.
  41. Gillon, R. - "Primum non nocere" and the principle of non-maleficence. *Br Med J*, 291: 130-131, 1985.

42. Gillon, R. - Justice and medical ethics. *Br Med J*, 291: 201-202, 1985.
43. Bayer, R.; Callahan, D.; Fletcher, J. et al. - The care of the terminally ill: mortality and economics. *N Engl J Med*, 309(24): 1490-1494, 1983.
44. Hammes, B.J.; Cain, J.M. - The ethics of pain management for cancer patients: case studies and analysis. *J Pain Symptom Manage*, 9(3): 166-170, 1994.
45. Care of the dying: a catholic perspective. Part III: clinical context - good palliative care eases the dying process. Publicado pela Catholic Health Association. *Health Progress*, 74(4): 22-31, 1993.
46. Giesen, D.; Hayes, J. - The patient's right to know. A comparative view. *Anglo-American Law Review*, 21(2): 101-122, 1992.
47. Meyers, C. - The impact of physician denial upon patient autonomy and well-being. *J Med Ethics*, 18: 135-137, 1992.
48. Vila-Vicencio, C. - On telling the truth. Medical paternalism, patient autonomy and counsellor mediation. *S A Journal Continuing Continuing Medical Education*, 5: 51-57, 1987.
49. Bates, T.; Connor, C.; Connor, S. et al. - A statement of assumptions and principles concerning psychological care of dying persons and their families. *J Pall Care*, 9(3): 29-32, 1993.
50. Latimer, E.J.; Dawson, H.R. - Palliative care: principles and practice. *Can Med Assoc J*, 148(6): 993-994, 1983.
51. Roy, D.J. - Those days are long gone now. *J Pall Care*, 10(2): 4-6, 1994.

# Hemangiopericitoma de mama - Relato de caso

## *Breast hemangiopericytoma - Case report*

Cláudio Galeano Zettler<sup>1</sup>, Claudia Laura Barberio<sup>2</sup>, Míriam Dambros<sup>2</sup>, Silvia Regina Dartora<sup>2</sup>, Ricardo A. Ramos<sup>2</sup>, Fernando F. Santos Lima<sup>2</sup>, Adriana C. Arent<sup>2</sup>, Rogério Grossman<sup>3</sup>

### Resumo

Hemangiopericitoma da mama é um tumor de baixa incidência. Embora benigno na maioria das vezes, pode adotar um comportamento agressivo e levar ao surgimento de metástases.

Os autores relatam um caso de hemangiopericitoma da mama com seguimento de um ano.

Unitermos: hemangiopericitoma; mama; feminina

### Abstract

*Breast hemangiopericytoma is a tumor with low incidence. However, benign in the majority of the cases, it can adopt an aggressive behaviour with metastases. The authors report a case of breast hemangiopericytoma with 1 year of follow-up.*

*Key words: hemangiopericytoma; breast; female*

### Introdução

Hemangiopericitoma é um raro tumor vascular, usualmente benigno, primeiramente descrito por Stout e Murray em 1942<sup>(1)</sup>. Tem sido descrito em vários sítios, incluindo retroperitônio, pelvis, meninges, útero, cavidade oral<sup>(2,3)</sup>, sendo a mama uma rara localização. Até o momento 16 casos foram documentados<sup>(4)</sup> e em três casos o tumor era secundário a outro sítio.

As metástases ocorrem por via hemática e linfática e os locais mais frequentemente atingidos são os pulmões e ossos<sup>(3)</sup>.

Acomete praticamente todas as faixas etárias, apresentando distribuição similar

entre os sexos masculino e feminino<sup>(5)</sup>.

Os autores descrevem um caso de hemangiopericitoma da mama feminina. Fazem ainda considerações sobre características histológicas, diagnósticos e terapêuticas.

### Relato de caso

Paciente feminina, 43 anos, procurou o Ambulatório de Ginecologia da ISCMPA por apresentar lesão sangrante em mama esquerda, há três semanas. Ao exame verificou-se lesão papulosa, sangrante, bordos endurecidos, indolor, com aproximadamente 2 cm de diâmetro, aderida aos planos profundos, localizada no quadrante súpero-externo da mama esquerda. A mama direita não evi-

*Trabalho realizado no Instituto de Pesquisas Cito-oncológicas da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre FFFCMPA -*

*Professor adjunto do Departamento de Patologia da FFFCMPA1, Doutorandos da FFFCMPA e bolsistas da FAPERGS2, Médico Ginecologista da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA)3.*

*Endereço para correspondência: Rua Sarmento Leite, 245 - Porto Alegre - RS - 90050-140.*



denciou alterações. Os linfonodos axilares eram impalpáveis bilateralmente.

Realizou-se biópsia da lesão que revelou hemangiopericitoma maligno. Rastreou-se a presença de metástases precoces através de exames complementares (Raio-X de tórax, cintilografia óssea, ecografia abdominal), nada encontrando-se.

A paciente foi submetida a mastectomia esquerda. O material enviado para exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de hemangiopericitoma maligno da mama.

O segmento do caso até um ano após a cirurgia não evidenciou recidiva tumoral.

### Discussão

O hemangiopericitoma é, na maioria dos casos, um tumor benigno, porém os critérios de malignidade e benignidade não são bem estabelecidos<sup>(5-7)</sup>.

Ocorre mais frequentemente na faixa etária dos 20 aos 69 anos, com um pico na quinta década de vida<sup>(5, 8)</sup>. Não existem dados claros na literatura em relação a frequência deste tumor na mama, embora tal ocorrência seja considerada uma situação incomum. Não há predominância do acometimento em sexo ou raça específica<sup>(5, 9, 10)</sup>.

A manifestação clínica mais comum é a presença de uma massa localizada e indolor. Pode estar associada ou não a telangectasias supra adjacentes, as quais determinam um caráter pulsátil, hiperemia e calor local<sup>(5, 8)</sup>.

No caso relatado, a paciente apresentou lesão sangrante, indolor, não havendo o caráter pulsátil do tumor.

O estudo radiológico é inespecífico no diagnóstico desta patologia<sup>(5)</sup>. A angiografia sugere o diagnóstico do hemangiopericitoma, mostrando um padrão de neovascularização típica, com pedículo arterial e densa ramificação radial de vasos secundários<sup>(11)</sup>. A ressonância magnética nuclear também sugere esta neoplasia ao evidenciar um tumor vascular bem delimitado, além de ajudar na delimitação dos planos da extensão

tumoral, facilitando assim o planejamento pré-operatório<sup>(8)</sup>.

Neste estudo, o tumor foi diagnosticado por biópsia, não sendo realizado estudo radiológico devido a forte suspeita clínica de malignidade, já que tratava-se de tumor sangrante, indolor, em paciente com faixa etária de risco.

Macroscopicamente, evidencia-se em geral uma massa tumoral homogênea, envolvida por uma cápsula e circundada por denso plexo venoso. Pode conter áreas hemorrágicas, necróticas ou císticas<sup>(5, 8, 12)</sup>. O tamanho tumoral pode variar de 2 a 30 cm<sup>(5, 12)</sup>.

Histologicamente contém grupos celulares casuais ao redor de canais vasculares de paredes finas<sup>(7, 8, 12)</sup>. O método de estudo citológico é dado pela punção biópsia com agulha fina<sup>(5, 7)</sup>. O esfregaço evidencia, em graus variáveis, células com anisocariose, núcleos contendo nucléolos anormalmente grandes, número aumentado de mitoses e baixa coesão celular. Entretanto tais características podem apenas sugerir uma lesão limítrofe. Contudo novas técnicas de imunohistoquímica têm sido estudadas, a fim de se estabelecer critérios citológicos de malignidade mais precisos para esta neoplasia<sup>(6, 7)</sup>.

O diagnóstico diferencial normalmente é feito com outros tumores não epiteliais da mama, tais como angiossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, fibrossarcoma, leiomiossarcoma e hemangioendotelioma maligno. Geneticamente o hemangiopericitoma diferencia-se destes outros tumores por seu padrão celular uniforme e por ser solitário e profundo<sup>(2)</sup>.

O tratamento usual é a excisão local, exceto para tumores particularmente grandes onde recomenda-se a mastectomia total<sup>(6)</sup>. A recorrência local e as metástases são tratadas através da ressecção tumoral com margem de segurança. Devido a facilidade de hemorragias destas neoplasias, recomenda-se a embolização pré-operatória de modo a diminuir a vascularização tumoral, reduzindo também o tamanho do tumor<sup>(13, 14)</sup>.

A radioterapia e a quimioterapia são reservadas para aqueles casos de exceção de tumores irresssecáveis ou metastáticos<sup>(15, 16)</sup>. Respostas insuficientes foram apontadas por vários autores quando do uso de radioterapia (RT) ou quimioterapia (QT) isolados no tratamento do tumor primário<sup>(5, 8, 17)</sup>. Porém, mais recentemente, tem-se considerado o emprego da RT adjuvante a cirurgia no tumor local, sendo necessários mais estudos<sup>(18)</sup>.

O prognóstico desta neoplasia é determinado basicamente pelo tamanho tumoral, grau de atividade mitótica, presença de necrose, áreas hemorrágicas, grau de anaplasia, aumento da celularidade e presença ou não de metástases. A recorrência de metástases ocorreu em mais de 50% dos casos relatados, geralmente nos pulmões e ossos<sup>(5, 8)</sup>.

Por fim, considerando-se a imprevisibilidade do comportamento agressivo dos hemangiopericitomas, a literatura recomenda acompanhamento a longo prazo dos pacientes, haja visto o relato de casos de recorrência de metástases em até 26 anos após ressecção tumoral<sup>(5, 19)</sup>.

### Referências Bibliográficas

1. Stout, A.P.; Murray, M.R. - Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. *Ann Surg*, 116: 26-33, 1942.
2. Battifora, H. - Hemangiopericytoma: ultrastructural study of five cases. *Cancer*, 31: 1418-1432, 1973.
3. Angervall, L.; Kindblom, L.G.; Nielsen, J.M. et al. - Hemangiopericytoma: a clinicopathologic, angiographic and microangiographic study. *Cancer*, 42:2412-15, 1978.
4. Tavassoli, F.A.; Weiss, S. - Hemangiopericytoma of the breast. *Am J Surg Pathol*, 5: 745-50, 1981.
5. Enzinger, F.M.; Smith, B.H. - Hemangiopericytoma - An analysis of 106 cases. *Human Pathology* 7: 61-83, 1976.
6. Jiménez-Ayala, M.; Diez-Nau, M.D.; Larrad, A et al. - Hemangiopericytoma in a male breast. *Acta Cytologica*, 35(2): 234-238, 1991.
7. Nickels, J.; Koivuniemi, A. - Cytology of malignant hemangiopericytoma. *Acta Cytologica*, 23(2): 119-25, 1979.
8. Craven, J.P.; Quigley, T.M. et al. - Current management and clinical outcome of hemangiopericytomas. *The American Journal of Surgery*, 163: 490-493, 1992.
9. O'Brien, P.; Brasfield, R.D. - Hemangiopericytoma. *Cancer*, 18: 249-52, 1965.
10. Bose, B. - Hemangiopericytoma: a clinicopathologic and ultra-structure study. *World J Surg*, 5: 863-71, 1981.
11. Yaghmi, I. - Angiographic manifestations of soft-tissue and osseous hemangiopericytomas. *Diagn Radiol*, 126: 653-9, 1978.
12. Backwinkey, K.D.; Diddam, S.J.A. - Hemangiopericytoma: report of a case and comprehensive review of the literature. *Cancer*, 25: 896-901, 1970.
13. Hakala, T.R.; Page, D.; Fleischli, D.J. - Paravesical hemangiopericytoma. *J Urol*, 103: 436-440, 1970.
14. Wise, R.A. - Hemangiopericytoma: Surgical considerations. *Arch Surg*, 65: 201-210, 1952.
15. McCormack, L.J.; Gallivan, W.F. - Hemangiopericytoma. *Cancer*, 7: 595-601, 1954.
16. Friedmann, M.; Egan, J.W. - Irradiation of hemangiopericytoma of stout. *Radiology*, 74: 721-730, 1960.
17. Jaffe, N. - Hemangiopericytoma: angiographic finding. *Brit J Radiol*, 33: 614-25, 1990.
18. Staples, J.J.; Robinson, R.A.; Wen, B.C.; Hussey, D.H. - Hemangiopericytoma - the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 19: 445-51, 1990.
19. Gerner, R.E.; Moore, G.E.; Pickien, J.W. - Hemangiopericytoma. *Ann Surg*, 179: 128-32, 1974.

# Efecto bimodal de la ciclofosfamida en la terapia antineoplásica

## *Cyclophosphamide bimodal effects in antineoplastic therapy*

Matar, Pablo, MS; Scharovsky, O. Graciela, PhD.

### Resumen

La Ciclofosfamida (Cy) es el agente alquilante más utilizado en el tratamiento quimioterápico de diversas neoplasias humanas; habitualmente se la administra en combinación con otros citostáticos para lograr una mayor eficacia terapéutica.

La mayoría de los protocolos clínicos la emplean en dosis altas y suministrada en repetidas ocasiones a lo largo del tratamiento antineoplásico, con las ya conocidas acciones colaterales, entre ellas la inmunodepresión. Sin embargo, en diferentes modelos experimentales en animales portadores de un tumor, la administración de una dosis única y relativamente baja en un determinado momento de la respuesta inmune antitumoral, produce inmunopotenciación, a través de una inhibición selectiva sobre los linfocitos T supresores.

Posteriormente se demostró un efecto interesante y novedoso de éstas dosis bajas de Cy: su acción preferencial sobre células tumorales con fenotipo metastásico (probablemente debido a una inmunomodulación selectiva sobre dichas subpoblaciones celulares), ya que se observó una inhibición total en la formación de las metástasis sin afectar el desarrollo del tumor primario. Estos resultados señalan el efecto bimodal de la Cy sobre el sistema inmune del huésped cuando se la utiliza en el tratamiento antineoplásico en diferentes dosis y esquemas de administración.

La utilización de sustancias naturales denominadas “modificadores de la respuesta biológica”, ha derivado en lo que se conoce como cuarta modalidad terapéutica contra el cáncer. Se propone que la Cy sea considerada también dentro de ese contexto.

Unitermos: ciclofosfamida; metástasis; modificadores de la respuesta biológica; inmunomodulación.

### Abstract

*Cyclophosphamide (Cy), one of the chemotherapeutic agents more frequently used in clinical oncology, was originated after the chemical structure of mechlorethamine was modified to obtain an anticancer agent with higher selectivity for neoplastic tissues. The systematic use of chemotherapeutic drugs in cancer treatment made apparent that these compounds, given in large doses, usually cause impairment of the host defense mechanisms as a consequence of the inhibition of cellular proliferation.*

*Nevertheless, it was demonstrated in several experimental models, that the administration of a single-low dose of Cy to tumor bearing animals, when the antitumoral immune response has fully developed, produces an immunopotentialization through a selective inhibition of T suppressor lymphocytes. Moreover, the observation of a total inhibition of metastases formation without altering the primary tumor growth, demonstrated an interesting new effect of such therapeutic modality: its preferential action against tumoral cells with metastatic phenotype, probably to a selective immunomodulation on these cellular subpopulations. These findings indicate a bimodal effect of Cy: depending on the dose and schedule of administration, it causes immunodepression or immunopotentialization.*

*The use of biological response modifiers has led to what nowadays is known as the fourth therapeutic modality against cancer. It is proposed that Cy should also be considered within that context.*

*Key words: cyclophosphamide; metastasis; biological response modifiers; immunomodulation*

### **Introducción**

La era moderna de la quimioterapia del cáncer se inició en el intervalo entre la primera y la segunda guerra mundial, cuando Goodman y Dougherty analizaron el efecto de la mostaza nitrogenada (mecloretamina) sobre el crecimiento de un linfoma transplantado en ratones, para luego, en el año 1942 comenzar los estudios clínicos<sup>(1)</sup>. Un interesante razonamiento químico, basado en la estructura de la molécula de mecloretamina, condujo a la síntesis de la Ciclofosfamida (Cy)<sup>(2)</sup>, que en poco tiempo se convirtió en el agente alquilante más utilizado en el tratamiento de diversas neoplasias<sup>(3, 4)</sup>.

Químicamente la Cy es un agente alquilante capaz de establecer uniones o enlaces covalentes con las moléculas de ADN, interfiriendo con su integridad y/o función (defectos de lectura del código genético, ruptura de la cadena de ADN, formación de uniones intercatenarias estables, etc.)<sup>(5)</sup>. Este fármaco es activado metabólicamente en el hígado por el sistema de oxidasa de función mixta del retículo endoplásmico liso (citocromo P-450), que conduce finalmente a la formación de varios metabolitos con diferente actividad biológica<sup>(6)</sup>. Estos metabolitos son agentes ciclo-específicos, es decir que actúan predominantemente sobre células en división (ocasionalmente pueden tener cierto efecto sobre células quiescentes, G<sub>0</sub>).

La detección precoz de un tumor primario, posible por el gran avance de las técnicas explorativas, permite en la mayoría de los casos, su tratamiento exitoso con cirugía solamente o combinada con quimio y/o radioterapia. La Cy utilizada en monokuimioterapia<sup>(7)</sup> o en combinación con otras drogas en planes de poliquimioterapia<sup>(8, 9)</sup>, ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de ciertas neoplasias humanas: linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin<sup>(10, 11)</sup>; carcinomas de mama<sup>(12, 13)</sup>, colon<sup>(14)</sup> y pulmón<sup>(15)</sup>; mieloma múltiple<sup>(16)</sup>; melanoma<sup>(17)</sup>, etc. No obstante, para conseguir este efecto citotóxico sobre células neoplásicas es necesario suministrar, en forma repetida, dosis altas de la droga, lo cual provoca en el huésped efectos adversos tales como náuseas y vómitos, alopecia, cistitis hemorrágica, esterilidad, segundas neoplasias (como carcinoma de vejiga) y, quizás el más importante en este tipo de tratamientos, *inmunodepresión*, particularmente en la inmunidad celular.

Las células linfoides están en permanente división, lo que las convierte en poblaciones celulares muy susceptibles a la acción de este fármaco<sup>(18, 19)</sup>. La administración de una dosis subletal de Cy a animales de experimentación induce, 6 a 8 horas después, el cese de las mitosis y la desintegración de los elementos figurados en la médula ósea y otros tejidos linfoides<sup>(20)</sup>. Este efecto inmunodepresor directo no es, sin embar-

go, el único resultado de la interacción entre agentes quimioterápicos y el sistema inmune. En la actualidad hay suficiente evidencia experimental que señala que el nivel de complejidad de la interacción es mucho mayor de lo que se creía originalmente.

### **Inmunomodulación de la respuesta inmune contra tumores primarios**

La noción de la compleja interacción entre la Cy y el sistema inmune se deriva de los resultados observados en experimentos "in vitro" e "in vivo". Estos trabajos indican que:

a) Los diferentes tipos celulares del sistema inmune difieren marcadamente en su sensibilidad a esta droga<sup>(21, 22)</sup>.

b) No solo las distintas líneas celulares del sistema inmune (macrófagos, linfocitos, etc.) sino también las subpoblaciones de una misma línea (linfocitos T helper (T<sub>H</sub>), T supresores (Ts), etc.), muestran esa sensibilidad diferencial<sup>(23-25)</sup>.

c) Existe un efecto sinérgico entre la acción directa de la Cy sobre las células neoplásicas y la inmunomodulación de la respuesta antitumoral<sup>(26)</sup>.

Esta última conclusión se basa en la observación de que el tratamiento con Cy fue menos efectivo en animales inmunodeprimidos portadores de un tumor, que en portadores inmunocompetentes. El estudio de la Cy en combinaciones huésped-tumor singéico, en las que las líneas celulares tumorales diferían en su inmunogenicidad pero tenían una sensibilidad semejante a la droga, mostró que la respuesta al tratamiento fue mayor en aquellos tumores más inmunogénicos. Se vió, además, que el rechazo tumoral estuvo asociado a una infiltración local de células inmunes (linfocitos, macrófagos) y que estos animales quedaban protegidos contra un desafío posterior con el mismo tumor<sup>(27)</sup>.

Estos resultados abrieron nuevas líneas de investigación que estudian el efecto antitumoral de la Cy bajo la perspectiva más amplia de la inmunomodulación<sup>(28, 29)</sup>. Varias hipótesis intentan explicar el modo en que la

Cy modifica la respuesta inmune antitumoral y cómo éste fenómeno contribuye con el efecto tóxico directo de la droga sobre las células neoplásicas para aumentar su eficacia terapéutica; la que propone que la Cy inactiva mecanismos supresores de la respuesta inmune antitumoral, permitiendo la generación y/o expresión de una mayor respuesta citotóxica, es la que cuenta con mayor fundamento experimental<sup>(30-35)</sup>.

Basándose en los experimentos de Maguire y Ettore de 1967<sup>(36)</sup>, varios grupos de investigadores pudieron demostrar que la Cy tiene una actividad bifásica sobre el sistema inmune del huésped: bajo ciertas condiciones de tratamiento y especialmente utilizando dosis altas de la misma, produce una potente inmunodepresión, mientras que en dosis bajas está asociada a una expresión aumentada de la reactividad inmune, especialmente, pero no exclusivamente, la inmunidad mediada por células<sup>(37, 38)</sup>.

Los resultados obtenidos por Hengst y col.<sup>(39)</sup> utilizando el plasmocitoma murino MOPC-315 son claramente representativos del potencial terapéutico de la Cy como inmunomodulador. En éste modelo la erradicación de tumores de gran tamaño se logró tanto con dosis altas como bajas de la droga. Las dosis altas tuvieron una actividad tumoricida directa y produjeron inmunodepresión en el huésped; las dosis bajas indujeron el rechazo inmunológico del tumor y depleción de linfocitos T supresores.

Poco tiempo después, Berendt y North demostraron que la eliminación de células T supresoras con dosis bajas de Cy, facilita la erradicación de un tumor por transferencia adoptiva de linfocitos T citotóxicos activados<sup>(40)</sup>.

Tanto los ensayos "in vitro" de Kaufmann y col.<sup>(41)</sup>, como los estudios "in vivo" de Hoover y col.<sup>(42)</sup>, demostraron la susceptibilidad diferencial de las subpoblaciones de células T a dosis bajas de Cy. Estos investigadores encontraron una disminución selectiva de la función de los linfocitos T supresores, mientras que la de los linfocitos T citotóxicos no fue afectada. Estos resultados permiten ex-

plicar el efecto inmunopotenciador de las dosis bajas de Cy sobre una variedad de tumores primarios experimentales.

Es necesario destacar que el efecto diferencial de la Cy sobre el sistema inmune del huésped portador del tumor depende, no solo de la dosis, sino también del momento de administración de la droga con respecto al implante tumoral<sup>(43)</sup>.

Algunos autores han demostrado que el efecto inmunopotenciador de la Cy se obtiene cuando ésta es inyectada antes del implante tumoral<sup>(44, 45)</sup>, argumentando una acción de la droga sobre linfocitos T presupresores que todavía no fueron activados por el antígeno, sin embargo estos modelos experimentales no resultan útiles cuando se intenta extrapolarlos al nivel clínico para estudiar una posible acción terapéutica en la neoplasias humanas.

Con el propósito de encontrar un modelo homologable a la situación clínica, Racca y col. en nuestro Instituto, trabajando con un sarcoma transplantable de rata (S-E100), pudieron demostrar que una dosis baja y única de Cy administrada a los 7, 14 o 21 días *después* del implante tumoral s.c. (cuando los animales han completado su respuesta inmune antitumoral) producía la regresión total de los tumores en crecimiento; el efecto inmunomodulador de la Cy en este modelo fue confirmado a través de ensayos de hipersensibilidad cutánea tardía, comportamiento de un segundo implante tumoral y ensayos de transferencia pasiva de células inmunes, además de estudios histológicos que evidenciaron una regresión tumoral compatible con rechazo mediado por células. Este fenómeno, en cambio, no fue observado cuando la droga fue suministrada antes o inmediatamente después del inóculo tumoral<sup>(46-48)</sup>.

Estos resultados destacan la necesidad de futuros estudios sobre la dosis y el momento de administración de la Cy en otros modelos que utilicen tumores experimentales, ya que estas dos variables son decisivas para lograr el efecto inmunopotenciador de la droga sobre la respuesta inmune antitumoral.

En ensayos clínicos en pacientes con melanoma diseminado, se han utilizado dosis bajas de Cy con el propósito de eliminar selectivamente la función de los linfocitos T supresores, como tratamiento previo a 3 tipos de inmunoterapia diferentes: linfocitos TIL + IL-2<sup>(49)</sup>; IL-2<sup>(50)</sup> o vacuna de células autólogas<sup>(51)</sup>. En todos los casos, el pretratamiento con Cy aumentó el desarrollo de la inmunidad antitumoral mediada por células, confirmándose una vez más la actividad de los linfocitos T supresores como componente importante en la relación huésped-tumor.

### **Inmunomodulación de la respuesta inmune antimetastásica**

Las metástasis constituyen la característica común a todas las neoplasias malignas y se desarrollan a través de una compleja serie de etapas secuenciales, muchas de ellas reguladas genéticamente<sup>(52)</sup>. Las células tumorales deben sobrellevar con éxito cada una de estas etapas para poder colonizar finalmente tejidos cercanos o distantes del tumor primario.

Las etapas de la cascada metastásica, que encierran en sí mismas una particular complejidad, tanto desde el punto de vista bioquímico como genético, pueden ser ordenadas de la siguiente manera:

- a) Proliferación de células neoplásicas y vascularización del tumor primario (angiogénesis).
- b) Invasión del estroma local por las células tumorales.
- c) Intravasación.
- d) Diseminación de las células neoplásicas a través del sistema sanguíneo y/o linfático, en forma aislada o como émbolos.
- e) Detención en los lechos capilares de los órganos.
- f) Extravasación y sobrevida de las células tumorales.
- g) Proliferación dentro del parénquima y formación del tumor secundario.

Puesto que la acción inmunomoduladora antitumoral de la Cy fue descripta solamente para tumores primarios, en los que dicho efecto demostró ser altamente dependiente de la dosis utilizada y del momento de inoculación de la droga con respecto al implante tumoral, resultó interesante investigar si el mecanismo era también efectivo en el tratamiento de las metástasis.

Utilizando un modelo experimental de un linfoma transplantable (Linfoma TACB) en ratas, se demostró que una única inyección de Cy en dosis "ultra baja" (de las que se conoce su efecto preferencial en la eliminación de la actividad de células T supresoras)<sup>(42)</sup>, en animales portadores del tumor en crecimiento de 14 días de evolución, inhibió totalmente la formación de metástasis ganglionares sin afectar el desarrollo del tumor primario en su localización s.c.<sup>(53)</sup>. Este resultado puso de manifiesto un efecto novedoso de la Cy: su acción selectiva sobre células tumorales con fenotipo metastásico.

Actualmente se reconoce que la formación de las metástasis es un proceso que estaría regulado por genes total o parcialmente independientes de los genes que controlan el crecimiento tumoral primario<sup>(54-57)</sup>. En consecuencia resulta de interés profundizar el estudio de una posible acción inmunomoduladora antitumoral de la Cy *exclusivamente* sobre el desarrollo metastásico, teniendo en cuenta que el mismo constituye el principal impedimento para desarrollar una terapia antitumoral exitosa.

Trabajos posteriores estuvieron orientados hacia el estudio de una posible acción de la droga sobre alguna/s etapa/s en particular de la cascada metastásica, ya que los resultados comentados anteriormente demostraron un efecto inhibitorio de la Cy sobre el desarrollo metastásico considerado globalmente.

En tal sentido, un ensayo de metástasis experimental con el mismo tumor y el mismo huésped demostró que una única inyección de Cy en dosis baja, 7 días después de un inóculo i.v. de células tumorales, produce una disminución en el porcentaje de animales que desarrollan metástasis en diferentes órganos

(pulmón, bazo, hígado, ganglios y médula ósea), además de un retardo significativo en el tiempo en que se detectan dichas metástasis<sup>(58)</sup>. Este efecto tendría lugar en la segunda mitad de la cascada metastásica, es decir desde la diseminación sanguínea hasta la siembra en los diferentes órganos (desde la etapa "d" hasta la "g").

Estos resultados son opuestos a los obtenidos por Carmel<sup>(59)</sup> y van Putten<sup>(60)</sup>, quienes observaron una exaceración de las metástasis pulmonares causada por la administración de Cy previa al implante de células tumorales en ratones singeneicos. Las dosis altas y el esquema de administración empleados por estos autores (antes o inmediatamente después del desafío tumoral), son variables muy importantes en este tipo de ensayos que podrían explicar las diferencias entre sus resultados y los nuestros.

Se postularon dos probables mecanismos de acción para explicar el efecto antime-tastásico de la Cy, los cuales no son mutuamente excluyentes entre sí:

#### ***Efecto citotóxico directo sobre células tumorales con fenotipo metastásico.***

Resultados tales como la tasa de crecimiento del tumor primario, la cual no fue afectada por el tratamiento con la Cy, y el porcentaje de animales portadores del tumor que desarrollaron metástasis, el cual fue significativamente menor en el grupo tratado en relación a los testigos sin tratamiento, sugiere un efecto inhibitorio de la Cy sobre los focos micrometastásicos, los cuales están compuestos por células fenotípicamente diferentes de las células del tumor primario.

#### ***Inmunomodulación de la respuesta inmune contra células metastásicas.***

Nuestros resultados, al igual que los de otros autores, demuestran un efecto inmunomodulador sobre diferentes tumores primarios<sup>(35, 46)</sup>, por lo cual no se podría descartar un efecto similar sobre células metastásicas.

Estudios preliminares tendientes a demostrar alguno de los mecanismos de acción propuestos permitirían descartar una acción tóxica directa de la droga como efecto principal en la inhibición de la formación de metástasis,

ya que la inoculación i.v. ó s.c. de células tumorales provenientes de animales tratados con Cy produce un porcentaje de metástasis similar al grupo que recibió células tumorales provenientes de animales sin tratamiento con la droga; por el contrario, linfocitos esplénicos de animales portadores del tumor y tratados con Cy inoculados conjuntamente con células tumorales en animales sin tratamiento previo, fueron capaces de transferir el efecto antimetastásico observado en los experimentos iniciales (resultados no publicados).

Por lo tanto, el efecto inhibitorio de la Cy, en dosis baja y única, sobre la formación de metástasis, se verificaría a través de una inmunomodulación selectiva de la droga sobre determinadas subpoblaciones linfocitarias que ejercerían su acción preferencialmente sobre células tumorales con fenotipo metastásico.

Si bien no puede descartarse totalmente una posible acción citotóxica directa de la Cy sobre células tumorales, esta sería de menor magnitud, al menos en este modelo experimental.

Si se confirma el efecto inmunomodulador antimetastásico de la Cy en otros modelos experimentales que utilicen especies animales diferentes, el mismo tendría una enorme implicancia en futuros ensayos clínicos, ya que los medios terapéuticos actuales para el tratamiento de las metástasis son escasos, requieren de alta tecnología (ej: trasplante de médula ósea) y se aplican en un bajo porcentaje de los casos.

De lo expuesto anteriormente, surge con claridad la existencia de un efecto bimodal de la Cy con respecto al sistema inmune, lo cual tiene diferentes consecuencias en la terapia antineoplásica. La utilización de dosis altas y repetidas ejerce un efecto citotóxico antitumoral y conduce a la inmunodepresión con sus conocidas secuelas; el empleo de una dosis baja y única administrada en un momento adecuado de la respuesta inmune del huésped contra el tumor estimula los mecanismos antitumorales y antimetastásicos que tienden a eliminar o disminuir los tumores primarios y secundarios.

Resulta evidente que este último efecto de la Cy presupone la inmunogenicidad del tumor a tratar. Por lo tanto, quedarían excluidos de este tipo de tratamiento los tumores no inmunogénicos.

### Perspectivas futuras

Hemos demostrado que la Cy, administrada en dosis baja y única, ejerce un efecto inhibitorio sobre la formación de metástasis. Este efecto podría deberse a una inmunomodulación selectiva que ocurriría en alguna/s de la/s etapa/s de la cascada metastásica, desde la diseminación sanguínea de células tumorales hasta la siembra en diferentes órganos<sup>(58)</sup>. Las investigaciones futuras estarán dirigidas a estudiar las etapas tempranas de la cascada metastásica y a demostrar o descartar un posible efecto de la Cy sobre las mismas.

Tanto la angiogénesis como la invasión son características determinantes de la capacidad de diseminación de un tumor primario, y por lo tanto de su malignidad<sup>(61)</sup>. Cualquier droga capaz de inhibir alguno/s de estos procesos estaría bloqueando etapas decisivas de la cascada metastásica, y constituiría un tratamiento de elección para el cáncer diseminado.

Los experimentos en curso intentarán profundizar los conocimientos en éste área y probablemente puedan acercar la posibilidad de su aplicación en el tratamiento de diferentes tumores humanos.

### Síntesis

Los esfuerzos por modificar la estructura química de la mecloretamina a fin de lograr mayor selectividad para los tejidos neoplásicos, condujeron al desarrollo de la Cy<sup>(2)</sup>, que en la actualidad es una de las drogas quimioterápicas más frecuentemente utilizada en oncología clínica<sup>(3)</sup>.

Poco tiempo después de la introducción sistemática de los agentes quimioterápicos en el tratamiento del cáncer se hizo evidente que estas drogas podían suprimir los mecanismos de defensa del huésped, como una consecuencia más general de la inhibición en la proliferación celular. La capacidad inmunopotenciadora de algunos quimio-



terápicos, en cambio, surgió inadvertidamente durante estudios de inmunodepresión, y actualmente se ve renovado día a día el interés en éste área, en respuesta al impulso recibido desde una modalidad terapéutica relativamente nueva: la bioterapia<sup>(62)</sup>.

Ya ha sido demostrado el efecto inmunomodulador de la Cy, tanto en animales como en el hombre, lográndose resultados positivos en el tratamiento de diversos tumores primarios. En cambio existen muy pocos trabajos relativos al tratamiento de las metástasis haciendo uso de dicha propiedad inmunopotenciadora.

Utilizando un modelo experimental en roedores, hemos podido demostrar un efecto inmunomodulador antimetastásico de la Cy, cuando ésta es inoculada en dosis muy baja y por única vez luego de transcurrido un tiempo del desafío tumoral<sup>(63)</sup>.

También hemos avanzado un paso más en el estudio de las distintas etapas de la cascada metastásica que podrían ser blanco para la acción de esta droga; sin embargo, dada la extrema complejidad del fenómeno metastásico, son necesarios mayores estudios para cada etapa particular de dicho proceso; la experimentación en curso está encaminada en esa dirección.

El enfoque multidisciplinario del tratamiento del cáncer, basado en el empleo combinado de diferentes modalidades terapéuticas, mejorará notablemente el control de esta enfermedad.

El descubrimiento de ciertas sustancias naturales dotadas de propiedades "modificadoras de la respuesta biológica", mediadas parcialmente por un efecto amplificador de la respuesta inmune, ha abierto, en los últimos años, nuevas e interesantes perspectivas terapéuticas, habida cuenta de las limitaciones de la cirugía, la falta de selectividad y consecuente bajo índice terapéutico de tratamientos quimio y radioterápicos y los controvertidos y limitados resultados de la inmunoterapia clásica.

Algunos autores ya consideran a las sustancias con estas propiedades como "cuarta

modalidad terapéutica contra el cáncer"<sup>(64)</sup>. Creemos que la Cy debe ser considerada también dentro de este contexto.

### Referências Bibliográficas

1. Gilman, A. - The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg*, 105: 574-578, 1963.
2. Brock, N.; Wilmmans, H. - The action of a cyclic phosphamide ester of nitrogen mustard on experimental tumors in rats: therapeutic effects and pharmacological properties of B518 ASTA. *Dtsch Med Wochenschr*, 83: 453-458, 1958.
3. Goodman y Gilman - Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ª edición. Buenos Aires: Ed Médica Panamericana S.A., 1179, 1988.
4. Calabresi, P.; Welch, A.D. - Chemotherapy of neoplastic diseases. *Annu Rev Med*, 13: 147-202, 1962.
5. De Vita, V.T.; Hellman, S.; Rosemberg, S.A. - Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Co, 1331, 1982.
6. Brock, N. Pharmacologic characterization of cyclophosphamide (NSC-26271) and cyclophosphamide metabolite. *Cancer Chemother Rep*, 51: 315-325, 1967.
7. Cooper, R.G.; Holland, J.F.; Glidewell, O. - Adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Cancer*, 44: 793-798, 1979.
8. Buzdar, A.V.; Hortobagyi, G.N.; Smith, T.L. et al. - Adjuvant therapy of breast cancer with or without additional treatment with alternate drugs. *Cancer*, 62: 2098-2104, 1988.
9. Buzdar, A.V.; Blumenschein, G.R.; Gutterman, J.U. et al. - Postoperative adjuvant chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide and BCG vaccine: A follow-up report. *JAMA*, 242: 1609-1513, 1979.
10. Kaplan, H.S. - Hodgkin's disease: Unfolding concepts concerning its nature, management and prognosis. *Cancer*, 45: 2439-2474, 1980.

11. Berard, C.W. - A multidisciplinary approach to non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Inter Med*, 94: 218-235, 1981.
12. Petrini, B.; Wasserman, J.; Blomgren, H.; Epsteom, S. - Changes of blood T cell subsets in patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 20: 1485-1487, 1984.
13. Ellis, G.K.; Green, S.; Schulman, S.; Trantum, B.; Goldberg, R.S.; Livingston, R.B. - Combination chemotherapy and high-dose cyclophosphamide for poor prognosis breast cancer. *Cancer*, 64: 2409-2415, 1989.
14. Wooley, P.V.; Macdonald, J.S.; Schein, P.S. - Progress in Gastroenterology. New York: Grune & Stratton, 671, 1979.
15. Carbone, P.P. - Lung cancer, perspectives and prospects. *Ann Inter Med*, 73: 1003-1024, 1970.
16. Kyle, R.A.; Greipp, P.R. - Multiple myeloma and the monoclonal gammopathies. New York: Wiley, 261, 1981.
17. Kim, C.J.; Pak, K.; Hamaguchi, A.; Ishida, A.; Arai, Y.; Konishi, T.; Okada, Y.; Tomotoshi, T. - Primary malignant melanoma of the urethra. *Cancer*, 71: 448-451, 1993.
18. Bovbjerg, D.H.; Ader, R.; Cohen, N. - Long-lasting enhancement of the delayed-type hypersensitivity response to heterologous erythrocytes in mice after a single injection of cyclophosphamide. *Clin Exp Immunol*, 66: 539-550, 1986.
19. Kaymakcalan, Z.; Spitalny, G.L.; Bursuker, I. - In vitro expression of secondary anti-tumor immunity by in vivo tumor-sensitized T cells: inhibition by tumor-induced suppressor T cells. *Cancer Immunol Immunother*, 25: 69-74, 1987.
20. Kaplan, S.R.; Calabresi, P. - Drug therapy: immunosuppressive agents. *N Engl J Med*, 289: 952-954, 1973.
21. Sardi, A.; Agnone, C.; Anderson, G.; Bolton, J.S.; Sundgaard-Riise, K.; Nieroda, C; Minton, J.P. - Low-dose cyclophosphamide enhances helper-to-non-helper ratios. *Cancer Detec Prev*, 15: 217-224, 1991.
22. Berd, D.; Maguire, H.C.; Mastrangelo, M.J. - Immune modulating agents. New York: Marcel Dekker, 39, 1985.
23. Berd, D.; Maguire, H.C.; Mastrangelo, M.J. - Potentiation of human cell-mediated and humoral immunity by low-dose cyclophosphamide. *Cancer Res*, 44: 5439-5443, 1984.
24. Stevenson, H.C.; Fauci, A.S. - Activation of human B lymphocytes. Differential effects of in vitro cyclophosphamide on human lymphocyte subpopulations involved in B-cell activation. *Immunology*, 39: 391-408, 1980.
25. Ozer, H.; Cowens, J.W.; Collins, M. et al. - In vitro effects of 4-hydroperoxy-cyclophosphamide on human immunoregulatory T-subset function. *J Exp Med*, 155: 276-290, 1982.
26. Spreafico, F.; Vecchi, A.; Colotta, F.; Mantovani, A. - Cancer chemotherapeutics as immunomodulators. *Springer Semin Immunopathol*, 8: 361-374, 1985.
27. Spreafico, F.; Mantovani, A. - Immunomodulation by cancer chemotherapeutic agents and antineoplastic activity. *Pathol Annual*, 11: 177-205, 1981.
28. Berd, D.; Mastrangelo, M.J. - Effect of low dose cyclophosphamide on the immune system of cancer patients: reduction of T-suppressor function without depletion of the CD4+ subset. *Cancer Res*, 47: 3317-3321, 1987.
29. Turk, J.L.; Parker, D.; Cameron, A.E.P. - The effect of cyclophosphamide on immunological control mechanisms. *Int J Tissue React*, 6: 205-211, 1984.
30. Askenase, P.W.; Hayden, B.S.; Gershon, R.K. - Augmentation of delayed-type hypersensitivity by doses of cyclophosphamide which do not affect antibody responses. *J Exp Med*, 141: 697-702, 1975.
31. Ferguson, R.M.; Simmons, R.L. - Differential cyclophosphamide sensi-

- vity of suppressor and cytotoxic cells precursors. *Transplantation*, 25: 36-41, 1978.
32. Mantovani, A. - The interaction of cancer chemotherapy agents with mononuclear phagocytes. *Adv Pharmacol Chemother*, 19: 35-47, 1983.
  33. Mastrangelo, M.J.; Berd, D.; Maguire, H. - The immunoaugmenting effects of cancer chemotherapeutics agents. *Seminars in Oncology*, 13: 186-194, 1986.
  34. North, R.J. - Cyclophosphamide-facilitated adoptive immunotherapy of an established tumor depends on elimination of tumor-induced suppressor T cells. *J Exp Med*, 55: 1063-1074, 1982.
  35. Mokyry, M.B.; Colvin, M.; Dray, S. - Cyclophosphamide-mediated enhancement of antitumor immune potential of immunosuppressed spleen cells from mice bearing a large MOPC-315 tumor. *Int J Immunopharmac*, 7: 111-122, 1985.
  36. Maguire, H.C.; Ettore, V.L. - Enhancement of dinitrochlorobenzene (DNCB) contact sensitization by cyclophosphamide in the guinea pig. *J Invest Dermatol*, 48: 39-43, 1967.
  37. Lagrange, P.H.; Mackness, G.B.; Miller, T.E. - Potentiation of T-cell mediated immunity by selective suppression of antibody formation with cyclophosphamide. *J Exp Med*, 139: 1529-1545, 1974.
  38. Turk, J.L.; Parker, D.; Poulter, L.W. - Functional aspects of the selective depletion of lymphoid tissue by cyclophosphamide. *Immunology*, 23: 493-501, 1972.
  39. Hengst, J.C.D.; Mokyry, M.B.; Dray, S. - Cooperation between cyclophosphamide tumoricidal activity and host antitumor immunity in the cure of mice bearing large MOPC-315 tumors. *Cancer Res*, 41: 2163-2167, 1981.
  40. Berendt, M.J.; North, R.J. - T-cell mediated suppression of anti-tumor immunity. An explanation for progressive growth of an immunogenic tumor. *J Exp Med*, 151: 69-80, 1980.
  41. Kaufmann, S.H.E.; Hah, H.; Diamantstein, T. - Relative susceptibilities of T-cell subsets involved in delayed-type hypersensitivity to sheep red blood cells to the in vitro action of 4-hydroperoxycyclophosphamide. *J Immunol*, 125: 1104-1108, 1980.
  42. Hoover, S.K.; Barret, S.K.; Turk, M.T.; Lee, T.C.; Bear, H.D. - Cyclophosphamide and abrogation of tumor-induced suppressor T cell activity. *Cancer Immunol Immunother*, 31: 121-127, 1990.
  43. Hengst, J.C.D.; Mokyry, M.B.; Dray, S. - Importance of timing cyclophosphamide therapy for curing MOCP-315 tumor bearing mice. *Cancer Res*, 40: 2135-2143, 1980.
  44. Sladek, N.E. - Therapeutic efficacy of cyclophosphamide as a function of its metabolism. *Cancer Res*, 32: 535-542, 1972.
  45. Chassoux, D.M.; Gotoh, F.M.; Macclenan, I.C. - Analysis of synergy between cyclophosphamide therapy and immunity against mouse tumor. *Br J Cancer*, 38: 211-218, 1978.
  46. Racca, A.L.; Celoria, G.C.; Hinrichsen, L.I.; Scharovsky, O.G.; Font, M.T. - Efecto de la ciclofosfamida sobre el crecimiento de un sarcoma transplantable de rata (S-E100). *Medicina (Bs.As.)*, 48: 33-38, 1988.
  47. Racca, A.L.; Scharovsky, O.G.; Celoria, G.C.; Font, M.T. - Inmunomodulación por ciclofosfamida de la respuesta antitumoral a un sarcoma de rata. *Inmunología*, 10: 91-96, 1991.
  48. Racca, A.L. - Efecto de la ciclofosfamida sobre el crecimiento de un sarcoma transplantable (S-E100) en ratas endocriadas de la línea "m". Tesis Doctoral, Fac. Cs. Bioq. y Farm. (UNR), 1988.
  49. Rosemberg, S.A.; Packard, B.S.; Aebersold, P.M. et al. - Special report: Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 319: 1676-1680, 1980.

50. Mitchell, M.S.; Kempf, R.A.; Harel, W. et al. - Effectiveness and tolerability of low dose cyclophosphamide and low-dose intravenous interleukin-2 disseminated melanoma. *J Clin Oncol*, 6: 409-411, 1988.
51. Berd, D.; Maguire, H.C.; Mastrangelo, M.J. - Induction of cell mediated immunity to autologous melanoma cells and regression of metastases after treatment with a melanoma cell vaccine preceded by cyclophosphamide. *Cancer Res*, 46: 2572-2577, 1986.
52. Schirrmacher, V. - Cancer metastasis: Experimental approaches, theoretical concepts, and impacts for treatment strategies. *Adv Cancer Res*, 43: 1-73, 1985.
53. Racca, A.L.; Scharovsky, O.G.; Celoria, G.C.; Font, M.T. - Prevención de las metástasis de un linfoma de rata mediante el tratamiento con ciclofosfamida. *Medicina (Bs.As.)*, 51: 395, 1991.
54. Celoria, G.C.; Font, M.T.; Hinrichsen, L.I.; Scharovsky, O.G.; Racca, A.L. - Influencia del genotipo del huésped en la formación de las metástasis de un linfoma transplantable de rata. *Medicina (Bs.As.)*, 50: 230-234, 1990.
55. Isakov, N.; Feldman, M.; Segal, S. - Genetic regulation of metastasis progression the development of pulmonary of the 3LL lung carcinoma is controlled by both a non-H2 gene(s) and a gene(s) linked to the H2-D region of the mouse MHC. *Transplant Proc*, 13: 778-782, 1981.
56. Collins, W.M.; Brown, D.W.; Ward, P.H.; Dunlop, W.R.; Elwood, B.W. - MHC and non-MHC genetic influences on Rous-Sarcoma metastasis in chicken. *Immunogenetics*, 22: 315-321, 1985.
57. Font, M.T.; Celoria, G.C.; Scharovsky, O.G.; Racca, A.L. - Herencia de la susceptibilidad a los tumores y a las metástasis en roedores. *Medicina (Bs.As.)*, 49: 258-264, 1989.
58. Scharovsky, O.G.; Matar, P.; Celoria, G.C.; Font, M.T. - Efecto de la ciclofosfamida en un ensayo de metástasis experimental en rata. *Medicina (Bs.As.)*, 52: 435, 1992.
59. Carmel, R.J.; Brown, J.M. - The effect of cyclophosphamide and other drugs on the incidence of pulmonary metastases in mice. *Cancer Res*, 37: 145-151, 1977.
60. Van Putten, L.M.; Kram, L.K.J.; Van Dierendonck, H.H.C.; Smink, T.; Fussy, M. - Enhancement by drugs of metastatic lung nodule formation after intravenous tumour cell injection. *Int J Cancer*, 15: 588-595, 1975.
61. Liotta, L.A.; Stracke, M.L.; Wewer, U.M.; Schiffmann, E. - Pathobiology of Neoplasia, New York: Plenum Press, 533, 1989.
62. Foon, K.A. - Biological response modifiers. The new immunotherapy. *Cancer Res*, 48: 1621-1639, 1989.
63. Matar, P.; Celoria, G.C.; Font, M.T.; Scharovsky, O.G. - Antimetastatic effect of a single-low dose of cyclophosphamide on a rat lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res*, (en prensa).
64. Mihich, E. - Future perspective for biological response modifiers: A view point. *Semin Oncol*, 13: 234-239, 1986.

# Adenomioepitelioma de mama - Relato de caso

## *Breast adenomyoepithelioma - case report*

José Roberto Fígaro Caldeira<sup>1</sup>, Francisco Carlos Quevedo<sup>2</sup>, Sueli Aparecida Maeda<sup>3</sup>

### Resumo

O adenomioepitelioma é uma lesão cuja terminologia sugere ser um tumor benigno, mas observado na literatura médica com potencialidade para o aparecimento de metástases, principalmente em gânglios axilares. Os autores apresentam um caso ocorrido após a lactação.

A lesão foi tratada com cirurgia local e a paciente continua em segmento contínuo.

Unitermos: adenomioepitelioma; mama; metástase

### Abstract

*In breast, the adenomyoepithelioma is a lesion which terminology suggests to be a benign tumor. Making a review in a literature, it shows with potential to develop metastasis in axillary nodes. In this paper the authors show a case occurred after breast feeding.*

*The lesion was treated under local surgery and the patient is maintained in follow-up.*

*Key words: adenomyoepithelioma; breast; metastasis*

### Introdução

O adenomioepitelioma foi descrito há cerca de duas décadas, como um tumor onde o componente predominante eram células mioepiteliais. Esse tumor tem apresentado recidiva local e foi descrito por Tavassoli (1991), Loose et al. (1992) tendo ocorrência de casos com metástase. Descrevemos nossa experiência em um caso ocorrido no Hospital Amaral Carvalho - Jaú, a fim de registrá-lo na literatura médica brasileira, dada a sua rara ocorrência.

### Relato de caso

Identificação: ICDB - 45 anos, sexo feminino, branca, lavradora, casada, dois filhos.

Queixa principal: Nódulo na mama E.

Histórico: A paciente relatou que após um mês do término de amamentação notou nódulo na mama E, endurecido e indolor. Essa alteração foi esquecida por dois anos, sem nenhuma busca de tratamento. Relata menarca aos 11 anos, primeiro filho aos 23 anos; ciclos regulares; amamentou três e quatro anos respectivamente os filhos, negou o uso de anticoncepcionais ou outros hormônios.

Exame físico: Bom estado geral, na palpação notou-se tumor bocelado, de consistência amolecida com 6,0 cm de diâmetro, loca-

Trabalho realizado no Hospital Amaral Carvalho - Jaú (SP).

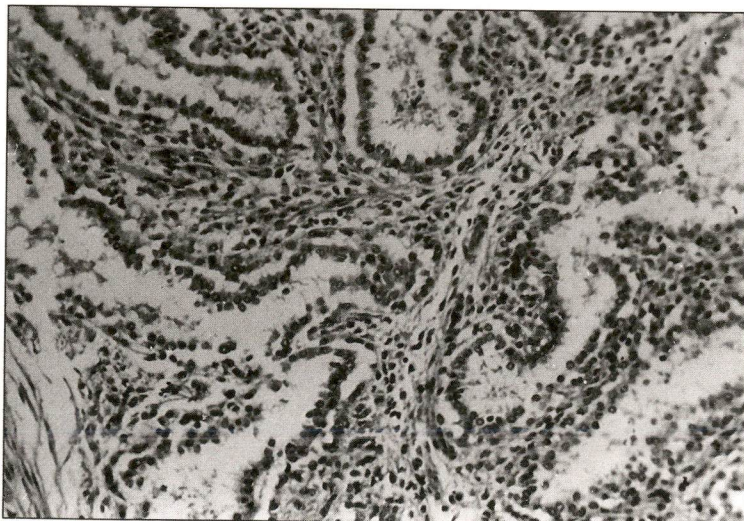
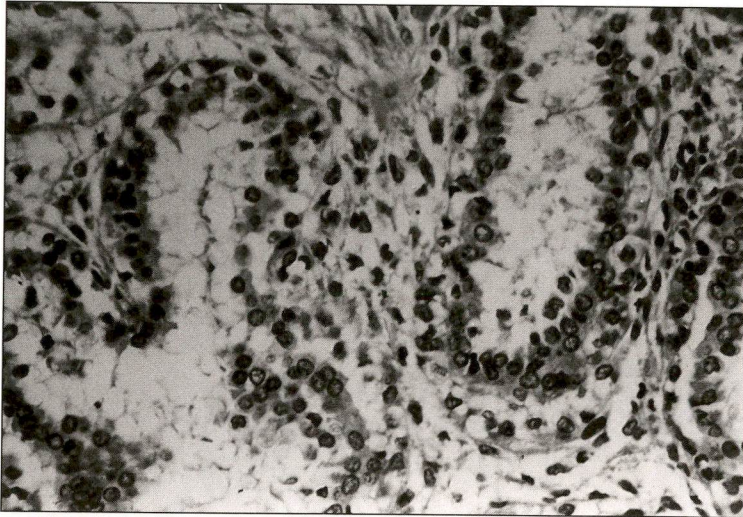
Médico Responsável pelo Departamento de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho - Jaú (SP)1.

Médico Responsável pelo Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Amaral Carvalho - Jaú (SP)2.

Médica do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Amaral Carvalho - Jaú (SP)3.

Endereço para correspondência: José Roberto Fígaro Caldeira - Rua das Palmeiras, 938 - 17210-120 - Jaú - São Paulo - SP

lizado na união dos quadrantes superiores, sem alteração de pele. Na axila E, presença de gânglios elásticos e móveis, de características normais. Mama oposta, axila oposta e fossa supra-claviculares sem alterações.



Exames complementares: hemograma, glicemia, uréia, creatinina, fosfatase alcalina e coagulograma normais. RX de tórax, ECG normais. Na mamografia presença de tumor em quadrantes superiores da mama E, de contornos nítidos, bocelado 6,0 cm de diâmetro, sem microcalcificações evidentes. Restante da estrutura mamária sem alterações e mama D de aspecto radiológico normal.

Realizou-se punção biópsia aspirativa, acusando citologia positiva para células neoplásicas. O quadro citológico era compatível com tumor Phylodes.

A paciente foi submetida à mastectomia simples, devido a relação de tamanho tumor/mama, que impediu a realização somente de tumorectomia e a devida margem de segurança. Foram também retirados alguns gânglios do nível I da axila que se apresentavam aumentados de volume (McWhirter - 1948).

A descrição anatomopatológica do tumor conclui tratar-se de adenomyoepitelioma de mama, com infarto central maciço e cistificação. Mioepitelioma de mama circunjacente. Cistificação ductal. Aréola e mamilo sem particularidades. Gânglios retirados livres de comprometimento neoplásico (nível I).

Como confirmação diagnóstica do exame anatomopatológico, foi realizado estudo imunohistoquímico.

A visualização da reação foi possível utilizando-se a técnica da avidina-biotina peroxidase (ABC).

### Resultados

**Painel de anticorpos** Positivo em células da HHF 35 camada mais externa (Actina muscular) das glândulas e em células do estroma interglandular.

Proteína S-100 Positivo em células da camada mais externa das glândulas e em células do estroma interglandular.

**Diagnóstico:** Resultado imunohistoquímico e achados morfológicos diagnósticos de adenomioepitelioma.

**Comentários:** A presença de inúmeras células mioepiteliais na camada mais externa das glândulas e no estroma interglandular, caracterizada pela expressão de actina muscular e proteína S-100, associada ao quadro morfológico é praticamente diagnóstico de **adenomioepitelioma**.

### Discussão

Na literatura médica pouco se encontra descrito sobre adenomioepitelioma. Rosen (1987) descreve 15 casos e Tavassoli (1991) descreve outros 31 casos. Nos casos descritos por Rosen, duas das 15 pacientes tratadas por biópsia excisional tiveram recidiva local; uma após 12 meses e outra entre 33 e 51 meses após o tratamento inicial. Tavassoli descreve 31 lesões que apresentavam proliferação excessiva de mioepitélios sendo que 27 foram considerados mioepiteliomas. Três das 14 pacientes submetidas somente à exérese do nódulo, desenvolveram recidiva local; uma paciente após oito meses, outra após 27 meses e a terceira entre 63 e 74 meses. Loose et al. (1992) reportaram seis casos onde dois apresentaram metástase nos pulmões e cérebro. Discutem ainda a semelhança de morfologia dos mioepiteliomas com outros tumores tais como: papiloma intraductal, carcinoma, papilífero com predominância de tecido mioepitelial, certos exemplos de adenose esclerosante e também de adenoma. Essas semelhanças são provavelmente inerentes à lesões de mama,

compostas de epitélio e de mioepitélio e sua distinção, às vezes não é muito clara.

Os autores acima citados concluem que as recidivas ocorrem devido particularmente, à realização somente de tumorectomia ou nodulectomia. Acreditam ainda que o aparecimento de recidivas não leva a considerar os adenomioepiteliomas como malignos. Sugerem uma total exérese do tumor com boa margem de segurança o que levaria a um decréscimo das recidivas e do potencial aparecimento de metástases.

Em nosso caso, consideramos prematura qualquer consideração sobre recidiva local, devido ao pouco tempo de follow-up (seis meses) e ao tratamento cirúrgico realizado.

---

### Referências Bibliográficas

- Loose et al. - Adenomyoepithelioma of the breast. A spectrum of biologic behavior. *The American Journal of Surgical Pathology*, 16(9): 868-876, 1992.
- Rosen, P.P. - Adenomyoepithelioma of the breast. *Hum Pathol*, 18: 1232-7, 1987.
- Tavassoli, F.A. - Myoepithelial lesions of the breast; myoepitheliosis, adenomyoepithelioma, and myoepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 15: 554-68, 1991.
- Mc Whriter - *Br Y Radiol*, 21: 592-610, 1948.
- Young, R.H.; Clement, P.B. - Adenomyoepithelioma of the breast. A report of three cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*, 7: 863-870, 1988.

# Câncer de esôfago: radioterapia pré-operatória

## *Oesophagus cancer: preoperative radiation therapy*

Alcino Lázaro da Silva<sup>1</sup>, Tarcizo Afonso Nunes<sup>2</sup>, Cassio Andrade Cunha<sup>2</sup>, Mário Gissoni de Carvalho<sup>2</sup>, Arnaldo José Watty<sup>3</sup>, Lourival da Silveira Filho<sup>3</sup>, Antônio Francisco de Souza<sup>4</sup>, Andréa Lúcia Oliveira Resende Martins<sup>5</sup>, Cândido Dourado<sup>5</sup>, Marcelo Mayrink Martins<sup>5</sup>

### Resumo

Um estudo realizado no Instituto Mineiro de Oncologia, no período de 1986 a 1992, envolveu 158 pacientes com câncer de esôfago. Destes, 47 (29,74%) foram submetidos a radioterapia (4400 cGy) e, um mês após, à esofagectomia. A histopatologia das peças ressecadas revelou a presença de tumor residual em 34 (72,34%) delas.

Unitermos: câncer; câncer do esôfago; radioterapia

### Abstract

*A study accomplished in the Instituto Mineiro de Oncologia during the period of 1986-1992 involved 158 patients with esophageal cancer. Radiotherapy (4.400 cGy) was employed in 47 (29.7%) of these patients, one month before esophagectomy. The histological examination showed remnant cancer occurred in 34 (72.3%) of these cases.*

*Key words: cancer; esophageal cancer; radiotherapy*

### Introdução

O câncer do esôfago é um tumor relativamente comum. No Brasil, incide em 8,7/100.000 habitantes/ano, ocupando o terceiro lugar dentre os tumores do aparelho digestivo, no sexo masculino. Neste, é duas a cinco vezes mais freqüente do que no sexo feminino, principalmente entre a quinta e sétima décadas da vida e nas classes sócio-econômicas mais baixas<sup>(1)</sup>.

O prognóstico é ruim com pequena possibilidade de cura quando o diagnóstico é feito. O principal sintoma é a disfagia, mas esta geralmente se manifesta quando mais de 50% da luz esofágica está comprometida pelo tu-

mor. Os fatores que contribuem para o mau prognóstico são: diagnóstico tardio, drenagem linfática extensa do esôfago, ausência de serosa e proximidade a estruturas vitais<sup>(2)</sup>.

As formas de tratamento curativo para o câncer de esôfago são: cirurgia, radioterapia (Rxt) e quimioterapia (Qt)<sup>(3)</sup>. A cirurgia tem um papel fundamental, tanto com o objetivo curativo como paliativo. O papel da Qt ainda necessita de melhor definição. A Rxt é utilizada geralmente em pacientes com critérios de inoperabilidade, nos tumores localizados no esôfago cervical e associada a outras modalidades de tratamento<sup>(4)</sup>. Os resultados da Rxt obtidos da literatura são dis-



pares. Pearson (1966)<sup>(5)</sup> relatou boa sobrevivência enquanto a revisão feita por Earlan e Melo (1980)<sup>(4)</sup> mostrou o contrário.

Num período de quatro anos, o tratamento do câncer do esôfago seguiu o protocolo que incluía a Rxt (4.400 cGy) no pré-operatório. O propósito deste estudo é avaliar o uso da Rxt no controle do carcinoma de esôfago e a probabilidade de tumor residual no esôfago ressecado.

### Pacientes e métodos

No período de 1986 a 1992 foram atendidos 158 pacientes com câncer de esôfago. Todos os pacientes eram submetidos a avaliação clínica e laboratorial, esofagograma e endoscopia digestiva alta com biópsia. Por meio desses exames procurava-se critérios de inoperabilidade e de irresssecabilidade. Aqueles considerados aptos para o tratamento cirúrgico foram selecionados para o protocolo. Os pacientes eram submetidos a laparotomia com o objetivo de estadiamento abdominal e de confecção de uma jejunostomia. Quando era eliminada a presença de metástase abdominal, indicava-se a Rxt. As aplicações foram realizadas com dois campos par paralelo oposto mediastinal - fótons de 10 Mv - 4.400 cGy em 22 frações, com dose-tumor diária de 200 cGy. Aproximadamente 30 dias após o término da Rxt o paciente retornava ao hospital para ser submetido ao tratamento cirúrgico. Este consistia em esofagectomia e gastroplastia no mesmo ato operatório.

Dentre os pacientes incluídos no protocolo, 47 foram submetidos ao tratamento cirúrgico. O esôfago foi examinado histologicamente à procura de tumor residual. Muitos pacientes não retornaram no período marcado. A maioria retornou somente quando recidivou a disfagia.

### Resultados

Dos 47 esôfagos estudados, verificou-se a presença de tumor residual em 34 (72,34%) e ausência desta neoplasia em 13 (27,66%).

Dos 13 pacientes que apresentaram resposta total à Rxt, 11 estavam classificados em T<sub>2</sub> e um em T<sub>1</sub> e o outro em T<sub>3</sub>, no pré-operatório. Todos eram N<sub>0</sub> e M<sub>0</sub>. Em sete pacientes o tu-

mor era pouco diferenciado e em seis, moderadamente diferenciado.

Dos 34 pacientes em que não houve o desaparecimento do tumor, após a Rxt, foi observado o seguinte:

- T não modificado em 22 pacientes
  - 17 T<sub>2</sub>, três T<sub>1</sub> e dois T<sub>3</sub>;
- T modificado para um nível inferior
  - 9 de T<sub>2</sub> para T<sub>1</sub>
- T modificado para um nível superior
  - 1 de T<sub>1</sub> para T<sub>2</sub>
  - 1 de T<sub>1</sub> para T<sub>3</sub>
- em sete pacientes houve modificação de N<sub>0</sub> para N<sub>1</sub>
  - em cinco pacientes houve modificação de M<sub>0</sub> para M<sub>1</sub>
- quanto ao grau de diferenciação do tumor
  - 18 moderadamente diferenciado
  - 15 pouco diferenciado
  - um bem diferenciado

### Discussão

As vantagens postuladas sobre o uso da Rxt pré-operatória no câncer de esôfago são: diminuição do tamanho do tumor, maior facilidade de ressecção e menor possibilidade de disseminação das células neoplásicas durante a operação, devido a inibição da capacidade mitótica<sup>(6-9)</sup>.

Com relação à presença de tumor residual no esôfago ressecado após Rxt, os poucos relatos da literatura evidenciam que o benefício não é grande<sup>(6,10-13)</sup> conforme Tabela 1.

Como se observa, na Tabela 1, a presença de tumor residual no esôfago ressecado depende parcialmente da dose total de irradiação. Akakura (1970)<sup>(14)</sup> encontrou 48,9% de tumor residual utilizando dose de Rxt

Autores	Nº de pacientes	Dose (cGy)	Tumor residual (%)
Marks	101	-	87,1
Akakura	96	5.000 a 6.000	48,9
Sugimachi	104	2.500 a 3.000	85,5
Kakayama	29	1.000 a 2.000	93,0
Nakayama	31	2.000 a 3.000	52,0

Tabela 1 - Presença de tumor residual após radioterapia pré-operatória.

próxima ao limite permitido. Esses dados mostram que a Rxt exclusiva não é suficiente para erradicar o tumor e, mesmo quando a resposta é satisfatória, a recidiva ocorre com frequência. Deve ser considerado, ainda, a possibilidade de metástase em linfonodos, fora do alcance da Rxt, mesmo quando esta atua eficazmente no tumor primário, como ocorreu em um dos nossos pacientes.

Na quase totalidade de nossos pacientes, o tumor era pouco ou moderadamente diferenciado e não houve diferença importante na resposta à Rxt.

O valor da Rxt pré-operatória ainda não foi definido. Para isso, é necessário estudo prospectivo randomizado comparando-se as ressecções esofágicas com e sem Rxt. Ficou demonstrado que: a dose de 4.400 cGy é insuficiente para determinar uma resposta satisfatória, desde que em 72,34% dos esôfagos examinados o tumor estava presente; a melhora temporária da disfagia induziu muitos pacientes a não retornarem para o tratamento cirúrgico e a ressecção do esôfago ou a colocação de prótese transtumoral, após os 30 dias do término da Rxt, é às vezes impossível em decorrência de fibrose acentuada. Logo, a Rxt é útil no tratamento do câncer de esôfago desde que associada à ressecção em tempo hábil.

#### Referências Bibliográficas

1. Raso, P.; Brasileiro Filho, G.; Barbosa, A.J.A. In: Brasileiro Filho, G.; Pittella, J.G.H.; Pereira, F.E.L.; Banbirra, E.A.; Barbosa, A.J.A. - Bogliolo - Patologia, 5ª Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 548-550, 1994.
2. Diehl, L.F. - Radiation and chemotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Gast Clin North Am*, 20: 765-767, 1991.
3. Pellegrini, C.A.; Way, L.W. - Esôfago e Diafragma. In: Way, L.W. Cirurgia - Diagnóstico e Tratamento. 9ª ed. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 306-310: 1993.
4. Earlan, R.; Melo, J.R.C. Oesophageal squamous cell carcinoma. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg*, 67: 457-461, 1980.
5. Pearson, J.G. - The radiotherapy of carcinoma of the esophagus in the post cricoid region in southeast Scotland. *Clin Radiol*, 17: 242, 257, 1966.
6. Sugimachi, K. - Preoperative irradiation for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol*, 162: 174-176, 1986.
7. Wan Jun, W. - Accelerated hyperfractionation radiotherapy in esophageal cancer. *Chin Med J*, 104: 228-229, 1991.
8. Earlan, R. - An MRC prospective randomized trial of radiotherapy versus surgery for operable squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Roy Coll Surg Engl*, 73: 8-12, 1991.
9. Petrovich, Z.; Langhoz, B. et al. - Management of carcinoma of the esophagus: the role of radiotherapy. *Am J Clin Oncol (CCT)* 14: 80-86, 1991.
10. Nakayama, K. - Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation for esophageal cancer. *Cancer*, 20: 778-788, 1967.
11. Marks, R. - Preoperative radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 38: 84-89, 1976.
12. Gignoux, M. - The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer. Results of a study of the EORTC. *World J Surg*, 11: 426-432, 1987.
13. Launois, B. - Preoperative radiation therapy for carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obst*, 162: 174-176, 1986.
14. Akakura, I. - Surgery of carcinoma of the esophagus with preoperative radiation. *Chest*, 57: 47-57, 1970.

# Aspectos histológicos da reparação tecidual por efeito do metotrexato em feridas cutâneas abertas: estudo experimental em ratas

## *Tissue reparation histology of open cutaneous wounds by metotrexate: experimental studies of female rats*

Paulo Cesar Alves Carneiro<sup>1</sup>, Teresa Cristina Ferreira Gutman<sup>2</sup>, Onofre Ferreira de Castro<sup>3\*</sup>, Pedro Carvalho Rodrigues<sup>4</sup>, Juliano Moraes Pinheiro<sup>5</sup>, Dilon Pinheiro de Oliveira<sup>6</sup>

### Resumo

Foi estudada a ação do metotrexato administrado por via intramuscular sobre a cicatrização de feridas cutâneas circulares abertas em ratas, do ponto de vista histológico. Foram operadas 36 ratas Wistar, com peso médio de 250,0 gramas. Nos 18 animais do grupo-controle (Grupo 1) foi injetado soro fisiológico 0,9% por via intramuscular, em volume equivalente ao necessário ao grupo tratado, no membro traseiro esquerdo, imediatamente após a confecção de uma ferida aberta de pele, provocada com vazador de 6 mm de diâmetro no dorso do animal, a cerca de 5 cm das bordas inferiores dos pavilhões auriculares. No grupo-experimento (Grupo 2) realizou-se o mesmo procedimento cirúrgico do grupo-controle e administrou-se metotrexato (1 mg/kg de peso corpóreo) por via intramuscular na mesma localização anatômica. Foram sacrificadas no 4º e 7º dias de pós-operatório. As alterações histológicas do efeito do metotrexato, evidenciado através da microscopia óptica, se fizeram predominantemente no 7º dia de pós-operatório, tais como: a redução da área de tecido de granulação e necrose ( $p < 0,001$ ), do número de núcleos redondos ( $p < 0,001$ ), do número de polimorfonucleares ( $p < 0,001$ ), do número de fibroblastos e histiócitos em transformação (núcleos fusiformes/campo) ( $p < 0,001$ ), da distância entre as bordas da ferida ( $p < 0,001$ ) e do número de vasos/campo ( $p < 0,005$ ). Concluem que o metotrexato atenua a resposta inflamatória, atuando nas fases iniciais e de fibroplasia, entretanto, acelerou o processo de reepitelização.

Unitermos: pele; cicatrização das feridas; histologia; metotrexato; efeitos adversos

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Experimental do Hospital Central do Exército (HCE), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Professor Adjunto - UFRJ. Livre Docente em Clínica Cirúrgica pela Universidade do Rio de Janeiro (UNI-Rio). Livre Docente em Cirurgia Geral pela Universidade Gama Filho (UGF). Doutor e Mestre em Medicina (Cirurgia Geral) pela UFRJ. Especialista (CBC, PUC, CFM). Ex-Residente do INCa. TCBC.1, Mestre em Anatomia Patológica pela UFF. Patologista do INCa. 2, Professor Titular da UFF (Anatomia Patológica. Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do INCa. TCBC.3\*, Professor Adjunto da UFF. Doutor em Experimentação e Estatística - USP.4, Médico Veterinário (HCE).5, Pós-graduando, a nível de doutorado da FM-UFJ, TCBC.6. Endereço para correspondência: Paulo Cesar Alves Carneiro - Rua Monsenhor Alves da Rocha, 140, sala 714 - Penha - 21070-540 - Rio de Janeiro - RJ.

### Abstract

The authors have studied the action of methotrexate applied intramuscularly on healing of cutaneous circular open wound on female rats from the macroscopic and histological point of view. 36 Wistar female rats scaling 250.0 grams on an average. On the 18 animals of the control group (Group 1) sodium chloride was injected intramuscularly into the left back member in an equivalent to the amount required for the group treated, immediately after making a skin open wound with a 6 mm diameter punch on the back of the animal at about 5 cm from the lower edges of the external ears. The same surgical procedure of the control group was carried out in the experimental group (Group 2), and methotrexate (1 mg/kg of body weight) was applied intramuscularly into the same anatomic location. They were killed on the 4th and 7th days after operation. The histologic alterations of the effect of methotrexate evidenced through optical microscopy, such as reduction of tissue area of granulation and necrosis ( $p < 0.001$ ), the number of round nuclei ( $p < 0.001$ ), in the number of fibroblasts and histiocytes in transformation (fusiform nuclei field) ( $p < 0.001$ ), in the distance between the edges of the wound ( $p < 0.001$ ) and in the number of vessels/field ( $p < 0.05$ ), were predominant on the 4th and 7th days. It is concluded that, the methotrexate attenuates the inflammatory answer actuating in the initial and fibroplasia phases, however, this has accelerated the reepitelization process.

Key words: skin; wound healing; histology; methotrexate; drug effects

### Introdução

O processo de reparação tecidual constitui um tema de elevada importância em Medicina e Cirurgia. Sabe-se da literatura, que esta reparação é um fenômeno constatado nos seres vivos, seguindo um padrão sistemático e bastante complexo de eventos, de grande relevância para sua sobrevivência, quando ocorrem lesões cirúrgicas, iatrogênicas ou acidentais, podendo sofrer influência de múltiplos fatores locais e sistêmicos<sup>(8, 21)</sup>.

É de fundamental importância, o estudo do efeito de cada droga antineoplásica isolada ou em protocolos associativos e se exercem ou não um efeito adverso sobre a cura de ferimentos cirúrgicos<sup>(8)</sup>.

Os vários efeitos das drogas citotóxicas no processo de cicatrização das feridas cirúrgicas de pele, têm sido investigados sob diversos aspectos em Medicina, especialmente em Cirurgia Geral e Experimental<sup>(4, 8, 9, 26)</sup>.

O metotrexato (MTX, ametropterina) é uma substância antagonista do ácido fólico, classificada no grupo das drogas antineoplásicas como antimetabólito, conforme nos ensina Calabresi e Parks Jr.<sup>(3)</sup>. Possui atividades antitumorais<sup>(19)</sup>, antiinflamatórias, imunossupressoras<sup>(22)</sup> e

teratogênicas<sup>(10)</sup>; entretanto, até o presente não existe evidência que o MTX, seja uma droga carcinogênica<sup>(29)</sup>.

É um agente terapêutico empregado no manuseio de leucemias, câncer de mama, câncer das vias biliares extra-hepáticas, câncer de bexiga, câncer de pulmão, linfomas, câncer colorretal, tumores experimentais, psoríase, artrite reumatóide, dermatomiosite, lúpus eritematoso sistêmico, gravidez tubária e outras afecções<sup>(17, 27, 31)</sup>.

O objetivo desta pesquisa é o de estudar alguns aspectos histológicos na fase inflamatória e início da fase de fibroplasia da reparação tecidual de feridas cutâneas circulares abertas, sob efeito de quimioterapia com metotrexato, administrado por via intramuscular (IM) em ratos Wistar.

### Método

Foram utilizadas 36 ratas, brancas, adultas (*rattus norvegicus albinus, rodentia mammalia*), da linhagem Wistar, sadias e bem nutridas, com peso médio de 250 gramas.

Os animais provieram do Biotério Central da Fundação Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) do Ministério da Saúde no Rio de Janeiro - RJ e foram mantidos por quatro semanas em adaptação no Biotério do Ser-

viço de Cirurgia Experimental do HCE. As idades variaram de quatro a seis meses.

As ratas foram mantidas em gaiolas apropriadas com iluminação, ventilação e temperatura ambiente, na proporção de duas ratas por gaiola no período pré-operatório e uma no pós-operatório, sendo alimentadas com dieta padronizada e balanceada por via oral.

As 36 ratas foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos abaixo especificados:

- *Grupo 1* (Controle, Não tratado, NT<sub>1</sub> e NT<sub>2</sub>): constituído de 18 animais com nove em cada subgrupo, os quais receberam por IM, injeção única de soro fisiológico (SF) a 0,9%, em volume correspondente ao necessário para uma dose equivalente aos do Grupo 2 (experimento), no membro traseiro esquerdo, administrada imediatamente após o ato operatório, ou seja, logo após a confecção de uma ferida cutânea circular com vazador ("punch") com 6 mm de diâmetro no dorso dos referidos animais, a aproximadamente 5 cm abaixo do limite inferior dos pavilhões auriculares.

- *Grupo 2* (Experimento, Tratado, T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub>): formado de 18 ratas com nove em cada subgrupo. Foi executado procedimento cirúrgico idêntico ao Grupo 1. Em seguida, similarmente ao grupo-controle, as mesmas foram submetidas à quimioterapia com metotrexato em dose única (1 mg/kg de peso corpóreo), por via IM na mesma localização anatômica.

As ratas permaneceram em jejum de 12 horas para alimentos sólidos, sendo fornecido água "ad libitum".

Utilizou-se como droga o metotrexato, em frasco-ampola de 50 mg-LSP, contendo 2 ml (Methotrexate®).

A referida substância foi diluída em SF-0,9% e a solução resultante foi administrada na dose de 1 mg/kg de peso corporal do animal em dose única, imediatamente após o ato cirúrgico, por via IM, ainda sob efeito da anestesia superficial com éter sulfúrico.

As ratas foram submetidas individualmente à anestesia inalatória em campânula de vidro hermeticamente fechada, contendo em seu interior compressas umedecidas com éter sulfúrico, sendo mantidas por máscaras de éter sulfúrico e ar ambiente, em respiração espontânea.

A metodização da técnica cirúrgica, obedeceu às seguintes etapas:

a - Animal em decúbito ventral: depilação ampla de parte do pescoço e anti-sepsia da região posterior do pescoço e do tórax com álcool iodado a 2%;

b - com auxílio de um vazador nº 6, o qual foi posicionado em sentido perpendicular à linha mediana dorsal, a mais ou menos 5 cm das bordas inferiores dos pavilhões auriculares, demarcando a pele da região dorsal, em seguida girando-o para a direita e para a esquerda, até a secção completa e circunferencial da pele e conseqüente exérese da mesma e da tela subcutânea da região demarcada, expondo-se a fáschia muscular dorsal;

c - hemostasia exclusivamente por compressão manual com auxílio de gaze esterilizada e umedecida em SF 0,9%, durante alguns segundos;

d - após limpeza com SF-0,9%, a ferida cutânea foi deixada descoberta.

Subseqüentemente à total recuperação anestésica, as ratas tiveram livre acesso à ração e água. Não se fez uso de analgésicos ou antibióticos.

Foram sacrificadas individualmente em campânula fechada com éter sulfúrico em alta concentração, até a parada dos sinais vitais.

As ratas foram mortas no 4º dia (NT<sub>1</sub> e T<sub>1</sub>) e no 7º dia de pós-operatório (NT<sub>2</sub> e T<sub>2</sub>). A seguir, procedeu-se à exérese do segmento de pele e tela subcutânea, contendo a ferida cutânea em cicatrização através de uma incisão de forma retangular de aproximadamente 6 cm x 3 cm e exposição da fáschia muscular dorsal.

Após a retirada de cada peça, realizou-se lavagem mecânica da mesma com soro fisiológico, sendo estirada sobre uma haste de madeira e fixada com alfinetes em suas extremidades cranial e caudal.

Os espécimes foram fixados em formalina a 10% tamponada (pH = 7,4), por um período de 18 a 24 horas, sendo realizado quatro cortes de 3,0 mm paralelamente ao plano sagital para processamento histológico e inclusão em parafina. Os cortes histológicos foram de quatro micrômetros.

As secções histológicas foram coradas em hematoxilina-eosina (H-E) e pela coloração especial tricrômico de Gomori.

Foram avaliados através da microscopia óptica os seguintes parâmetros: distância borda-borda da ferida cirúrgica cutânea (reepitelização); área de tecido de granulação ( $\text{mm}^2$ ); área de tecido de necrose ( $\text{mm}^2$ ); substância amorfa (estudo semiquantitativo); média do número de núcleos redondos (monócitos, polimorfonucleares, eosinófilos, plasmócitos e células epitelíoides)/campo; média do número de polimorfonucleares/campo; média do número de núcleos fusiformes (fibroblastos e histiócitos e transformação)/campo; média do número de vasos/campo.

A distância entre as bordas da ferida cirúrgica cutânea foi medida com lupa graduada em milímetros (Marca Rainbow).

Através da coloração de HE, as áreas de tecido de granulação e de necrose foram medidas com a ocular milimetrada e calibrada no microscópio (Spencer fabricado pela "American Optical Corporation"), usando objetiva de 20X e ocular de 10X. Foram calculadas as referidas áreas, multiplicando-se o comprimento pela altura em milímetros.

Quanto à presença de substância amorfa, a mesma foi avaliada através de estudo semiquantitativo em leve (+), moderada (++) e acentuada (+++).

A presença de substância amorfa, a média do número de núcleos redondos, a média do número de polimorfonucleares, a média do número de núcleos fusiformes, a média do número de vasos foram observadas e contadas em 10 campos com Objetiva 40X e Ocular 10X.

Os dados obtidos no presente estudo foram analisados utilizando-se os testes F de Brieger, Turkey, Friedman e Wilcoxon, adotando-se o nível de significância de 5% de probabilidade ( $p < 0,05$ ), para verificação de diferenças significativas, de acordo com Campos<sup>(6)</sup> e Pimentel-Gomes<sup>(25)</sup>.

## Resultados

Estudo histológico:

### 1. Distância borda-borda (mm)

O grupo tratado com metotrexato ( $T_1$  e  $T_2$ ), apresentou-se com valores menores em relação ao grupo-controle. Portanto, o processo de reepitelização foi mais acentuado nos subgrupos tratados.

Pode-se observar na Tabela 1, que tanto no 4º quanto no 7º dias de pós-operatório, a distância borda-borda foi menor no Grupo 2 do que no grupo-controle, estudada pelo teste não paramétrico de Wilcoxon, cuja significância estatística foi ao nível de 0,1%. Essa diferença foi mais evidente no 7º dia.

Dia 4 - Distância borda-borda		Dia 7 - Distância borda-borda	
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
0,45	0,34	0,36	0,0
0,51	0,35	0,44	0,4
0,51	0,39	0,40	0,0
0,49	0,33	0,42	0,0
0,52	0,37	0,38	0,0
0,57	0,40	0,48	0,3
0,48	0,39	0,45	0,0
0,52	0,37	0,43	0,0
0,48	0,40	0,39	0,0

Tabela 1 - Distribuição das ratas utilizadas, de acordo com os subgrupos com e sem metotrexato (MTX), as quais foram sacrificadas com quatro e sete dias de pós-operatório, segundo a distância borda-borda (mm) da ferida cirúrgica cutânea (reepitelização) de cada animal.

$W = 45,0^{***}$  ( $p < 0,001$ )

$W = 48,5^{***}$  ( $p < 0,001$ )

Teste de Friedman ( $X^2_R = 24,73^{**}$ ;  $p < 0,01$ )

2. Área de tecido de granulação (ATG) (mm<sup>2</sup>)

As médias aritméticas do grupo-controle (T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub>) foram de menor valor, sendo evidenciado o efeito antiinflamatório do MTX.

A Tabela 2 registra o estudo estatístico realizado pelo teste de Wilcoxon da área de tecido de granulação (ATG), no 4º e 7º dias pós-operatório (significativo ao nível de 0,1%).

3. Área de tecido de necrose (ATN) (mm<sup>2</sup>)

O subgrupo-experimento (T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub>) apresentou valor inferior ao exibido pelo grupo-controle.

Registrou-se um menor (ATN) no grupo experimento, tanto no 4º como no 7º dias de pós-operatório, com resultado estatisticamente significativo (p < 0,001). Essa constatação foi maior no Grupo 2 nos animais mortos no 7º dia de observação, pois em 5/9 animais não ocorreu necrose (Tabela 3).

4. Substância amorfa

Houve maior quantidade de substância amorfa no grupo tratado com 4º dia de pós-operatório (++: moderado - oito ratas) do que no grupo-controle (+: leve - nove ratas). No 7º dia assinala-se maior evidência de substância amorfa no grupo-controle (++: seis ratas; +++: três ratas) do que no grupo tratado com MTX (+: leve - nove ratas).

A análise da Tabela 4, quanto à variável presente, semiquantitativamente comenta-se que ocorreu aumento da substância amorfa no grupo-controle do 4º dia (+: leve - nove ratas) para o 7º dia (++: moderada - oito ratas), enquanto no grupo tratado ocorreu uma redução no 4º dia (moderada - seis ratas; acentuada - três ratas) para o 7º dia de pós-operatório (+: leve - nove ratas).

5. Média do número de núcleos redondos (NR)/campo

As médias do grupo-experimento foram menores do que as do grupo-controle. Houve redução da média do número redondos/

campo, tanto no grupo-controle quanto no experimento no 4º dia (p < 0,05) e 7º dia de pós-operatório (p < 0,001). conforme observa-se na Tabela 5. Essa redução foi mais acentuada no 7º dia do subgrupo tratado com MTX.

6. Média do número de polimorfonucleares (PMN)/campo

O grupo-experimento apresentou valores menores em relação ao grupo-controle.

Dia 4 - ATG		Dia 7 - ATG	
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
0,59	0,50	0,62	0,50
0,55	0,51	0,61	0,51
0,57	0,53	0,64	0,50
0,55	0,50	0,66	0,51
0,58	0,49	0,68	0,53
0,60	0,50	0,67	0,51
0,53	0,43	0,67	0,52
0,56	0,51	0,60	0,50
0,58	0,56	0,63	0,54

Tabela 2 - Distribuição das ratas utilizadas, de acordo com os subgrupos com e sem metotrexato (MTX), as quais foram sacrificadas com quatro e sete dias de pós-operatório, segundo área de tecido de granulação (ATG) em mm de cada animal.

$W = 49,0^{**} (p < 0,001)$   $W = 45,0^{***} (p < 0,01)$   
*Teste F de Brieger (F = 64,00\*\*; p < 0,01)*

Dia 4 - ATN		Dia 7 - ATN	
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
0,50	0,36	0,30	0,0
0,43	0,31	0,38	0,1
0,47	0,34	0,39	0,0
0,38	0,37	0,36	0,0
0,40	0,35	0,38	0,0
0,49	0,32	0,39	0,09
0,41	0,34	0,42	0,0
0,41	0,33	0,41	0,08
0,43	0,36	0,40	0,05

Tabela 3 - Distribuição das ratas utilizadas, e acordo com os subgrupos com e sem metotrexato (MTX), as quais foram sacrificadas com quatro e sete dias de pós-operatório, segundo a área de tecido de necrose (ATN) e mm de cada animal.

$W = 45,0^{***} (p < 0,001)$   $W = 45,0^{***} (p < 0,001)$   
*Teste de Friedman (X<sup>2</sup><sub>R</sub> = 23,23\*\*\*; p < 0,01)*

Dia	Grupo	Grau de intensidade		
		+	++	+++
4	Grupo 1	9	-	-
4	Grupo 2	1	8	-
7	Grupo 1	-	6	3
7	Grupo 2	9	-	-

Tabela 4 - Distribuição das ratas utilizadas, de acordo com os subgrupos com e sem metotrexato (MTX), as quais foram sacrificadas com quatro e sete dias de pós-operatório, segundo a presença de substância amorfa por grau de intensidade em cada animal.

+ (leve); ++ (moderada); +++ (acentuada)

Dia 4 - NR		Dia 7 - NR	
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
60	60	73	47
58	55	70	43
59	54	76	40
60	50	75	43
62	61	74	50
61	59	77	41
60	52	72	51
59	56	70	47
62	64	68	52

Tabela 5 - Distribuição das ratas utilizadas, de acordo com os subgrupos com e sem metotrexato (MTX), as quais foram sacrificadas com quatro e sete dias de pós-operatório, segundo a média do número de núcleos redondos (NR)/campo em cada animal.

$W = 67,0^*$  ( $p < 0,05$ )

$W = 45,0$  ( $p < 0,01$ )

Teste F de Brieger ( $F = 89,83^{**}$ ;  $p < 0,01$ )

Dia 4 - PMN		Dia 7 - PMN	
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
56	30	51	9
54	36	49	10
54	34	50	7
51	29	45	9
56	28	53	12
57	33	49	10
54	35	50	13
51	32	48	10
55	30	47	14

Tabela 6 - Distribuição das ratas utilizadas, de acordo com os subgrupos com e sem metotrexato (MTX), as quais foram sacrificadas com quatro e sete dias de pós-operatório, segundo a média do número de polimorfonucleares (PMN)/campo em cada animal.

$W = 45,0^{***}$  ( $p < 0,001$ )

$W = 45,0^{***}$  ( $p < 0,001$ )

Teste de Friedman ( $X^2_R = 27,00$ ;  $p < 0,01$ )

Conforme demonstrado na Tabela 6, existe uma redução da média do número de polimorfonucleares, estatisticamente significativo no grupo tratado com MTX ( $p < 0,001$ ), tanto no 4º dia quanto no 7º dia de pós-operatório. Tal diminuição foi acentuada nesse último tempo de observação.

#### 7. Média do número de núcleos fusiformes (NF)/campo

Para estudo comparativo dos valores da média do número de NF/campo, empregou-se o teste F de Brieger que apresentou diferença estatisticamente significativa ao nível de 1%.

As médias aritméticas do grupo experimento foram de valor menor.

A redução da média do número de NF/campo ocorreu no grupo tratado com metotrexato em relação ao grupo-controle, tanto no 4º dia ( $p < 0,001$ ), quanto no 7º dia de pós-operatório (PO), com diferença estatisticamente significativa ao nível de 0,1 (Tabela 7).

Os fibroblastos mostraram-se com citoplasma menor, mais denso, núcleo vesiculoso quando comparado com os do grupo-controle (7º dia de PO).

#### 8. Média do número de vasos/campo

Houve diferença significativa entre a média aritmética  $X_T^1$  (grupo controle - sete dias) e as demais variáveis.

A Tabela 8 mostra um aumento da média do número de vasos no grupo tratado em relação ao grupo-controle no 4º dia de PO, com nível de significância ao nível de 0,1%. Entretanto, no 7º dia de observação no Grupo 2 (tratado) ocorreu diminuição do número de vasos/campo ( $p < 0,05$ ).

#### Discussão

O animal de experimentação selecionado para uso nesta pesquisa, foi o rato, tendo em vista a sua elevada resistência à infecção e ao trauma cirúrgico. É de fácil acomodação, manuseio, baixo custo de manutenção, boa disponibilidade em nosso meio<sup>(7,8)</sup>.



Foram utilizados apenas animais adultos, do sexo feminino, apesar do conhecimento de publicações, de que estes apresentam maiores variações de ordem hormonal, quando comparados aos machos<sup>(16)</sup>, que poderiam interferir no processo de cicatrização, todavia esse assunto é controverso.

Em 1982, Modolin e col.<sup>(23)</sup> em São Paulo, utilizando ratos adultos jovens, alimentados com uma dieta aprotéica por um período de três semanas, observaram diminuição do processo inflamatório e da fibroplasia.

O metotrexato é um ácido orgânico bicarboxílico fraco, possuindo peso molecular de 454 daltons, negativamente carregado com pH neutro e com solubilidade em lipídeos limitada<sup>(2, 19)</sup>.

Evans e Christensen<sup>(12)</sup> afirmaram que geralmente o MTX é transportado ativamente para dentro das células, exceto em altas concentrações.

É um quimioterápico específico para a fase S do ciclo celular, promovendo a inibição da síntese de ADN, podendo ter efeitos mais amplos no ARN e na síntese protéica<sup>(2, 19)</sup>. Inibe a quimiotaxia dos neutrófilos induzidos pelos leucotrienos B<sub>4</sub> e complemento C<sub>5a</sub><sup>(30)</sup> e também dos produtos da ativação dos macrófagos, tais como interleucina-1 e prostaglandina E<sub>2</sub><sup>(18)</sup>.

Pode ser empregado através de distintas vias de administração. No presente estudo, optou-se pela via IM com injeção da solução de MTX no membro traseiro esquerdo do animal. É sabido que a opção por outra via de administração como a oral, muito utilizada no estudo dos efeitos de drogas antiinflamatórias, às vezes requer entubação gástrica, além da necessidade de medições dos níveis plasmáticos do agente quimioterápico, o que leva a maior complexidade no referido experimento.

Freeman-Narro e col.<sup>(14)</sup> e Campbell e col.<sup>(15)</sup> relataram que a absorção do MTX seguida à administração por via IM parece ser mais rápida e complexa com níveis máximos atingidos em aproximadamente duas horas após a sua injeção.

Dia 4 - NF		Dia 7 - NF	
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
210	68	157	98
211	75	163	111
213	71	165	110
200	70	160	108
198	72	158	113
200	73	162	101
212	69	156	113

Tabela 7 - Distribuição das ratas utilizadas, de acordo com os subgrupos com e sem metotrexato (MTX), as quais foram sacrificadas com quatro e sete dias de pós-operatório, segundo a média do número de núcleos fusiformes (NF)/campo em cada animal.

$W = 45,0^{***} (p < 0,001)$   $W = 45,0^{***} (p < 0,001)$   
 Teste F de Brieger ( $F = 1376,24; p < 0,01$ )

Dia 4 - Vasos		Dia 7 - Vasos	
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
33	40	36	31
31	36	33	31
30	35	35	30
31	41	32	28
32	33	29	29
32	37	30	27
31	32	30	29
34	38	30	29
35	39	28	30

Tabela 8 - Distribuição das ratas utilizadas, de acordo com os subgrupos com e sem metotrexato (MTX), as quais foram sacrificadas com quatro e sete dias de pós-operatório, segundo a média do número de vasos/campo em cada animal.

$W = 52,0^{***} (p < 0,001)$   $W = 65,5^* (p < 0,05)$   
 Teste F de Brieger ( $F = 15,01^{**}; p < 0,01$ )

A administração do MTX por via intramuscular, ao invés da via oral, é empregada ocasionalmente em pacientes portadores de psoríase, levando-se em consideração os efeitos colaterais no aparelho digestivo. Tal via permite a obtenção de concentrações séricas maiores e de efeitos mais prolongados em relação à administração oral.

Wang e col.<sup>(32)</sup> relataram uma maior distribuição e eliminação de MTX em pacientes mais jovens portadores de osteossarcoma

após injeção intravenosa, portanto esta droga apresenta uma farmacocinética dependente da idade.

Bender<sup>(1)</sup> verificou que a dose e a via de administração do MTX empregado para uma indução particular é dependente da cinética da população-alvo com uma concentração de metotrexato ótima para cada neoplasia maligna responsiva.

Bleyer<sup>(2)</sup> assinalou que 50,0 a 70,0% do metotrexato é ligado às proteínas, especialmente a albumina.

Nesta pesquisa experimental, empregou-se uma dose única de MTX (1 mg/kg de peso corpóreo), dose símile à usada por via oral e por injeção intra-arterial em humanos com toxicidade tolerável<sup>(4)</sup>.

O MTX apresenta múltiplos e variados efeitos colaterais para a medula óssea (leucopenia), tracto gastrintestinal (mucosite, ulcerações, náuseas, vômitos, diarreia, fibrose e cirrose hepática), pele (alopécia, queda de cabelo, capilarite, erupção macular, necrólise, fotossensibilidade e reações alérgicas) rins (diminuição da taxa de filtração glomerular e da liberação de creatinina, lesão do epitélio tubular), sistema nervoso (aracnoidite, cefaléias, paraplegia, quadriplegia e outros), olhos (queimação ocular, prurido, diminuição do lacrimejamento e outros efeitos)<sup>(2, 3, 5, 10, 18, 19, 32)</sup>.

Primordialmente, a base e as margens do ferimento são recobertas com tecido de granulação. Ocorre proliferação fibroblástica e o brotamento capilar, mesmo na presença de inflamação. À proporção que os leucócitos retiram o exsudato inflamatório, surge no ferimento tecido de granulação, tendo como ponto de partida as suas margens. Outro mecanismo envolvido na reparação e desencadeado precocemente a partir das margens da ferida é a epitelização.

Simões e col.<sup>(28)</sup> na Escola Paulista de Medicina, realizaram um estudo dos aspectos ultra-estruturais dos fibroblastos e dos macrófagos, no processo de reparação da pele de 12 ratos Wistar, em ferimento com

6 mm de diâmetro, os quais utilizaram instrumento similar a um furador de rolha.

Atualmente, a cicatrização das feridas sob efeito de quimioterapia com agentes antineoplásicos constitui um amplo campo para investigações científicas<sup>(7, 8)</sup>.

As alterações no processo cicatricial de feridas cutâneas, observadas em associação com a quimioterapia antineoplásica, estão na dependência do tipo de agente citostático, da dosagem, da via e do tempo de administração usados<sup>(7, 11, 13, 15, 24)</sup>.

Calnan e Davies (1965)<sup>(4)</sup> em Londres, analisaram o efeito do metotrexato em doses variáveis, administrado por via intraperitoneal em ratos Wistar jovens, sob a cicatrização de feridas cirúrgicas de pele, avaliadas exclusivamente através da medida da força tênsil no 3º, 5º e 7º dias de pós-operatório e concluíram que:

- quanto maior for a dose do MTX menor será o valor da força tênsil, conseqüentemente maior a inibição do processo cicatricial;
- o retardo da cicatrização foi mais evidente quando o MTX foi administrado no período pós-operatório.

Os aspectos histológicos dos efeitos do metotrexato no processo de reparação tecidual da ferida cutânea com perda de substância na presente pesquisa, se fizeram em maior intensidade no 7º dia de pós-operatório nas áreas de tecido de granulação próximas à epiderme. Essas alterações constaram da diminuição do número de núcleos redondos/campo, do número de polimorfonucleares/campo, da redução da quantidade de substância amorfa e do número de núcleos fusiformes/campo através da microscopia óptica (Tabelas 5, 6, 7 e 8).

O processo de reepitelização se fez com mais intensidade no grupo tratado com metotrexato, cobrindo completamente a ferida cirúrgica, enquanto que o grupo-controle, mostrou área de necrose.

A ausência de mortalidade pós-operatória, até as datas preestabelecidas para

sacrifício dos animais nos referidos grupos, resultaram da alta resistência às infecções da espécie estudada, do correto manuseio dos animais, dos cuidados adequados pré e pós-operatórios, do domínio das técnicas anestésica e cirúrgica empregadas, bem como do conhecimento dos aspectos farmacológicos e farmacocinéticos do agente citotóxico.

A ferida cutânea utilizada neste trabalho constitui um exemplo de cicatrização por segunda intenção (ou cicatrização secundária), onde ocorreu perda de substância (28, 26 mm<sup>2</sup>). Isso resulta em um processo mais prolongado para a cura das mesmas, tendo em vista a necessária remoção do tecido e o restabelecimento do defeito tissular com células vivas.

Simões e col. (1986)<sup>(28)</sup> estudando alguns aspectos histológicos da cicatrização de feridas cutâneas com perda de substância (6 mm de diâmetro), em ratas Wistar não submetidas à administração de drogas, relataram que aos sete dias de pós-operatório, houve aparecimento de fibroblastos, com retículo endoplasmático granular e complexo de Golgi bastante desenvolvidos, mostrando grandes quantidades de vesículas intracitoplasmáticas, contendo fibrilas colágenas. Verificaram também grande concentração de neutrófilos e macrófagos (contendo vesículas eletrolúcidas no seu interior). A substância intercelular continha fibrilas colágenas tipos I e III.

Kaiser e col. (1961)<sup>(20)</sup> estudando as alterações histológicas em feridas cutâneas de cães submetidos à quimioterapia antineoplásica com mostarda nitrogenada (mecloretamina) sacrificados no 3º dia de pós-operatório, observaram fibroblastos anormais, similares aos encontrados em tecidos irradiados.

Atualmente, tornam-se necessários novos trabalhos experimentais, relacionando diferentes dosagens, intervalos e via de administração do metotrexato, isolado ou em associação com o ácido fólico (leucovorin) e outras drogas citotóxicas, bem como sua conexão com procedimentos cirúrgicos, sobre a cicatrização das feridas em várias espécies animais.

## Conclusões

A avaliação dos resultados permite concluir que:

1. O metotrexato na dose de 1 mg/kg de peso corpóreo, administrado por via intramuscular em ratas Wistar, promoveu atenuação da resposta inflamatória, atuando nas fases iniciais e de fibroplasia dos ferimentos tratados no período estudado;
2. a reepitelização da ferida cutânea, no presente modelo experimental, foi acelerada pelo metotrexato.

## Agradecimentos

Ao Dr. Evaldo Motta Moura (Gen. Bda. Med.), Diretor do HCE, Dr. Adjelton Soares e Silva (Cel. Med.), Dr. Natálio de Souza Maria (Ten. Cel. Dent.), pela colaboração e facilidades oferecidas.

---

## Referências Bibliográficas

1. Bender, R.A. - Membrane transport of methotrexate (NSC-740) in human neoplastic cells. *Cancer Chemother Rep, 6(Part 3): 73-82, 1975.*
2. Bleyer, W.A. - The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer, 41: 36-51, 1978.*
3. Calabresi, P, Parks Jr., R.E. - Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: Gilman, A.G.; Goodman, L.S.; Rall, T.W.; Murad, F. (Eds.). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 7ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 813-56, 1987.*
4. Calnan, J.; Davies, A. - The effect of methotrexate (amethopterin) on wound healing: an experimental study. *Br J Cancer, 19: 505-12, 1965.*
5. Campbell, M.A.; Perrier, D.G.; Dorr, R.T. - Methotrexate: bioavailability and pharmacokinetics. *Cancer Treat Rep, 69: 833-8, 1985.*
6. Campos, H. - Estatística Experimental não Paramétrica. 4ª ed., Piracicaba, SP, Departamento de Matemática e Estatística, ESALQ, USP, 1983.

7. Carneiro, P.C.A. - Efeito da Quimioterapia Antineoplásica com Cisplatina (cis-diaminodicloroplatina-II) na Cicatrização de Anastomoses do Intestino Delgado: Estudo Experimental em Ratos. Rio de Janeiro, UFRJ, 140, 1990. (Tese-Doutorado-Faculdade de Medicina-Universidade Federal do Rio de Janeiro).
8. Carneiro, P.C.A. - Aspectos Macroscópicos e Histológicos da Reparação Tecidual de Feridas Cutâneas Abertas sob Efeito de Quimioterapia com Metotrexato: Estudo Experimental em Ratas. Rio de Janeiro, UGF, 75, 1992. (Tese Livre Docência - Universidade Gama Filho).
9. Cohen, S.C.; Gabelnick, H.L.; Johnson, R.K.; Goldin, A. - Effects of cyclophosphamide and adriamycin on the healing of surgical wounds in mice. *Cancer*, 36: 1277-81, 1975.
10. Desesso, J.M.; Goering, G.G. - Amelioration by leucovorin of methotrexate development toxicity in rabbits. *Teratology* 43: 201-15, 1991.
11. Desprez, J.D., Kiehn, C.L. - The effect of cytoxan (cyclophosphamide) on wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 26: 301-8, 1960.
12. Evans, W.E.; Christensen, M.L. - Drug interactions with methotrexate. *J Rheumatol*, 12(Suppl 12): 15-20, 1985.
13. Ferguson, M.K. - The effect of antineoplastic agents on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 154: 421-9, 1982.
14. Freeman-Narrood, M.; Gerstley, B.J.; Engstrom, P.F. - Comparison of serum concentrations of methotrexate after various route of administration. *Cancer*, 36: 1619-24, 1975.
15. Hardesty, W.H. - The effect of cytotoxic drugs on wound healing in rats. *Cancer Res*, 18: 581-4, 1985.
16. Hoff, M.B.; Chang, W.W.L.; Mak, K.M. - Effect of estrogen on cell-proliferation in colonic mucosa of the mouse, *Virchows Arch (Cell Pathol)*, 35: 263-73, 1981.
17. Hughes, G.R.; Abdulla, M. - Methotrexate treatment of Felty's syndrome (letter). *Ann Rheum Dis*, 49: 202, 1990.
18. Jeurissen, M.E.C.; Boerbooms, A.M.T.; Van de Putte, L.B.A. - Methotrexate therapy in connective tissue diseases: a review of the literature. *Netherlands J Med*, 35: 44-58, 1989.
19. Jolivet, J.; Cowan, K.H.; Curt, G.A. - The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med* 309: 1094-104, 1983.
20. Kaiser, G.A.; Herter, F.P.; Malm, J.R.; Demetz, A.; Campione, M.P. - Effects of chemotherapeutic agents administered by isolated perfusion upon wound healing. *Surgery*, 49: 745-50, 1961.
21. McMurry Jr., J.F. - Wound healing with diabetes mellitus: better wound healing in diabetes. *Surg Clin North Am*, 64: 769-78, 1984.
22. Mitchell, M.S.; Wade, M.E.; DeConti, R.C.; Bertino, J.R.; Calabresi, P. - Immunosuppressive effects of cytosine arabinoside and methotrexate in man. *Ann Intern Med*, 70: 535-40, 1969.
23. Modolin, M.; Bevilacqua, R.G.; Margarido, N.F.; Lima-Gonçalves, E. - Effects of protein depletion and repletion on experimental open wound contraction. *Ann Plast Surg*, 15: 123-6, 1985.
24. Newcome, J.F.; Chir, M. - Effect of intra-arterial nitrogen mustard infusion on wound healing in rabbits: formation of granulation tissue and wound contraction. *Ann Surg*, 163: 319-29, 1966.
25. Pimentel-Gomes, F. - Curso de Estatística Experimental. 12ª ed., Rio de Janeiro, Livraria Nobel, 467, 1989.
26. Shamberger, R.C.; Devereux, D.F.;

- Brennan, M.F. - The effect of chemotherapeutic agents on wound healing. *Int Adv Surg Oncol*, 4: 15-58, 1981.
27. Shiner, R.J.; Nunn, A.J.; Chung, K.F.; Geddes, D.M. - Randomised double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet*, 336: 137-40, 1990.
28. Simões, M. de J.; Cabral, A.C.V.; Boyaciyan, K.; Kulay Júnior, L.; Sasso, W.S - Aspectos ultra-estruturais dos fibroblastos e dos macrófagos durante o processo de reparação de pele de ratos. *Rev Paul Med*, 104: 1986; 132-5.
29. Stern, R.S.; Zierler, S.; Parrisch, J.A. - Methotrexate used for psoriasis and the risk of monocutaneous or cutaneous malignancy. *Cancer*, 50: 869-72, 1982.
30. Suarez, C.R.; Pickett, W.C.; Bell, D.H.; McLintock, D.K.; Oronsky, A.L.; Kerwar, S.S. - Effect on low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B<sub>4</sub> and complement C<sub>5a</sub>. *J Rheumatol*, 14: 9-11, 1987.
31. Vokes, E.E.; Dimery, I.W.; Jacobs, C.D.; Karp, D.; Molina, A.; Collier, M.A.; Eble, M.L.; Clendeninn, N.J. - A phase II study of piritrexim in combination with methotrexate in recurrent and metastatic head and neck cancer. *Cancer*, 67: 2253-7, 1991.
32. Wang, Y.M.; Stuwow, W.W.; Romsdahl, M.M. - Age-related pharmacokinetics of high-dose methotrexate in patients with osteosarcoma. *Cancer Treat Rep*, 63: 405-10, 1979.

# Sexualidade em pacientes submetidos a penectomia por câncer de pênis

## *Sexuality in penectomized patients due to penile carcinoma*

Neury José Botega<sup>1</sup>, Carlos Arturo Levi D'Ancona<sup>2</sup>, Cesar de Moraes<sup>3</sup>, Nivaldo da Silva Lavoura Jr.<sup>4</sup>, Jane Khater Santos<sup>5</sup>, Nelson Rodrigues Netto Jr.<sup>6</sup>

### Resumo

Foram estudados 21 pacientes submetidos a penectomia por câncer de pênis. Deste grupo, oito haviam morrido. Dos 13 sobreviventes, 10 foram avaliados através de uma entrevista semi-estruturada e do "Overall Sexual Functioning Questionnaire - OSFQ", com a finalidade de se estimar o impacto do tratamento na sexualidade. A idade dos pacientes era 53,5 anos (mediana, variação: 37-77) e o tempo de seguimento 16,5 meses (mediana; variação: 4-72). O OSFQ é constituído por seis subescalas: interesse sexual, capacidade para o coito, satisfação sexual, relacionamento com a parceira, auto-imagem masculina e frequência de coito, cuja soma de pontos produz uma estimativa do funcionamento sexual global. Nos casos de penectomia parcial, o funcionamento sexual global estava normal ou discretamente diminuído (quatro pacientes), moderadamente diminuído (um paciente), gravemente diminuído (um paciente) ou ausente (um paciente). Dois dos três pacientes submetidos a penectomia total tinham funcionamento sexual precário. A auto-imagem masculina e o relacionamento com a parceira foram aspectos que praticamente não mudaram nos pacientes. O interesse e a satisfação sexual ficaram levemente reduzidos após a cirurgia. A frequência do coito decaiu em oito pacientes. A capacidade para o coito foi drasticamente afetada na penectomia total e em um caso de penectomia parcial. A maioria dos pacientes relatou que o apoio oferecido pela companheira foi fundamental na recuperação após a cirurgia e na vida sexual.

Unitermos: carcinoma de pênis; amputação de pênis; penectomia; qualidade de vida; sexualidade

### Abstract

*From 1984 to 1994, 21 patients with penile carcinoma had undergone penectomy at the Hospital das Clínicas da UNICAMP, Brazil. At follow-up, 8 died because of the tumor and 10 patients (partial penectomy, 7; total penectomy, 3) were assessed by means of a semi-structured interview and the Overall Sexual Functioning Questionnaire. The median age was 53.5 years (range 37-77) and the follow-up time was 16.5 months (median, range 4-72).*

Trabalho realizado no Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria - Departamento de Cirurgia, Disciplina de Urologia - Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP.

Professor Assistente-Doutor<sup>1</sup>, Professor Assistente-Doutor<sup>2</sup>, Médico Residente do Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria.<sup>3</sup>, Médico Residente do Departamento de Cirurgia, Disciplina de Urologia.<sup>4</sup>, Assistente Social do Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.<sup>5</sup>, Professor Titular<sup>6</sup>.

Endereço para correspondência: Caixa Postal 6111 - 13081-970 - Campinas - SP.

*A global score was constructed consisting of sexual interest, sexual ability, sexual satisfaction, sexual identity, partner relationship and frequency of coitus. Overall sexual functioning for those who had undergone partial penectomy was normal or slightly reduced (4 patients), moderately reduced (1 patient), severely reduced (1 patient) and absent (1 patient). Two patients who had undergone total penectomy had no sexual functioning. Of the six single domains, sexual identity and partner relationship did not change. Sexual interest and satisfaction were slightly reduced after surgery. The frequency of coitus decreased in 8 patients. The sexual ability was severely impaired in all patients submitted to total penectomy and in 1 case of partial penectomy. The partner support played a very important role on patients' recovery and adjustment.*

*Key words: penile carcinoma; penis amputation; penectomy; quality of life; sexuality*

## **Introdução**

O carcinoma espinocelular representa 97% de todas as neoplasias malignas primárias do pênis. Nos países desenvolvidos, a incidência é de 1 a 1,3 por 100.000 habitantes<sup>(1)</sup>. No Brasil, varia conforme as regiões. Nos municípios de Recife e São Paulo atinge 50 e 28 por 100.000 habitantes, respectivamente<sup>(2)</sup>.

O câncer de pênis é uma doença de evolução lenta, com comprometimento metastático para os linfonodos loco-regionais e, excepcionalmente, a distância. A maioria dos pacientes morre por complicações regionais decorrentes da disseminação local e linfonodal, como necrose tumoral, infecção e sepsis, bem como hemorragia por ruptura de grandes vasos. A amputação total ou parcial do pênis é a principal forma de tratamento do tumor primário infiltrativo.

Na penectomia total, as limitações da capacidade para o coito e masturbação são consideráveis. Já na penectomia parcial, embora possa haver redução do cumprimento do pênis em mais de 25%, a penetração vaginal é freqüentemente possível, bem como a capacidade de alcançar o orgasmo e de ejacular<sup>(3)</sup>.

Diversos estudos ocuparam-se da evolução de pacientes com câncer de pênis<sup>(1, 4)</sup>. Poucos trabalhos, entretanto, abordam a questão da qualidade de vida desses pacientes após a cirurgia<sup>(3, 5, 6)</sup>. A qualidade de vida, notadamente o impacto da doença e da cirurgia sobre a sexualidade, é, obviamente, uma das questões centrais a ser discutida por médico e paciente.

Este estudo tem o objetivo de avaliar o impacto do tratamento cirúrgico para câncer de pênis (penectomia) na sexualidade dos pacientes.

## **Método**

### **Pacientes**

Foram estudados 21 pacientes submetidos a penectomia por câncer de pênis no Serviço de Urologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), entre janeiro de 1984 e maio de 1994. Deste grupo, oito haviam morrido. Dos 13 sobreviventes, dois não atenderam à solicitação de comparecimento para avaliação. Dos 11 pacientes que compareceram, um sofria de oligofrenia grave. Os 10 restantes (sete casos de penectomia parcial e três de penectomia total) aceitaram participar do estudo. Nenhum sofria de doença grave concomitante. Alguns dados descritivos dos participantes encontram-se na Tabela 1.

### **Instrumento de pesquisa**

Após consulta com o urologista, os pacientes foram avaliados através de uma entrevista semi-estruturada e do *Overall Sexual Functioning Questionnaire (OSFQ)*. A entrevista procurou avaliar o impacto da doença, desde a percepção da lesão peniana até a adaptação após a cirurgia. O OSFQ, incluído no roteiro da entrevista, contém diversas questões dirigidas ao paciente<sup>(6)</sup>. Visam a dar subsídios para o examinador, que, ao final da entrevista, deve pontuar seis subescalas:

Paciente	Idade	Estado civil	Estádio	Penectomia	Linfadenectomia	Seguimento
A	37	Casado	III	Parcial	Radical bilateral	14 meses
B	42	Casado	III	Parcial	Radical bilateral	19 meses
C	62	Casado	III	Parcial	Radical bilateral	64 meses
D	70	Casado	II	Parcial	Econômica	7 meses
E	51	Casado	III	Parcial	Radical bilateral	6 meses
F	57	Casado	II	Parcial	Econômica bilat.	9 meses
G	49	Casado	II	Parcial	Não	72 meses
H	50	Casado	III	Total	Radical bilateral	48 meses
I	64	Solteiro	II	Total	Não	48 meses
J	77	Casado	II	Total	Não	4 meses

Tabela 1 - Características sócio-demográficas, na época do estudo, de 10 pacientes penectomizados por câncer de pênis.

*Interesse sexual:*

De 0 ("nenhum interesse") a 4 ("normal").

*Capacidade para o coito:*

0 = não consegue ter coito; 1 = gravemente reduzida; 2 = moderadamente reduzida; 3 = levemente reduzida; 4 = não apresenta problemas.

*Satisfação sexual:*

1 = não consegue ter prazer/satisfação; 2 = redução marcante; 3 = redução leve; 4 = tem prazer/satisfação normalmente.

*Relacionamento com a parceira:*

1 = muito difícil; 2 = difícil; 3 = bom; 4 = bom, sem mudanças.

*Auto-imagem masculina:*

2 = mudança marcante; 3 = mudança leve; 4 = nenhuma mudança.

*Frequência de coito:*

1 = não há mais coito; 2 = redução marcante; 3 = pequena redução; 4 = nenhuma redução.

A soma dos pontos nas seis subescalas produz uma "pontuação global do desempenho sexual", dividida em cinco categorias:

Pontuação	Categoria
5-8	0 - nenhum desempenho sexual
9 - 14	1 - gravemente reduzido
15 - 19	2 - moderadamente reduzido
20 - 22	3 - levemente reduzido
23 - 24	4 - desempenho sexual normal

Os itens do OSFQ foram traduzidos e inseridos na entrevista semi-estruturada conduzida pelo psiquiatra. Esta última também questionava sobre a atividade sexual antes da cirurgia.

*Análise dos dados*

Dados sócio-demográficos e clínicos foram codificados e dispostos em tabelas, bem como os resultados das escalas. As entrevistas foram transcritas. Esse procedimento foi realizado por N.J.B. e C.M., de maneira independente. Desacordos foram consensualmente resolvidos.

*Aspectos éticos*

Aos pacientes foram assegurados: anonimato e manutenção de seu tratamento na instituição, sem qualquer prejuízo em caso de não participação. Após receberem informações compatíveis com seu nível intelectual, os participantes assinaram termo de consentimento.

**Resultados**

A idade média dos participantes, à época deste estudo era 55,8 anos (mediana = 53,5), variando de 37 a 77 anos. Nove eram casados, vivendo com suas companheiras; um era solteiro e vivia só. Apenas um paciente tinha mais do que quatro anos de escolaridade, quatro eram analfabetos. O tempo médio de escolaridade era de 2,3 anos (mediana = 2). A renda familiar era baixa (sete pacientes ganhando até dois salários mínimos), e três pacientes não mais trabalhavam (dois aposentados).



Em sete pacientes a penectomia foi parcial; em três, total. Linfadenectomia foi realizada em sete pacientes. Radioterapia não foi utilizada. O tempo médio de seguimento após cirurgia foi de 29 meses (mediana = 16,5; variando de quatro a 72 meses). Nenhum paciente relatou acometimento por doença crônica grave que pudesse interferir na qualidade de vida. A Tabela 1 traz alguns dados sócio-demográficos e clínicos dos participantes.

A entrevista com o psiquiatra, incluindo o OSFQ, durou 45 minutos em média.

### **Comportamento e ajustamento psicológico**

Sete pacientes não souberam a quem atribuir a doença, ainda que a resposta tivesse sido estimulada pelo entrevistador. Os outros referiram-se a alimentos (três respostas), água suja (uma resposta), falta de higiene (uma resposta) e “não tratar de fimose” (uma resposta). Apenas um paciente procurou auxílio médico no primeiro mês após o surgimento da lesão. Em três casos, isso só ocorreu após 36 meses.

O que mais influenciou a decisão de consultar o médico, foi segundo respostas estimuladas, em ordem decrescente de frequência: a companheira, seis pacientes; aspecto repugnante da lesão, 5; secreção, 5; dificuldades na relação sexual, 4; dor, 3; e dificuldade para urinar, três pacientes. Antes da consulta médica, utilizaram pomadas, seis pacientes; opiniões de atendentes de farmácia, 3; e benzimento, dois pacientes.

O impacto do diagnóstico e da necessidade de cirurgia despertou medos relativos à mutilação e à perda do prazer sexual. Em um segundo momento, medo de morrer e das conseqüências disso para a família.

As dificuldades mais freqüentemente enfrentadas nos primeiros três meses após a cirurgia foram a retomada da vida sexual e o incômodo de urinar sentado. Ao serem questionados sobre “o que mais ajudara a vencer as dificuldades”, sete pacientes referiram-se espontaneamente ao apoio da esposa e da família.

### **Sexualidade**

Questionados sobre o desempenho sexual durante o ano anterior à cirurgia, todos os participantes do estudo, com exceção dos indivíduos I e J, relataram função erétil normal e frequência mínima de uma relação sexual por mês, ao longo do ano. Após a cirurgia, todos, menos I (o único sem companheira), relataram mudanças em sua vida sexual. A Tabela 2 mostra, para cada paciente, as pontuações nas subescalas sobre a vida sexual e, de acordo com a pontuação final, o grau de funcionamento sexual global à época desta investigação.

O interesse por sexo e a satisfação sexual mantiveram-se normais ou levemente reduzidos em aproximadamente metade dos pacientes. Com exceção de um caso, não havia problemas no relacionamento com a parceira. A auto-imagem masculina manteve-se normal ou levemente afetada em oito indivíduos. A capacidade para o coito encontrava-se normal ou levemente prejudicada em seis pacientes; ausente, nos três casos de penectomia total e no indivíduo D. A frequência do coito mantinha-se inalterada ou levemente reduzida em quatro indivíduos; marcadamente reduzida em outros dois.

Os indivíduos D, I e J obtiveram pontuação global muito baixa no OSFQ, compatível com desempenho sexual precário ou ausente. Os dois primeiros sofreram penectomia total. O paciente D, com 70 anos de idade e operado há sete meses, afirmou não enfrentar o mesmo grau de dificuldade antes da cirurgia. O paciente E, 51 anos, apresentava desempenho sexual gravemente diminuído. Dois indivíduos, um deles com penectomia total (H), alcançaram pontuação compatível com comprometimento moderado do desempenho sexual, e três apresentavam desempenho normal ou levemente diminuído.

### **Discussão**

A utilização da entrevista e do OSFQ permitiu a avaliação padronizada de alguns aspectos da sexualidade, um conceito amplo, difícil de ser operacionalizado em pesquisa.

Algumas limitações metodológicas devem ser consideradas. Avaliou-se uma amostra

Subescalas (faixa de pontuação)	Pacientes									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Interesse por sexo (0 - 4)	4	4	2	0	1	3	4	4	0	0
Capacidade para o coito (0 - 4)	3	3	3	0	4	4	3	0	0	0
Satisfação sexual (1 - 4)	4	4	4	1	2	4	4	4	1	1
Relacionamento com a parceira (1 - 4)	4	4	4	4	2	4	4	4	-	3
Auto-imagem masculina (2 - 4)	4	4	4	2	2	4	3	4	3	3
Frequência de coito (1 - 4)	3	4	2	1	2	3	4	1	1	1
Total (5 - 24)	22	23	19	8	13	22	22	17	5	8
Grau de funcionamento sexual	Leve/ diminuído	nl	Moder/ diminuído	Nulo	Grave/ dimin.	Leve/ dimin.	Leve/ dim.	Moder/ dimin.	Nulo	Nulo

Tabela 2 - Subescalas do Overall Sexual Functioning Questionnaire e respectivas pontuações obtidas pelos 10 pacientes estudados. (Pacientes são identificados por letras de A a J. Entre parênteses, encontram-se as faixas de pontuação; o maior valor corresponde ao melhor nível de adaptação/normalidade).

pequena de pacientes penectomizados em decorrência do limitado número de casos de câncer de pênis e da elevada mortalidade. Essa última, ao contrário do observado em países desenvolvidos, provavelmente deve-se ao fato de os pacientes procurarem auxílio médico apresentando estágios mais avançados da doença. Também é preciso levar em conta a heterogeneidade da amostra em relação à faixa etária, ao tempo de seguimento e à vida sexual anterior à cirurgia.

Vistos em conjunto, os achados indicam que alguns aspectos da sexualidade, como auto-imagem masculina e relacionamento com a parceira, mantiveram-se praticamente inalterados. O interesse por sexo e a satisfação sexual foram pouco afetados nos oito pacientes que, antes da cirurgia, mantinham atividade sexual. A frequência das relações sexuais, entretanto, diminuiu. A capacidade para o coito foi drasticamente afetada nos três pacientes com penectomia total. Nos casos de penectomia parcial, foi gravemente prejudicada em apenas um paciente.

Tomando-se por base a pontuação global, o grau de funcionamento sexual foi considerado nulo ou gravemente diminuído em qua-

tro pacientes: dois (dos três) casos de penectomia total e dois casos de penectomia parcial (um paciente de 70 anos e um paciente com problemas conjugais). Dos sete pacientes que sofreram penectomia parcial, quatro mantêm o grau de funcionamento sexual normal ou levemente diminuído.

O estudo realizado na Noruega por Opjordsmoen et al.<sup>(6)</sup> foi o único na literatura a avaliar o desempenho sexual em pacientes penectomizados. Em um registro de vinte anos, esses autores conseguiram avaliar nove pacientes com penectomia parcial e quatro com penectomia total. Esses pacientes tinham, em média 60 anos de idade (quatro a mais que em nossa amostra), haviam apresentado tumores em estágios mais iniciais e contavam com maior tempo de seguimento. Dos nove pacientes com penectomia parcial apenas dois (22%) apresentavam funcionamento sexual normal ou levemente diminuído, contra quatro pacientes (57% das penectomias parciais) em nosso estudo. É preciso lembrar que essas diferenças podem ser originadas de variações metodológicas. Embora tenhamos usado o mesmo questionário, não podemos garantir inequivocamente a semelhança dos critéri-

os de avaliação. Essas diferenças também poderiam ser reflexo da distinção entre culturas, bem como de níveis de escolaridade.

Os achados deste estudo sugerem que, em nosso meio, nos casos de penectomia parcial, é possível manter a vida sexual em níveis próximos daqueles existentes no período anterior à cirurgia. A julgar pelo material das entrevistas, o bom relacionamento com a companheira, o apoio desta, parece ser um fator protetor, assumindo um papel decisivo nos mecanismos de enfrentamento ("coping") e de adaptação à nova condição de vida.

---

### Referências Bibliográficas

1. Johnson, D.E. - Carcinoma of the penis: overview. In: Johnson DE, Boileu MA, eds. Genito-urinary tumors: fundamental principals and surgical techniques. New York: Grune & Stratton, New York, 1982: 189-209.
2. Brumini, R.; Torloni, H.; Henson, D.E.; Gotlieb, S.L.D.; Souza, J.P.M. - Câncer no Brasil: dados histopatológicos de 1976-1980. Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 1982.
3. Stoudemire, A.; Techman, T.; Graham, Jr. B.D. - Sexual assessment of the urologic oncology patient. *Psychosomatics*, 5: 405-410, 1985.
4. Fraley, E.E.; Zhang, G.; Sazama, R.; Lange, P.H. - Cancer of the penis: prognosis and treatment plans. *Cancer*, 55: 1618-24, 1985.
5. Mount, B.M. - Psychological impact of urologic cancer. *Cancer*, 45: 1985-92, 1980.
6. Opjordsmoen, S.; Waehre, H.; Aass, N.; Fossa, S.D. - Sexuality in patients treated for penile cancer: patient's experience and doctor's judgement. *British Journal of Urology*, 73: 554-560, 1994.

# O auto-exame da boca como estratégia para a prevenção e o diagnóstico precoce do câncer bucal

## *Mouth self examination as a strategy for oral cancer prevention and early diagnosis*

---

Inacio Andrade Torres<sup>1</sup>

---

### Resumo

O autor baseado em pesquisa bibliográfica e experiência profissional, aborda o câncer de boca enquanto problema nacional de saúde pública carente de discussão junto a comunidade e aponta o auto-exame como uma estratégia simples, eficaz e eficiente para a prevenção e o diagnóstico precoce dessa patologia.

Unitermos: câncer de boca; auto-exame da boca; auto-exame.

### Abstract

*The author focuses oral cancer as a public health national problem, noticing that it is not tackled within community setting, and points out self examination as a simple, but effective solution for prevention and early diagnosis of this disease. The author based himself on bibliography and his professional experience and expertise.*

*Key words: oral cancer; oral self examination; self examination*

### Introduzindo a temática

A preocupação com a elevada taxa de morbimortalidade do câncer de boca no Brasil é relatada desde 1938, quando *Mario Kroeff* procurava, em suas palestras, conscientizar a comunidade em geral e os profissionais da saúde acerca do diagnóstico precoce

dessa doença. A partir daí observou-se um gradativo processo de valorização dos conhecimentos concernentes a tal patologia, entretanto, apesar disso, os perfis epidemiológicos atuais demonstram que os índices de casos permanecem inalterados, ou mesmo superiores em algumas localidades<sup>(11, 15, 19, 20)</sup>.

---

*Professor do DCEN/UFPB. Odontólogo-Sanitarista. Mestre em Odontologia - área de concentração em Diagnóstico Bucal. Ex-Coordenador do Núcleo de Odontologia Sanitária da Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba.1*

*Endereço para correspondência: Inacio Andrade Torres - Rua Souza Assis, 7 - 58900-000 - Cajazeiras - PB.*

No modelo de saúde brasileiro atual, mesmo tendo a prevenção assumido um papel significativo, o câncer de boca continua constituindo-se pelos altos índices de mortalidade, em um problema nacional de saúde pública, ratificado pelas estatísticas mais recentes do Ministério da Saúde, segundo as quais, de 1976 a 1980, foram notificados 38.726 casos de câncer de boca, o que representa 4,2% de todos os tipos de cânceres humanos diagnosticados neste período. Conforme esta mesma fonte em 1987, no Brasil houve 76.435 mortes pelo câncer bucal, ou seja, o correspondente a 1,6% do total desses óbitos<sup>(2, 3, 5, 7, 8, 15, 16)</sup>.

Atualmente, sabe-se que o controle das neoplasias malignas bucais tem como antíteses fortes, entre outras: 1) a superavaliação dos dentes como únicas estruturas merecedoras de atenção na boca; 2) a subutilização do potencial do cirurgião dentista no âmbito da oncologia preventiva e nos serviços de saúde; 3) o nível educacional da população; 4) a influência ambiental relacionada aos hábitos pessoais, às atividades profissionais e ao meio ambiente; 5) o desenvolvimento sócio-econômico do país; e 6) a ausência de políticas sociais de alcance coletivo<sup>(1, 4, 5, 9-13)</sup>.

Tem-se conhecimento, também, de que a prevenção do câncer bucal implica no controle de fatores predisponentes ao desenvolvimento dessa doença; como por exemplo, o fumo e o álcool. E, num país como o nosso, onde existem em torno de 35 milhões de fumantes e 23 milhões de pessoas que, em maior ou menor grau, sofrem uma dependência do álcool, não é fácil se reduzir, mesmo a longo prazo, os índices de morbimortalidade da doença<sup>(5, 6, 14, 15, 18)</sup>.

### **Enfrentamento da doença**

No enfrentamento do câncer de boca, além dos fatores supracitados - tabagismo, etilismo e fome - não se pode subestimar os agentes biológicos, químicos, as irritações mecânicas crônicas na mucosa bucal, as exposições repetidas e excessivas ao sol e a má higiene bucal como agentes contributivos para o surgimento dessa neoplasia maligna<sup>(11, 17, 18, 20)</sup>.

O Ministério da Saúde, através do Instituto Nacional de Câncer - INCa - e do Programa de Controle de Câncer - Pro-Onco -, tem recomendado a realização de campanhas em todo o país, na tentativa de alertar, sensibilizar e conscientizar os profissionais de saúde e a comunidade quanto a relevância da prevenção e do diagnóstico precoce dessa enfermidade que tantos óbitos tem causado, sobretudo na população economicamente ativa no Brasil, cuja faixa etária compreende dos 40 aos 70 anos de idade<sup>(2, 3, 5, 9, 11, 15, 18, 19)</sup>.

Na verdade, para que a luta contra o câncer bucal apresente resultados satisfatórios, algumas condições básicas se fazem necessárias, como: educar a população acerca da importância do diagnóstico precoce e da possibilidade de cura da doença, capacitar os profissionais com atuação na área e organizar campanhas rotineiras com o envolvimento dos níveis de prevenção primária, secundária e terciária bem conjugados<sup>(5)</sup>.

Lamentavelmente, as estatísticas mostram que a maioria - 80% - dos pacientes cancerosos, ao procurar os serviços especializados, já se encontra em fase avançada da doença. Esta agravante tende a permanecer inalterada ou até recrudescer, se fatores como "insuficiência de recursos, acesso mínimo da população brasileira à assistência odontológica, despreparo dos profissionais de saúde quanto aos aspectos epidemiológicos e clínicos das lesões precursoras do câncer de boca e desarticulação entre as ações de prevenção, diagnóstico e tratamento "não começarem a ser solucionados<sup>(5, 15, 17)</sup>.

### **O auto-exame como medida preventiva do câncer de boca**

Dentre as ações educativas propugnadas pelo Ministério da Saúde, como medida de prevenção do câncer bucal, destaca-se o *Auto-Exame da Boca*, cuja aplicabilidade no âmbito da saúde coletiva por ser simples, grátis, eficaz, eficiente, capaz de beneficiar a população de forma indiscriminada e universal, contribui efetivamente com a prevenção e o diagnóstico precoce da doença.

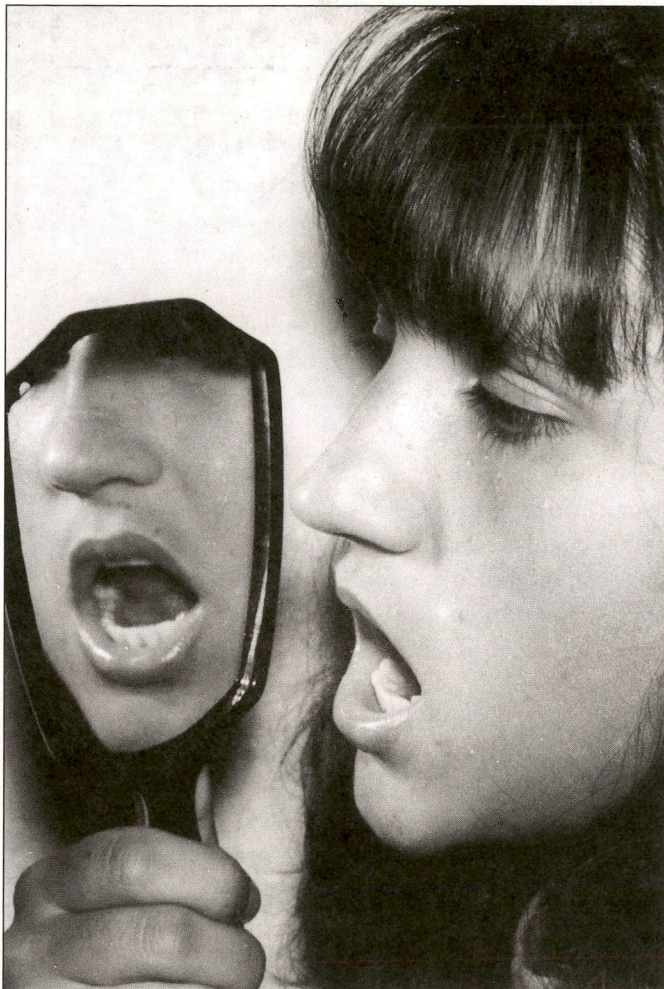


Figura 1 - *Rosto*: Em frente do espelho observe bem a pele de seu rosto e de seu pescoço. Veja se existem modificações.

O *Auto-Exame da Boca* tem sido por nós, com insistência, defendido há anos, parecendo-nos ser a estratégia mais viável e factível. Na nossa opinião, assim como a escovação, o *Auto-Exame da Boca* deve tornar-se um hábito de rotina por várias razões, dentre as quais assinalamos: 1) possibilita a detecção de lesões na cavidade bucal na fase inicial; 2) independe de escolaridade; 3) pode ser feito tanto pela criança como pelo idoso e, 4) para realizá-lo precisa tão somente de um espelho (que pode ser de bolso) e de um ambiente bem iluminado (que pode ser sob luz solar).

#### Roteiro para realização do auto-exame

Para aprender a fazer o *Auto-Exame da Boca*, o roteiro abaixo (Figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11) cuja técnica, pela simplicidade apresentada, pode ser facilmente assimilada/executada pela população leiga. Para tanto, devemos orientar as pessoas a seguir os procedimentos que seguem.

**Agora diante do espelho, você vai aprender a examinar sua própria boca, ou seja, fazer o Auto-Exame da Boca. Basta reparar nas fotografias que seguem:**

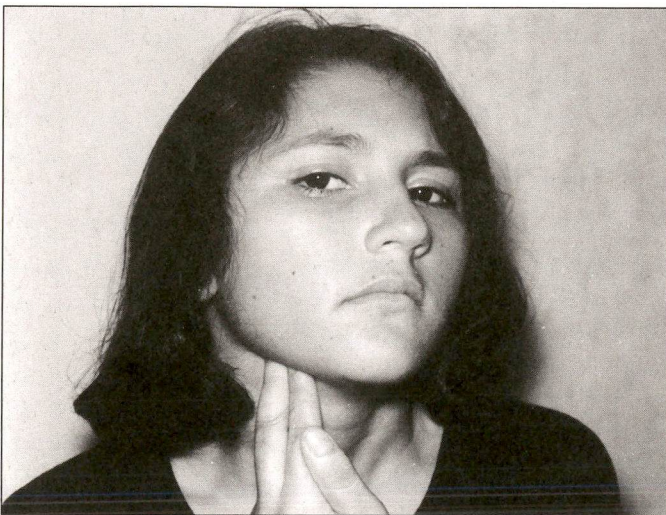


Figura 2 - *Pescoço*: Examine o seu pescoço. Veja primeiro se os dois lados estão iguais. Se não há inchaços em algum deles. Com os dedos, aperte os dois lados do pescoço e embaixo do queixo.

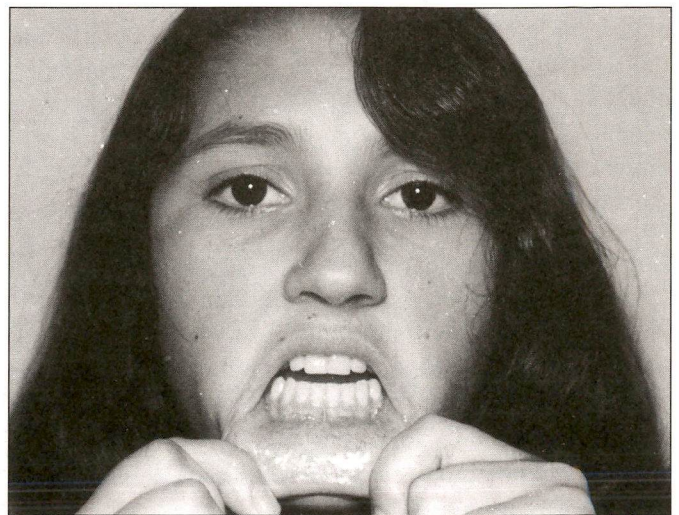


Figura 3 - *Lábio inferior*: Puxe o lábio inferior para baixo e veja se há alguma ferida ou mudança na cor.



Figura 4 - *Lábio superior*: Puxe o lábio superior para cima e faça da mesma maneira que fez com o lábio inferior.



Figura 7 - *A base e os lados da língua*: Com um pano puxe a ponta da língua para um lado e depois para o outro. Veja se há algum caroço ou ferida.



Figura 5 - *Bochechas*: Com os dedos no canto da boca, puxe a bochecha para fora. Olhe bem se há manchas brancas ou vermelhas. Faça isso nas duas bochechas.

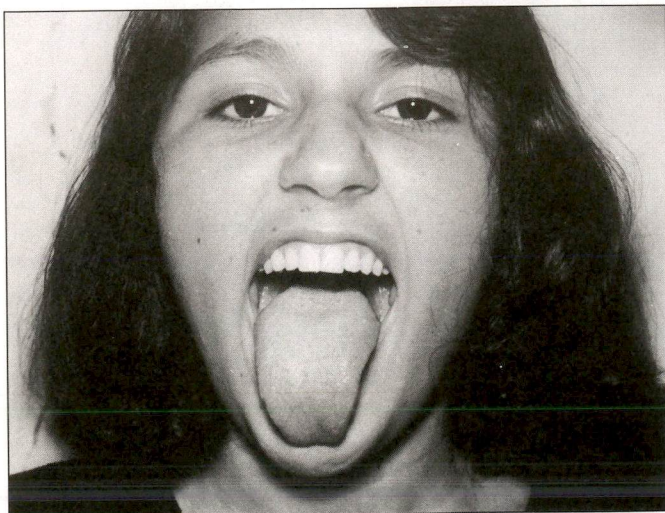


Figura 6 - *Parte de cima da língua*: Estire a língua para fora e repare bem na parte de cima se há algum caroço, mancha ou ferida.

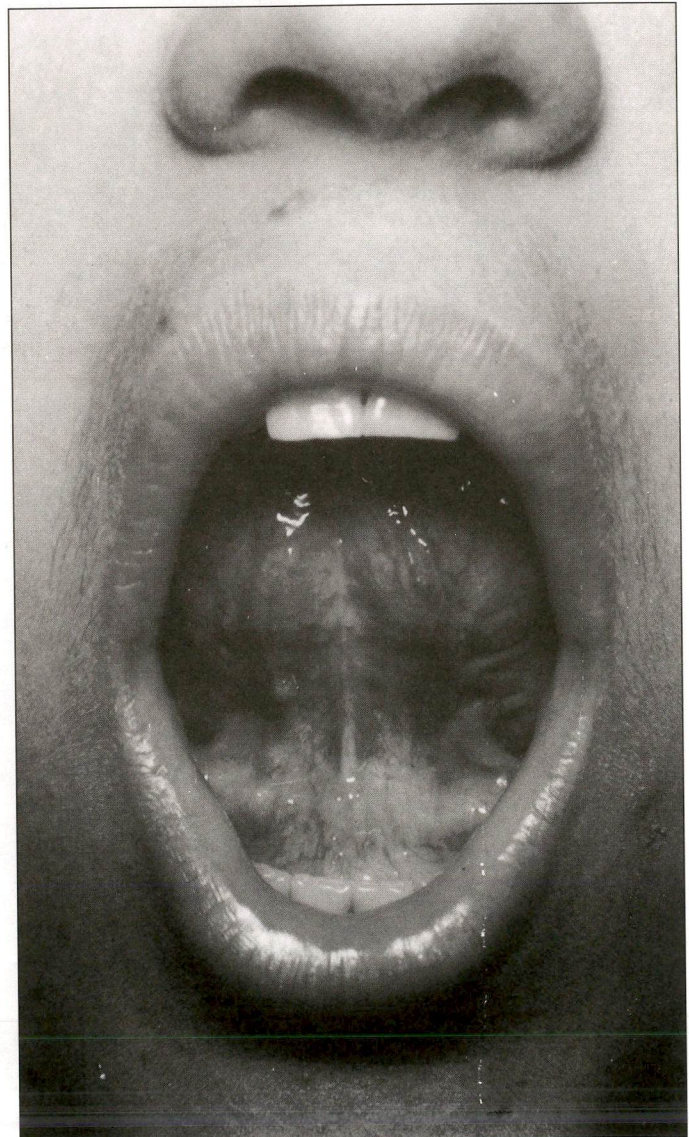


Figura 8 - *Parte de baixo da língua*: Para examinar encoste a ponta da língua no céu da boca.

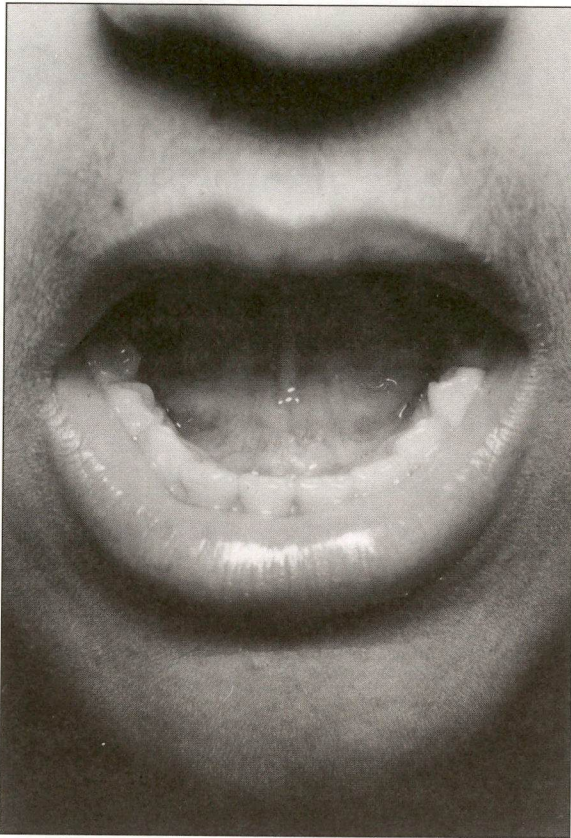


Figura 9 - *Assoalho da boca*: Levante a língua e observe a parte embaixo da língua procurando ver se existe ferida ou mancha.

70

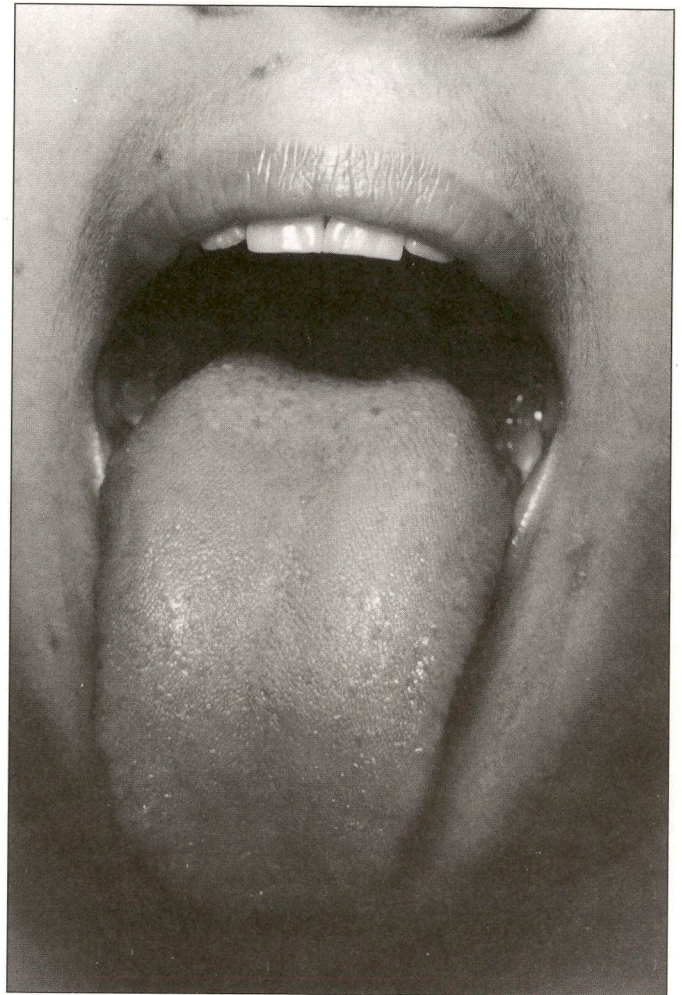


Figura 11 - *Garganta*: Por fim, abra bem sua boca e observe sua garganta. Veja se nela há alguma ferida.

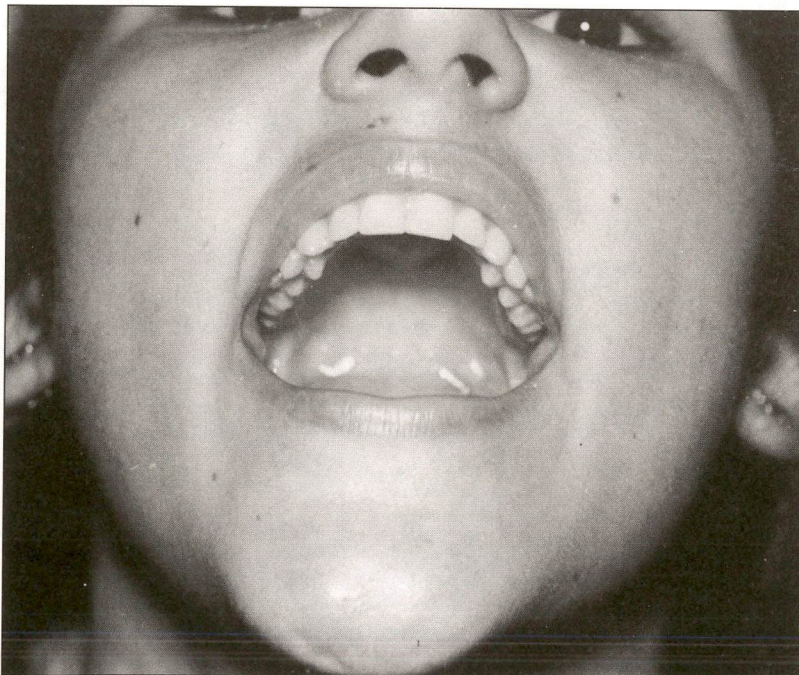


Figura 10 - *Céu da boca*: Coloque sua cabeça inclinada para trás e diga ÉÉÉÉÉ... olhando no céu da boca para ver se há alguma mancha ou ferida.

#### Referências Bibliográficas

1. BERCHET, S.M.B. - O preventivismo e o câncer de boca: o imobilismo que mata. *Saúde em Debate*, Londrina: 37: 48-50, 1992.
2. BRASIL, Ministério da Saúde. GACTB/ SNPES. Tabagismo e saúde - informação para profissionais de saúde. Brasília: 1987, 52 (Textos Básicos de Saúde 9).
3. ——— Pro-Onco. Câncer de boca: suspeite. Rio de Janeiro: 1989.
4. ——— SNPES/DNCCD/CDMS. TNM - classificação dos tumores malignos. Brasília: 197: 1-23, 1989. (Série A: normas e manuais técnicos, 49).
5. ——— INCa/Pro-Onco. Manual de detecção de lesões suspeitas. Rio de Janeiro: 53, 1992.



6. GADELHA, M.I.P. - Tabagismo e câncer. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 59(3): 24-38, 1990.
7. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - Pro-Onco. Câncer no Brasil: dados registro de base populacional. Rio de Janeiro: 1991, 36.
8. ——— Registro Nacional de Patologia Tumoral: diagnóstico de câncer-Brasil 1981-1985. Rio de Janeiro: 1991, 326.
9. KOWALSKI, L.P. - Câncer de boca: módulo didático. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo/Divisão de Epidemiologia. 1990, 14 .
10. MENDONÇA, G.A.S. - Câncer no Brasil: um risco crescente. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 38(4): 167-176, 1992.
11. MENEZES FILHO, J. - Diagnóstico precoce e tratamento das lesões cancerizáveis. In: Forum Internacional de Saúde Bucal. 1989, Campo Grande. Anais. Campo Grande: Ministério da Saúde/Divisão Nacional de Saúde Bucal, 150: 133-6, 1989.
12. MOIMAZ, S.A.S.; SALIBA, N.A.; SALIBA, O. et al. - Saúde Bucal e a profesora de primeiro grau. *Revista Gaúcha de Odontologia*, 40(4): 295-7, 1992.
13. PEREIRA, O.L.; LOFREDO, L.C.M.; GONÇALVES, J.R. et al. - Conhecimentos e hábitos de higiene bucal. *Revista Gaúcha de Odontologia*, 41(2): 91-4, 1993.
14. ROSEMBERG, J. Tabagismo e saúde. Brasília: CEGRAF, 1991. 87.
15. SALT, E.; PREGO, G.; NEVES, L.A.S. et al. - Projeto de expansão da prevenção e controle do câncer de boca. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 3(4): 221-239, 1988.
16. SAMPAIO, M.C.C.; BIRMAN, F.G.; BIRMAN, E.G. et al. - Análise do carcinoma bucal. Casuística do Hospital Dr. Napoleão Laureano - João Pessoa: - PB. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 31(2): 125-39, 1985.
17. TELES, J.C.B. - Assistência odontológica no país: perspectivas 1. *Cadernos de Saúde Pública*, 1(2): 253-262, abr.jun. 1985.
18. TOMMASI, A.F. - Diagnóstico em patologia bucal. São Paulo: *Pancast*, 664: 389-509, 1989.

# EVENTOS

## **Simpósio Comemorativo do Cinquentenário da Sociedade Brasileira de Cancerologia**

2 a 4 de agosto  
Salvador, BA, Brasil  
Informações: L&R Eventos  
Av. General Justo, 365 - 6º andar - Edifício Academia Nacional de Medicina  
20021-130 - Castelo - Rio de Janeiro - RJ  
Telefax: (021) 220-1706/220-2385  
220-0738/262-0714

## **VII Encontro Anual de Registros de Câncer**

7 a 10 de Agosto  
Salvador - BA - Brasil  
Secretaria:  
SAME do Hospital Aristides Maltez  
Av. D. João VI, 332  
402285-001 - Brotas - Salvador  
Tel.: (071) 244-3099 - Fax: (071) 244-3090

## **2º Congresso Brasileiro de Prevenção do Câncer**

18 a 21 de setembro  
São Luiz - Maranhão - Brasil  
Informações:  
WTE - Gerenciamento de Eventos  
Tel.: (011) 253-7947 - Fax: (011) 284-6629

## **SOBOPE - Sociedade Brasileira de Pediatria**

Setembro/96  
Ceará - Brasil

## **XXVII Meeting of the International Society for Pediatric Oncology**

1 a 5 de Outubro  
Viena, Áustria  
Informações: Imedex, P.O.B. 3283, 5203 - DG's - Hertogenbosch, Netherlands

## **2nd Meeting of the American Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Novel Approach in Blood and Marrow Transplantation**

San Diego, CA, EUA  
Informações: American Association for Cancer Research, Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independence Mall West, Philadelphia, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9313

## **Tutorial on Malignant Lymphomas**

3 a 5 de outubro  
Salonika, Grécia  
Informações: Department of Pathology - Aristotle University of Thessaloniki, School of Medicine, Thessaloniki, 54006, Greece  
Tel.: (00-30) 31-999-204  
Fax: (00-30) 31-999-229

## **Carcinogenesis from Environmental Pollution**

Joint Meeting With the IARC  
6 a 9 de outubro  
Budapeste, Hungria  
Informações: American Association for Cancer Research, Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independence Mail West, Philadelphia, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax.: (00-1) 215-440-9313

## **Programmed Cell Death**

19 a 23 de outubro  
Bolton Loding, Ny, EUA  
Informações: American Association for Cancer Research, Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independence Mail West, Philadelphia, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9313

## **Disrupted Transcription Factors in Cancer**

16 a 20 de novembro  
Informações: American Association for Cancer Research, Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independence Mail West, Philadelphia, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9300

## **13th Asla Pacific Cancer Conference**

18 a 22 de novembro  
Penang, Malásia  
Informações: National Cancer Society of Malaysia - A@, 27 Komtar, 10000 Penang, Malaysia

## **7th EORTC Breast Cancer Working Conference**

11 a 13 de dezembro  
Bordeaux, França  
Informações: L. Mauriac, Fondation Bergonité - CRLCC, 180, Rue de Saint-Genès, 33076, Bordeaux, France

# 1997

## **Growth Factors and Cancer Joint Meeting With Lome Cancer Congress**

13 a 16 de fevereiro  
Lome, Victoria, Austrália  
Informações: American Association for Cancer Research, Public Ledger Building, Suite 816, 150 South Independence Mail West, Philadelphia, PA 19106-3483  
Tel.: (00-1) 215-440-9300  
Fax: (00-1) 215-440-9313

## **XIV Congresso Brasileiro de Cancerologia - Sociedade Brasileira de Cancerologia**

Setembro de 1997  
Rio de Janeiro, RJ

# I *Workshop* de Cancerologia Refletindo sobre o compromisso do enfermeiro

Atendendo às recomendações do II Seminário sobre o Ensino da Cancerologia nos Cursos de Graduação em Enfermagem, realizado em São Paulo, em junho de 1995 ocorreu, de 11 a 14 de dezembro do mesmo ano, na sede do Pro-Onco/INCa, o *I Workshop de Cancerologia*.

À semelhança do II Seminário, resultado da parceria entre Pro-Onco/INCa e o Departamento de Enfermagem, da então Escola Paulista de Medicina, o *Workshop* também se caracterizou como um momento de parceria, desta feita entre o Departamento de Metodologia da Enfermagem da Escola de Enfermagem Ana Nery, da Universidade Federal do Rio de Janeiro e o Pro-Onco/INCa.

Os objetivos do evento foram:

- integrar os enfermeiros docentes e assistenciais com vistas a propor uma metodologia de assistência que contemple as políticas de saúde e os avanços científicos à Cancerologia;
- sugerir estratégias para a inserção do ensino da Cancerologia nos cursos de graduação em Enfermagem;
- discutir diretrizes para a participação do enfermeiro no processo de implementação dos programas de prevenção e controle do câncer; e

- apresentar novas linhas de pesquisa, visando a propor alternativas para a solução dos problemas oncológicos encontrados entre a população brasileira. Instituições públicas e privadas de ensino e assistência estiveram representadas por 13 graduandos em Enfermagem, seis residentes de Enfermagem do INCa, 18 enfermeiros docentes e assistenciais e uma farmacêutica. Foram apresentados oito trabalhos científicos, na modalidade de *poster*, dentre os quais três de autoria de alunos de graduação.

A avaliação feita pelo grupo participante demonstrou que a realização do evento representou, no Rio de Janeiro, o primeiro passo para estimular a reflexão acerca da atuação do enfermeiro no que tange à prevenção e controle do câncer, assim como favoreceu um intercâmbio entre as escolas de Enfermagem e instituições de assistência, favorecendo a sua integração.

Encontra-se em fase de elaboração os anuais e o relatório final do evento que serão oportunamente encaminhados a todos os participantes e instituições de interesse.

Marléia Chagas Moreira - EEAN/UFRJ  
Mariângela Freitas Lavor - Pro-Onco/INCa

## Câncer - Divulgação através da malha eletrônica

A *Internet* é uma grande rede digital, utilizada em todo o mundo, pela qual as pessoas se interligam a fim de participar, conhecer e oferecer diversos tipos de informações. Neste aspecto, as instituições governamentais de pesquisa estão possibilitando a todos o acesso às mais diversas linhas de investigação que estão desenvolvendo. O *Instituto Nacional de Câncer (INCA)*, desde novembro de 1995, já se faz presente na *Internet* com a finalidade de divulgar as bases técnicas de controle do câncer. Para tanto, lançou um *site* que possibilita aos usuários, através da sua *home page* (<http://www.ibase.org.br/~incancer>), encontrar informações a respeito da incidência, prevenção, diagnóstico, tratamento e pesquisas sobre o câncer, no Brasil e no mundo, sendo que essas informações também se encontram em linguagem técnica, para atender a pesquisadores e médicos.

Para aqueles que ainda estão pouco familiarizados com a magia da *Internet*, o INCA, com sua *home page*, os levará a uma navega-

ção fácil e informativa, pois um *tutorial* (ícone Iniciar...) conduzirá os iniciantes. No campo da prevenção do câncer, a linguagem é clara com ilustrações didáticas e explica como se proceder para evitar o câncer de mama, próstata e colo do útero. Há *links* para 23 organizações, internacionais, e na *barra de ícones*, um sobre o XVII Congresso Internacional de Cancerologia, a ser realizado no Brasil em 1998.

Sabe-se que a longevidade de uma revista científica está na qualidade de seus artigos e na facilidade com que chega às mãos de seus leitores. Visando a expandir o alcance da Revista Brasileira de Cancerologia, ela também está disponível no correio eletrônico, seja na *Internet* ou no:

**e-mail: [atalecio@venus.rdc.puc-rio.br](mailto:atalecio@venus.rdc.puc-rio.br)**

Eduardo Barros Franco  
Divisão de Informação Pro-Onco/INCa  
(e-mail [franco@venus.rdc.puc-rio.br](mailto:franco@venus.rdc.puc-rio.br))

# Informações aos colaboradores

A *Revista Brasileira de Cancerologia - RBC* tem por finalidade publicar artigos que contribuam para conhecimento sobre a cancerologia e ciências afins. Publica também artigos nas seções Cartas, Informes, Publicações e Notícias, entre outras.

Serão fornecidas 15 separatas de cada trabalho publicado na *RBC*, ao seu Autor responsável.

Os textos devem ser inéditos e destinar-se exclusivamente à *RBC* não sendo permitida sua apresentação simultânea em outro periódico. A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da revista e da decisão do seu corpo editorial. Os manuscritos não aceitos serão devolvidos ao autor. Os trabalhos aceitos e publicados passarão a ser propriedade da revista, sendo vedada tanto sua reprodução, mesmo que parcial, em outros periódicos, assim como sua tradução para outros idiomas, sem prévia autorização do Conselho Editorial da *RBC*.

Os trabalhos aceitos para publicação poderão sofrer pequenas modificações redacionais, para sua perfeita adequação ao estilo editorial-gráfico da revista, sem que, entretanto, nada de seu conteúdo técnico-científico seja alterado. No caso de o trabalho incluir tabelas e ilustrações previamente publicadas por outros autores e em outros veículos, é da responsabilidade do autor fornecer comprovante de autorização de reprodução, assinado pelos detentores do *copyright* dos mesmos.

Os trabalhos devem ser enviados, em duas vias (um original e uma cópia), para:

Revista Brasileira de Cancerologia  
Pro-ONCO/INCa/MS  
Av. Venezuela 134, bl. A, 9º andar  
20081-310 - Rio de Janeiro - RJ

Os textos devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas (laudas) datilogra-

fadas, em uma só face, em máquina com tipologia *standard*, com espaçamento duplo, em folha de papel tamanho ofício II, com margens laterais uniformes, de forma que cada lauda tenha 30 linhas de 72 caracteres. Na datilografia, não é obrigatória uma margem direita rigorosa, podendo-se, mesmo, optar por não dividir as palavras em sílabas; porém, é fundamental não completar linhas com sinais gráficos alheios ao texto redigido, tais como: barras, aspas etc. As laudas devem ser numeradas consecutivamente, começando pela página de rosto, na sua extremidade superior direita.

Cada componente do trabalho deve iniciar nova lauda, sendo a sua ordem de apresentação a seguinte:

## Página de rosto

Nesta lauda devem constar o título do trabalho, o(s) nome(s) do(s) autor(es) e sua(s) qualificação(ões) profissional(is) e docente(s), além do local de realização do trabalho e seu endereço. Caso o trabalho tenha sido apresentado em reunião científica, isto deve ser indicado no rodapé da lauda; o mesmo se aplica a subvenções, com indicação do patrocinador e do número do processo.

## Resumos

Devem ser apresentados dois resumos: um em português e o outro em inglês, com, no máximo, 300 palavras. Cada um deles deve vir acompanhado de um máximo de 10 unitermos.

## Texto propriamente dito

O texto dos artigos originais deverá ser dividido nos principais subtítulos: *Introdução*, *Material e Métodos*, *Resultados* e *Discussão*. As subdivisões dessas seções deverão estar bem claras, preferencialmente pelo uso

de algarismos arábicos, de tal forma que a hierarquia entre os diversos subtítulos fique bem clara (p. ex., 1., 1.1, 1.2.1 etc.). Outras modalidades de artigos deverão manter sua seqüência pertinente, de modo a conservar a hierarquia do texto.

### Tabelas

Cada tabela deverá ser datilografada em lauda separada, numerada consecutivamente com algarismos arábicos e com um título que defina e identifique, sucintamente, seu conteúdo (p. ex., Tabela 5. Alterações circadianas nas frações de colágeno em ossos e em cartilagens). Suas informações devem ser suficientemente claras e devem complementar - e não duplicar - o texto.

### Ilustrações

São consideradas ilustrações todas as fotografias, radiografias, desenhos, esquemas, croquis, resultados de eletroencefalogramas etc., reprodução de documentos (fichas médicas, laudos de laboratório etc.), entre outros.

A fim de que sejam bem reproduzidas, as ilustrações devem ser originais (e não fotocópias). No caso de desenhos, esquemas etc., estes devem ser feitos sobre papel shöeller, vegetal ou outro de uso técnico, traçados a nanquim preto; palavras, símbolos, algarismos etc., que componham as ilustrações, devem ser aplicados sobre papel vegetal, que recubra, de modo preciso, as mesmas ilustrações. No caso de fotografias, estas devem ser em preto-e-branco e sobre papel fosco, com pelo menos 12 x 9 cm. Radiografias, ultra-sonografias, fotografias e similares poderão receber uma máscara que indique a melhor área a ser reproduzida.

Cada ilustração deverá ser colada sobre uma lauda cujo rodapé contenha sua legenda, datilografada nos mesmos moldes dos títulos das tabelas (p. ex., Figura 2. Úmero de quatro dias.) (PAS; 400 X).

### Referências

Estas devem ser enumeradas, consecutivamente, na ordem em que são citadas (entre parênteses) no texto. Os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com o *Index Medicus*. Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e inéditos não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citado em notas de rodapé. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

A *RBC* segue as orientações para elaboração de referências bibliográficas do Comitê of Journal Editors e publicadas sob o nome Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [Annals of Internal Medicine 1982; 96 (part 1): 766-771] e sugere aos autores sua consulta em caso de dúvida. Seguem alguns exemplos:

*Artigos de revista* - listar todos os autores quando seis ou menos; se forem sete ou mais, listar somente os três primeiros e acrescentar *et al.*

KROEFF, M. - Câncer e gravidez. Sarcoma da parede abdominal com várias recidivas ligadas a gestações. *Rev Bras Cancerol*, 1: 31-41, 1947.

HERSH, E.M.; MAVLIGIT, G.M.; GUTTERMAN, J.U. - Immunodeficiency in cancer and the importance of immune evaluation in the cancer patient. *Med Clin North Am*, 60: 623-639, 1976.

#### Livros

ELSEN, H.N. - Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 406, 1974.

#### Capítulo de livro

WEINSTEIN, L.; SWARTZ, M.N. - Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr. Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 457-472, 1974.



# 17th International Cancer Congress **17º Congresso Mundial de Câncer**

23 a 29 de agosto de 1998  
Rio de Janeiro

No período de 23 a 29 de agosto de 1998, o Rio de Janeiro estará sediando o 17º Congresso Mundial de Câncer da UICC, que acontecerá no Centro de Convenções do Riocentro.

Tendo como Presidente o Dr. Marcos Moraes, Diretor do Instituto Nacional de Câncer, o evento pretende reunir proeminentes especialistas nacionais e internacionais da área oncológica e setores correlatos, os quais terão a oportunidade de trocar experiências com profissionais de todo o mundo.

Em paralelo ao 17º Congresso será realizada uma exposição de equipamentos e serviços correlatos, ocupando uma área de, aproximadamente, 10.000 metros quadrados, entre estandes, serviços, praças de alimentação e lojas de conveniência.



**SECRETARIA DO CONGRESSO**  
**CONGRESSO DO BRASIL**

Rua do Ouvidor, 60 grupo 414 Centro  
Rio de Janeiro 20040-050 - RJ - Brasil  
Tel.: (021) 224-6080 - fAX: (021) 231-1492

