

Ex. 3

# Revista Brasileira de Cancerologia

VOL. 41  
Nº 4 Ex. 3  
OUT/NOV/DEZ  
1995



Órgão Oficial das Sociedades Brasileiras de:  
Cancerologia  
Oncologia Clínica  
Oncologia Pediátrica  
Cirurgia Oncológica  
Enfermagem Oncológica



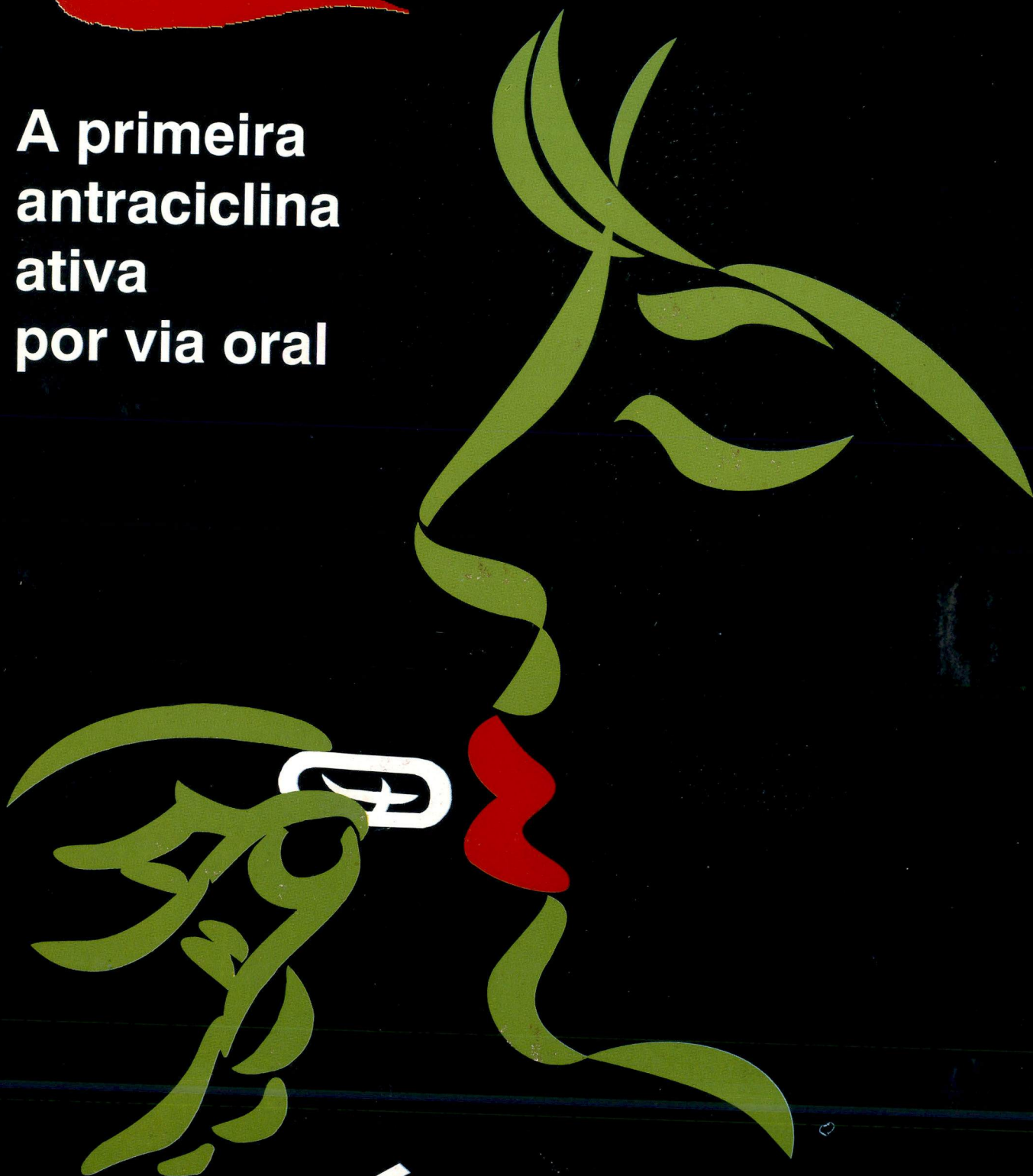
Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer (INCA)  
Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco)



# **ZAVEDOS<sup>®</sup> Oral**

IDARUBICINA CÁPSULAS

**A primeira  
antraciclina  
ativa  
por via oral**



**Pharmacia**

# Revista Brasileira de Cancerologia



Filiada a  
Associação Brasileira  
de Editores Científicos



## Revista Brasileira de Cancerologia

DIREÇÃO GERAL  
Marcos Moraes  
EDITOR CHEFE  
Luiz Eduardo Atalécio  
EDITOR ASSOCIADO  
Pedro Luiz Fernandes  
Jorge Wanderley

### CONSELHO EDITORIAL

Alfredo Guarischi (RJ)  
Ricardo Brentani (SP)  
Vivian Rumjanek (RJ)  
Eduardo Faerstein (RJ)  
Marcelo Gurgel (CE)  
Marcos Moraes (RJ)  
Jayme Marsillac (RJ)  
Jacob Kligerman (RJ)  
Rui Haddad (RJ)  
Renato Amaral (RS)  
Haroldo Juaçaba (CE)  
Luís Carlos Zeferino (SP)  
Nestor Piva (SE)  
Maria Isabel S. Pinel (RJ)  
Sérgio Faria (SP)  
Paulo Novaes (SP)  
Luís Souhami (Canadá)  
Miguel Guizzardi (RJ)  
Arthur Katz (SP)  
Gilberto Schwartzmann (RS)  
Ademar Lopes (SP)  
Ernani Saltz (RJ)  
José Carlos do Valle (RJ)  
Juvenal Oliveira Filho (SP)  
Sergio E. Allan (RJ)  
Herbert Praxedes (RJ)  
Sílvia Brandalise (SP)  
Sergio Petrilli (SP)  
João Paulo Matushita (MG)  
Waldir Pereira (RS)  
SBOC:  
SBCO: Odilon Souza Filho (RJ)  
RADIOTERAPIA: José Waldemar  
Petitto (SP)  
SOBOPE: Vicente Odone Filho (SP)  
Soc. Bras. Patologia Cervical Uterina e  
Colposcopia: Waldemar Rivoire (RJ)  
SBC: Adones de Carvalho (BA)

JORNALISTA RESPONSÁVEL  
Ana Maria Funke

SECRETÁRIA  
Pilar Schlaepfer Prado

Ministério da Saúde  
**INCa - Pro-Onco**

**mídia**  
artes gráficas Ltda.

Rua Sargento Silva Nunes, 113 - Bonsucesso  
CEP 21040-230 - Rio de Janeiro - RJ  
Tel.: 290-5345 - Tel./Fax: 290-5391

VOL. 41

Nº 4

OUT/NOV/DEZ 1995

Ex. 3

### Sumário

- 215 Editorial  
A interdisciplinaridade no câncer avança
- 216 9º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
- 217 Aspectos críticos dos pacientes submetidos a peritoneostomia –  
Destaque para a assistência de enfermagem  
*Elizabete Marras Vidali*
- 225 Mudanças nas incidências dos diagnósticos de carcinomas  
incipiente e avançado do colo uterino em Belo Horizonte, nos  
últimos 13 anos  
*Walter J.F. Pereira, Andy Petroianu*
- 231 Seqüelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na  
prevenção e tratamento  
*Cibelle Caielli, Patricia Marques Martha, Luciano Lauria Dib*
- 243 Caracterização morfométrica das lesões do colo uterino  
relacionadas ao vírus da papilomatose humana  
*Carlos Roberto de Resende Miranda, Liane Deligdisch, Joan Gil,  
Peter R. Dottino, Carmel J. Cohen*
- 251 A classificação de Bethesda: uma análise morfométrica das  
biópsias do colo uterino  
*Carlos Roberto de Resende Miranda, M.D., Liane Deligdisch,  
M.D., Joan Gil, M.D., Peter Remson Dottino, M.D., Carmel  
Jonathan Cohen, M.D.*
- 257 Carcinoma epidermóide de amígdala pós-transplante cardíaco –  
relato de caso  
*Hélcio Giffhorn, K.E. Pifer, R.S. Almeida, M.J.A. Ferreira, E. J.  
Ribeiro, P.R.F. Rossi, M.A.A. Pereira, R.R.L. Bueno, P.M.P.  
Andrade, J.C. Simões, D.R.R. Loures*
- 261 Abdome agudo obstrutivo por metástase de melanoma maligno:  
relato de caso  
*Carlos Teodósio Da Ros, Fabiano Ligório da Silva, Ernesto de  
Paula Guedes, Antônio A. Hartmann*
- 265 INFORME CIENTÍFICO I  
Registro Hospitalar de Câncer Hospital de Oncologia  
*Dr. Ernani Sampaio, Fernando Paiva, Iara Gomes de Souza*
- 271 INFORME CIENTÍFICO II  
Técnica alternativa para fechamento de placas de microtécnica  
em exames de histocompatibilidade HLA  
*Sérgio Ré de Paiva, Tádía Maria Cordeiro de Paiva, Luciane  
Faria de Souza Pontes, Fábio Cupertino Morínigo*
- 275 COMUNICADO  
Parecer relator nº 40/95
- 277 Atualização Científica

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.: 253-1686 - 263-8565  
Fax.: 263-8297

**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

### A interdisciplinaridade no câncer avança

O câncer, mais que qualquer outro tipo de doença, requer uma ação conjunta e ordenada dos níveis de assistência e dos profissionais da área de saúde que atuam nele direta ou indiretamente. Somente com a participação de todos será possível informar e educar a comunidade para a prevenção e o controle.

O I Congresso Brasileiro de Serviço Social em Oncologia, realizado em Vitória - ES no último mês de novembro, marcou o encerramento de uma fase de trabalho que durou cerca de 1 ano, dotando ao Brasil uma Sociedade Brasileira de Serviço Social em Oncologia que nasce amadurecida e pujante, tendo a sua frente uma profissional vibrante, que mostrou neste período de organização o quanto um trabalho obstinado pode produzir.

A forma que encontramos de brindar o nascimento de tão alvissareiro projeto foi elaborar este editorial que se completa com extratos do discurso proferido pela Assistente Social Giovana do Prado Ventorim, presidente do Congresso e da Sociedade Brasileira de Serviço Social em Oncologia, por ocasião da abertura do Congresso:

*... O I Congresso Brasileiro de Serviço Social em Oncologia se fundamenta em um desafio e em uma certeza. Desafio por ser uma iniciativa pioneira, que busca confirmar o espaço da categoria Assistente Social no contexto da interdisciplinaridade da intervenção em saúde e, além disso, reconhecer a especialidade que de fato já se faz perceber em sua abordagem nos diferentes campos de atuação profissional. Especializar, ao contrário de fragmentar, é conquistar o amadurecimento necessário para reconhecer e atender às demandas específicas que nos são apresentadas e articulá-las com os demais aspectos do contexto em que se inserem.*

*A prevenção primária, dirigida ao público geral, assintomático, que é alertado para os cuidados com sua saúde, de uma forma mais ampla, lembrando que uma vida saudável, emocional e socialmente é importante fator de proteção aos agravos. Na prevenção secundária, os portadores de fatores de risco recebem atenção específica alcançando os instrumentos apropriados para lidar com seus próprios condicionantes, e evitar as manifestações e/ou os agravantes de seu quadro...*

*... Àquela faixa da população que ultrapassou as fases anteriores, dirige-se a prevenção terciária que trabalha a aceitação e a imprescindível reelaboração dos hábitos de vida e de relação diante da instalação da doença. Contando com os avanços tecnológicos o Câncer hoje já alcança prognósticos bastante favoráveis, tornando de suma importância todas as iniciativas que se voltam à reconstrução da auto-imagem, auto-estima e convívio social.*

*E, reafirmamos, o papel do Serviço Social tem o potencial de redesenhar os índices de incidência e prevalência do Câncer, a partir de sua atuação coesa e sistemática respaldada institucionalmente pela Sociedade Brasileira de Serviço Social em Oncologia...*

Estão de parabéns os Assistentes Sociais por este espaço conquistado e está engrandecida a Oncologia brasileira.

Evaldo de Abreu  
Coordenador do Pro-Onco

## Editorial

### 9º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Os editores da Revista Brasileira de Cancerologia vêm por meio deste editorial registrar a realização do 9º Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, promovido pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) sob a presidência do Dr. Sebastião Cabral Filho. O evento se realizou na cidade de Belo Horizonte no ano em curso, e consistiu num dos mais importantes eventos da área da oncologia no nosso meio.

O congresso se notabilizou pelo alto nível científico dos palestrantes, a atualização dos temas abordados, a pontualidade tanto no início como no término dos trabalhos, a organização geral e a tradicional hospitalidade mineira. Observou-se também a melhora da produção nacional no que se refere aos temas apresentados e a abordagem científica dos mesmos, o que reforça a idéia, que vem sendo aplicada desde alguns anos, de se desenvolver grupos cooperativos reunindo várias instituições com a finalidade de se padronizar condutas terapêuticas, facilitar a troca de informações entre colegas e produzir experiência nacional. Alguns estados da federação já se movimentaram neste sentido, destacando o Rio de Janeiro com a criação de GONCORJ.

Parabenizamos mais uma vez o Dr. Sebastião Cabral Filho, que com grande dinamismo e bom senso conduziu a SBOC neste último biênio prestando relevantes serviços à sociedade, tais como: aquisição da sede própria em Belo Horizonte e o título de utilidade pública dentre inúmeros outros. Damos as boas vindas com votos de ótima gestão ao Dr. Artur Katz, presidente eleito para o período 95/97, na sua missão de conduzir a oncologia clínica brasileira.

Luis Eduardo Atalecio  
Pedro Luiz Fernandes  
*Editores*

# Aspectos críticos dos pacientes submetidos a peritoneostomia – Destaque para a assistência de enfermagem

Elizabete Marras Vidali<sup>1</sup>

## Resumo

Peritoneostomia é uma técnica cirúrgica utilizada no tratamento das peritonites difusas. Consiste em deixar a cavidade abdominal aberta, como se fosse um grande abscesso.

O objetivo da peritoneostomia é permitir uma drenagem espontânea, inspeção diária da cavidade abdominal, aspirações de possíveis lojas purulentas, debridamento de tecidos desvitalizados e prevenção da reacumulação do pus; é empregada como um tratamento cirúrgico nas peritonites difusas graves. Pesquisada e modificada através de recursos materiais e técnicas múltiplas nos últimos anos, continua sendo um desafio para toda equipe multidisciplinar em relação à seu prognóstico, pois os índices de mortalidade continuam elevados.

Os pacientes portadores de neoplasias submetidos à peritoneostomia constituem um grupo de risco elevado, potencialmente letal, por apresentarem algum tipo de deficiência imunológica com comprometimento de suas defesas, quer pela doença de base ou terapêutica a que foram submetidos e a infecção.

Em 38 pacientes submetidos a peritoneostomia no INCA entre 1985 e 1992, verificamos que a peritonite é geralmente difusa, generalizada, seu exsudato apresenta-se purulento ou fecal; apesar do tratamento com antibióticos a infecção fulminante caminha com insuficiência orgânica múltipla na maioria dos casos (27/38).

Pacientes oncológicos peritoneostomizados necessitam de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva, requerem terapia pronta, especializada e adequada às mais diversas características do *status* do paciente e de sua ferida operatória; são pacientes que representam alto custo hospital/dia; maior tempo de internação hospitalar, e prognóstico sombrio com alto índice de mortalidade.

**Unitermos:** peritoneostomia; peritonites difusas; neoplasias; infecção; deficiência imunológica.

## Conceito

A peritoneostomia (PRTM) é empregada geralmente em pacientes portadores de infecções peritoneais graves, seu princípio básico é considerar o abdome como um grande abscesso. Tem por base a promoção do debridamento cirúrgico radical do peritônio, mantendo-o aberto no pós-operatório, com vistas a reoperações programadas.

## Etiopatogenia

Como principais causas da peritonite secundária temos: perfuração dos cólons (inflamatória ou tu-

moral), deiscência de sutura, contaminação durante a intervenção (má técnica cirúrgica ou má esterilização).

Agentes patogênicos comumente observados são: calibacilos, estafilococos, estreptococos, e os anaeróbios (*B. fragilis* e *clostrídios*).

## Quadro clínico

A peritonite intoxica o paciente, suas toxinas agem sobre os plexos mioentéricos, a musculatura da parede intestinal e sobre as paredes dos capilares produzindo estase sangüínea, paralisia e di-

Trabalho extraído da monografia apresentada à Comissão Julgadora do Instituto Nacional do Câncer – Divisão de Enfermagem – Divisão de Ensino e Divulgação Científica, requisito parcial a obtenção do certificado do Curso de Residência em Enfermagem Oncológica.

<sup>1</sup>Enfermeira do Ministério da Saúde – Instituto Nacional do Câncer – Hospital do Câncer – Divisão de Enfermagem.

Endereço para correspondência: Rua Raul Pompéia, 30 c/601 – Copacabana – 22080-030 – Rio de Janeiro – RJ.

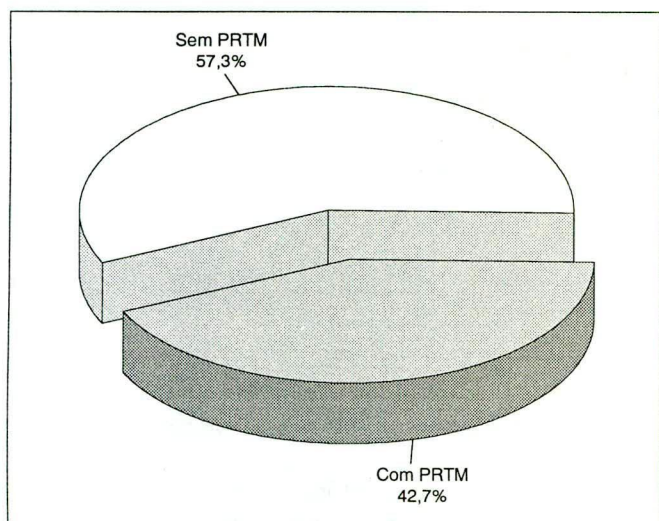


Figura 1 – Distribuição dos casos de peritonite (n=89).

latação dos intestinos e distensão abdominal devido ao acúmulo dos gases. Há um círculo vicioso com graves distúrbios metabólicos que podem desencadear a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), falência de múltiplos órgãos e morte.

### Prognóstico

Para análise do prognóstico, a peritonite pós-operatória deve ser considerada separadamente, pois ela constitui uma entidade significativamente letal. O risco é agravado quando fatores como: extremos da faixa etária, choque, alcoolismo, desnutrição ou doenças crônicas preexistentes estão associados. A utilização de sistemas de contagem na determinação do risco de mortalidade destes pacientes pode nos permitir a comparação de resultados entre dois ou mais grupos de pacientes

Tabela 1 – Variáveis relacionadas ao Índice de Mannheim.

Variável	Nº	%
Falência de órgão	42	47,7
Doença maligna	89	100
Duração pré-operatória > 24 horas	60	67,4
Sepse não colônica	48	53,9
Peritonite difusa	54	60,7
Exsudato claro	15	16,9
Exsudato purulento	58	65,2
Exsudato fecal	14	15,7
Outros tipos de exsudato	2	2,2
Escore mínimo	5	–
Escore máximo	47	–
Óbito global	55	61,8
Óbito nos com PRTM*	27	71,1
Óbito nos sem PRTM*	28	54,9

\* $p = 0,12$  para a diferença entre os dois grupos.

com o mesmo escore, até mesmo em diferentes centros.

Os sistemas mais utilizados são os de Mannheim, o de Altona e o sistema Apache (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score)<sup>(6,14,20,25,45)</sup>.

O índice de Mannheim é utilizado para cálculo de prognóstico; tem alta sensibilidade de 86%, especificidade de 74% e acurácia de 83% quanto a previsão de morte. A classificação dos nossos pacientes com PRTM foi realizada através desse sistema.

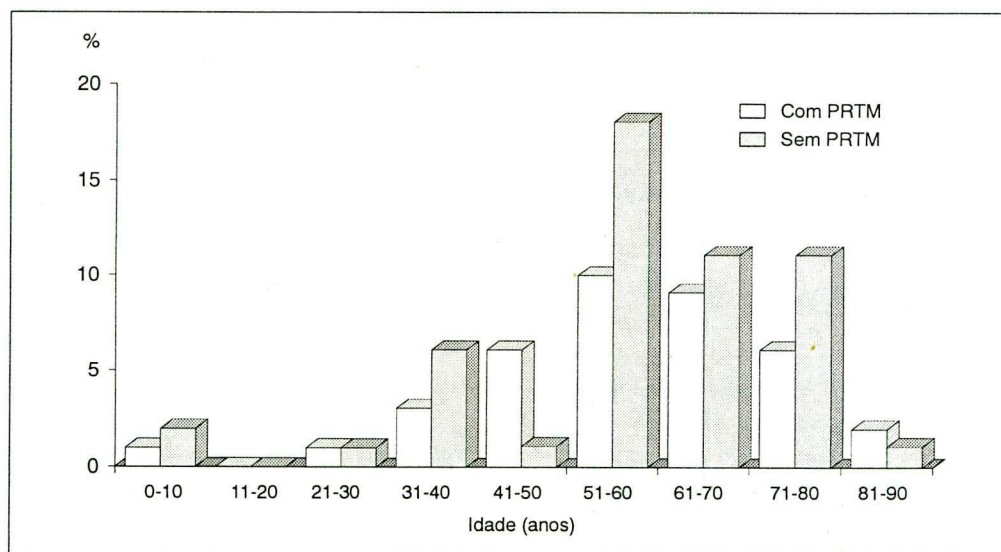
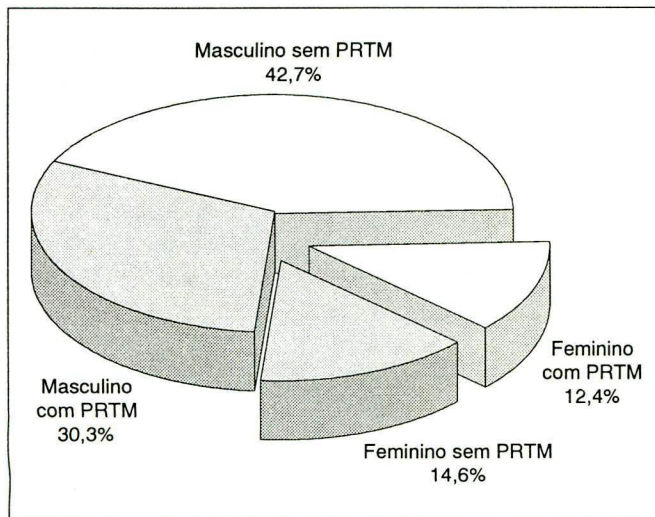


Figura 2 – Distribuição dos pacientes conforme idade (n=89).





**Figura 3** – Distribuição dos pacientes conforme o sexo (n=89).

### Técnica

Os cuidados ao paciente peritoneostomizados devem ser prestados por uma equipe multidisciplinar, envolvendo uma participação maior, ativa e específica de enfermagem, através de uma assistência individualizada.

### Material e métodos

Dentre um total de 89 pacientes com peritonite, estudamos 38 destes submetidos a peritoneostomia na Unidade I do Instituto Nacional de Câncer (INCA), no período compreendido entre 1985 e 1992.

Foi realizada ampla revisão bibliográfica sobre o tema (MEDLINE), além de revisão de prontuários para obtenção de dados como: doença de base,

tratamento realizado, complicações pós-operatórias, tempo de evolução da peritonite, tipo de exsudato, falência de órgãos, índice de sobrevivência e outros; de pacientes com peritonite submetidos ou não a peritoneostomia, visando à comparação dos dois grupos, verificando o comportamento dos dois subgrupos em relação do Índice de Mannheim (Tabela 5).

Por fim realizamos estudos estatísticos visando identificar diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (com ou sem peritoneostomia), além do simples levantamento das taxas de sobrevivência.

### Resultados

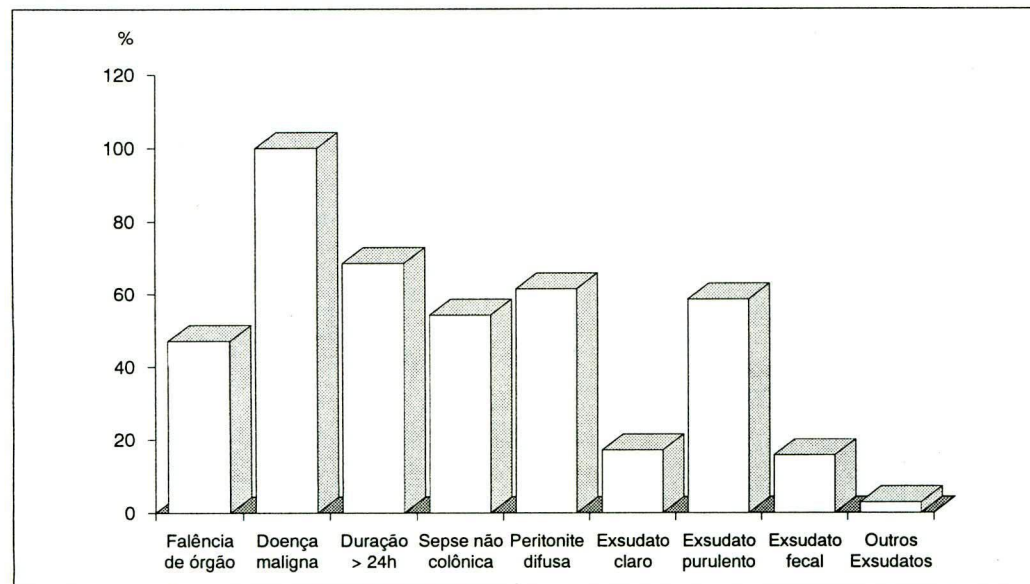
Ao todo avaliamos 89 pacientes com peritonite no período de 1985 a 1992, dos quais 38 (42,69%) foram submetidos a peritoneostomia (PRTM) e 51 (57,31%) não o foram (Figura 1).

A idade global variou de 0 a 89 anos, com média de 58,4 anos; 57,2 anos nos com e 59,3 anos sem PRTM (Figura 2).

A distribuição segundo o sexo foi de 65 homens (73%) e 24 mulheres (27%). Vinte e sete homens (71,1%) e 11 mulheres (28,9%) com PRTM. Os sem PRTM foram 38 homens (74,5%) e 13 mulheres (25,5%) (Figura 3). A tabela 1 e a figura 4 mostram a frequência das diferentes variáveis do Índice de Mannheim na população estudada.

A tabela 3 compara as diferenças das frequências das variáveis nos dois subgrupos.

O escore médio do Índice de Mannheim foi maior no grupo com peritoneostomia, conforme nos mostra a tabela 4.



**Figura 4** – Frequência das variáveis (n=89).

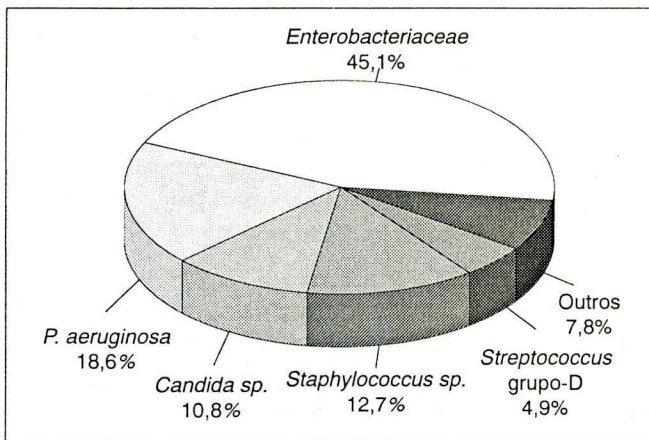


Figura 5 – Microorganismos isolados (n=102).

Tabela 2 – Distribuição topográfica das neoplasias.

Localização do tumor	Nº	%
Colo, reto e ânus	34	38,20
Estômago e esôfago	19	21,35
Pâncreas e papila	9	10,11
Trato genito-urinário	6	6,74
Útero	5	5,62
Pulmão	3	3,37
Outras neoplasias	13	14,61
Total	89	100

O tempo de internação dentre os pacientes com PRTM variou de 4 a 131 dias, com média de 36,2 dias.

O número de reoperações após a peritoneostomia variou de 1 a 11, com média de 4,3 reoperações/paciente. A proporção de dias de internação por número de reinternações variou de 1,6 a 73,

Tabela 4 – Escores de Mannheim nos dois grupos.

Escore de Mannheim	Com PRTM	Sem PRTM
Faixa de variação	14 – 47	5 – 41
Média*	31,7	24,5

\* $p < 0,001$  para a diferença entre as médias.

com média de 11,9 e mediana de 8,5 dias. Cabe ressaltar que estes números não refletem necessariamente o intervalo médio entre as reintervenções. Os microorganismos isolados encontram-se dispostos na figura 5.

Foram isolados, ao todo, 102 organismos nos 38 casos de peritoneostomias, sendo em sua maioria Gram-negativos (69), seguidos dos Gram-positivos (22) e pelos fungos em terceiro lugar (11).

Tabela 5 – Pontuação das variáveis do Índice de Mannheim.

Variáveis	Pontuação
Idade > 50 anos	5
Sexo feminino	5
Falência de órgão	7
Malignidade	4
Peritonite iniciada há mais de 24 horas	4
Sepse de origem não-colônica	4
Peritonite difusa generalizada	6
Exsudato claro	0
Exsudato purulento	6
Exsudato fecal	12

Tabela 3 – Distribuição das variáveis do Índice de Mannheim conforme o subgrupo (com ou sem PRTM).

Variável	Nº c/PRTM	% c/PRTM	Nº s/PRTM	% s/PRTM	P
Falência de órgão	18	47,7	24	48	0,98
Duração pré-operatória > 24 horas	38	100	22	43,1	< 0,001*
Sepse não colônica	22	57,9	26	51	0,52
Peritonite difusa	32	84,2	22	43,1	< 0,001*
Exsudato claro	0	0	15	29,4	< 0,001*
Exsudato purulento	25	65,8	33	64,7	
Exsudato fecal	12	31,6	2	3,9	
Outros tipos de exsudato	1	2,6	1	2,0	
Óbito	27	71,1	28	54,9	0,12

\*Diferença estatisticamente significativa.

Segundo Billing<sup>(6)</sup>, os critérios utilizados para a definição de falência de órgãos foram:

- Renal: creatinina  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$ ; uréia  $\geq 177$   $\text{mmol/l}$ ; oligúria  $< 20$   $\text{ml/h}$ .
- Pulmonar:  $\text{pO}_2 < 50$   $\text{mmHg}$ ;  $\text{pCO}_2 > 50$   $\text{mmHg}$ .
- Cardiovascular: choque.
- Obstrução intestinal: paralisia  $> 24$  horas ou íleo mecânico completo.

## Discussão

A peritoneostomia no INCA é uma prática frequente, tendo sido realizada em 42,69% dos pacientes com peritonite (Figura 1).

O estudo do manejo do paciente submetido a PRTM é muito importante numa Unidade de Terapia Intensiva, como a nossa, em que 70% dos pacientes são cirúrgicos<sup>(43)</sup>.

As peritonites podem ser classificadas conforme a sua etiologia em: primárias (idiopáticas), secundárias (devidas a processos intra-abdominais sépticos ou trauma das vísceras ocas) ou terciárias (recorrentes ou superpostas a secundárias).

A maior parte dos casos de peritonite secundária é de origem endógena<sup>(28)</sup>. Os microorganismos endógenos variam em frequência conforme o local intra-abdominal primariamente afetado<sup>(23)</sup>, predominando os germes Gram-negativos e anaeróbios, em menor proporção. Em nosso estudo, predominaram os germes Gram-negativos (Figura 5).

A inflamação do peritônio determina uma série de reações locais e sistêmicas. A nível local ocorre uma resposta inflamatória com exsudação de líquidos com alto teor protéico e migração de granulócitos que irão fagocitar os microorganismos. A expansão da peritonite dependerá do volume e da natureza do exsudato, da eficácia dos processos localizadores, podendo resolver-se espontaneamente ou formar abscessos. Certas substâncias adjuvantes como: bile, suco gástrico, sangue e tecido necrótico são também importantes na patogenicidade da peritonite.

A nível sistêmico esta pode determinar um íleo funcional com seqüestração de líquidos para o lúmen das vísceras, hemoconcentração e diminuição do débito cardíaco tardiamente, prejuízo da capacidade de ventilação, baixa perfusão renal, distúrbios hidro-eletrolíticos e ácido-básicos e desnutrição que levarão à SIRS, evoluindo para o óbito se o processo não for interrompido ainda numa fase onde haja possibilidade de retorno.

Pacientes oncológicos são em geral idosos e apresentam uma menor capacidade de demonstrar clinicamente a irritação peritoneal e febre, retardando ou mascarando o diagnóstico.

Nos casos em que o diagnóstico não pode ser estabelecido com base nos parâmetros clínicos e propedêuticos não-invasivos, devemos realizar a aspiração por agulha com lavagem peritoneal. A presença de pus, fezes ou bactérias ao Gram é diagnóstica.

Apesar do uso de antibióticos potentes, do uso de Unidades de Terapia Intensiva<sup>(39)</sup>, e de melhor compreensão da fisiopatologia, os índices de mortalidade continuam elevados na peritonite, entre 30-80%, com sobrevida média de 4 semanas<sup>(40)</sup>.

A média de idade global (58,4 a) corresponde à média de um hospital oncológico (Figura 2).

Apesar de haver predominância do sexo masculino nos pacientes com peritonite, não podemos aferir o efeito da variável sexo sobre a morbidade na peritonite, sem conhecer a distribuição na população cirúrgica (Figura 3).

A peritonite no INCA se mostrou uma afecção de grande morbidade, associada à falência de algum órgão em 47,7% e alta mortalidade (61,8%) (Tabela 1), todavia compatível com a ampla margem relatada na literatura.

Contribuindo desfavoravelmente para estas taxas temos o câncer como doença de base em todos os casos e a duração prolongada ( $> 24$  h) da peritonite previamente ao tratamento em 67,4% das vezes, sendo difusa em sua maioria (60,7%) (Tabela 3).

A maior frequência dos tumores de cólon, reto e ânus associados aos casos de peritonite refletem não só o caráter potencialmente séptico destas cirurgias, mas também a grande frequência com que realizam estes procedimentos na instituição.

São fatores de risco relacionados com maior índice de complicações e óbitos pacientes anérgicos dos testes cutâneos de hipersensibilidade cutânea retardada, pacientes com idade avançada e os hipoalbuminêmicos, alcoolismo, doença preexistente, falência orgânica, pacientes irradiados, portadores de neoplasias abdominais ou infarto agudo do miocárdio recente, aqueles decorrentes de isquemia mesentérica ou de fístulas pós-operatórias<sup>(7,10,27,34,45)</sup>.

Quanto à localização anatômica da causa da peritonite, as maiores taxas de mortalidade proporcionais são encontradas naquelas originadas a partir do pâncreas, trato genito-urinário, intestino delgado e vias biliares<sup>(45)</sup>.

A neutropenia severa ( $< 500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$ ) decorrente da quimioterapia, a quebra das barreiras naturais de defesa, a radioterapia e a cirurgia favorecem o surgimento de infecções nos pacientes oncológicos<sup>(15,44)</sup>.

O grupo com peritoneostomia apresentou de forma significativa maiores taxas de duração da peritonite > que 24 horas, peritonite difusa e de exsudato fecal. Apesar da taxa de mortalidade ser maior neste grupo, não foi possível verificar qualquer diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, o que pode sugerir um efeito favorável da peritoneostomia para pacientes com peritonites graves. A taxa de mortalidade 81% (31 em 38) dos pacientes com peritoneostomia deve-se provavelmente à apresentação dos três ou mais fatores de pior prognóstico, dentre as variáveis (peritonite > 24 h, difusa, fecal ou purulenta) (Tabela 1). Em amplas revisões literárias as taxas de mortalidade para PRTM variam de 7,1 a 66,6%, com média de 37,3%<sup>(30,36)</sup>.

O intuito principal do tratamento tem sido conseguir-se a drenagem, o bloqueio ou a eliminação da fonte de contaminação<sup>(16,40-42)</sup>.

Em 1970, uma abordagem diferente foi adotada pelos cirurgiões franceses Hay e Pujol<sup>(24)</sup>, que consideraram a cavidade peritoneal infectada como sendo um grande abscesso e a deixavam aberta e tamponada com o objetivo de permitir uma drenagem espontânea.

Diversas modificações da técnica se seguiram<sup>(1,21,33,37,38)</sup>. Nesses trabalhos pioneiros já se fazia, a cada 24 ou 96 horas, limpeza e revisão da cavidade abdominal<sup>(38)</sup>.

Esta revisão consiste de lavagem e aspiração da cavidade peritoneal de forma eletiva e dependendo das condições locais, poderá ser feita no centro cirúrgico ou na Unidade de Terapia Intensiva<sup>(35)</sup>.

As principais complicações que surgiram com o abdome aberto foram:

- Várias reintervenções.
- Reposição maciça de líquidos.
- Necessidade freqüente de assistência respiratória.
- Sepses não controlada.
- Mortalidade alta.
- Maior propensão a formação de fístula, evisceração e hérnias incisionais volumosas.

Modificações foram sendo acrescentadas à técnica do abdome aberto, como o uso da tela de Marlex ou de outros materiais sintéticos absorvíveis ou não.

Em 1982, Leguit<sup>(22)</sup> empregou o zipper suturado à pele ou à aponeurose, associado à tela de Marlex para possibilitar rápidas e fáceis abertura e fechamento nas reexplorações, bem como diminuir a tensão da cavidade abdominal.

Na literatura a média de reaberturas da cavidade é de 6 por pacientes<sup>(26,38)</sup>. São feitas revisões diárias até que o exsudato seja claro e a cavidade abdominal esteja limpa. Todos os pacientes devem ser monitorizados em um CTI, com ventilação assistida ou controlada e submetidos a complementação nutricional.

Nossa média de 4,3 reoperações/paciente foi portanto inferior à relatada na literatura.

Atualmente vê-se na PRTM as seguintes vantagens potenciais<sup>(30)</sup>.

- Trata a cavidade como um todo.
- Reduz a necessidade de reoperações por sepse.
- Menor índice de deiscência, infecção e necrose da parede abdominal.
- Facilita o debridamento no caso de fasciites graves.
- Facilita a expansão pulmonar.
- Melhor perfusão das vísceras e da parede abdominal.
- A exposição do peritônio à atmosfera tem um efeito benéfico no controle da infecção por anaeróbios.

Suas indicações limitam-se aos casos em que:

- O fechamento do abdome é tecnicamente impossível.
- Peritonites graves supurativas ou fecais.
- Pancreatites necro-hemorrágicas severas com abscesso pancreático.

Mas discute-se sua indicação nos casos de peritonites menos graves e da trombose mesentérica. A PRTM ainda é considerada por muitos como um procedimento de exceção<sup>(17)</sup>.

## Conclusões

A autora conclui, mediante o estudo realizado, que o tratamento e controle dos pacientes portadores de doenças neoplásicas que evoluem com o quadro de peritonite, sendo submetidos a peritoneostomia, estiveram associados com maiores taxas de duração da peritonite > 24 horas, peritonite difusa e exsudato fecal, com alta taxa de mortalidade, refletindo a gravidade da afecção, constituindo de fato um grupo com características próprias e de pior prognóstico que casos mais simples de peritonite.

Torna-se prejudicado o diagnóstico precoce através da observação de sinais e sintomas, uma vez que esses pacientes, em sua maioria, foram submetidos a terapêuticas ou cirurgias prévias visando o tratamento das neoplasias. O reconhecimento precoce da peritonite pode ser retardado pelos aspectos do abdome cirúrgico.

Acredita que um dos principais recursos para a diminuição desses fatores de risco preexistentes e predisponentes seria o rápido reconhecimento das complicações metabólicas e nutricionais, desidratação, septicemia, desequilíbrio ácido-básico, complicações pulmonares e falhas orgânicas, através da análise minuciosa do perfil nosológico destes pacientes<sup>(2-4,9)</sup> e sua correção.

Uma das modalidades de tratamento requerida para essas feridas, sem dúvida, são os curativos. Há necessidade de constante troca das bandagens, pois a drenagem de fluidos é constante.

A coleta do material drenado para cultura e antibiograma para a adequação dos antibióticos usados torna-se imprescindível, bem como a observação e análise do aspecto das secreções drenadas.

Necessário se faz também a seleção e criatividade da equipe multidisciplinar de assistência em elaborar curativos específicos para cada ferida após a análise das mesmas, criando métodos, como por exemplo irrigações e aspirações de fluidos drenados, uso ou não de determinadas técnicas de curativos já estudadas, uma vez que o acúmulo de secreções favorece a colonização e a deterioração da ferida.

Outro fator agravante que contribui para a diminuição da defesa dos nossos pacientes é a desnutrição; a perda protéica é elevada. É necessário o monitoramento dos fluidos e eletrólitos no caso de fístulas, bem como a sua correção através de hidratação mais reposição nutricional, em geral, parenteral com urgência.

Apesar da antibioticoterapia aliada ao desenvolvimento de novos recursos materiais e técnicas experimentais em caráter de protocolo, bem como as já existentes usadas no tratamento das peritonites, a sepse intraperitoneal associada a descompensação orgânica e doença neoplásica continua resultando em altas taxas de morbi-mortalidade em nossos pacientes, tornando-se um desafio ainda não superado em cirurgia e terapia intensiva, como podemos observar neste estudo.

## Summary

*Peritoneostomy is part of the surgical armamentarium in the treatment of diffuse serious peritonitis. Researched and modified with new technologic advances and techniques in the recent years, it is still a challenge for the multidisciplinary team in regard to its prognosis, for the mortality rate is still high.*

*Oncologic patients submitted to peritoneostomy are a group with elevated death risk, due to the*

*nature of their illness, repercussion of treatment and consequences of infection over an immunocompromised patient.*

*Among 38 oncologic patients submitted to peritoneostomy in the National Institute of Cancer of Brazil (INCA) between 1985 and 1992 it was observed that peritonitis was generally diffuse, generalized, with faecal or purulent exudate and that most of them (27/38) evoluted with Multiple Organ Failures and death.*

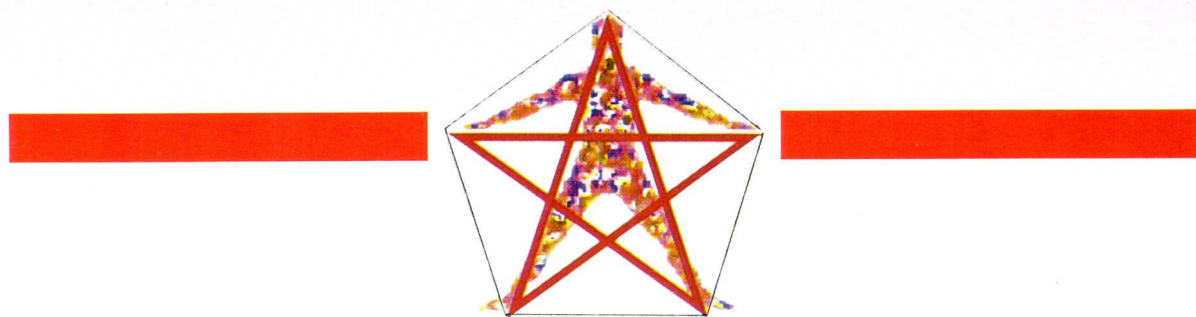
**Key words:** peritoneostomy; diffuse peritonitis; neoplasmas; infection.

## Referências bibliográficas

1. ARAÚJO, G.F.; COSTA, D.S.; ARAÚJO, F.L.S.M.; AZEVEDO, J.R.A.; GUARINO, J.L.; COSTA, O.M.; SPECTEROW, J. – Tratamento das peritonites difusas graves com abdome aberto protegido com tela de filó associado a reoperações planejadas. *Rev Bras Cir*, 81(4):163-167, julho/agosto, 1991.
2. AUGUSTO, A.L.P. – Indicações do Suporte Nutricional. As Bases da Alimentação Enteral. In: Augusto, A.L., Alves, D.C., Mannarino, I.C., Gerude, M.: *Terapia Nutricional*. Rio de Janeiro, Editora Livraria Atheneu, cap. 5, pp. 38-53, 1993.
3. AUGUSTO, A.L.P.; MAYA, M.C.A. – Nutrição nas Alterações Endócrinas e Metabólicas Secundárias ao Trauma, Infecção e Sepse. In: Augusto, A.L., Alves, D.C., Mannarino, I.C., Gerude, M.: *Terapia Nutricional*. Rio de Janeiro. Editora Livraria Atheneu, cap. 32, pp. 252-263, 1993.
4. AUGUSTO, A.L.P.; GERUDE, M. – Nutrição e Câncer. In: Augusto, A.L., Alves, D.C., Mannarino, I.C., Gerude, M.: *Terapia Nutricional*. Rio de Janeiro. Editora Livraria Atheneu, cap. 34, pp. 270-282, 1993.
5. BILLING, A.; FRÖHLICH, D.; SCHILDERG, F.W.; PERITONITIS STUDY GROUP – Prediction of outcome using the Mannheim peritonitis index in 2003 patients. *Br J Surg*, 81:209-213, 1994.
6. BOHEN, J.M.A.; MUSTARD, R.A.; OXHOLM, S.E.; SCHOUTEN, D. – Apache II Score and Abdominal Sepsis. *Arc Surg*, 123:225-229, Feb, 1988.
7. BRITT, M.R.; SCHLEUPNER, C.J.; MATSUMIYAS, S. – Severity of underlying disease as a predictor of nosocomial infection. *Jama*, 239:1047-1051, 1978.
8. BRUNNER, L.S.; SUDDARTH, D.S. – Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. 5ª ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, vol. 1-2 p. 1458, 1987.
9. BRUNNER, L.S.; SUDDARTH, D.S. – Prática de Enfermagem. 3ª ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, vol. 1-2 p. 1564, 1988.
10. BUZBY, G.P. – Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg*, 139:160-167, Jan, 1980.
11. CRUSE, P.J.E.; FOORD, R. – Epidemiologia da Infecção das Feridas. *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte*, 60(1):27-40, 1980.
12. CRUSE, P.J.E.; FOORD, R. – A five-year prospective Study of 23.649 surgical wounds. *Arc Surg*, 107:206-210, Aug, 1973.
13. CULVER, D.H.; HORAN, T.C.; GAYNES, R.P. et al. – Surgical Wound Infection Rates by Wound Class, Operative Procedure and Patient Risk Index. *Am J Med*, 91(3b):152-162, Sept., 1991.

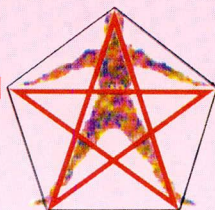
14. DELLINGER, E.P. – Uso de sistema de contagem para avaliar pacientes com infecções cirúrgicas. *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte*, 1:131-154, 1988.
15. DIONIGI, R.; DOMINIONI, L.; CAMPANI, M. – Infecções nos pacientes cancerosos. *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte*, 60(1):145-159, 1980.
16. DOBRIN, P.B. – The value of continuous 72-hour peritoneal lavage for peritonitis. *Am J Surg*, 157:368-371, Apr., 1989.
17. FERRAZ, E.M.; SOUZA, A.C. – Etiologia e Localização dos abscessos intra-abdominais. In: Pohl, F.F.: Manual do Abdome Agudo Infecioso. Brasília, DF. Colégio Bras. de Cirurgiões, cap. II pp. 17-28, 1990.
18. HALEY, R.W.; CULVER, D.H.; MORGAN, W.M.; WHITE, J.W.; EMORI, T.G.; HOOTON, T.M. – Identifying patients at higher risk of surgical wound infection: a simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol*, 121:206-215, 1985.
19. HALEY, R.N. – Nosocomial infections in US hospitals, 1975-1976. Estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med*, 70:947-949, Apr., 1981.
20. KNAUS, W.A.; WAGNER, D.P.; DRAPER, E.A. et al. – The Apache III Prognostic System. Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically Ill Hospitalized Adults. *Chest Dec*, 100(6):1619-1636, 1991.
21. KOREPANOV, V.I. – The open abdomen technique in the treatment of peritonitis. *Br J Surg*, 76:471-472, May 1989.
22. LEGUIT, P. – Zip-closure of the abdomen. In: Wittmann, D.H. Intra-Abdominal Infections: Pathophysiology and Treatment. Editora Marcel Dekker Inc., p. 84, New York, 1991.
23. LEVISON, M.E.; PONTZER, R.E. – Principles and other intra-abdominal infections. In: Mandell, G.L.; Douglas, G.R. Jr., Bennett, J.E.: Principles and Practice of Infections Diseases. 2ª ed. United States of America. John Wiley & Sons, Inc., 55, pp. 476-503, 1985.
24. LIMA, M.J.V.; NAVARRO, L.P. – Estado Atual do Tratamento das Peritonites Agudas Bacterianas Secundárias. In: Castro, L.P., Rocha, P.R.S., Carvalho, D.G.: Tópicos em Gastroenterologia. Rio de Janeiro. Medsi Editora Médica e Científica, 20, pp. 365-393, 1992.
25. LINDER, M.M.; WACHA, H. – Der Peritonitis – Index – Grundlage Zur Bewertung der Peritonits – *Erkrankung Band. 2-3*: 511-516, 1983.
26. LOPES, R.L.C.; ROCHA, P.R.S. – Peritonites. In: Rocha, P.R.S., Andrade, J.I., Souza, C. Abdome Agudo Diagnóstico e Tratamento. 2ª ed. Rio de Janeiro, Medsi Editora Médica e Científica, 15, pp. 243-253, 1993.
27. MEGUID, M.M. et al. – Complications of abdominal operations for malignant disease. *Am J Surg*, 156:341-345, 1988.
28. MELO, J.R.C. – Abdome Agudo no Pós-Operatório. In: Rocha, P.R.S., Andrade, J.I., Souza, C.: Abdome Agudo. Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro, Medsi Editora Médica Científica, 55, pp. 723-750, 1993.
29. NICHOLS, R.L. – Surgical Wound Infection. *Am J Med*, 91:54-63, Sept, 1991.
30. PAREJA, J.C.; CHAIM, E.A.; LEONARDI, L.S. – Laparotomias Indicações e Resultados. In: Leonardi, L.S.: Controvérsias na Cirurgia do Aparelho Digestivo. Rio de Janeiro, Medsi Editora Médica Científica, 16, pp. 349-355, 1991.
31. PETRILLO, V.F. – Infecção no Paciente Oncológico. In: Schwartzmann, G. et al.: Oncologia Clínica princípios e prática. Porto Alegre, Artes Médicas, 54, pp. 501-505, 1991.
32. POGGETTI, R.S.; BRANCO, P.D. – Peritonites Difusas. In: Speranzini, M., Ramos, M.: Manual do Residente de Cirurgia. 3 ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 29, pp. 178-183, 1988.
33. RASSLAN, S.; SILVA, R.A.S.; PRADO, P.A.; FAVA, J.; NETO, J.M. – Reoperações programadas no tratamento das infecções peritoneais graves. *Rev Bras Paulista de Med*, 106(2):81-84, março/abril, 1988.
34. RUMLEY, T.O.L.; COPELAND, E.M. – Valor do Apoio Nutricional em pacientes adultos com câncer. *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte*, 6:1185-1202, 1986.
35. SABRIDO, G.J.L. et al. – Treatment of Severe Intra-abdominal Sepsis and/or Necrotic Foci by an open Abdomen Approach. *Arch Surg*, 123:152-156, 1988.
36. SCHEIN, M.; SAADIA, Z.F.; DECKER, G.A.G. – Aggressive treatment of severe diffuse peritonitis: a prospective study. *Br J Surg*, 75(2):173-176, Feb., 1988.
37. SCHEIN, M.; SAADIA, R.; DECKER, G.A.G. – The open management of the septic Abdomen. *Surgery Gynecology & Obstetric*, 163:587-591, 1986.
38. SCHEIN, M.; GECELTER, G.; FREINKEL, W.; GERDING, H.; BECKER, P.J. – Peritoneal lavage in Abdominal Sepsis. *Arch Surg*, 125:1132-1135, Sept., 1990.
39. SCHUSTER, H.P.; POP, L.; WEILEMANN, L.S. – Rotinas em Terapia Intensiva. Tradução. Rio de Janeiro. Livraria e Editora Revinter, 12, p. 392, 1994.
40. STEPHEN, M.; LOEWENTHAL, J. – Continuing Peritoneal Lavage in high risk peritonitis. Department of Surgery University of Sydney, 85(6), pp. 603-606, 1979.
41. STEINBERG, D. – On Leaving the Peritoneal Cavity Open in Acute Generalized Suppurative Peritonitis. *Am J Sur*, 137:216-220, 1979.
42. TEICHMANN, W. et al. – Scheduled reoperations (etappen lavage) for diffuse peritonitis. *Arch Sur*, 121:147-152, Feb., 1986.
43. VELASCO, E.D. et al. – Infecções Nosocomiais em um hospital oncológico. *Revista Paulista de Medicina*, 108(2):61-70, março/abril, 1990.
44. VELASCO, E.D. et al. – Infecção em pacientes neutropênicos. Avaliação retrospectiva de fatores de risco e da eficácia terapêutica. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 32(3):195-204, 1986.
45. WITTMANN, D.H. – Intra-Abdominal Infections: Pathophysiology and Treatment. New York, Editora Marcel Dekker, Inc, p. 84, 1991.

# FARMORUBICINA ALTAS DOSES



A terapêutica que melhora  
o tratamento  
do paciente oncológico

# FARMORUBICINA ALTAS DOSES



Existe uma clara relação dose-resposta para Farmorubicina Altas Doses, em câncer de mama e pulmão

A quimioterapia intensiva com Farmorubicina Altas Doses demonstrou ser altamente eficaz no tratamento primário de câncer de pulmão, tanto de pequenas células, como de não pequenas células.

A quimioterapia intensiva com Farmorubicina Altas Doses no tratamento primário do câncer de mama avançado, proporcionou um incremento da taxa de resposta quase o dobro das doses convencionais

Farmorubicina Altas Doses no tratamento do câncer de mama avançado, apresentou um aumento de duração de resposta.

As reações adversas associadas com esquemas de Farmorubicina Altas Doses são controláveis e não requerem geralmente suporte hematopoiético



Pharmacia

**BIBLIOGRAFIA** 1. Marschner N, Nagel GA, Beyer J-H, Adler M, Ammon A. High-dose epirubicin in combination with cyclophosphamide (HD-EC) in advanced breast cancer: Final results of a dose finding study and phase II trial. *Onkologie* 14:4: 272-278, 1990. 2. Ries F, Focan C, Closos MT, Andrien JM, Dicato M, Labelle JP. Dose intensity for epirubicin is highly correlated to tumor response in advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 62(Suppl. 12): 30, 1990. 3. Focan C, Closos MT, Andrien JM, Dicato M, Driesschaert P, Focan-Henrard D, Lemaire M, Labelle JP, Longrêe L, Ries F. Dose response relationship of an epirubicin based first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J of Clinical Oncology*, in press. 4. Blackstein M, Eisenhauer EA, Wierzbicki R, Yoshida S. Epirubicin in extensive small-cell lung cancer: A phase II study in previously untreated patients: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 8(3): 385-389, 1990. 5. Banham SW, Henderson AF, Bicknell S, Hughes J, Milroy R, Monie RD. High-dose epirubicin chemotherapy in untreated poorer prognosis small cell lung cancer. *Respiratory Medicine*, 84: 241-244, 1990. 6. Wils J, Utama I, Sala L, Smeets J, Riva A. Phase II study of high-dose epirubicin in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 26(11/12): 1140-1141, 1990. 7. Smit F, Berendsen HH, Pires DA, Smeets J, Riva A, Postmus PE. A phase II study of high dose epirubicin in unresectable non small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 65(3): 405-408, 1992. 8. Martoni A, Melotti B, Guaraldi M, Pannuti F. Activity of high-dose epirubicin in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 27(10): 1231-1234, 1991. 9. Fountzilas G, Skarlos D, Pavlidis NA, Makrantonakis P, Tsavaris N, Kalogerou-Fountzila A, Giannakakis T, Beer M, Kosmidis P. High-dose epirubicin as a single agent in the treatment of patients with advanced breast cancer. *Tumori*, 77: 232-236, 1991. 10. Praga C, Trave F, Petroccione A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In Nimo WS et al: Clinical measurement in drug evaluation. Wolfe Publishing Ltd, London, 131-142, 1991. 11. De Marinis F, Noseda MA, Migliorino MR, Pallotta G. Epirubicina ad alte dosi, cisplatino e vindesina nella terapia del non-small cell lung cancer (NSCLC) non resecabile: Un lavoro di fase II. *Tumori*, 77(Suppl. 3): 84, 1991. 12. Casadio M, Guaraldi M, Mantoni A, Blotta AB, Busutti L, Pannuti F. Epirubicina ad alte dose (H.D. EPI) + cisplatino (CP) nel carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC): risultati preliminari di uno studio fase II. *Tumori*, 77(3 Suppl.): 83, 1991. 13. Beretta G, Villa E, Tancini G, Frontini L, Amoldi E, Martingoni G, Scansi F, Merzagalli M, Bollina R, and Members of the Goal-Group of Oncomedical Associates in Lombardy. Clinical evaluation of an intensive polychemotherapy FEC 1 + 8 for advance/metastatic breast carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 11: 79, 1992. 14. Bezwoda WR, Seymour L, Ariad S, Vorobiof D. High-dose 4' epirubicin as primary treatment for advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 10: 49, 1991. 15. Sledge GW, Roth BJ, Munshi N, Baughman C, Einhorn LH, Reynolds R. High-dose epirubicin (EPI) as initial therapy for advanced breast cancer. Proceedings of ASCO, 11, March, 1992. 16. Neri B, Pacini P, Cappellini M, Algeri R, Rinaldini M, Tucci E, Rivas A. Conventional vs high-dose epirubicin (E-DX) as single agent in advanced breast cancer (ABC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 10: 64, 1991. 17. Habeshaw T, Paulo J, Jones R, Stallard S, Steward M, Kaye SB, Soukop M, Symonds RP, Reed NS, Rankin EM. Epirubicin at two dose levels with prednisolone as treatment for advanced breast cancer: The results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 9(2): 295-304, 1991. 18. Tomiak E, Piccart MJ, Kerger J, Tueni E, Awada A, Nogaret JM, Bartholomeus S, Matthei W. Highdose 4-epirubicin (E) and cyclophosphamide (C) as neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer (LABC). 3rd Intern Cong on Neo-Adjuv Chem, Paris, 1991. 19. Eckhardt S. Randomized phase II trial of high-dose 4'-epidoxorubicin + cyclophosphamide versus high-dose 4'-epi-doxorubicin + cisplatin in previously untreated patients with extensive small cell lung cancer. *Oncology*, 49: 4, 1992.



# Mudanças nas incidências dos diagnósticos de carcinomas incipiente e avançado do colo uterino em Belo Horizonte, nos últimos 13 anos

Walter J.F. Pereira<sup>1</sup>, Andy Petroianu<sup>2</sup>

## Resumo

Com o intuito de avaliar a eficácia dos programas de prevenção e controle dos carcinomas de colo uterino, realizou-se um estudo comparativo de sua incidência nos últimos 13 anos. Foram estudados 131 prontuários de pacientes portadoras de câncer de colo uterino, sendo 53 (40,5%) incipientes e 78 (59,5%) avançados. Todas as doentes foram atendidas no Hospital das Clínicas da UFMG, em 1979 (n=73) e em 1992 (n=58). Houve um aumento (p=0,048) no número de diagnósticos de carcinoma incipiente e uma diminuição (p=0,048) no número de cânceres avançados. A idade mediana das pacientes com carcinoma incipiente foi de 38,0 anos, em 1979, e de 36,0 anos em 1992. Todavia, a idade mediana do diagnóstico do carcinoma avançado não se alterou, mantendo-se em 50,0 anos. Esses dados sugerem que, apesar de uma eficácia maior dos programas e métodos de prevenção e controle das neoplasias do colo uterino, eles não conseguiram atingir satisfatoriamente a população. Esses programas deveriam atingir mulheres começando antes dos trinta anos.

**Unitermos:** carcinoma; colo uterino; incipiente; avançado; incidência; prevenção.

## Introdução

Poucas doenças têm sofrido um processo de transformações tão dinâmico no seu diagnóstico como as neoplasias malignas do colo uterino<sup>(1-4)</sup>. A partir da observação de atipias celulares em esfregaços citológicos vaginais sem características de malignidade, Papanicolaou (1943) aventou a hipótese de prevenção dos cânceres do colo uterino<sup>(4,5)</sup>. Em nosso país, somente em 1948 iniciou-se a prevenção dessas neoplasias na Universidade Federal do Rio de Janeiro<sup>(6)</sup>.

O colo uterino é a segunda localização do câncer no sexo feminino, sendo responsável por 15% de todas as neoplasias malignas em mulheres (Lage e cols., 1991). Entretanto, no Brasil, dados histopatológicos apontam esse câncer como o mais

frequente em mulheres, com 47.174 (23,7%) novos casos diagnosticados no período entre 1976 e 1980, seguido de perto pelo câncer de pele (23,4%) e mama (16,5%)<sup>(5)</sup>. Tal incidência, principalmente na população de baixa renda, coloca o nosso país em destaque no cenário mundial<sup>(7-9)</sup>. Por outro lado, entre 1984 e 1988, a Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais registrou 2.161 óbitos por câncer de mama e 1.228 por câncer de colo uterino. Todavia, o acometimento de 8,7% das mulheres acima de 15 anos reflete a baixa cobertura colpo-citológica de nossa população feminina. Esses dados indicam que a incidência da neoplasia de colo uterino em nosso Estado foi reduzida para segundo lugar, tendência essa que vem sendo observada nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, que em

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da UFMG.

Apresentado ao 1º Congresso Brasileiro de Prevenção do Câncer, Goiânia, GO, no período de 24 a 26 de abril de 1994.

<sup>1</sup>Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Bolsista do CNPq.

<sup>2</sup>Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, UFMG, Docente Livre da Escola Paulista de Medicina, Docente Livre da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, Pesquisador I do CNPq.

Endereço para correspondência: Walter J.F. Pereira, Rua Nossa Senhora da Conceição, 402 – Cachoeirinha 31130-240 – Belo Horizonte – MG.

1986 apresentou o câncer de colo uterino na sétima colocação, com uma incidência de 4% nas mulheres, em relação ao total de cânceres.

Na Inglaterra e País de Gales o câncer de colo uterino mata 2.000 mulheres em cada ano. Nos Estados Unidos mais de 10.000 mulheres morrem a cada ano desta forma de câncer genital<sup>(8)</sup>.

O câncer de colo uterino é um grave problema na América Latina e Caribe. Restrepo e colaboradores, com dados obtidos junto à Organização Panamericana de Saúde (OPS), mostram que as taxas de mortalidade (de 35 a 64 anos) por 100.000 mulheres, em ordem decrescente, são de 29,5 a 21,6 em onze países do Caribe de língua inglesa, Chile, México, Paraguai, Panamá, Guiana, Colômbia e Venezuela; de 18,2 a 8,1 em Belize, Peru, Equador, Uruguai, Cuba, El Salvador, Guatemala, Argentina e República Dominicana; de 6,8 a 0,6 nos Estados Unidos, Canadá, Porto Rico e Honduras.

A prevenção do câncer, através de exames periódicos, deve atingir o maior número possível de pessoas. A citologia tem sido o método mais eficaz no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino. Esse procedimento é barato, de fácil execução, bem aceito pela população e muito confiável<sup>(10)</sup>.

A eficácia dos programas e métodos de prevenção e controle do câncer de colo uterino tem sido, há muito tempo, documentada nos Estados Unidos, Canadá, países escandinavos e França. Apesar de haver tais programas e métodos também em nosso meio, seus resultados são pouco precisos e elucidativos. Diante dessa aparente lacuna em relação à eficácia da prevenção do câncer de colo uterino, decidimos comparar os números de diagnósticos em um hiato de 13 anos.

### Casuística e método

Foram estudados todos os prontuários de pacientes portadoras de câncer de colo uterino, atendidas no Hospital das Clínicas da UFMG, nos anos 1979 e 1992.

Os prontuários dos pacientes atendidos no referido Hospital são arquivados pelo Serviço de Arquivo Médico (SAME), nosologicamente, obedecendo à numeração especificada na Classificação Internacional das Doenças (CID), de acordo com o diagnóstico médico constante no prontuário de atendimento.

O estadiamento dos carcinomas de colo uterino foi baseado nos critérios de padronização propostos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), conforme mostra a tabela 1. O diagnóstico foi feito por citologia, por colposcopia

**Tabela 1** – Estadiamento do carcinoma de colo uterino.

<b>Estádio 0</b>	Carcinoma "in situ" (carcinoma intraepitelial).
<b>Estádio I</b>	Carcinoma estritamente localizado na cérvix (a extensão ao corpo não é considerada).
<b>Estádio Ia</b>	Carcinoma microinvasor (casos de anormalidade epitelial na qual não há dúvida quanto à invasão precoce do estroma).
<b>Estádio Ib</b>	Carcinoma invasivo confinado à cérvix. Acrescentar OCC (carcinoma oculto), quando não foi detectado no exame clínico mas diagnosticado através de conização, amputação do colo ou histerectomia.
<b>Estádio II</b>	Carcinoma estendendo-se além da cérvix, mas não atingindo a parede pélvica. O carcinoma envolve a vagina, mas não o seu terço inferior.
<b>Estádio IIa</b>	Envolvimento não evidente do paramétrio.
<b>Estádio IIb</b>	Envolvimento evidente do paramétrio.
<b>Estádio III</b>	Carcinoma estende-se a parede pélvica, ao toque retal não há espaço livre de câncer entre o tumor e a parede pélvica. O tumor atinge terço inferior da vagina. Todos os casos com uretero-hidronefrose ou exclusão renal.
<b>Estádio IIIa</b>	Não há extensão à parede pélvica.
<b>Estádio IIIb</b>	Extensão até a parede pélvica e/ou uretero-hidronefrose ou exclusão renal.
<b>Estádio IV</b>	Carcinoma estende-se além da pelve verdadeira; ou atinge a mucosa da bexiga ou do reto (o edema bolhoso não permite classificar o caso no estágio IV).
<b>Estádio IVa</b>	O tumor estende-se aos órgãos adjacentes.
<b>Estádio IVb</b>	Presença de metástases em órgãos distantes.

Fonte: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

com biópsia, por associação desses dois métodos, ou ainda com auxílio de métodos de imagem. As neoplasias de colo uterino foram divididas, basicamente, em dois grupos, considerando portanto apenas se as alterações citoarquiteturais de caráter maligno estavam ou não limitadas ao epitélio, ou seja, se invadiam ou não o estroma:

I – Carcinoma incipiente do colo uterino (Estádio 0);

II – Carcinoma avançado do colo uterino (Estádios de I a IVB).

Investigou-se a proporção de cânceres em cada grupo, através da identificação das doentes nos prontuários. A análise estatística dos dados obtidos foi realizada através do teste qui-quadrado. Valores de P foram determinados a partir da escala de Mantel-Haenzel para um limite de confiança de 95% de Cornfield.

## Resultados

Houve uma diminuição na incidência de diagnósticos de câncer de colo uterino em 1992 em relação a 1979, principalmente às custas da significativa redução de cânceres avançados ( $p=0,048$ ). Por outro lado, os diagnósticos de cânceres incipiente aumentaram ( $p=0,048$ ) (Tabela 2).

A idade de diagnóstico do carcinoma incipiente, em 1979, variou entre 23 e 62 ( $\mu= 38,0 \pm 8,9$ ) anos, enquanto em 1992 ela variou entre 22 e 62 ( $\mu= 36,0 \pm 8,5$ ) anos. Já a idade dos diagnósticos do carcinoma avançado, em 1979, variou entre 26 e 74 ( $\mu= 50,6 \pm 12,1$ ) anos, enquanto em 1992 ela variou entre 28 e 78 ( $\mu= 50,5 \pm 13,8$ ) anos. As diferenças entre as medianas dos dois estádios da doença, nos dois períodos estudados, não foram significativas ( $p>0,05$ ).

O cálculo do índice de detecção do câncer de colo uterino foi de 8,2/1000, em 1979, e de 8,5/1000, em 1992. Para o carcinoma incipiente o índice foi de 2,7/1000, em 1979, e de 4,2/1000, em 1992. Já para o carcinoma avançado foi de 5,5/1000, em 1979, e de 4,2/1000, em 1992, em relação ao número total de pacientes examinadas no serviço de ginecologia do Hospital das Clínicas (Tabela 3).

## Discussão

No presente trabalho, não foram avaliados os métodos de prevenção, tendo em vista que o estudo retrospectivo foi feito em prontuários e não permitiu estabelecer se as doentes se submetiam a prevenção ou controle dos cânceres de colo uterino. Tais programas foram determinados com base na incidência de diagnósticos de carcinomas de colo

**Tabela 2** – Incidência dos diagnósticos de carcinoma incipiente e avançado de colo uterino, em Belo Horizonte, em 1979 e 1992.

Ano	Incipiente	Avançado	Total
1979	24 (32,9%)	49 (67,1%)	73 (100%)*
1992	29 (50%)*	29 (50%)	58 (100%)*
Total	53 (40,4%)	78 (59,6%)	131 (100%)

\* $p=0,048$ .

**Tabela 3** – Atendimento ambulatorial do Hospital das Clínicas da UFMG, em Belo Horizonte, em 1979 e 1992.

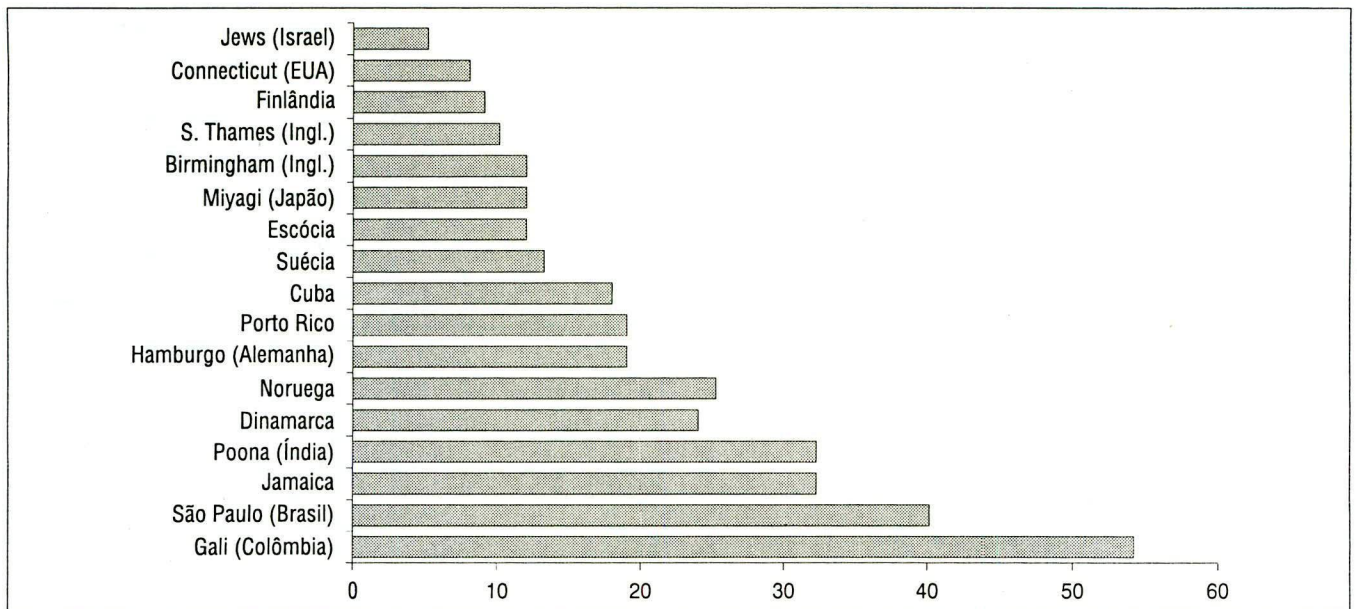
Ano	Consultas ginecológicas	Total de consultas
1979	8.820	116.699
1992	6.814	195.270
Total	15.634	311.969

Fonte: Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas da UFMG.

uterino. Acreditamos ser lícito supor que as mulheres com a forma avançada provavelmente não tenham estado em programas de prevenção, enquanto as portadoras de carcinoma incipiente tenham estado em controle ou seu diagnóstico tenha ocorrido durante propedêuticas para outras doenças.

Apesar da incidência de carcinomas de colo uterino ser ainda elevada em nosso meio, observou-se uma tendência à sua diminuição. A prevenção e o controle dessas neoplasias podem ter contribuído para a detecção ou identificação de tais afecções em uma fase mais inicial. Entretanto, nos últimos 13 anos, o avanço em relação ao diagnóstico do câncer de colo uterino foi apenas discreto.

Os índices de detecção encontrados no presente estudo mostram-se menores que aqueles verificados por Zeferino e cols. em relação às neoplasias cervicais, que foi de 11,2/1000; entretanto, mostrou dados semelhantes aos estudos de Cunha e cols., que para o carcinoma incipiente foi de 1,7/1000 e para o avançado foi de 4,0/1000. Os índices encontrados no presente trabalho são compatíveis com estudos realizados em países subdesenvolvidos, como Colômbia, Jamaica, Panamá, Paraguai, Índia, dentre vários outros. Porém, esses resultados



**Figura 1** – Incidência de câncer cérvico-uterino em regiões selecionadas para cada 100.000 mulheres (IARC, 1982).

Fonte: Tratado de Ginecologia. H. W. Halbe. São Paulo: Broca, pág. 1500, 1987.

estão muito aquém das estatísticas de países desenvolvidos como os Estados Unidos, Inglaterra, Japão, Canadá e países escandinavos, ou mesmo alguns países subdesenvolvidos como é o caso de Costa Rica, que apresenta uma incidência de câncer de colo uterino semelhante à dos Estados Unidos<sup>(14)</sup>. Países esses que adotaram políticas definidas em relação à saúde de seus habitantes (Figura 1).

Um outro aspecto encontrado nos resultados deste trabalho e que não se relaciona com seu objetivo principal refere-se à idade das pacientes. O diagnóstico dos cânceres incipientes ocorreu, em média, na faixa da dos trinta anos, enquanto os avançados foram diagnosticados aos cinquenta. Esses dados permitem, eventualmente, supor que o tempo evolutivo da neoplasia de colo uterino possa ser de até quinze anos. Dessa forma, para diagnosticar-se precocemente esse câncer, deve-se iniciar as campanhas de prevenção avaliando mulheres mais jovens, já que nesta casuística foram encontradas pacientes com até vinte e dois anos de idade.

Concluindo, os programas e métodos de prevenção e controle do câncer de colo uterino no nosso meio ainda são insuficientes. Deve-se, portanto, melhorar a assistência à saúde da mulher e, principalmente, esclarecer a população sobre a importância da prevenção do câncer de colo uterino, começando antes dos trinta anos. Tal postura

trará vantagens fundamentais pois, além de poupar as mulheres de grandes mutilações, irá prolongar-lhes a vida a um custo muito menor para o nosso Sistema de Saúde.

### Summary

#### **Changes in the incidences of diagnosis of precocious and advanced cancers of the cervix uteri in Belo Horizonte, in the last 13 years**

*In order to assess the efficacy of prevention and control programs related to cervix uteri cancers, we compared the incidences of the diagnosis of this disease in our hospital, during the last 13 years. We studied 131 charts of patients with 53 (40.5%) precocious and 78 (59.5%) advanced cancers. The diagnosis was made in 1979 (n=73) and 1992 (n=58). The number of precocious cancers increased (p=0.048) during this time, while the advanced ones decreased. The median ages of the patients with precocious cancers diminished from 38.0 y. o., in 1979, to 36.0 y. o., in 1992. However, the median ages of the patients with advanced cancers did not modify ( $\mu=50.0$  y. o.). These data suggest that the prevention and control programs did not reach the expected good results. Since the treatment of precocious cancer is cheaper and much less aggressive. Then the approach of the advanced disease, the prevention of this disease is painless for women, and the charge on our health*

system would be significantly reduced. This prevention must consider women since before the thirties.

**Key words:** cancer; cervix uteri; "in situ"; advanced; incidence; prevention.

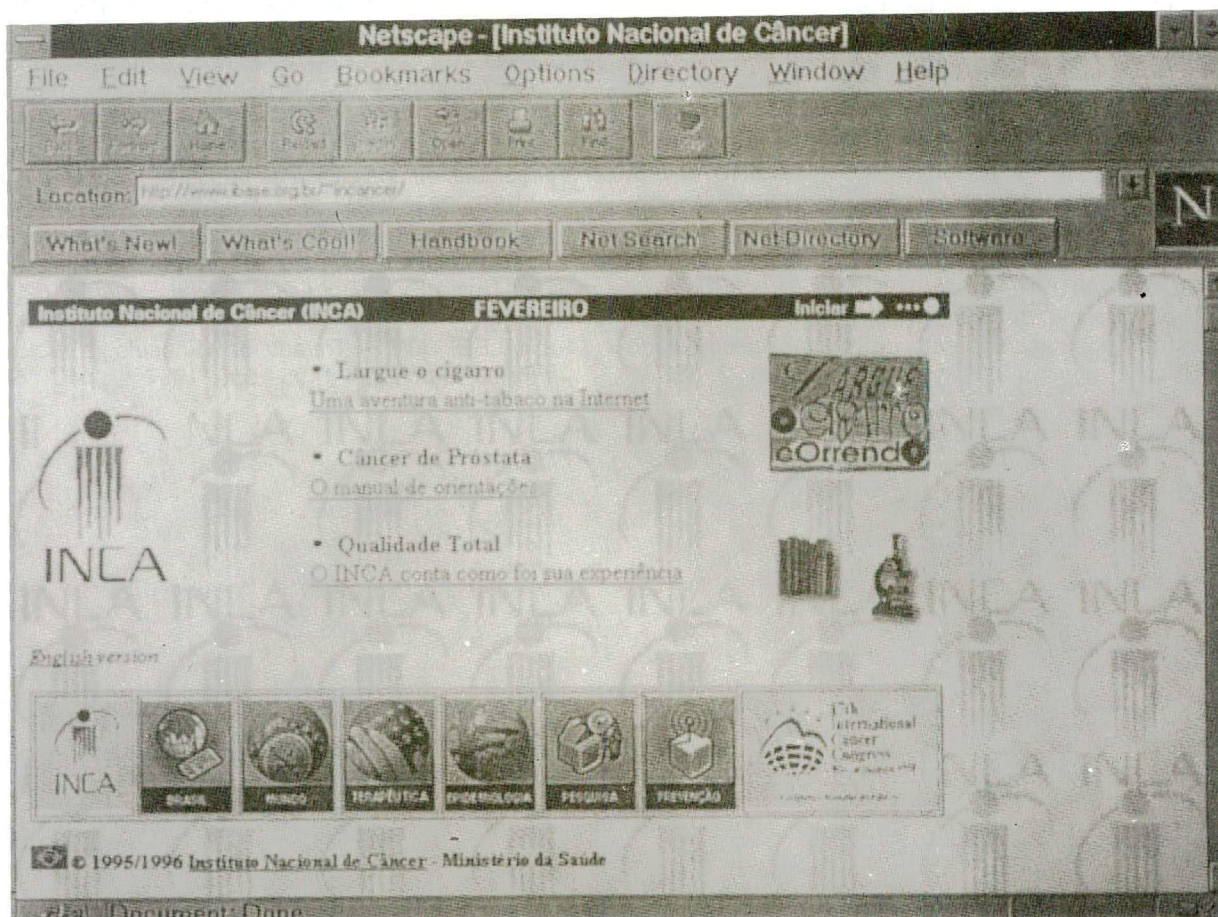
### Referências bibliográficas

1. CHAVES, E.; TOMAZ, G.; MEIO, R.D.; SOUZA, N.N.; PALIOT, P.S. – Epidemiologia do câncer do colo do útero. *Rev Bras Ginecol*, 93:33-7, 1983.
2. CHAVES, E. – Prevenção em massa do câncer de colo uterino. *C C S*, 7:39-42, 1985.
3. CHAVES, E. – Prevenção do câncer de colo do útero. *Rev Bras Anal Clin*, 18:56-62, 1986.
4. CUNHA, M.M. – Controle do câncer de colo do uterino. *Rev Bras Cancerol*, 32:263-9, 1986.
5. AQUINO, E.M.L.; CARVALHO, A.I.F.; RIBEIRO, D.C.S. – Situação atual da detecção precoce do câncer cérvico-uterino no Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, 2:53-65, 1986.
6. PASQUALLETE, H.A.; SANTOS, P.L.; TEIXEIRA, E.C. – Projeto piloto de prevenção de câncer de cérvix uterino na população operária de uma fábrica do Estado do Rio de Janeiro. *J Bras Ginecol*, 97:468-72, 1987.
7. SIERRA, R.; BARRANTES, R. – Epidemiologia del cáncer del cuello uterino en Costa Rica. *Bol Oficina Sanit Panam*, 105:345-52, 1988.
8. TOGNINI, P.H.F. – Carcinoma "in situ" do colo uterino. *J Bras Ginecol*, 98:352-8, 1988.
9. ABREU, E.; LOPES, E.R. – Projeto de expansão da prevenção e controle do câncer cérvico-uterino. *Rev Bras Cancerol*, 34:209-19, 1988.
10. ZEFERINO, L.C.; NISIDA, A.C.R.; PINNOTI, J.A. – Epidemiologia da neoplasia intraepitelial cervical. *Rev Ginecol Obstet*, 1:22-23, 1990.
11. RESTREPO, H.E.; GONZÁLEZ, J.; ROBERTS, E.; LITVAK, J. – Epidemiologia y control del cáncer del cuello uterino en America Latina y el Caribe. *Bol Oficina Sanit Panam*, 102:578-93, 1987.
12. DELGADO, V.A.L. – El cáncer cérvico uterino en la República de Panamá. 355 p. ilus, Tab, 1988.
13. BRICENO, R.I. – Cinco años mortalidad por cáncer en el Estado Trujillo 1984-1988 y revisión de actividades médicas de una clínica de pesquisa. *Gac Méd Caracas*, 99:195-207, 1991.
14. BIXBY, L.R.; VASQUEZ, C.G. – Epidemiología descriptiva del cáncer de mama y de cuello de útero en Costa Rica. *Bol Oficina Sanit Panam*, 102:483-94, 1987.
15. HALBE, H.W. – Tratado de Ginecologia. Vol. 2. São Paulo, Broca, pp. 1495-1550, 1987.

# ***Encontre o INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER na Internet ! Meet INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER on Internet !***

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

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



Maiores informações, gentileza contactar:  
For more information, please contact:

## **INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA**

Praça da Cruz Vermelha, nº23 - Centro  
20230-130 Rio de Janeiro - BRASIL  
Tel:55(021) 292-4110 - 263-8565  
Fax::55(021) 252-9598 - 263-8297

# Seqüelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento

Cibelle Caielli<sup>1</sup>, Patricia Marques Martha<sup>1</sup>, Luciano Lauria Dib<sup>2</sup>

## Resumo

Os autores mostram a importância da participação multidisciplinar no tratamento do paciente oncológico no que diz respeito à prevenção e tratamento das seqüelas orais decorrentes da irradiação de cabeça e pescoço.

Os principais efeitos secundários são: xerostomia, mucosite, cárie de radiação e osteorradionecrose; cabendo ao cirurgião-dentista agir preventivamente no sentido de evitar o aparecimento dessas seqüelas ou amenizar seus efeitos.

**Unitermos:** seqüelas orais; radioterapia; odontologia preventiva.

## Introdução

A radioterapia tem a finalidade de exterminar as células neoplásicas para que haja a redução ou desaparecimento da neoplasia maligna<sup>(1)</sup>; entretanto o efeito desse tratamento também será sentido nas células normais do organismo, produzindo alterações importantes na qualidade de vida dos pacientes, durante e após o tratamento.

Neste trabalho procuraremos mostrar a importância do cirurgião-dentista na atuação conjunta com a equipe médica nas diversas fases do tratamento radioterápico em cabeça e pescoço, para prevenir ou minimizar seus efeitos secundários.

Dependendo da localização, história natural, comportamento biológico e grau de crescimento do tumor será feita a escolha do tratamento ideal; sendo que uma das opções em grande parte dos casos é a radioterapia, quer isoladamente ou associada a cirurgia e quimioterapia.

## Radiações em oncologia clínica

A radioterapia pode ter 3 finalidades diferentes: curativa, remissiva ou sintomática.

A radioterapia com finalidade curativa tem como objetivo exterminar todas as células neoplásicas; enquanto que quando usada com finalidade remissiva o objetivo é reduzir parte do tumor ou completar o tratamento cirúrgico ou quimioterápico.

A finalidade sintomática das radiações é indicada no tratamento da dor localizada. As metástases ósseas são as que mais se beneficiam no trata-

mento da dor, enquanto que as metástases nas partes moles e órgãos da cavidade peritoneal são pouco favorecidas no tratamento sintomático<sup>(1)</sup>.

## Fundamento da radioterapia

Os princípios que regem o uso da radioterapia são:

1. Morte celular mitótica e intermitótica.
2. Radiocurabilidade, radiosensibilidade e radiorresistência.
3. Efeitos sobre células e tecidos normais.

### Morte celular mitótica e intermitótica

Na radioterapia a quebra das moléculas dos componentes citoplasmáticos ocorre rapidamente, entretanto a quebra do DNA se faz em velocidade menor e é por isso que as radiações deverão ser fracionadas pelos intervalos de aplicação, uma vez que pode ocorrer repopulação e reagrupamento de células neoplásicas, que sofrendo repetidas agressões intercaladas perdem progressivamente a capacidade proliferativa até o desaparecimento. Portanto a morte mitótica é lenta e progressiva.

### Radiocurabilidade, radiosensibilidade e radiorresistência

A radiosensibilidade caracteriza-se pelas quantidades inerentes à célula e não à radiação propriamente dita. Sabe-se que a radiação ionizante é mais eficaz sobre as células que são ativamente mitóticas, que não estão diferenciadas morfológica-

<sup>1</sup>Cirurgiões-Dentistas, Estagiárias do Departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo – FAP.

<sup>2</sup>Diretor do Departamento de Estomatologia do Hospital A.C. Camargo – FAP.

e funcionalmente e que apresentam um longo futuro de divisões.

A radiorresistência é apresentada por alguns tecidos como músculos e sistema nervoso, que sofrem radiolesões mínimas e não se regeneram e sim, reparam. A radiolesão celular ou tecidual depende da dose, tempo e das células constituintes do tecido ou órgão que sofreu a radiolesão. A radiocurabilidade depende do volume do tumor e dos gânglios e vísceras comprometidos pela metastatização<sup>(1)</sup>.

#### *Efeitos sobre células e tecidos normais*

As radiações atingem as células neoplásicas e também as células normais que se encontram na região do tumor.

A radiolesão do órgão ou tecido normal pode ou não se curar por regeneração das células lesadas ou por reparação (substituição das células originais daquele tecido por outro tipo celular, geralmente tecido fibroso formando cicatriz ou fibrose).

No sistema hematopoiético a radioterapia provoca diminuição de todas as células do sangue e nos órgãos linfáticos há diminuição de linfócitos T e B, que influem sobre imunidades celular e humoral.

Na pele ocorre inflamação, eritema, descamação seca ou úmida, juntamente com alopecia, e nas glândulas sebáceas e sudoríparas ocorre atrofia e fibrose que reduz ou anula suas funções.

No coração e nos vasos sanguíneos pode haver alteração motora de microcirculação do tecido ou órgão irradiado causando hemorragia e trombose.

Os tecidos ósseo e cartilaginoso apenas em fase de crescimento são moderadamente radiosensíveis, e em crianças com menos de 2 anos podem acontecer alterações do crescimento<sup>(1)</sup>.

#### **Efeitos da radioterapia na boca**

A radioterapia na região de cabeça e pescoço também atinge os tecidos normais, onde produz alterações reversíveis e irreversíveis. Estes efeitos dependem da dose de irradiação, tempo de tratamento, volume do tratamento, dose de distribuição e uso de outras terapias.

Há também fatores próprios do paciente, que interferem nestas conseqüências, que são: estado de desenvolvimento ósseo e dentário, predisposição genética, sensibilidade inerente ao tecido e capacidade de reparação do tecido normal, mecanismos de compensação, doenças e anormalidades do paciente.

Os danos da radiação são produzidos por uma combinação da perda das células do parênquima e injúria da vascularização local.

Na maior parte, problemas bucais devido à radioterapia são o resultado de modificações do tecido local devido à radiação direta. Estes efeitos de interesse para o cirurgião-dentista podem ser a nível de glândula salivar, mucosa bucal, ossos da face e dentes.

Dentre as alterações mais comuns causadas pela radioterapia estão: xerostomia, mucosite, alterações no paladar, disfagia, trismo muscular, alterações no ligamento periodontal, cárie de radiação e osteorradionecrose. Além disso, se o tratamento radioterápico for realizado em crianças durante seus picos de crescimento (desde o nascimento até a puberdade), observaremos também alterações no crescimento ósseo e no desenvolvimento da dentição.

#### **Xerostomia**

A xerostomia é um dos mais freqüentes efeitos da irradiação de cabeça e pescoço<sup>(2,3)</sup>, e é devida a modificações nas glândulas salivares, provocando alterações qualitativas e quantitativas no fluxo salivar causadas por indução à fibrose pela radioterapia, degeneração gordurosa, degeneração acinar e necrose das células das glândulas salivares. Geralmente há uma relação direta entre a dose de irradiação e a extensão das modificações glandulares. Abaixo de 3000 cGy as modificações incluem edema e inflamação e podem ser reversíveis. Acima de 6000 cGy, as modificações costumam ser permanentes.

Clinicamente, xerostomia pode ser relatada com um mínimo de 2 ou 3 doses de 200 a 225 cGy, mas freqüentemente se manifesta no final da segunda semana de tratamento, com aproximadamente 2000 a 2500 cGy.

Os ácinos serosos são os mais radiosensíveis e são as primeiras células danificadas. As células mucosas são danificadas logo após e as células do ducto por último. Esta seqüência se reflete no curso clínico, com a saliva se tornando mais espessa e viscosa, com coloração escurecida, espumante e ácida durante as primeiras 2 ou 3 semanas de tratamento e diminuindo consideravelmente de volume após isso<sup>(4,5)</sup>.

Estas alterações dizem respeito não apenas ao volume de saliva mas também à sua viscosidade e pH, níveis de imunoglobulinas e eletrólitos<sup>(5)</sup>.

Além disso, a redução do fluxo salivar tem um efeito importante na composição da microbiota oral; a população de bactérias cariogênicas aumenta às



custas de microorganismos não cariogênicos. Essas mudanças predis põem o paciente a vários problemas que se desenvolvem como resultado direto e indireto da diminuição da produção de saliva<sup>(6)</sup>.

A xerostomia tem um papel importante devido ao seu relacionamento com o aparecimento das cáries de radiação<sup>(5)</sup>.

O tratamento da xerostomia é paliativo e tem 4 objetivos principais:

- a) Estimulação do fluxo salivar residual.
- b) Substituição da perda de secreção, aliviando a secura da boca.
- c) Proteção da dentição.
- d) Redução do consumo de sacarose.

O paciente é instruído a bochechar freqüentemente com salivas artificiais, água, água bicarbonatada, extrato de camomila, soluções de glicerina, e também a mascar gomas sem açúcar que estimulam a liberação do fluxo salivar. Hidroclorato de prilocarpina pode aumentar o fluxo salivar e substitutos de saliva, como saliva artificial, podem ser efetivos em determinados casos.

### **Mucosite**

Consiste no resultado de modificações no epitélio da mucosa bucal devido à diminuição de renovação celular, e normalmente é notada em doses em torno de 2000 cGy quando a terapia é administrada em doses diárias de 200 cGy<sup>(2,3)</sup>.

As células da mucosa renovam-se rapidamente, de modo que elas têm baixa resistência à radiação<sup>(5)</sup>.

No fim da primeira semana do tratamento com dose de 1000 cGy o paciente freqüentemente queixa-se de calor e inchaço nos tecidos da boca e a mucosa mostra-se edemaciada. Com a seqüência, efeitos cumulativos como edema e toxicidade tecidual são notados resultando na distorção das estruturas adjacentes e rompimento de tecido. Com a continuação do tratamento, a mucosa se torna desnuda, ulcerada e coberta por exsudato fibrinoso. A mucosa faringéa é mais sensível à radiação, e é a primeira queixa de desconforto durante a deglutição<sup>(5)</sup>.

Depois de 3 semanas de tratamento com 3000 cGy, a maioria dos tecidos orais sofrem tumefação e tanto estruturas vasculares como extravasculares tornam-se mais permeáveis. Os pacientes sentem dor e queimação na boca ao comer, particularmente com alimentos condimentados ou duros<sup>(5)</sup>.

A mucosite severa obriga a uma interrupção do tratamento e deste modo freqüentemente funciona como fator limitante da dose; além disso, na fase

aguda a mucosite compromete a higiene oral do paciente.

Com o aumento exagerado dos microorganismos orais normais e a dificuldade de higiene oral, forma-se um ciclo vicioso agravando a mucosite já instalada. Somado a isso, complicações associadas como xerostomia e disfagia atuam para piorar a irritação e rompimento da mucosa.

Severas ulcerações localizadas na mucosa podem ocorrer em regiões próximas a restaurações devido ao efeito da radiação passando na interface de duas superfícies com números atômicos diferentes<sup>(4)</sup>.

A mucosite geralmente persiste durante a radioterapia e continua por 1 a 2 semanas após o término do tratamento. A menos que infecções secundárias tornem-se severas, a mucosite começa a diminuir dentro de poucas semanas após cessado o tratamento<sup>(5)</sup>. Comumente dentes pontiagudos devem ser desgastados ou eliminados; remover também próteses que possam traumatizar a mucosa.

Para reduzir o desconforto durante a terapia, o paciente deve ser instruído a realizar bochechos constantes com solução salina alcalina diluída em água (água bicarbonatada) ou solução de clorexidina<sup>(4)</sup>. Aplicação de preparados com anestésico tópico podem aliviar o desconforto do paciente.

A candidose é representada por placas brancas elevadas na mucosa bucal, língua, palato, causada pelo fungo *Candida albicans*. Pode ser removida com espátula resultando numa superfície sangrante. Os tecidos da cavidade oral durante o tratamento radioterápico ficam mais susceptíveis a infecções por microorganismos normalmente presentes na boca, causando infecções oportunistas<sup>(5)</sup>.

A candidose é tratada com bochechos de suspensão oral de nistatina que não deve conter alta porcentagem de sacarose, o que agravaria os problemas de cárie. Cetoconazol administrado 1 vez ao dia durante 2 semanas é também alternativa de tratamento.

### **Alterações no paladar**

Ocorre como resultado do efeito direto da radiação nos corpúsculos gustativos e de alteração de saliva, com uma redução de 50% na percepção de salgado e ácidos, com uma dose de 240 a 400 cGy respectivamente. Com uma dose acumulativa de aproximadamente 3000 cGy a perda de paladar vai aumentando até a ausência quase completa. Nesse ponto, os pacientes mal podem detectar soluções doces, ácidas ou amargas<sup>(5)</sup>.

O problema é freqüentemente transitório com recuperação parcial ou total do paladar entre 2 e 12 meses após a radioterapia. Alguns pacientes podem ficar com uma redução residual do paladar e uma pequena porcentagem experimenta perda permanente do paladar<sup>(5)</sup>.

Os pacientes tentam compensar a alteração do paladar comendo alimentos ricos em sacarose, o que entretanto contribui para o problema de cárie de radiação, ou usando maior quantidade de temperos o que aumentaria o desconforto frente à mucosite.

Administração de sulfato de zinco 2 vezes ao dia com as refeições pode melhorar a sensação de paladar em alguns pacientes<sup>(6)</sup>.

### **Disfagia**

Podem ocorrer problemas nutricionais como resultado de transtornos gastrointestinais acompanhados de náusea e vômito<sup>(5)</sup>.

Dificuldade de mastigação e deglutição são encontradas pois a redução do fluxo salivar diminui a umidificação da comida e a irritação da mucosa faz com que a mastigação seja dolorida<sup>(5)</sup>.

Irradiação causa fibrose e atrofia da faringe, dificultando ainda mais a deglutição<sup>(5)</sup>.

O suporte nutricional é muito importante e os pacientes devem ser orientados e acompanhados por nutricionistas especializados em pacientes oncológicos.

A disfagia fará com que os pacientes percam peso durante a terapia. O consumo calórico pode ser mantido com alimentos mais macios e fáceis de engolir como sopas, purês, gemadas, gelatinas, pudins e dieta líquida complementar<sup>(4)</sup>, alimentos estes mais cariogênicos, devido à presença de açúcares e consistência amolecida.

### **Trismo muscular**

Abertura limitada da boca como resultado de edema, destruição celular e fibrose do tecido muscular induzida pela radiação. A fibrose do músculo leva ao trismo e à redução da extensão do movimento. O grau de restrição depende da dose de radiação, da localização do tumor e da distribuição da radiação uni ou bilateral. O trismo impossibilita o paciente de manter correta higiene oral, prejudicando o tratamento dental<sup>(5)</sup>.

Exercícios fisioterápicos precoces podem prevenir muitos desses problemas. O paciente é instruído a abrir a boca ao máximo possível, 20 vezes seguidas, 3 vezes ao dia, utilizando espátulas, abridores de boca ou outros instrumentos auxiliares.

### **Alterações no ligamento periodontal**

Danos ao osso, ligamento periodontal e polpa ocorrem simultaneamente, sendo difícil avaliar qual alteração no ligamento periodontal é primária ou secundária por alterar as estruturas adjacentes.

O ligamento periodontal pode mostrar regiões acelulares com afilamento e desorientação de fibrilas protéicas. O cimento aparece completamente acelular.

As estruturas periodontais expostas à irradiação alteram-se morfológica e histologicamente e por isso é essencial manter uma meticulosa higiene oral e periodontal com o objetivo de minimizar infecções ósseas e periodontais.

Na membrana periodontal pode ocorrer avascularização e acelularização com ruptura; e também desorientação das fibras de Sharpey; essas alterações são responsáveis por uma diminuição da resistência da membrana periodontal facilitando a ocorrência de traumas e infecções que iniciariam a osteorradionecrose na porção do osso alveolar irradiado<sup>(9)</sup>.

Estas alterações periodontais contribuem para um processo de perda prematura dos elementos dentais.

### **Cárie de radiação**

É uma forma de cárie rampante onde as lesões são defeitos superficiais generalizados que afetam superfícies geralmente resistentes à cárie, tal como superfícies lisas<sup>(5)</sup>, região cervical e pontas de cúspides. A cárie atinge inicialmente a superfície vestibular e depois lingual ou palatina das coroas dentárias. Cáries localizadas na superfície oclusal e incisal também podem ocorrer.

O progresso deste tipo de cárie é muito rápido de modo que uma dentição perfeita pode ser totalmente destruída no período de 1 ano. A destruição pode levar a envolvimento pulpar levando infecção ao processo alveolar<sup>(5)</sup>.

Alguns autores<sup>(12,14,15)</sup> consideram a diminuição da saliva como único fator causador da cárie de radiação; outros<sup>(11,13,16)</sup> acreditam que a própria irradiação cause estes processos patológicos.

A ação da radiação sobre o dente acontece como uma denaturação do componente orgânico do tecido duro seguida por uma desmineralização secundária; além disso, alterações na estrutura de cristais do esmalte, dentina e cimento nos dentes irradiados agem aumentando a susceptibilidade à destruição das cáries. Pode haver a formação de dentina reacional e a polpa pode apresentar transformação metaplástica na forma de fibrose e hialinização e também pode mostrar áreas de calci-

ficção. Além disso a polpa pode sofrer variados graus de pulpite e necrose. Os odontoblastos alterados têm sido associados à produção de dentina osteóide. Estudos sugerem que a formação de dentina osteóide resulta de uma reação pulpar de injúria por células derivadas das células mesenquimais indiferenciadas.

A diminuição da saliva é um fator importante no aparecimento e progressão das cáries de radiação. As propriedades física, química e imunológica da saliva contribuem para a resistência às cáries pela sua atividade diluente, lubrificante, remineralizante, antibacteriana e tampão. Durante a radioterapia o volume de concentração de proteínas (IgA e lisozima) aumenta assim como o fluxo salivar diminui.

Com o desenvolvimento da xerostomia, a capacidade tampão é severamente reduzida e resulta em uma desmineralização substancial dos tecidos dentais<sup>(5)</sup>.

Com o fluxo salivar normal, ocorrendo a desmineralização quando soluções ácidas ficam em contato com o esmalte, rapidamente há a compensação pela contínua umidificação que a saliva, rica em cálcio, exerce sobre o dente. Com a ausência da saliva, não apenas há um aumento da desmineralização, como também é mais difícil a reparação<sup>(5)</sup>.

No processo de xerostomia há aumento de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*, *Candida* e *Staphylococcus* e diminuição de *Streptococcus sanguis* e espécies de *Neisseria* e *Fusobacterium*. Na flora anaeróbica há aumento de *Actinomyces* e *Veillonella*<sup>(10)</sup>.

Clinicamente o processo carioso se inicia na região cervical dos dentes progredindo superficialmente em torno do colo do dente podendo provocar amputação coronária. É uma lesão circunferencial na junção amelocementária<sup>(5)</sup>.

O paciente queixa-se de sensibilidade dentária a alimentos quentes, frios e doces.

### **Osteorradionecrose**

É a mais severa complicação potencial da radioterapia<sup>(5)</sup>. Injúrias teciduais por radiação causam problemas como endarterite obliterante, fibrose na mucosa e periósteo e também destruição de osteoblastos, osteócitos e fibroblastos<sup>(6)</sup>.

A radiação ionizante restringe o fluxo de sangue na região irradiada<sup>(5)</sup>. O potencial de crescimento do osso também é afetado porque o componente vascular da medula é altamente radiosensível. O periósteo também é comprometido porém em grau menor. O resultado final é o osso com vasculari-

zação efetiva reduzida substancialmente e capacidade mínima de resistir a trauma e de regeneração, portanto mais susceptível à infecção.

É mais provável que a osteorradionecrose (ORN) aconteça na mandíbula que na maxila, porque a densidade óssea mandibular é maior e o suprimento sangüíneo na maxila é mais difuso. Esta situação se agrava em pacientes idosos onde o envelhecimento reduz naturalmente a vascularização da maxila e mandíbula<sup>(5)</sup>.

A ORN pode ocorrer quando os tecidos moles que recobrem o osso são rompidos, por irritação por prótese ou extração dentária por exemplo. Com uma porção desse osso exposto ao ambiente oral, o envolvimento de microorganismos orais é inevitável. O osso adjacente a áreas de ORN tem capacidade mínima de regeneração e o processo pode se expandir rápida e amplamente.

Desenvolve-se geralmente em doses por volta de 5000 cGy, sendo que a etiologia é microbiana com progressão destrutiva da doença atribuída à pobre vascularização nas áreas afetadas e inviabilidade óssea; porém têm-se desenvolvido trabalhos que comprovam que a participação de microorganismos é pequena na fisiopatologia da doença. Antes de ser um processo infeccioso, a ORN é mais uma conseqüência de dificuldade de cicatrização da ferida na qual a necessidade de oxigênio dos tecidos, energia e nutrientes excede o fornecimento acessível. Independentemente da fisiopatologia da doença, deve ficar bem estabelecido que os procedimentos cruentos como extrações ou cirurgias periodontais estão contra-indicados, podendo ser fatores iniciantes da decomposição tecidual e ORN.

É importante uma avaliação das condições bucais do paciente prévia ao início da radioterapia, considerando suas condições culturais, sócio-econômicas e psicológicas que influenciarão no planejamento e prognóstico. De acordo com a motivação e conscientização do paciente em relação à higiene oral, efetivo controle de placa bacteriana e utilização de técnicas preventivas, determina-se sua conduta odontológica antes da radioterapia, no que diz respeito à manutenção dos dentes na boca.

Pacientes que apresentam alto risco de desenvolver cárie de radiação devem ter seus dentes removidos antes do início do tratamento; quando opta-se por manter os dentes na boca, deve-se instituir um rigoroso programa de prevenção, evitando a necessidade de extrações durante e após a radioterapia, eliminando o risco de ORN.

A ORN pode ser acompanhada por severa dor, trismo, exposição óssea e fratura patológica. Se a cicatrização não ocorrer, o paciente desenvolverá dores contínuas, apresentará abscessos com a formação de fístula ósseo-cutânea. A evolução é longa e o tratamento, difícil, sendo que as formas terapêuticas mais utilizadas são irrigações orais com soluções antibióticas, oxigenação hiperbárica e remoção cirúrgica de seqüestros ósseos.

### **Prevenção de seqüelas orais antes, durante e após o tratamento radioterápico**

Embora a irradiação de estruturas orais possa produzir mudanças severas e permanentes nos tecidos adjacentes, o tratamento preventivo frequentemente diminui ou elimina muitos efeitos dessa terapia. Idealmente, o cirurgião-dentista deveria estar envolvido desde a época do diagnóstico inicial, preferencialmente como parte da equipe multidisciplinar<sup>(6)</sup>.

O tratamento preventivo será dividido didaticamente em cuidados antes, durante e após a radioterapia.

#### **Cuidados antes da radioterapia**

Todos os pacientes dentados ou edêntulos cujas partes dos maxilares, glândulas salivares maiores, ou cavidade oral estiverem dentro do campo de radiação devem receber uma ampla avaliação oral antes da radioterapia.

Os objetivos desta avaliação são: identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações orais, em particular aquelas que podem interferir no tratamento com radiação, como exacerbação de infecções periodontais ou periapicais e iniciação a um amplo programa de prevenção.

Para aumentar a efetividade dessa investigação, deve ser realizado um tratamento dental adequado, e confecção de moldeiras individuais para flúor<sup>(6)</sup>.

#### **Exame clínico e radiográfico**

1. *Dentição*: checar lesões de cárie, restaurações imperfeitas, pontos de potencial irritação na mucosa e periodonto, obturações com pontas ou ásperas, presença de cálculo e vitalidade da polpa.

2. *Periodonto*: o estado do periodonto é a maior consideração e deve ser cuidadosamente analisado por medição da profundidade da bolsa e avaliação do envolvimento da furca.

3. *Higiene oral*: o nível de higiene oral deve ser checado cuidadosamente. Placa e índice de sangramento são parâmetros proveitosos. A higiene de próteses totais ou parciais também deve ser checada.

4. *Conscientização e motivação*: a conscientização do paciente em relação à higiene oral é uma consideração importante. O paciente deve possuir a motivação e habilidade física para manter a dentição adequadamente e cooperar por completo com a higiene oral indicada e com o programa preventivo. O estado da higiene oral e dos dentes pode indicar o que se pode esperar a este respeito.

5. *Mucosa oral e processo alveolar*: devem ser observados, especialmente por condições que podem interferir com futuras próteses como úlceras, fibromas, hiperplasia inflamatória, espículas ósseas e tórus.

6. *Próteses*: a adaptação de próteses deve ser analisada pois má adaptação é fonte de irritação e trauma das superfícies da mucosa expostas a radiação e osso subjacente.

7. *Abertura de boca*: a abertura máxima (distância entre as arcadas) deve ser anotada antes da radioterapia, quando o desenvolvimento do trismo é previsto, se músculos da mastigação ou outros tecidos moles que rodeiam a ATM estiverem incluídos no campo de radiação, particularmente em casos de invasão tumoral e ressecções cirúrgicas antes da exposição destas regiões.

8. *Flora oral*: bacilos Gram-negativos e suas endotoxinas parecem ter um papel importante no desenvolvimento de sérias formas de mucosite.

9. *Exame radiográfico*: deve ser feito em todos os pacientes em complementação ao exame clínico. Uma radiografia panorâmica, complementada por radiografias intra-orais é o mais conveniente para detecção de fatores de risco como infecção periodontal e periapical, cistos, patologias de terceiro molar, dentes inclusos ou semi-inclusos e raízes teciduais<sup>(6)</sup>.

#### **Tratamento e profilaxia**

Depois de realizado o exame oral, um plano de tratamento é feito. A princípio a manutenção de quantos dentes forem possíveis prevenindo a necessidade de extrações após a radioterapia e prevenção de complicações agudas que podem interferir com o tratamento são os primeiros pontos. Todos os dentes com prognóstico duvidoso devem ser extraídos antes da radioterapia. Para decidir entre manter ou extrair um dente antes da radioterapia, muitos fatores têm importância. Eles incluem a motivação do paciente e sua habilidade para colaborar com o programa de prevenção. A falha na motivação por parte do paciente pode levar à decisão de extrair um dente antes da radioterapia.

O tipo, campo e dose da radiação também são importantes. O risco de desenvolvimento de ORN é máximo, depois de doses cumulativas no osso que excedam 6500 cGy, principalmente na região de terceiro molar na mandíbula.

1. *Extrações antes da terapia e remoção cirúrgica de outros focos:* com o objetivo de evitar a ORN é aconselhável a realização de extrações e remoção cirúrgica de possíveis focos de infecção antes do início da radioterapia. Indica-se esse procedimento nos seguintes casos: dentes com lesões extensas de cárie com vitalidade pulpar questionável ou com envolvimento pulpar; lesões periapicais extensas; moderada ou avançada doença periodontal (bolsa periodontal maior que 5 mm), especialmente com perda óssea, mobilidade ou envolvimento de furca; raízes residuais não completamente cobertas por osso alveolar ou com imagem radiolúcida; dentes impactados ou parcialmente erupcionados que não estejam rodeados por osso alveolar ou que estejam em contato com o ambiente oral e dentes muito próximos ao tumor. Dentes impactados em profundidade ou que estejam recobertos por osso e mucosa normalmente podem ser deixados sem riscos posteriores. Alveolotomia e fechamento primário da ferida são necessários para acelerar a cicatrização e eliminar cristas pontiagudas e espículas ósseas que podem se projetar no tecido mole que o recobre. Hiperplasias inflamatórias, fibromas, espículas ósseas e tórus devem ser removidos quando interferem com adaptação protética ou construção de novas próteses. Essas cirurgias, como também raspagem, alisamento e polimento dental, devem ser realizadas 1 semana antes de se iniciar a radioterapia, pois é o tempo adequado para completa cicatrização da ferida. Não é necessário cobertura com antibióticos pois eles não interferem na cicatrização quando não há infecção.

2. *Profilaxia dental e tratamento restaurador:* é crucial levar o periodonto a uma condição ótima antes da radioterapia por causa do poder de cicatrização diminuído posteriormente. A raspagem, alisamento e polimento dental deve ser realizada se necessário, e deve ser realizada 1 semana antes da radioterapia para permitir reparação tecidual suficiente. Restaurações com excesso devem ser recontornadas ou renovadas para remover fatores de retenção de comida ou placa. Em caso de doença periodontal avançada (profundidade de bolsa maior que 5 mm), a extração é inevitável por causa do risco de ORN e há necessidade de tratamento periodontal suficiente como plastia gengival. O tratamento restaurador, incluindo restau-

rações de cárie e troca de restaurações com problemas, deve ser realizado sempre que necessário. Próteses mal adaptadas (totais ou parciais) devem ser corrigidas. Confecção de novas próteses devem ser adiadas por 3 meses após a radioterapia<sup>(8)</sup>.

#### *Início de um programa preventivo*

Um protocolo com objetivo de prevenir e aliviar a mucosite, prevenção da cárie relacionada à hipossalivação e doenças periodontais (e também ORN), alívio da secura da boca e prevenção do trismo e da perda de peso deve ser instituído em todos os pacientes de risco. Como as medidas preventivas devem continuar durante toda a vida do paciente, a educação do paciente e da família, aconselhamento e motivação são críticas para o sucesso do programa preventivo.

1. *Higiene oral:* os pacientes devem ser instruídos sobre uma remoção de placa efetiva todos os dias. Instruções em relação ao uso de escovas de dentes macias com creme dental contendo flúor e o uso da técnica de Bass para escovação do sulco são necessárias. O uso de fio dental ou palitos de madeira maleáveis são indispensáveis para remoção de placa interdental. Escovas interproximais e aparelhos de irrigação podem ser úteis. Instruções em relação à higiene de próteses devem ser dadas.

2. *Prevenção de cáries e aplicação tópica de flúor:* embora medidas de higiene oral sejam indispensáveis na prevenção de cárie de radiação, tem sido mostrado que apenas higiene oral é inadequada como proteção contra cárie de radiação. Aplicações tópicas de flúor são necessárias. Um gel de fluoreto de sódio neutro a 1%, todos os dias, que o próprio paciente aplica com moldeiras especiais, em associação a rigorosas medidas de higiene oral é um programa preventivo efetivo. Gel acidulado não é indicado em pacientes recebendo exposição à radiação porque ele pode levar à descalcificação significativa sem remineralização suficiente possível na presença de hipossalivação. Também pode causar irritação na mucosa com ardor, eritema e ulceração. Além disso, preparados de fluoreto de sódio são preferidos a fluoreto estanhoso porque este último tem efeitos colaterais desagradáveis, como gosto ruim, sensibilidade de dentes e gengiva e manchamento das lesões remineralizadas. Na consulta inicial deve ser feita moldagem para fabricação de moldeira flexível para aplicação de flúor que deve se estender aproximadamente 3 mm além da margem livre da gengiva e adaptar-se aos dentes intimamente para permitir adequada aplicação do flúor. Depois que o paciente escovou os dentes e usou fio dental minuciosa-

mente, o gel de fluoreto de sódio a 1% deve ser aplicado por 5 a 10 minutos, de preferência imediatamente antes de dormir. As moldeiras não devem ser sobrecarregadas; poucas gotas de gel são suficientes. Depois de remover as moldeiras, o paciente cospe o excesso do gel sem enxaguar e deve abster-se de beber, bochechar ou comer por 30 minutos. Paciente com reflexo de vômito muito acentuado pode aplicar o gel usando escova de dentes ao invés de moldeira. Em pacientes com grandes restaurações de metal ou coroas localizadas no campo de radiação, moldeiras com espessura dobrada devem ser fabricadas; elas devem ser usadas durante a exposição à radiação para prevenir injúrias teciduais por difusão, dessa forma evitando mucosite localizada.

3. *Próteses*: próteses, principalmente as mal adaptadas, podem causar irritação na mucosa durante a radioterapia, o que pode agravar a dor e a mucosite. Deve-se desencorajar o uso de próteses parciais ou totais desde o começo da radioterapia em todos os pacientes em que uma área substancial da mucosa oral está localizada no campo de radiação e que receberão uma dose curativa de radiação. Uma exceção deve ser feita para pacientes usando próteses estéticas oro-faciais, que são necessárias para fechamento de defeitos cirúrgicos e para prevenção de retração tecidual para dentro do defeito.

4. *Prevenção do trismo*: tão logo comece a radioterapia, paciente com risco de trismo precisa de exercícios diários como: instruções de alongamento para manter a abertura máxima da boca e a mobilidade da mandíbula. Abridores de boca dinâmicos que contenham molas são designados para prevenção em pacientes pediátricos.

5. *Cuidados nutricionais*: aconselhamento nutricional e instruções de dieta são importantes para diminuir a perda de peso. Alimentos com sacarose aumentam a atividade cariogênica e devem ser evitados, assim como alimentos ácidos e condimentados que são intoleráveis à mucosa sensível. Para facilitar a mastigação em associação com xerostomia e mucosite, pacientes são encorajados a aumentar o consumo de líquidos e comer alimentos pastosos à temperatura ambiente. O uso de tabaco e álcool, que aumentam a irritação da mucosa, é fortemente contra-indicado<sup>(6)</sup>.

### **Cuidados durante a radioterapia**

Manutenção de higiene oral ótima, medidas preventivas e alívio do desconforto oral são os cuidados primários durante o período de radioterapia, e devem ser checados, avaliados e se necessário

reforçados. Medidas adicionais podem ser iniciadas dependendo do estado oral e das queixas. É importante o acompanhamento freqüente pelo cirurgião-dentista responsável, para detecção e tratamento de cáries e doenças periodontais incipientes.

1. *Higiene oral*: se a escovação se torna dolorida pela mucosite, uma ou mais medidas adicionais a seguir deve ser iniciada: limpeza profissional da dentição em visitas semanais; bochechos de solução aquosa de clorexidina a 0,1%, 3 ou 4 vezes por dia para controle adicional de placa; e bochechos de anestésico tópico como lidocaína viscosa, antes da escovação para aliviar a dor. Os pacientes devem também ser advertidos para amaciar suas escovas de dentes com água quente antes do uso.

2. *Prevenção de mucosite*: os pacientes devem enxaguar suas bocas pelo menos 8 a 10 vezes por dia com solução salina de bicarbonato de sódio durante todo o curso da radioterapia para aliviar o desconforto oral. O uso de próteses deve ser suspenso depois que a radioterapia começa. Em pacientes com severas queixas de mucosite ou que sejam incapazes de bochechar suficientemente, a solução salina deve ser diariamente aplicada por profissional.

3. *Alívio de secura da boca*: bochechos com solução salina de bicarbonato de sódio são importantes para limpeza mecânica durante a radioterapia, mas também aliviam suficientemente a secura da boca na maioria dos pacientes. A solução é feita com 1 colher de chá de cloreto de sódio dissolvida em 1 litro de água morna. Saliva artificial pode ser prescrita.

4. *Prevenção do trismo*: todos os pacientes com risco devem realizar os exercícios indicados. Quando a distância entre os arcos diminui, o programa de exercícios deve ser intensificado, ocasionalmente combinado com fisioterapia.

5. *Aconselhamento nutricional*: se a perda de peso exceder a 1 kg por semana, suplementação de dieta enriquecida é recomendada. Alimentação por sonda nasogástrica deve ser avaliada quando uma perda de 10% do peso corpóreo de antes da radioterapia é notada na terceira ou quarta semana do tratamento<sup>(6)</sup>.

### **Cuidados após a radioterapia**

Juntamente com alívio da secura bucal e desconforto, o propósito primário do programa depois da radioterapia é a prevenção de cárie dental, doença periodontal, extrações e também ORN. A higiene oral deve ser mantida em nível alto em todos os pacientes; enquanto que aplicações tópicas de flúor devem continuar na maioria dos pa-

cientes dentados. Os pacientes devem retornar ao cirurgião-dentista regularmente, e devem ser acompanhados minuciosamente pelo resto de suas vidas. Isto é necessário para checar, avaliar e reforçar o regime de higiene oral, para encorajar os pacientes a aderir ao programa e para aconselhar uma possível redução no uso do flúor. Como regra geral, visitas de acompanhamento devem ser feitas semanalmente durante o primeiro mês, a cada três meses durante um ano, e menos freqüentemente após; entretanto os programas podem diferir, dependendo do nível de higiene oral, grau de hipossalivação e se o paciente é dentado ou edêntulo. Por razões de eficácia, as visitas de acompanhamento devem ser combinadas com retorno oncológico.

#### *Mucosa oral*

1. *Mucosite*: bochechos freqüentes com solução salina de bicarbonato de sódio e outras medidas terapêuticas ou preventivas devem continuar até que os sinais da mucosite tenham desaparecido. Com mucosite recidivante o regime básico de prevenção da mucosite deve ser reinstituído.

2. *Próteses*: a mucosa oral que foi exposta à radiação é vulnerável e facilmente danificada, condição esta que é agravada pela xerostomia. Trauma na crista alveolar edêntula pode resultar em necrose de tecidos moles levando à ORN. Próteses são consideradas fontes potenciais desse trauma. Fatores como quantidade e consistência de saliva, presença de extração recente, cooperação do paciente e experiência no uso de prótese antes da radioterapia são parâmetros decisivos. Nossa recomendação é esperar 3 meses antes de reinstalar a prótese para que mudanças iniciais na mucosa já tenham acontecido. Este período de espera é estendido para 6 meses para pacientes que tenham sofrido extrações antes da radioterapia no campo da radiação. Uma exceção é feita para próteses estéticas orofaciais. Depois que as próteses forem reinstaladas ou confeccionadas e instaladas o paciente deve removê-las à noite. A limpeza das próteses deve ser rigorosa. Se a irritação se desenvolve, as próteses devem ser removidas imediatamente e a boca deve ser examinada pela equipe odontológica. Cuidados contínuos após radioterapia são essenciais para pacientes usando próteses. A adaptação das próteses deve ser checada todos os anos<sup>(8)</sup>.

#### *Secura da boca*

O tratamento da xerostomia envolve uma combinação de 2 estratégias: estimulação da capaci-

dade residual das glândulas salivares e alívio da secura da boca. Para quantificar o grau de xerostomia, alguns parâmetros têm interesse, incluindo a aparência da mucosa oral (seca, atrófica, fissurada), aspecto do fluido oral (mais viscoso) e nível de secreção salivar em repouso e depois de estimulação.

Substitutos de saliva que contenham mucina também podem ser prescritos, pois eles têm se mostrado efetivos. Construção de um reservatório de saliva artificial numa prótese tem sido útil em um número selecionado de pacientes, mas aplicação de spray de saliva artificial, desde que usada corretamente, tem sido suficiente na maioria dos pacientes. Recentemente, resultados promissores foram obtidos com o uso de pastilhas contendo mucina no tratamento da xerostomia. Estas pastilhas são particularmente úteis quando combinadas com saliva artificial<sup>(9)</sup>.

#### *Dentição*

1. *Aplicação tópica de flúor*: devido à irreversibilidade da xerostomia em muitos pacientes, agressividade e alta cariogenicidade do ambiente oral xerostômico, a aplicação de gel de fluoreto de sódio neutro a 1% diário deve continuar por toda a vida do paciente. A redução na freqüência de aplicação justifica-se apenas em pacientes com indicações objetivas de recuperação do fluxo salivar combinada com alto nível de higiene oral. Além disso, a redução deve ser guiada por acompanhamento para avaliação e possibilidade de rápida intervenção. Se lesões iniciais de cárie aparecerem, a freqüência de aplicações de flúor pode ser aumentada temporariamente para remineralização de lesões incipientes de cárie. Flúor tópico deve ser aplicado no mínimo 2 vezes por ano.

2. *Exames físico e radiográfico*: a dentição do paciente deve ser checada cuidadosamente para lesões de cárie e cálculo. Radiografias periapicais e interproximais devem ser realizadas para examinar dentes tratados endodonticamente ou apicectomizados e para detecção de cáries. No periodonto, deve-se fazer medição de profundidade de bolsa.

3. *Cuidado restaurador e profilático*: se lesões de cárie se desenvolverem, elas devem ser tratadas imediatamente devido à sua rápida progressão em pacientes xerostômicos. De acordo com estudos realizados por Carpenter<sup>(4)</sup>, para o tratamento da cárie de radiação devemos saber:

a) Não é aconselhável a confecção de coroas em dentes permanentes. Em decíduos posteriores

indica-se coroa total de aço e em decíduos anteriores indica-se coroas de policarbonato.

b) Cimento de ionômero de vidro pode ser usado em restaurações das lesões cervicais, pois tem boa ação anticariogênica devido à liberação constante de flúor, biocompatibilidade aceitável porque gera efeitos inofensivos à polpa, e tem boa adesividade, sendo o preparo fácil, limitado à remoção da cárie. O ionômero de vidro tem a desvantagem de ser pouco estético e sofrer abrasão com o tempo.

c) Pode-se também utilizar a resina composta para restaurar as lesões da cárie de radiação uma vez que ela oferece uma melhor qualidade estética e melhor resistência à abrasão quando comparada ao ionômero. A técnica de restauração deve ser rigorosa a fim de evitar infiltração marginal.

d) Cavidades extensas de dentes posteriores podem ser restauradas em amálgama com a técnica convencional.

e) Se a cárie ocorrer mesmo com o uso da aplicação tópica de flúor diária deve-se aumentar a frequência de aplicação para duas vezes ao dia.

f) Se o processo de cárie tornar o dente impossível de ser restaurado ou com perigo de fratura, as margens devem ser desgastadas a nível cervical e deve-se proceder ao tratamento endodôntico, fechando a abertura do conduto com amálgama.

g) Se a polpa for envolvida deve-se fazer o tratamento endodôntico. Não se deve realizar procedimentos cirúrgicos e o paciente deve ser mantido sob antibioticoterapia. A odontometria deve ser rigorosa para evitar uma sobreinstrumentação, o que introduziria restos necróticos no tecido periapical. Soro fisiológico é preferível a soluções cáusticas para irrigação do canal. A instrumentação deve ser escalonada (retroceder 1 mm do foramen a cada instrumento mais calibroso), o que minimiza o trauma apical, diminui fragmentos e detritos da porção apical e permite um travamento apical que previne sobreobturação. Todas as etapas do tratamento devem ser realizadas sob técnicas assépticas. Drenagem deve ser realizada apenas com dreno de borracha, diariamente se necessário. Além disso, um grande cuidado deve ser tomado com o material de restauração provisória. As consultas nesse tratamento não devem ser muito espaçadas para diminuir a chance de infiltração no material provisório.

h) Não é recomendada a prática de tratamento ortodôntico após a radioterapia<sup>(6)</sup>.

4. *Extrações após a radioterapia*: extrações de dentes localizados no segmento ósseo exposto à radiação são fatores significantes de predisposição

à ORN. A necessidade de extração após a radioterapia usualmente é causada por motivação insuficiente antes da radioterapia e não cooperação do paciente. As extrações são contra-indicadas de forma geral, sendo que somente em condições muito específicas é que poderão ser realizadas com cuidados especiais. Alta dose profilática, com antibiótico de largo espectro, é iniciada poucos dias antes da extração e deve continuar por 2 semanas para prevenir infecções oportunistas. Tratamento preventivo com oxigênio hiperbárico tem se mostrado mais benéfico do que antibioticoterapia profilática na prevenção de ORN mas não é facilmente acessível na maioria dos países. Esta técnica deve ser utilizada em pacientes que necessitem de extrações ou que apresentem muitas feridas nos locais expostos à radiação e que são considerados de alto risco a desenvolver ORN, pacientes com doses acumulativas de radiação acima de 6500 cGy no segmento mandibular e que têm fatores de risco como impedimento do suprimento sanguíneo causado pela ação do tumor, abuso de álcool e tabaco, e saúde geral comprometida. A cicatrização de feridas de extrações realizadas após a radioterapia deve ser checada regularmente.

5. *Prevenção de trismo*: pode se desenvolver 3 a 6 meses após o término da radioterapia. Portanto pacientes com risco de apresentar trismo devem ser aconselhados a realizar exercícios durante este período e devem ser acompanhados por fisioterapeuta quando necessário.

6. *Aconselhamento nutricional*: depois que os sinais da mucosite tenham desaparecido, o paciente pode geralmente retornar à dieta regular. Devido à xerostomia e alteração do paladar, os alimentos devem ser pastosos e servidos com líquidos por um período indefinido de tempo, e o paladar e o olfato devem se adaptar às necessidades individuais<sup>(6)</sup>.

## Conclusão

Atualmente, com a melhoria acentuada dos recursos terapêuticos, o tratamento oncológico tem apresentado resultado bastante bom quanto à sobrevivência global dos pacientes, reforçando a necessidade de cuidados globais, para que, além de quantidade de vida, eles apresentem também qualidade de vida.

A participação multidisciplinar deve ser a tônica do tratamento oncológico, e nesse sentido a participação do cirurgião-dentista é fundamental, para a prevenção e tratamento das seqüelas terapêuticas.



No presente estudo, o objetivo é ressaltar as complicações orais do tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço, para estimular a formação de novos cirurgiões-dentistas nessa área de atuação e para lembrar aos oncologistas a necessidade de integração entre oncologia e odontologia para o sucesso global do tratamento.

### Summary

*The authors show the importance of the multi-disciplinary participation in treatment of oncologic patients about the prevention and treatment of oral damage induced by head and neck irradiation.*

*The main secondary effects are: xerostomia, mucositis, irradiation caries and osteoradionecrosis. The dentist has to perform preventively to avoid the appearance of this sequel or reduce its effects.*

**Key words:** oral damage; radiotherapy; preventive dentistry.

### Referências bibliográficas

- RAMOS, J.J. – Fundamentos das Radiações em Oncologia. *Oncologia Clínica*, 7:61-9, ed. Sarvier 2ª ed., 1984.
- SONIS, S.T. – Oral Complication of Radiation Therapy. *Cancer*, 3:2385-7, 1991.
- SONIS, S.T. – Oral Complication of Radiation Therapy. *Cancer*, 6:2144-6, 1992.
- CARPENTER, J.S. – Dental Care for Children Who Have Received Head and Neck Therapeutic Radiation. *The Journal of Pedodontics*, 10:36-48, 1978.
- RITCHIE, J.R.; BROWN, J.R.; GUERRA, L.R.; MASON, G. – Dental Care for the Irradiated Cancer Patient. *Quintessence International*, 12:837-41, 1985.
- ROTHWELL, B.R. – Prevention and Treatment of the Orofacial Complications of Radiotherapy. *Jada*, 114:316-21, 1987.
- KASTE, S.C.; HOPKINS, K.P. – Micrognathia after Radiation Therapy for childhood facial tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77:95-9, 1994.
- JANSMA, J. et al. – Protocol for the Prevention and Treatment of Oral Sequelae Resulting from Head and Neck Radiation Therapy. *Cancer*, 70:2171-80, 1992.
- ANNERTH, L.; HOLM, E.; KARLSSON, G. – The Effect of Radiation on Teeth. *Int J Oral Surg*, 114:269-74, 1985.
- BROWN, D.; HANDLER, J. – Effects of Radiation Induced Xerostomia on Human Oral Microflora. *J Dent Res*, 54:740-50, 1975.
- BEUMER, J.; BRODY, F.A. – Dental Management of the Irradiated Patient. *Int J Oral Surg*, 7:208-20, 1978.
- FRANK, R.M.; HERDLEY, J.; PHILIPPE, E. – Acquired Dental Defects and Salivary Gland Lesions after Irradiation for Carcinoma. *Jada*, 70:868-83, 1965.
- POYTON, H.G. – The Effects of Radiation on Teeth. *Oral Roentgenology*, 26:639-46, 1968.
- DEL REGATO, J.L. – Dental Lesions Observed after Roentgen Therapy in Cancer of the Bucal Cavity, Pharynx and Larynx. *Am J Roentgenol*, 42:404-10, 1939.
- SILVERMAN, JR. S.; CHIERICH, G. – Radiation Therapy of Oral Carcinoma. Effects on Oral Tissues and Management of the Periodontum. *J Periodontol*, 36:478-84, 1965.
- WILDERMUTH, O.; CARTRIL, S.T. – Radiation Necrosis of the Mandible. *Radiology*, 61:771-5, 1953.
- WRIGHT, W.E.; HALLER, J.M.; HARLOW, S.A.; PIZZO, P.A. – An Oral Disease Prevention Program for Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *Jada*, 110:43-7, 1985.
- LOCKHART, P.B. et al. – Pretherapy Dental Status of Patients with Malignant Conditions of the Head and Neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77:236-41, 1994.
- JANSMA, J. et al. – A Model to Investigate Xerostomia-Related Dental Caries. *Caries Res*, 22:357-61, 1988.
- EPSTEIN, J. et al. – Enhancing the Effect of Oral Hygiene with the Use of a Foam Brush with Chlorhexidine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77:242-7, 1994.
- DAHLÖF, G. – Histologic Changes in Dental Morphology Induced by High Dose Chemotherapy and Total Body Irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77:56-60, 1994.
- DIB, L.L.; CURI, M.M. – A Odontologia na Oncologia. *Âmbito Hospitalar*, 4:49-44, 1993.
- DIB, L.L.; CURI, M.M., PRECIOSO, V.C.; ESTEVES, A.R.F.; SOUZA, A.M. – Atuação Odontológica na Prevenção de Complicações Orais em Crianças Submetidas à Quimioterapia. *Âmbito Hospitalar*, 7:79-84, 1994.



# 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

# Caracterização morfométrica das lesões do colo uterino relacionadas ao vírus da papilomatose humana

Carlos Roberto de Resende Miranda<sup>1</sup>, Liane Deligdisch<sup>2</sup>, Joan Gil<sup>3</sup>, Peter R. Dottino<sup>4</sup>, Carmel J. Cohen<sup>5</sup>

## Resumo

Este estudo é voltado para os seguintes aspectos ligados às lesões cervicais relacionadas ao Vírus da Papilomatose Humana (VPH): 1) identificação do vírus em tecido histologicamente normal; 2) diferenciação morfométrica das alterações induzidas pelo subtipo do VPH em condilomas, e 3) as diferenças morfométricas entre condiloma puro e Neoplasia Cervical Intraepitelial do Grau I (NIC I).

Usamos o índice morfométrico núcleo/citoplasmático para as medidas da área, perímetro e máximo diâmetro, da célula e do núcleo celular. Quarenta e oito lâminas de biópsias cervicais foram estudadas e os achados, classificados dentro de três grupos: normal (22 casos), condiloma (20 casos) e NIC I (6 casos).

A presença do DNA do VPH, detectada usando-se a metodologia da hibridização *in situ*, foi usada para estudar se o tecido histologicamente normal seria reconhecido como sendo infectado pelo VPH. Os casos de condiloma foram então comparados por meio de análise morfométrica para o subtipo do DNA do VPH por hibridização *in situ*, a fim de diferenciar os subtipos de VPH de baixo e alto risco.

Os parâmetros foram avaliados por análise multivariada e demonstraram classificar corretamente todos os casos, exceto dois, com uma probabilidade posterior bastante elevada.

Concluimos que os dados morfométricos foram úteis no diagnóstico diferencial entre as lesões cervicais relacionadas ao VPH.

**Unitermos:** morfometria; análise de imagens; displasia cervical; neoplasias cervicais; vírus da papilomatose humana; neoplasias genitais femininas; condições pré-cancerosas.

## Introdução

O condiloma é uma doença sexualmente transmissível, causada pelo Vírus da Papilomatose Humana (VPH). Recentes informações epidemiológicas, clínicas e de biologia molecular (técnica de hibridização do DNA) correlacionaram o VPH à displasia e ao câncer cervical<sup>(1)</sup>.

Os subtipos do VPH 6 e 11 são conhecidos por causarem verrugas ou condilomas, perineal, vulvar, vaginal e cervicais. De grande significado é que os subtipos 16, 18, 31, 33, 35 e 51, que também

causam verrugas e condilomas, têm sido identificados por técnicas de hibridização do DNA, no DNA de células de tecido diplástico e carcinoma cervical<sup>(2,3)</sup>.

Nosso estudo investiga os seguintes problemas: 1) estudos comparativos do *status* do HPV em tecidos de epitélio cervical normal, condilomas e em Neoplasia Intraepitelial Cervical do Grau I (NIC I), por hibridização *in situ* e por estudo morfométrico dos perfis dos núcleos e membrana citoplasmática das células da camada intermediária do epitélio

<sup>1</sup>Visiting associate, Department of Pathology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY. Professor Assistente, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade de Brasília, DF.

<sup>2</sup>Professor, Department of Pathology and Department of Obstetrics and Gynecology, Director of Gynecology Pathology Division, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.

<sup>3</sup>Professor, Department of Pathology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.

<sup>4</sup>Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science. Associate Director, Division of Gynecology Oncology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.

Professor and Acting Chairman, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science. Director, Division of Gynecology Oncology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.

Endereço para correspondência: Dr. Carlos Miranda, Caixa Postal 4600 – 70919-970 – Brasília – DF.

cervical; 2) alterações morfométricas em tecido histologicamente normal, com e sem infecção por VPH; 3) diferenças no índice núcleo/citoplasmático morfométrico em epitélio cervical infectado por subtipos de VPH de alto e baixo risco para câncer cervical.

Temos mostrado repetidas vezes que dados singulares provenientes de imagens planas das características nucleares, em particular, distribuição por tamanho de área, são característica de numerosos tumores, e podem ser usados em esquemas classificatórios estatísticos<sup>(4-6)</sup>.

### Material e métodos

Estudamos lâminas de 48 biópsias cervicais guiadas colposcopicamente, por meio de análise computadorizada de imagens microscópicas ou simplesmente, morfometria.

Todos os casos estudados eram provenientes de pacientes da clínica de colposcopia do Mount Sinai Hospital que tinham sido previamente diagnosticadas com um raspado cervico-vaginal citologicamente compatível com condiloma ou displasia.

Os espécimes foram fixados em álcool, incluídos em parafina, cortados com micrótomo em fatias de 6  $\mu$ m, montados em lâminas de vidro e corados com hematoxilina e eosina.

Todas as lâminas foram previamente testadas por meio de hibridização *in situ* para a presença e subtipo do DNA do VPH, usando-se sondas biotiniladas, para os subtipos 6/11; 16/18 e 31/33/35/51, como previamente descrito<sup>(7)</sup>.

Cada lâmina foi revisada por no mínimo dois patologistas que concordaram na classificação histológica como tecido normal, condiloma ou NIC I.

Os critérios por nós usados para o diagnóstico histológico foram presença de coilocitose, células atípicas com halo perinuclear mais aumento nuclear e contorno irregular, disqueratose ou ceratinização de células individualmente e bi ou multinucleação, principalmente nas células das camadas superficiais e intermediárias.

Os critérios para se definir NIC foram: perda da maturação celular, perda da polaridade epitelial, índice núcleo/citoplasmático, presença de nucléolos proeminentes, agrupamentos cromatínico e figuras de mitose normais e anormais. NIC I corresponde ao achado de células displásticas confinadas ao terço inferior do epitélio.

Realizamos nossos estudos morfométricos em células da camada intermediária, a qual foi definida aqui como a camada que compreende as células que se posicionam entre as três fileiras de células

imediatamente sobre a membrana basal e as três fileiras de células superficiais.

Citologicamente, as células foram maiores do que aquelas da camada basal, com desmossomas visíveis e poucos vacúolos. Os núcleos eram picnóticos como na camada superficial e seus eixos eram horizontais, enquanto nas células basais, ele era mais perpendicular à membrana basal.

Células queratinizadas, displásticas e coilocíticas não foram incluídas.

### Classificação

Foram realizados três estudos morfométricos: a) 48 casos previamente classificados em três grupos: 1) normal (22 casos), 2) condiloma (20 casos) e 3) NIC I (6 casos); b) casos histologicamente normais de *status* por hibridização *in situ* conhecido, para VPH/DNA tanto positivo (11 casos) como negativo (11 casos); c) condilomas (todos VPH/DNA positivos) classificados por hibridização *in situ* dentro dos subtipos do VPH/DNA encontrados, tanto de baixo (subtipos 6 e 11), como de alto risco (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, e 51) para câncer do colo uterino, de acordo com o Sistema de Bethesda para classificação citológica.

### Equipamento e procedimentos informatizados

Neste estudo nós usamos um sistema próprio e original de análise de imagens, construído ao redor de um microcomputador expandido multi bus Intel-310/7, baseado sobre um microprocessador 80286, correndo em 16 bit e um co-processador matemático 287 (Intel, Phoenix, AZ), com placas adicionais para processamento de imagens (Imaging Technology, Woburn, MA), particularmente o processador analógico AP-512 e frame buffers FP-512.

A imagem é gerada por uma câmera colorida Sony, instalada em cima de um microscópio óptico (Nikon).

A propósito de qualidade, a imagem é vista em um monitor colorido de alta resolução. O periférico interativo é uma tela sensível ao toque colocada sobre uma outra tela de vídeo de 13 polegadas.

O processamento das imagens é monocromático.

O usuário faz os traçados sobre a tela sensível ao toque imediatamente sobre uma figura em tempo real da célula de interesse, o restante do processamento é automático. O sistema funciona por meio de um sistema operacional de disco MS-DOS da Microsoft e é programado tanto em FORTRAN 77 ou C.

Levamos a termo nossos estudos usando um programa por nós desenvolvido que denominamos PPROFILE. Com este programa, traçávamos consecutivamente os perfis do núcleo e do citoplasma de 50 células da camada intermediária do tecido cervical escamoso. Ambos os perfis eram gravados e processados aos pares, assim o índice nuclear/citoplasmático de cada célula individual poderia ser computado. Os aumentos microscópicos utilizados foram de 100x, usando-se objetiva de imersão em óleo.

A computação dos valores da área, perímetro e diâmetro máximo de cada célula era dada em  $\mu\text{m}$  e o índice núcleo/citoplasmático da área, perímetro e diâmetro máximo para cada célula era automaticamente calculado pelo sistema.

Embora a média e o desvio padrão de cada variável fossem computados para cada caso, a análise multivariada se baseia nas entradas de cada valor individualmente, para cada célula estudada e para cada caso estudado. Usamos um pacote estatístico comercial chamado IMSL (Houston, TX).

É de se verificar que o propósito da análise multivariada não é classificar os casos (isto já é feito pelo patologista treinado), mas verificar se os grupos estudados são internamente homogêneos e reconhecíveis em termos de variáveis usadas sem o benefício do conhecimento humano.

Uma probabilidade posterior alta significa que o caso seria reconhecido, baseado nos resultados das suas variáveis, como pertencendo a um determinado grupo em particular. Isto é um passo preliminar necessário para se determinar a possibilidade de se elaborar uma classificação automática, e empresta sustentação e credibilidade à asserção subjetiva de que os grupos podem se diferenciar uns dos outros.

## Resultados

### **Estudo A: Diferenciação entre normal, condiloma e NIC I**

A tabela 1 mostra a média e o desvio padrão do índice núcleo/citoplasmático dos descritores físicos

ou parâmetros que medimos, os quais são área, perímetro e diâmetro máximo em 48 lâminas de biópsias do colo uterino, divididos em três grupos.

A tabela 2 mostra o diagnóstico histológico, a probabilidade posterior e o diagnóstico preditivo para os parâmetros usados, agrupados e analisados por análise multivariada. Claramente, houve um aumento progressivo no uso de todos os parâmetros estudados. Estes parâmetros mais a classificação por 10 classes de tamanho para área, perímetro e diâmetro máximo dos casos estudados produziram um alto índice de probabilidade posterior. Este estudo mostra que os descritores físicos poderiam discriminar entre os três grupos e poderiam ser utilizados com propósitos diagnósticos.

### **Estudo B: Diferenças entre tecidos histologicamente normais; VPH positivo e negativo**

A tabela 3 mostra os resultados da média e do desvio padrão da média do índice núcleo/citoplasmático para área, perímetro e diâmetro máximo de 22 biópsias do colo uterino histologicamente normais, classificadas nos grupos VPH/DNA positivo e negativo pelo método de hibridização *in situ*. Nossos estudos mostram que as células VPH positivas têm consistentemente um núcleo maior.

A tabela 4 mostra que houve concordância entre o sistema estatístico multivariado com a classificação do patologista.

### **Estudo C: Diferenças entre condiloma com subtipos de alto e baixo risco**

A tabela 5 mostra a média e o desvio padrão da média para 20 biópsias cervicais em amostras de pacientes portadoras de condilomas cervicais, classificadas como VPH/DNA de subtipos de baixo risco (subtipos 6 e 11) ou de alto risco (subtipos 16, 18, 31, 33, 35 e 51) por hibridização *in situ*. Todos os valores médios são mais altos para a categoria de maior risco. A tabela 6 mostra o erro de classificação de apenas um caso em cada subgrupo.

**Tabela 1** – Valores médios dos descritores usados em 48 lâminas de biópsias do colo uterino:

Descritor (Índice N/C)	Normal Média (DP)	Condiloma Média (DP)	NIC I Média (DP)
Perímetro	0,51 (0,04)	0,68 (0,04)	0,74 (0,02)
Área	0,26 (0,05)	0,45 (0,06)	0,55 (0,04)
Diâmetro máximo	0,45 (0,04)	0,61 (0,05)	0,69 (0,03)

Onde: N/C é núcleo/citoplasmática; DP é desvio padrão.

**Tabela 2** – Probabilidade posterior, diagnóstico histológico e diagnóstico preditivo morfométrico em 48 lâminas de biópsias do colo uterino.

Diagnóstico histológico	Probabilidade posterior			Diagnóstico preditivo
	Normal	Condiloma	NIC I	
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	0,98	0,02	0	Normal
Normal	0,998	0,002	0	Normal
Normal	0,999	0,001	0	Normal
Normal	0,999	0,001	0	Normal
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0	1	0	Condiloma
Condiloma	0,002	0,997	0,001	Condiloma
Condiloma	0	0,999	0,001	Condiloma
Condiloma	0	0,993	0,007	Condiloma
NIC I	0	0	1	NIC I
NIC I	0	0	1	NIC I
NIC I	0	0	1	NIC I
NIC I	0	0	1	NIC I
NIC I	0	0	1	NIC I
NIC I	0	0,001	0,999	NIC I

Onde: NIC I é Neoplasia Cervical Intraepitelial, grau I.

**Tabela 3** – Média e desvio padrão dos descritores para o índice núcleo/citoplasmático do perímetro, área e diâmetro máximo, de 22 biópsias do colo uterino, VPH/DNA negativo e positivo por hibridização *in situ*.

Descritor (Índice N/C)	VPH/DNA status	
	Negativo Média (DP)	Positivo Média (DP)
Perímetro	0,499 (0,04)	0,523 (0,04)
Área	0,248 (0,05)	0,277 (0,06)
Diâmetro máximo	0,444 (0,04)	0,448 (0,04)

Onde: N/C é núcleo/citoplasmático; VPH/DNA é vírus da papilomatose humana/ácido desoxirribonucléico; DP é desvio padrão.

Note a similaridade dos valores para células com VPH/DNA negativo com o valor das células normais na tabela 1.

**Tabela 4** – Probabilidade posterior, diagnóstico por hibridização *in situ* diagnosis e diagnóstico morfométrico preditivo em 22 lâminas de biópsias de colo uterino histologicamente normais.

Diagnóstico por hibridização <i>in situ</i>	Probabilidade posterior VPH/DNA		Diagnóstico preditivo
	Negativo	Positivo	
Negativo	1	0	Negativo
Negativo	1	0	Negativo
Negativo	1	0	Negativo
Negativo	0,993	0,007	Negativo
Negativo	0,992	0,008	Negativo
Negativo	0,999	0,001	Negativo
Negativo	0,594	0,406	Negativo
Negativo	0,987	0,013	Negativo
Negativo	0,867	0,133	Negativo
Negativo	0,545	0,455	Negativo
Positivo	0	1	Positivo
Positivo	0	1	Positivo
Positivo	0,097	0,903	Positivo
Positivo	0,001	0,999	Positivo
Positivo	0,118	0,882	Positivo
Positivo	0,086	0,934	Positivo
Positivo	0,079	0,921	Positivo
Positivo	0,085	0,915	Positivo
Positivo	0,01	0,99	Positivo
Positivo	0,002	0,998	Positivo
Positivo	0,001	0,999	Positivo

Onde: HPV é vírus da papilomatose humana; DNA = ácido desoxirribonucléico.

**Tabela 5** – Média e desvio padrão dos descritores para índice núcleo/citoplasmático de 20 biópsias cervicais, VPH/DNA de subtipos de baixo (6/11) e alto (16, 18, 31, 33, 35 e 51) risco por hibridização *in situ*.

Descritor (Índice N/C)	VPH/DNA	
	Baixo risco (DP)	Alto risco (DP)
Perímetro	0,646 (0,03)	0,680 (0,06)
Área	0,406 (0,04)	0,452 (0,07)
Diâmetro máximo	0,566 (0,03)	0,610 (0,07)

Onde: VPH/DNA é vírus da papilomatose humana/ácido desoxirribonucléico; N/C é núcleo/citoplasmática; DP é desvio padrão.

**Tabela 6** – Probabilidade posterior, diagnóstico por hibridização *in situ* e diagnóstico morfométrico preditivo em 20 lâminas de biópsias de lesões condilomatosas do colo uterino.

Diagnóstico por hibridização <i>in situ</i>	Probabilidade posterior		Diagnóstico preditivo
	VPH/DNA		
	Baixo risco	Alto risco	
Baixo risco	0,952	0,048	Baixo risco
Baixo risco	0,983	0,017	Baixo risco
Baixo risco	0,997	0,003	Baixo risco
Baixo risco	0,991	0,009	Baixo risco
Baixo risco	0,81	0,19	Baixo risco
Baixo risco	0,287	0,713	Alto risco
Alto risco	0,13	0,87	Alto risco
Alto risco	0,141	0,859	Alto risco
Alto risco	0,343	0,657	Alto risco
Alto risco	0,075	0,925	Alto risco
Alto risco	0,394	0,606	Alto risco
Alto risco	0,01	0,99	Alto risco
Alto risco	0,046	0,954	Alto risco
Alto risco	0,715	0,285	Baixo risco
Alto risco	0,327	0,673	Alto risco
Alto risco	0,003	0,997	Alto risco
Alto risco	0	1	Alto risco
Alto risco	0,006	0,994	Alto risco
Alto risco	0,011	0,989	Alto risco
Alto risco	0,021	0,979	Alto risco

Onde: HPV é vírus da papilomatose humana; DNA é ácido desoxirribonucléico.



## Discussão

Desde que o VPH foi implicado em processos displásicos e câncer cervical, pesquisadores têm tentado determinar a presença do vírus e seus subtipos, por meio de metodologias morfométricas e morfológicas. Fu e colaboradores<sup>(6)</sup>, usando a ploidia do DNA, histopatologia e morfometria, puderam diferenciar lesões contendo VPH 6 e 11 na base de morfometria.

Mariuzzi e colaboradores<sup>(9)</sup>, usando um sistema de análise de imagens em espécimes citológicos e histológicos, encontraram um aumento gradual no desarranjo fenotípico celular relacionado a progressão das lesões cervicais para a malignidade em características do núcleo e citoplasma.

Em nosso estudo, dois aspectos básicos foram abordados. Primeiro, a detecção das características morfométricas do VPH em tecido cervical aparentemente normal. Segundo, a identificação das lesões hospedeiras do VPH de baixo risco (subtipos 6 e 11) e de alto risco (subtipos 16, 18, 31, 33, 35 e 51) por meio de hibridização *in situ*.

O diagnóstico preditivo foi gerado pelo computador baseado no índice nuclear/citoplasmático para área, perímetro e diâmetro máximo, assim como as 10 classes da classificação distributiva para cada um destes parâmetros. Parâmetros isolados não poderiam ser usados devido à grande variabilidade biológica dos índices nucleares e citoplasmáticos.

Esta tarefa seria melhor executada utilizando-se a análise estatística multivariada. Este sistema estatístico depende da consideração simultânea de múltiplos descritores e foi preditora do diagnóstico morfométrico da maioria dos casos. A significância estatística nas diferenças da média individual não é exigida desde que a análise multivariada é baseada em entradas individuais.

O diagnóstico morfométrico preditivo foi mais seguro na identificação de VPH positivo em grupos histologicamente normais, do que em discriminar entre subtipos de alto e baixo risco em lesões condilomatosas, mas mostraram uma alta correlação entre diagnóstico por morfometria e hibridização *in situ*. Atualmente, o significado clínico destes achados é desconhecido.

Estes dados podem ser mais úteis em diagnósticos duvidosos. É claro agora que o uso de morfometria possa ajudar em uma avaliação mais eficiente das condições pré-neoplásicas e lesões relacionadas ao VPH.

No passado, usamos esquemas estatísticos mais robustos, por exemplo, o método de aproximação  $k$  para o diagnóstico de casos desconhe-

cidos tendo como base um banco de dados. Nós não mais fazemos isto, porque acreditamos que no futuro o problema pode ser melhor resolvido por uma rede de análise neural<sup>10</sup>.

## Summary

*This study addresses the following issues raised by HPV-related cervical lesions: 1) identification of the virus in histologically normal appearing tissue; 2) differential morphometric changes induced by the HPV subtype in condyloma, and 3) the morphometric differences between pure condyloma and CIN I.*

*We used the nuclear/cytoplasmic morphometric ratio for area, length, and maximum chord profiles. Forty eight cervical biopsy slides had been classified histologically into three groups: normal (22 cases), condyloma (20 cases), and CIN I (6 cases).*

*The HPV-DNA status obtained by in situ hybridization was used to study if histologically normal tissue would be recognized as HPV infected. The condyloma cases were then compared by morphometric analysis to the HPV-DNA subtype by "in situ" hybridization in order to differentiate HPV subtypes of low and high risk.*

*The morphometric parameters were assessed by multivariate analysis and showed to achieve a correct classification in all but two cases with a very high posterior probability.*

*We concluded that morphometric data are useful in the differential diagnosis among the HPV-related cervical lesions.*

**Key words:** morphometry; image analysis; cervical dysplasia; cervical neoplasms; human papillomatosis virus; genital neoplasms; female; neoplasms; precancerous conditions.

## Agradecimentos

Agradecemos às doutoras Tamara Kalir e Carol Eliassen e à engenheira-elétrica Zhyiuan Liu. O autor deste trabalho agradece à CAPES que financiou parte deste trabalho na forma de um programa de bolsa de estudo, processo número 1577/91-3.

## Referências bibliográficas

1. BROKER, T.R.; BOTCHAN, M.T. – Pappilomavirus – Retrospectives and prospectives. In: Botchan MT, Grodzicker T, Sharp PA, eds. Cancer Cells, 4th ed. Cold Spring Harbor, pp. 7-35, New York, NY, 1986.
2. WRIGHT JR., T.C.; RICHART, R.M. – Role of Human Pappilomavirus in the pathogenesis of genital warts and cancer. *Gyn Oncol*, 37:151-164, 1990.
3. AMBROS, R.A.; KURMAN, R.J. – Current concepts in the relationship of Human Pappilomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous

- squamous lesions of the uterine cervix. *Semin Diag Pathol*, 7:158-172, 1990.
4. GIL, J. – Image analysis in anatomical pathology: What are the issues? *Human Pathol*, 20:203-204, 1989.
  5. EINSTEIN, A.; UNGER, P.; BARBA, J.; GIL, J. – Nuclear diffuseness as a measure of texture theory and application to the diagnosis of parathyroid carcinoma. *J Microscopy* (under revision).
  6. GIL, J.; MARCHEVSKY, A.M.; SILAGE, D.A. – Applications of computerized interactive morphometry in pathology. I. Tracings and generation of graphic standards. *Lab Invest*, 54:222-227, 1986.
  7. BLEIWEISS, I.J.; HELLER, D.; DOTTINO, P.; CASS, I.; DELIGDISCH, L. – Identifying human papillomavirus subtypes in cervical biopsies with *in situ* DNA hybridization with biotinylated probes. *J Reprod Med*, 37:151-156, 1992.
  8. FU, Y.S.; HUANG, I.; BEAUDENON, S.; IONESCO, M.; BARRASSO, R.; DE BRUX, J.; ORTH, G. – Correlative study of human Pappilomavirus DNA, histopathology, and morphometry in cervical condyloma and intraepithelial neoplasia. *Int J Gyn Path*, 7:297-307, 1988.
  9. MARIUZZI, G.M.; MONTIRONI, R.; DI LORETO, C.; SISTI, S. – Multiparametric quantification of the progression of uterine cervix preneoplasia towards neoplasia. *Path Res Pract*, 185:606-611, 1989.
  10. GIL, J.; BARBA, J. – Morphometry in image analysis for anatomic pathology. In: *Image Analysis. A primer for pathologic*. Editors by A. Marchevsky and P. Bartels. Raven Press, (in press), 1994.

# A classificação de Bethesda: uma análise morfométrica das biópsias do colo uterino

Carlos Roberto de Resende Miranda, M.D.<sup>1</sup>, Liane Deligdisch, M.D.<sup>2</sup>, Joan Gil, M.D.<sup>3</sup>, Peter Remson Dottino, M.D.<sup>4</sup>, Carmel Jonathan Cohen, M.D.<sup>5</sup>

## Resumo

Com a possibilidade de se estender a classificação de Bethesda também para os laudos histológicos, consideramos neste trabalho alguns dos problemas mais importantes ligados às lesões relacionadas ao vírus da Papilomatose Humana (VPH), em particular a possibilidade de se estabelecer critérios para a definição diagnóstica entre lesões de alto e baixo grau. Comparamos características citológicas e histológicas de condições pré-cancerosas do colo uterino por meio de análise morfométrica.

Cortes histológicos de 62 espécimes de biópsias cervicais guiadas por colposcópico foram estudadas. Os casos foram agrupados de acordo com o diagnóstico histopatológico em três grupos: normal (33 casos), Lesão Intraepitelial de baixo grau (LIE-BG, 21 casos) e Lesão Escamosa Intraepitelial de alto grau (LIE-AG, 8 casos). Foram criados dois programas DRAW e COUNT3, considerando os seguintes parâmetros: área, perímetro, diâmetro máximo e circularidade dos núcleos das células nas lesões, e a celularidade da camada superficial do epitélio cervical.

Após as medições das células de interesse, os resultados eram submetidos a análise estatística multivariada, e computada a probabilidade posterior para confirmar a homogeneidade dos casos dentro do grupo diagnóstico. Área e celularidade parecem ser os parâmetros mais confiáveis. Apenas seis casos apresentaram a probabilidade posterior abaixo de 0,975. Os procedimentos morfométricos deram pleno suporte à distinção entre tecido escamoso normal, LIE-BG e LIE-AG.

## Introdução

As classificações cito-histológicas para as condições pré-cancerosas do colo uterino incluem termos como: displasia, neoplasia epitelial cervical (NIC) e lesões escamosas intraepiteliais, estas últimas descritas como a Classificação de Bethesda.

O condiloma cervical tem sido reconhecido já há bastante tempo como uma doença sexualmente transmissível, causada pelo vírus da Papilomatose Humana (VPH). De outro lado, são recentes os

dados de pesquisas epidemiológicas, clínicas e de biologia molecular, implicando as infecções pelo VPH com displasia e câncer do colo uterino<sup>(1)</sup>.

Os subtipos 6 e 11 do VPH são conhecidos por causarem condilomas ou verrugas no períneo, vulva, vagina ou no colo uterino. Os subtipos 16, 18, 31, 33, 35 e 51 também podem causar verrugas, mas eles têm mostrado por meio de técnicas de hibridização do DNA que podem se integrar ao DNA do núcleo de células displásticas e do carci-

<sup>1</sup>Visiting Associate, Department of Pathology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY. Professor Assistente, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade de Brasília, Brasil.

<sup>2</sup>Professor, Department of Pathology and Department of Obstetrics and Gynecology, Director of Gynecology Pathology Division, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.

<sup>3</sup>Professor, Department of Pathology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.

<sup>4</sup>Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.

<sup>5</sup>Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Science, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.  
Endereço para correspondência: Carlos Miranda – Caixa Postal 4600 – 70919-970 – Brasília – DF.

noma cervical uterino. Estes subtipos de VPH possuem um risco aumentado para carcinoma cervical, enquanto os subtipos 6 e 11 são considerados de menor risco<sup>(2,3)</sup>.

A fim de avaliar esta nova situação, o National Cancer Institute dos Estados Unidos propôs a chamada Classificação de Bethesda (The Bethesda System) que tem algumas vantagens sobre outros sistemas de classificação citológica; por exemplo, a eliminação da classificação por classes numéricas, a avaliação da adequação da amostra e o uso de termos diagnósticos mais precisos. As lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau (LIE-BG) incluem alterações citológicas associadas ao VPH (coilocitose) e NIC I, enquanto as lesões escamosas intraepiteliais de alto grau (LIE-AG) incluem as antigas NIC II e III<sup>(4)</sup>.

Algumas críticas foram levantadas tanto por clínicos quanto por patologistas, e estas incluem o potencial de diagnosticar-se coilocitose como lesão pré-maligna (promovida a lesão à classe das lesões pré-malignas), tipagem desnecessária do subtipo do VPH, tratamento excessivo (colposcopia e biópsia), e há também o fato que esta terminologia não foi testada<sup>(5)</sup>.

Este estudo concerne estes problemas do ponto de vista morfométrico<sup>(6)</sup>. Com a possibilidade de se estender a classificação de Bethesda também para os laudos da histologia, tivemos por objetivo estudar as possibilidades de se definir um limiar entre lesões de alto e de baixo grau objetivamente por meio de estudos morfométricos<sup>(7)</sup>.

## Material e métodos

Estudamos lâminas de 62 biópsias do colo uterino, guiadas por colposcópico, usando a análise morfométrica computadorizada.

Todos os casos estudados eram provenientes da clínica de colposcopia do Mount Sinai Hospital, como diagnóstico citológico prévio de condiloma ou displasia. As amostras eram fixadas em álcool, cortadas em fatias de 10  $\mu$ m de espessura, montadas sobre uma lâmina de vidro e coradas com hematoxilina e eosina.

Cada lâmina foi revista por no mínimo dois patologistas, que concordaram na classificação histológica como: tecido escamoso normal, condiloma, NIC I, NIC II e NIC III. Subseqüentemente, condiloma e NIC I foram reclassificados como LIE-BG, e NIC II e III como LIE-AG.

O critério para o diagnóstico histológico de condilomas foi a presença de coilocitose, células atípicas com halo perinuclear e núcleo aumentado e irregularidade, disqueratose ou queratinização celular

individual e bi ou multinucleação em células superficiais e intermediárias.

Os critérios usados para definir NIC foram a perda de maturação celular, perda da polaridade epitelial, desarranjo das camadas epiteliais e células displásticas, representadas por aumento da relação do índice núcleo/citoplasmático, presença de nucléolos proeminentes, agrupamento cromático e figuras de mitose normais e anormais.

NIC I corresponde a células displásticas confinadas ao terço inferior do epitélio cervical, NIC II corresponde a células displásticas confinadas aos dois terços inferiores do epitélio cervical, e em NIC III as células displásticas excedem os dois terços inferiores da espessura do epitélio.

Estudamos a camada mais externa do epitélio ou superficial, a qual freqüentemente se caracteriza por células maiores, devido ao abundante citoplasma e núcleos picnóticos (enrugados e cromodensos).

Evitamos a medição de células queratinizadas. Os casos eram então divididos entre três grupos de acordo com o seu diagnóstico histológico: 33 casos normais, 21 casos LIE-BG e 8 casos LIE-AG.

## Equipamento e procedimentos computadorizados

Para este estudo foi construído um sistema de análise de imagens, juntado ao redor de uma caixa de expansão que contém um microcomputador multi bus Intel-310/7, baseado sobre um microprocessador de 16-bit *80286 microprocessor* e um coprocessador matemático 80287 (Intel, Phoenix, AZ) com placas adicionais para o processamento de imagens (Imaging Technology, Woburn, MA), particularmente processador analógico AP-512 e a frame buffers FP-512.

A imagem era gerada por uma câmera colorida (Sony), instalada sobre um microscópio ótico (Nikon). Com propósitos de qualidade, a imagem é visualizada por meio de um monitor colorido de alta resolução, no entanto o periférico interativo é uma tela sensível ao toque, colocada sobre uma tela de vídeo monocromática de 13 polegadas.

O usuário faz os traçados dos núcleos sobre a tela sensível ao toque, imediatamente sobre a figura em tempo real. O processamento adicional é automático. O sistema funciona em MS-DOS (Microsoft) e é programado tanto em FORTRAN 77 ou C<sup>(8-10)</sup>.

Para este estudo usamos dois programas de morfometria diferentes, DRAW e COUNT3.

DRAW foi usado para extrair descritores dos perfis nucleares traçados. O computador processa o traçado e calcula o perímetro, a área, diâmetro

**Tabela 1** – Parâmetros analisados por análise multivariada a partir de 62 biópsias cervicais.

Descritor	Classificação		
	Normal Média (DP)	LIE-BG Média (DP)	LIE-AG
Perímetro	21,27 (3,2)	23,96 (4,29)	26,28 (5,32)
Área	31,71 (11,08)	39,5 (14,37)	50,43 (22,04)
Diâmetro máximo	8,04 (1,09)	9,14 (1,82)	9,77 (1,94)
Circularidade	19,44 (3,37)	21,14 (3,83)	24,16 (5,32)
Fator de circularidade	1,10 (0,05)	1,13 (0,07)	1,09 (0,03)
Celularidade (x1000)	2,43 (1,18)	2,88 (1,51)	4,14 (4,06)

Onde: LIE é lesão escamosa intraepitelial, BG é baixo grau, AG é alto grau, DP é desvio padrão.

máximo e o fator de circularidade de cada núcleo selecionado expresso em  $\mu\text{m}$ . Medimos 25 núcleos da camada superficial de cada lâmina. O aumento microscópico foi de 100x na objetiva e 10 vezes na ocular, com óleo de imersão.

COUNT3 foi usado para se contar o número de núcleos de 2 a 4 campos microscópicos diferentes da camada superficial do epitélio, e os resultados eram expressos em núcleos por  $\mu\text{m}^2$ . Este procedimento consistiu em se traçar primeiramente a membrana basal da área de interesse e, dentro da área traçada, apontar todos os núcleos. O computador então calculava a extensão da membrana basal, o número de núcleos tocados, numa fração que resultava no que chamamos de índice de celularidade. Para o COUNT3 usamos objetivas microscópicas de 20x e ocular de 10x.

Depois das mensurações, o computador calculava a média e o desvio padrão da média para cada parâmetro de cada caso em particular.

A fim de avaliar os dados, foi usado um pacote comercial de análise multivariada de múltiplos descritores (Houston, TX). O computador avaliava cada caso considerando todos os descritores contra todos os grupos disponíveis e então determinava a probabilidade posterior.

Esta não é uma técnica classificatória. Ao contrário, ela determina se a classificação feita pelo patologista poderia ser reproduzida pelo instrumental na base dos descritores morfométricos.

Uma probabilidade posterior maior significa que aquele caso em particular tem uma alta similaridade com os outros casos no mesmo grupo. Veja que os grupos são formados pelo patologista e a probabilidade posterior é apenas uma avaliação a *posteriori* da homogeneidade interna dos grupos.

## Resultados

O exame preliminar dos resultados sugere que os dados mais representativos provinham da camada superficial do epitélio, portanto, conduzimos nossos estudos nesta camada para a análise estatística. Os dados provenientes das camadas mais baixas do epitélio (basal, parabasal e intermediária) foram menos bem sucedidos em discriminar entre os grupos.

A tabela 1 mostra os descritores nucleares para perímetro, área, diâmetro máximo, circularidade, fator de circularidade e celularidade na camada superficial.

Aí podemos ver que os melhores discriminantes morfométricos pareceram ser o índice de celularidade e a área dos perfis nucleares, salientando as maiores diferenças entre os grupos.

A partir dos tecidos normal até LIE-AG, parece haver uma tendência para um aumento nos valores médios de todos os parâmetros, mostrando por exemplo que a área nuclear é maior para LIE-AG do que para LIE-BG, e que, por sua vez, LIE-BG

**Tabela 2** – Probabilidade posterior e diagnóstico histológico em 62 lâminas de biópsias do colo uterino.

Diagnóstico histológico	Probabilidade posterior			Diagnóstico preditivo
	Normal	LIE-BG	LIE-AG	
Normal	0,996	0	0,004	Normal
Normal	0,998	0	0,002	Normal
Normal	0,998	0,002	0	Normal
Normal	0,965	0,032	0,003	Normal
Normal	0,988	0,001	0,011	Normal
Normal	0,896	0,104	0	Normal
Normal	0,996	0	0,004	Normal
Normal	0,993	0,002	0,005	Normal
Normal	0,993	0,002	0,005	Normal
Normal	0,999	0	0,001	Normal
Normal	0,999	0	0,001	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
Normal	1	0	0	Normal
LIE-BG	0	0,974	0,026	LIE-BG
LIE-BG	0	0,996	0,004	LIE-BG
LIE-BG	0,003	0,994	0,003	LIE-BG
LIE-BG	0,136	0,859	0,005	LIE-BG
LIE-BG	0	0,999	0,001	LIE-BG
LIE-BG	0,001	0,999	0	LIE-BG
LIE-BG	0	0,919	0,281	LIE-BG
LIE-BG	0,002	0,998	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-BG	0	1	0	LIE-BG
LIE-AG	0	0,002	0,998	LIE-AG
LIE-AG	0	0,01	0,99	LIE-AG
LIE-AG	0,017	0,118	0,865	LIE-AG
LIE-AG	0,03	0,002	0,968	LIE-AG
LIE-AG	0	0	1	LIE-AG
LIE-AG	0	0	1	LIE-AG
LIE-AG	0	0	1	LIE-AG
LIE-AG	0	0	1	LIE-AG

Onde: LIE é lesão intraepitelial escamosa, BG é baixo grau, AG é alto grau.

tem a média de área nuclear maior do que a área nuclear de células normais.

A tabela 2 mostra a probabilidade posterior e os diagnósticos preditivos e histológicos para todos os casos estudados.

A probabilidade posterior de quase todos os casos foi maior do que 0,975 (exceto seis casos).

Note que a classificação estatística multivariada não depende de significância estatística, justamente pelo termo comumente aceito em análise de variância, é multivariado. Um fator que é crítico para se definir as diferenças entre dois grupos pode ser notado para um terceiro. Devido a sua natureza, estatísticas da variância não são compatíveis com a classificação de casos individuais.

### Discussão

A necessidade de normatização para os laudos histológicos, que levem em conta o papel do VPH e suas lesões correlatas, é notória<sup>(11)</sup>. Uma opção poderia ser a adoção da classificação citológica de Bethesda também para os relatos histológicos.

Desde seu lançamento, esperava-se que a classificação de Bethesda fosse uma evolução que respondesse ao progresso no entendimento da neoplasia cervical e às necessidades cambiantes de clínicos e citopatologistas.

Os defensores da classificação de Bethesda advogam que os méritos deste sistema seriam: 1) a eliminação da designação numérica de Papanicolaou; 2) a avaliação da adequação da amostra, como parte integral do relatório diagnóstico, e 3) o uso de termos diagnósticos precisos para facilitar a comunicação clara entre citopatologistas e clínicos<sup>(5)</sup>.

Entretanto, a relevância da classificação de Bethesda tem sido contestada. Em um estudo prospectivo de 10 anos, de 528 mulheres com lesões VPH/DNA, Syrjanen e colaboradores estabeleceram que, “apesar dos objetivos definitivamente positivos, as desvantagens da classificação de Bethesda superariam suas vantagens, devido ao fato de que a simplificação da classificação em dois graus, mais do que na de três, como é na terminologia da NIC, inevitavelmente levaria a perda significativa de valorosa informação diagnóstica e prognóstica, aumentando o risco do paciente ser tratado desnecessariamente”<sup>(12)</sup>.

Nosso estudo mostra que os procedimentos morfométricos da camada superficial discriminam bem entre os graus da classificação de Bethesda, portanto sustentando sua validade objetiva.

O estudo também demonstrou a acurácia de um diagnóstico automatizado em tecidos cervicais,

tendo como base a classificação de Bethesda. O desenvolvimento da análise de imagens computadorizadas permitirá um melhor uso da morfometria no controle e avaliação das lesões cervicais pré-cancerosas.

### Agradecimentos especiais

Tamara Kalir, M.D.; Carol Eliassen, M.D. and Zhyiuan Liu, M.S.E.E. Este trabalho foi financiado em parte pela CAPES, processo nº 1577/91-3, e pela Mount Sinai School of Medicine.

### Summary

*Because of the possibility of extending the Bethesda System to histologic reports, we consider in this morphometric study some of main issues involved in the HPV-related lesions, in particular the possibility of establishing a cut of between low and high-grade lesions. We compared histological and cytological features of cervical precancerous conditions by morphometric analysis.*

*Histologic sections from 62 colposcopically guided biopsies of the cervix were studied by computerized morphometry. The cases had been grouped according to the subjective diagnosis into three groups: normal (33 cases), Squamous Intraepithelial Lesions – Low Grade (SIL-LG, 21 cases), and Squamous Intraepithelial Lesions – High Grade (SIL-HG, 8 cases).*

*We carried out our study using programs called DRAW and COUNT3, that considers the following parameters: area, length, maximum chord, roundness, of the nuclei of cells in the lesion, and cellularity, from the outer layer of cervical epithelium (superficial).*

*After measurements of the cells of interest, we analyzed the results by multivariate analysis and computed posterior probabilities to confirm the homogeneity of the cases in the diagnostic groups. Area and cellularity seem to be the most reliable parameters. The posterior probability of all but six cases were higher than 0.975. Morphometric procedures fully support the distinction among normal squamous tissue, SIL-LG and SIL-HG.*

### Referências bibliográficas

1. BROKER, T.R.; BOTCHAN, M.T. – Pappilomavirus – Retrospectives and prospectives. In: Botchan MT, Grodzicker T, Sharp PA, eds. Cancer Cells, 4th ed. Cold Spring Harbor, pp. 7-35, New York, NY, 1986.
2. WRIGHT JR., T.C.; RICHART, R.M. – Role of Human Pappilomavirus in the pathogenesis of genital warts and cancer. *Gyn Oncol*, 37:151-164, 1990.
3. AMBROS, R.A.; KURMAN, R.J. – Current concepts in the relationship of Human Pappilomavirus infection to

- the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix. *Semin Diag Pathol*, 7:158-172, 1990.
4. NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP – The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis. *Jama*, 262:931-934, 1988.
  5. KURMAN, R.J.; MALKASIAN, G.D.; SEDLIS, A.; SOLOMON, D. – From Papanicolaou to Bethesda: The rationale for a new cervical cytologic classification. *Obstet Gynecol*, 77:779-782, 1991.
  6. GIL, J. – Image analysis in anatomical pathology: What are the issues? *Human Pathol*, 20:203-203, 1989.
  7. CRUM, C.P.; NUOVO, G.J. – Intraepithelial lesions of the cervix. In: Crum CP, Nuovo GJ, eds. *Genital Papillomaviruses and Related Neoplasms*. 1st ed. Raven Press, pp. 106-128, New York, NY, 1991.
  8. GIL, J.; DELIGDISCH, L. – Interactive morphometric procedures and statistical analysis in the diagnosis of ovarian dysplasia and carcinoma. *Pathol Res Pract*, 185(5):680-685, 1989.
  9. DELIGDISCH, L.; MIRANDA, C. – Ovarian dysplasia: Nuclear texture analysis. *Cancer*, 72(11):3253-3257, 1993.
  10. DELIGDISCH, L.; HELLER, D.; GIL, J. – Interactive morphometry of normal and hiperplastic peritoneal mesothelial cells and dysplastic and malignant ovarian cells. *Hum Pathol*, 21(2):218-22, 1990.
  11. ROBERTSON, A.J. – Histopathological grading of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) – Is there a need for a change? *J Pathol*, 159:273-275, 1989.
  12. SYRJÄNEN, K.; KATAJA, V.; YLISKOSKY, M.; CHANG, F.; SYRJÄNEN, S.; SAARIKOSKI, S. – Natural history of cervical Human Papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstet Gynecol*, 79:675-682, 1992.



# Carcinoma epidermóide de amígdala pós-transplante cardíaco – relato de caso

Hélcio Giffhorn<sup>1</sup>, K.E. Pifer<sup>1</sup>, R.S. Almeida<sup>2</sup>, M.J.A. Ferreira<sup>2</sup>, E. J. Ribeiro<sup>2</sup>, P.R.F. Rossi<sup>3</sup>, M.A.A. Pereira<sup>3</sup>, R.R.L. Bueno<sup>4</sup>, P.M.P. Andrade<sup>5</sup>, J.C. Simões<sup>6</sup>, D.R.R. Loures<sup>7</sup>

## Resumo

Paciente de 52 anos submetida a transplante cardíaco ortotópico em maio de 1991, tendo apresentado como complicação tardia o surgimento de carcinoma epidermóide de amígdala. O diagnóstico inicial foi de neoplasia metastática de sítio primário desconhecido porque o tumor primário somente manifestou-se após 6 meses do surgimento da metástase à distância.

A incidência de neoplasia no primeiro ano pós-transplante cardíaco é pouco freqüente, assim como o carcinoma epidermóide de amígdala na populações normal. Não encontramos relato de caso na literatura entre pacientes submetidos a transplante cardíaco e apresentando carcinoma epidermóide de amígdala.

**Unitermos:** carcinoma epidermóide de amígdala; transplante cardíaco; carcinomas pós-transplante cardíaco.

## Introdução

As principais complicações tardias nos pacientes submetidos a transplante cardíaco são a rejeição miocárdica e a infecção nos primeiros 2 anos de cirurgia, e após o segundo ano, a arteriosclerose e a neoplasia. Os tumores mais freqüentes são os carcinomas de células escamosas de pele, os linfomas e as leucemias e os tumores de órgãos viscerais<sup>(1)</sup>. Terapia agressiva deve ser aplicada quando do surgimento desta temível complicação. O objetivo do trabalho é demonstrar a associação pouco freqüente entre carcinoma epidermóide de amígdala após um transplante cardíaco e o fato desta associação pouco comum.

## Relato do caso

Paciente H. K., 52 a., fem., submetida a transplante cardíaco ortotópico em maio de 1991 por apresentar Miocardiopatia Dilatada Idiopática em classe funcional III (NYHA) na data da cirurgia.

Imunossupressão usada foi o esquema com 3 drogas: ciclosporina (6 mg/kg/dia), azatioprina (2,3 mg/kg/dia) e prednisona (1,0 mg/kg/dia). Apresentou quadro de rejeição aguda na primeira biópsia endomiocárdica, tendo sido usado hidrocortisona (1,0 g/dia) por 3 dias.

Treze meses após o transplante cardíaco ortotópico foi identificada num exame clínico de rotina pós-biópsia endomiocárdica a presença de linfonodo aumentado na cadeia linfática jugulodigástrica (região cervical direita), duro, fixo, não doloroso à palpação, de aproximadamente 2,0 cm de diâmetro. A paciente já referia a presença de um nódulo aumentado nesse mesmo local, associado a dor tipo pontadas. Na história mórbida familiar havia uma grande incidência de doenças neoplásicas: pai (possível câncer ósseo), irmão (câncer de esôfago), irmão (câncer de pulmão), tio materno (leucose), todos já tendo falecido pela doença neoplásica. Na história clínica havia uma queixa de dor

---

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Evangélico de Curitiba. Apresentado no 21º Congresso Paranaense de Cardiologia, 1993, Londrina, Paraná.

<sup>1</sup> Residente Médico de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Evangélico de Curitiba.

<sup>2</sup> Cirurgião Cardíaco do Hospital Evangélico de Curitiba.

<sup>3</sup> Médico Cardiologista do Hospital Evangélico de Curitiba.

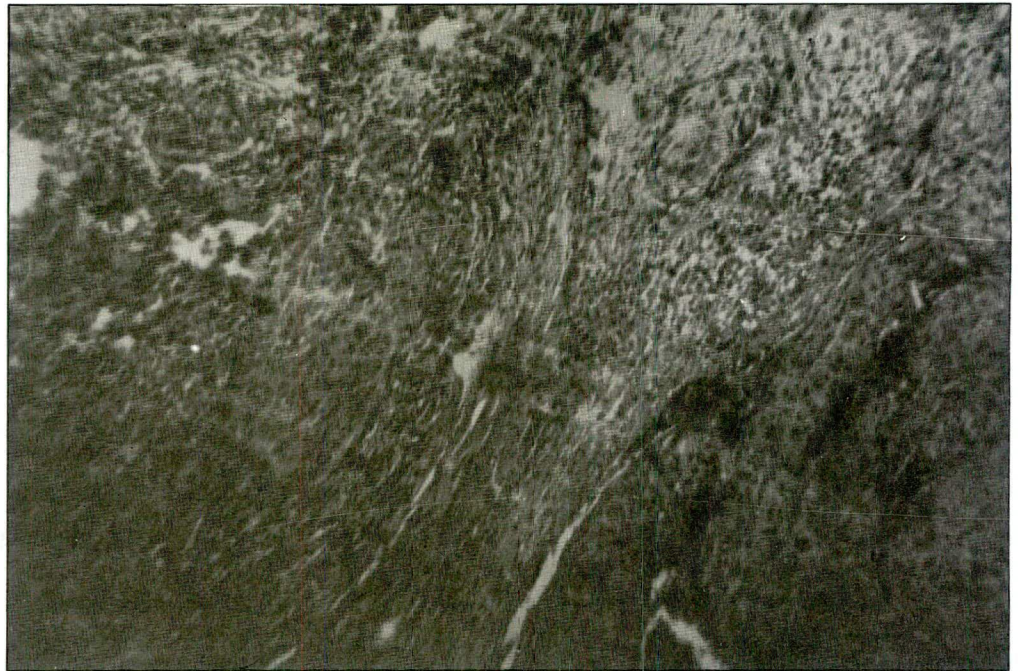
<sup>4</sup> Médico Hemodinamicista do Hospital Evangélico de Curitiba; Chefe do Serviço de Hemodinâmica do Hospital Evangélico de Curitiba.

<sup>5</sup> Médico Hemodinamicista do Hospital Evangélico de Curitiba.

<sup>6</sup> Chefe do Serviço de Oncologia Cirúrgica do Hospital Evangélico de Curitiba.

<sup>7</sup> Chefe do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Evangélico de Curitiba; Professor Titular do Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná.

Endereço para correspondência: Hélcio Giffhorn. Rua Piauí, 712 – Parolin – 80220-240 – Curitiba – PR.



**Foto 1** – Linfonodo jugulodigástrico difusamente infiltrado por metástase de carcinoma epidermóide bem diferenciado. (Coloração de hematoxilina-eosina, 100x de aumento)

torácica em hemitórax direito na região dorsal, tipo queimação, contínua e não ventilatório-dependente. Apresentava ao exame clínico uma hipertensão arterial sistêmica moderada (160/110 mmHg) e taquicárdica (FC=126 bpm), sem outros achados. Nos exames laboratoriais de controle pós-transplante apresentavam-se alterados o HDL (41,1 g/dl) e a fosfatase alcalina (71 U/l – valor normal = 13,0 a 43,0 U/l). O número de eritrócitos era de  $3,71/\text{mm}^3$ , Htc=33%, número de leucócitos= $5700/\text{mm}^3$ , sendo 71% de neutrófilos (68% segmentados e 3% bastonetes), 24% linfócitos e ausência de blastos. O eletrocardiograma e raio X de tórax eram normais e a ecocardiografia com doppler apresentava hipertensão arterial pulmonar discreta de 44 mmHg.

A paciente foi encaminhada ao serviço de Oncologia do hospital, e foi indicada, a seguir, a biópsia deste linfonodo com anestesia local. Houve dificuldade técnica para a realização da biópsia pela profundidade em que o linfonodo se encontrava, dificultando o acesso ao mesmo. O exame anatomopatológico diagnosticou a presença de um linfonodo difusamente infiltrado por metástase de carcinoma epidermóide bem diferenciado tendo de permeio reação inflamatória crônica inespecífica (Foto 1). Procurou-se identificar o local primário do tumor mas não foi possível. A oroscopia e laringoscopia indireta, os exames laboratoriais de marcadores tumorais e o raio X de tórax e a ecografia abdominal demonstraram outro sítio tumoral. No esquema de imunossupressão foi suspenso o corticosteróide (prednisona), sendo mantidas a ci-

closporina A (2,6 mg/kg/dia) e a azatioprina (100 mg/dia).

No início de agosto de 1992 procedeu-se ao esvaziamento cervical radical à direita (cadeia cervical transversa, supraclavicular, jugulocarotídea, espiral, cervical, submandibular) e ligadura da veia jugular interna direita. Pela dissecação do nervo hipoglossa a paciente apresentou como intercorrência no pós-operatório imediato rouquidão da voz, sem outros problemas associados. O exame anatomopatológico evidenciou a presença de tumoração róseo-acinzentado e firme medindo 3 cm em seu maior diâmetro, com o terço central necrosado e liqüefeito. O laudo confirmou a presença de metástase de carcinoma epidermóide pouco diferenciado e infiltrativo. O tratamento radioterápico foi associado tendo início a irradiação da região cervical direita com acelerador linear no início de setembro de 1992, 200 cGY/dia, com dose total de 5000 cGY e profundidade tecidual para 2,0 cm, sendo protegidas a laringe e a mandíbula. Não foi modificado o esquema de imunossupressão. A paciente apresentou durante o período de radioterapia importante piora da classe funcional (NYHA I para NYHA III). Os exames laboratoriais não demonstravam alterações (hemograma, bioquímica, eletrocardiograma, raio X de tórax, ecocardiografia com doppler). Realizou-se então uma biópsia endomiocárdica neste período de radioterapia para avaliação do grau de rejeição miocárdica. Houve dúvida se a piora do grau funcional era devido à radioterapia ou se estava se desenvolvendo uma aceleração da rejeição miocárdica por causa do trata-



**Foto 2** – Amígdala direita – região de transição entre epitélio normal da amígdala (à direita) e carcinoma epidérmico de amígdala bem diferenciado, friável (à esquerda). (Coloração de hematoxilina-eosina, 40x de aumento)

mento tumoral. O laudo anatomopatológico confirmou a ausência de rejeição aguda e a não evidência de infecção viral e de parasitas. Não havia alteração do miocárdio em relação às biópsias anteriores.

Após 5 meses do diagnóstico inicial de carcinoma epidermóide foi possível a identificação do sítio primário. A paciente apresentava quadro de odinofagia e que ao exame de oroscopia indireta evidenciou lesão em amígdala direita de aproximadamente 1,0 cm de diâmetro. Em 15/12/1992 realizou-se a cirurgia com excisão local via rota transoral do tumor, tendo decorrido sem complicações. O exame anatomopatológico confirmou o diagnóstico de carcinoma epidermóide bem diferenciado e infiltrativo, sendo que as margens de excisão estavam livres do tumor (Foto 2). Após um mês da cirurgia (18/01/1993) iniciou-se novo tratamento radioterápico, agora em região de amígdala direita, com acelerador linear (200 cGY/dia e total de 6000 cGY, para profundidade de ação tecidual de 3,0 cm. Durante esta última fase de tratamento houve a presença de processo inflamatório local da orofaringe à direita devido à ação actínica. Ocorreu queda importante da imunidade com o surgimento de Herpes zoster em região torácica direita após o término da radioterapia. O esquema de imunossupressão foi mantido com a ciclosporina A e a azatioprina.

No momento a paciente encontra-se em recuperação do tratamento oncológico e sem a presença de recidivas e sem alterações da parte cardíaca em relação ao transplante cardíaco.

## Discussão

A incidência de neoplasia no pós-operatório tardio de transplante cardíaco é de aproximadamente 3% no primeiro ano e aumenta substancialmente a seguir, chegando a atingir 25% no 5º ano de pós-operatório<sup>(2)</sup>. Várias teorias procuram explicar o surgimento desta complicação mas nenhuma delas consegue explicar na totalidade o exato mecanismo de estímulo para o aumento da neoplasia em pacientes submetidos a transplante. Seriam elas: 1) o dano ao sistema imunológico pela depressão imunitária causada pela diminuição da imunovigilância tumoral que levaria ao crescimento de células com potencialidade tumoral; 2) células colonizadas por vírus que transformariam-se em células neoplásicas após a ação viral; 3) estímulo antigênico crônico pela presença de enxerto; 4) a carcinogênese secundária a administração de fármacos imunossupressores.

Nossa paciente usou esquema tríplice para a imunossupressão (ciclosporina A, azatioprina, prednisona), sendo descontinuada na evolução a prednisona. Vale a pena ressaltar que as drogas mais relacionadas com o surgimento de neoplasia são a azatioprina e a ciclosporina A. A azatioprina interfere no sistema DNA e RNA, além de ocasionar rupturas e anomalias cromossômicas celulares. Ela não apresenta um efeito oncogênico direto mas colabora na potencialização da ação de outros estímulos oncogênicos. A ciclosporina A favorece mais no surgimento de linfomas e de patologias linfoproliferativas<sup>(3)</sup>.

O carcinoma epidermóide de amígdala encontra-se em 1 a 3% de casos na população normal, segundo dados de Paparella<sup>(4)</sup>. Os fatores de risco predisponentes ao surgimento de carcinoma epidermóide que a nossa paciente apresentava eram o tabagismo, a faixa etária (mais comum entre os 50 a 70 anos), e o mau funcionamento do mecanismo imune mediado por células<sup>(5,6)</sup>. A presença de metástase cervical pode ser o primeiro sinal de neoplasia de amígdala, e a maior incidência é para o linfonodo jugulodigástrico ipsilateral<sup>(4,5)</sup>. Os tumores da fossa amigdaliana apresentam um comportamento mais agressivo, comumente associado com metástases para linfonodos regionais (ocasionando pior prognóstico) e apresentam disseminação hematogênica<sup>(4,6,7)</sup>.

Os principais fatores que influenciam no prognóstico a longo prazo do carcinoma epidermóide de amígdala são o tamanho do tumor, o comprometimento de gânglios e a sua diferenciação histológica<sup>(7)</sup>. O tratamento atualmente recomendado é a excisão cirúrgica seguida da radioterapia após a cicatrização tecidual. A quimioterapia não apresenta bons resultados com as drogas disponíveis atualmente<sup>(7)</sup>.

Uma dúvida apresentou-se quando do aparecimento precoce do tumor em nossa paciente. Haveria já a existência do carcinoma antes do transplante e ele estaria ainda sem manifestação, sendo o seu crescimento favorecido pelo uso das drogas imunossupressoras? Talvez esta dúvida não possa ser esclarecida. Quando a paciente foi incluída no protocolo de transplante cardíaco em março de 1991 não evidenciou-se lesão na orofaringe e nem a presença de linfonodos aumentados em região cervical. Em relação à imunossupressão e ao seu esquema frente à neoplasia ainda temos uma curva de aprendizado a trilhar. A diminuição tanto da ciclosporina A como da azatioprina poderia levar a uma rejeição mais acentuada do enxerto cardíaco e apresentar uma evolução fatal. Finalizando, o prognóstico tardio da paciente está comprometido pelas características da neoplasia que apresenta uma disseminação rápida e pela necessidade da manutenção da imunossupressão. É imperativo um seguimento rigoroso e mais intenso para a rápida

detecção de metástases à distância se as mesmas aparecerem. Também é importante o suporte psicológico para a paciente e sua família neste novo desafio após o surgimento da neoplasia no pós-operatório tardio de um transplante cardíaco.

## Summary

### **Squamous carcinoma of the tonsil after heart transplantation case report**

*52 year-old patient submitted to an orthotopic heart transplant on May, 1991 had epidermoid carcinoma of the tonsil in the follow-up. The first diagnosis was metastatic squamous carcinoma of the neck with unknown primary tumor because the carcinoma of the tonsil was only detected six months after the discovery of the distant metastase. The incidence of this tumor in the first year of the transplant is uncommon and the same occurs with the non-immune deficiency people. We have not found any case report on the revision of the literature between heart transplantation and squamous carcinoma of the tonsil.*

**Key words:** squamous carcinoma of the tonsil; heart transplantation; carcinoma after heart transplantation.

## Referências bibliográficas

1. BIEBER, C.R.; HUNT, S.A.; SCHWINN, D.A. et al. – In Long-Term Survivors of Cardiac Transplantation. *Transplant Proc*, 13:207-11, 1981.
2. KRIKORIAN, J.G.; ANDERSON, J.L.; BIEBER, C.P.; PENN, I.; STINSON, E.B. – Malignant Neoplasma Following Cardiac Transplantation. *Jama*, 240(7):639-43, 1979.
3. GONZALEZ, J.F.; BIL, A.; CALVO, F.A. – Neoplasias en el paciente inmunosuprime. In: Herreros J, Arcas R, Azanza J, Errasti P – Transplante Cardíaco. Barcelona. Editorial Científico Médica, pp. 297-306, 1986.
4. TOOMEY, J.M. – Quistes y tumores de la faringe. In: Paparella MN, Shumrick DA – Otorrinolaringología, 2ª edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, pp. 2315-17, 1987.
5. FLEMING, P.M.; MATZ, G.J. POWELL, W.J.; CHEN, J.Z.W. – Carcinoma of the Tonsil. *Surg Clin North Am*, 56:125-36, 1976.
6. SHUMRICK, D.A.; QUENELLE, D.J. – Malignant Disease of the Tonsillar Region, Retromolar Trigone, and Buccal Mucosa. *Otolaryngol Clin North Am*, 12:115-24, 1979.
7. GLUCKMAN, J.L.; BLACK, R.J.; CRISSMAN, J.D. – Cancer of the Oropharynx. *Otolaryngol Clin North Am*, 18:451-9, 1985.



# Intralipid®

LÍDER MUNDIAL COM MAIS DE  
25 ANOS DE EXPERIÊNCIA

# Intralipid®

Líder mundial  
com mais de 25 anos  
de experiência

## COMPOSIÇÃO

Emulsão de gordura 100mg/ml e 200mg/ml para infusão 1.000 ml contém:

- Óleo de soja fracionado 100 ou 200 g, ovo fosfolipídio fracionado 12 g, glicerol (USP) 22,5 g, água para injeção para 1.000 ml, pH aproximado 8,0.

**PROPRIEDADES:** Intralipid® é uma emulsão de gordura para uso intravenoso contendo óleo de soja fracionado, emulsificado com fosfolipídio fracionado de gema de ovo. Aproximadamente 60% dos ácidos gordurosos no Intralipid® são essenciais.

Tamanho particular e propriedades biológicas são semelhantes aos quilomicrons naturais. O conteúdo de energia do Intralipid® 10% é de 4,6 MJ (1.100 kcal) por litro, enquanto que Intralipid® 20% tem um conteúdo de energia de 8,4 MJ (2.000 kcal) por litro. Como fonte de energia Intralipid® deve ser considerado como parte integrante do programa completo da Pharmacia para nutrição intravenosa. A administração de Intralipid® supre também as necessidades de ácidos essenciais de gordura.

**INDICAÇÕES:** Intralipid® é indicado como fonte de energia e ácidos essenciais de gordura para pacientes necessitados de nutrição intravenosa.

Distúrbios nutricionais pré-operatórios e pós-operatórios onde grande suprimento de energia é necessário ou desejável, isto é, com o propósito de melhorar o equilíbrio de nitrogênio. Desordens nutricionais ou distúrbios no equilíbrio de nitrogênio devidos à absorção inadequada ou falha do intestino causado por tumores no trato digestivo gastrointestinal, doença aguda ou crônica do intestino (peritonite, colite ulcerativa, inflamação terminal do íleo) etc. Nas grandes queimaduras qualquer fornecimento de energia é de valor como meio de reduzir as frequentes perdas excessivas de nitrogênio. Um grande fornecimento de energia melhora também a utilização da proteína ingerida por via oral, bem como a infusão de Vamin®. A administração de gordura por via intravenosa também é indicada em pacientes onde a nutrição oral não é adequada.

Estados comatosos, decorrentes de trauma craniano ou envenenamento em casos onde a alimentação por tubo é inadequada ou impossível.

Função renal prejudicada, condição esta onde um suprimento de energia adequado é essencial para reduzir o "breakdown" de proteína.

**EFEITOS COLATERAIS:** Em casos raros o Intralipid® causou aumento na temperatura do corpo e calafrios.

Aumentos da transaminase, fosfatase alcalina e bilirrubina têm sido observados após 6-8 semanas de infusão. Todos os valores voltam rapidamente ao normal se a dosagem é diminuída (Intralipid® é administrado cada 2 ou 3 dias) ou a infusão da emulsão de gordura é suspensa por algum tempo.

**CONTRA INDICAÇÕES:** Intralipid® é contra-indicado somente nos casos em que se apresentam graves distúrbios no metabolismo da gordura, tais como fígado gravemente avariado ou choque agudo.

**PRECAUÇÕES:** O metabolismo da gordura pode ser perturbado em condições tais como: insuficiência renal, diabetes descompensada, certas formas de insuficiência hepática, distúrbios metabólicos e septicemia.

Se a gordura intravenosa for considerada indicada em pacientes com as doenças acima, a eliminação da gordura deve ser verificada diariamente (veja sob **IMPORTANTE**). Nos casos de constatação ou suspeita de insuficiência hepática, a condição, bem como o funcionamento do fígado devem ser intimamente acompanhados.

## DOSAGEM:

A habilidade do paciente de eliminar a gordura administrada deve reger a dosagem (veja sob **IMPORTANTE**).

**Adultos:** A quantidade da gordura administrada por via intravenosa, normalmente não deve exceder 3 g por quilo de peso corporal por dia. Ao começar a infusão, os seguintes fatores devem ser observados: durante os primeiros 10 minutos o índice de infusão deve ser aproximadamente 20 gotas por minuto. O índice de infusão é então aumentado continuamente e depois de 30 minutos pode ser estabilizado no índice desejado: 40-60 gotas/minuto para Intralipid® 10% e 25-40 gotas/minuto para Intralipid® 20%, índices estes quando 500 ml podem ser aplicados em 3-5 e 5-7 horas respectivamente. O tempo de infusão não deve ser mais curto do que 3 e 5 horas respectivamente.

**Recém-nascidos e crianças:** A habilidade da criança de eliminar a gordura deve reger a dosagem. Dosagem recomendada por 24 horas é 0,5-4 g de gordura por quilo de peso corporal. Dose inicial recomendada para crianças de peso muito baixo ao nascimento e de baixa idade gestacional é de 0,5 g de gordura por quilo de peso corporal por 24 horas.

A dose deve ser aumentada em relação à habilidade da criança de eliminar a gordura que deverá ser controlada diariamente. Veja teste de eliminação da gordura. A dosagem diária deve ser administrada preferivelmente de forma constante por 24 horas através de bomba de infusão.

**IMPORTANTE:** Nos casos onde infusões diárias de gordura são indicadas por mais do que uma semana, a habilidade do paciente de eliminar a gordura administrada deve ser examinada. Antes de começar a infusão uma amostra de sangue em jejum é necessária para ESR (Citrate). A amostra é centrifugada a 1.200-1.500 rpm. Se o plasma é leitoso ou marcadamente opalescente, a infusão planejada deve ser adiada. Nas condições mencionadas sob **PRECAUÇÕES** a habilidade de eliminação da gordura do paciente deve ser controlada diariamente.

Intralipid® não deve ser misturado com outras drogas, nutrientes ou soluções eletrolíticas. O conteúdo não usado de um frasco aberto deve ser descartado e não deve ser guardado para uso posterior.

**ARMAZENAMENTO:** As instruções de armazenamento encontram-se na bula.

**APRESENTAÇÃO:** Intralipid® é fornecido nas seguintes apresentações:

- Intralipid® 10% - 100 ml
- Intralipid® 10% - 500 ml
- Intralipid® 20% - 100 ml
- Intralipid® 20% - 250 ml
- Intralipid® 20% - 500 ml

**FABRICANTE**  
Pharmacia  
Stockholm  
Suécia

## LANÇAMENTO



  
Pharmacia

# Abdome agudo obstrutivo por metástase de melanoma maligno: relato de caso

Carlos Teodósio Da Ros<sup>1</sup>, Fabiano Ligório da Silva<sup>2</sup>, Ernesto de Paula Guedes<sup>3</sup>, Antônio A. Hartmann<sup>4</sup>

## Resumo

Apresentamos o caso de um paciente com obstrução intestinal aguda causada por metástase de melanoma maligno intestinal, o qual tinha sido submetido, dois anos antes, à ressecção de um melanoma maligno na região dorsal. Trata-se de uma neoplasia infreqüente cujo sítio metastático, do caso em questão, é ainda mais raro.

**Unitermos:** obstrução intestinal; melanoma maligno metastático.

## Introdução

O melanoma maligno é uma neoplasia responsável por 1 a 3% de todos os tumores malignos do homem<sup>(1)</sup>. Apresenta uma metastatização incomum para o trato gastrointestinal, ocorrendo em menos de 1% dos casos<sup>(1)</sup>. O intestino delgado é o sítio mais comum de acometimento, devido ao fato de receber quase todo o suprimento sangüíneo mesentérico<sup>(2)</sup>. Todavia, sabe-se que o padrão de metástases desta patologia é extremamente variável, sendo conveniente salientar que o melanoma de intestino delgado é bastante raro<sup>(2,3)</sup>. Os achados radiológicos e endoscópicos consistem de nódulos e/ou massas polipóides que podem estar ulceradas<sup>(2,3)</sup>. Os autores relatam um caso de abdome agudo obstrutivo determinado por metástases de melanoma maligno e fazem uma breve revisão da literatura.

## Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 67 anos, branco, procurou este serviço por apresentar dor em cólica na fossa ilíaca esquerda, de forte intensidade. Referia quadro de constipação crônica. Na história pregressa relatou a ressecção, há dois anos, de um nódulo no dorso, que foi diagnosticado, histopatologicamente, como melanoma maligno.

Ao exame físico evidenciava-se distensão abdominal e aumento dos ruídos hidroaéreos. Laboratorialmente não apresentava alterações. Identificava-se distensão de alças de delgado, ao nível do hipogástrio, tanto na radiografia simples de abdome como na ecografia abdominal. Como não houve melhora do quadro clínico com tratamento conservador, e o paciente passou a apresentar vômitos fecalóides, optamos pela laparotomia exploradora. Foi evidenciada uma tumoração no intestino delgado, situada no hipogástrio, e com algumas aderências às estruturas circunjacentes. Foi realizada uma enterectomia parcial. O resultado anatomopatológico foi de melanoma maligno metastático em alça intestinal, sem invasão da serosa ou linfonodos (Fotos 1 e 2). O paciente teve alta hospitalar no quinto dia pós-operatório, em boas condições, e não mais retornou para acompanhamento.

## Comentários

O diagnóstico pré-operatório de metástases de melanoma maligno para o trato gastrointestinal só é feito em aproximadamente 4% dos casos, embora em necropsias o achado de melanoma metastático intestinal ocorra em cerca de 60% dos casos<sup>(4,5)</sup>.

O intervalo de tempo entre o diagnóstico do tumor primário e a detecção de metástases é va-

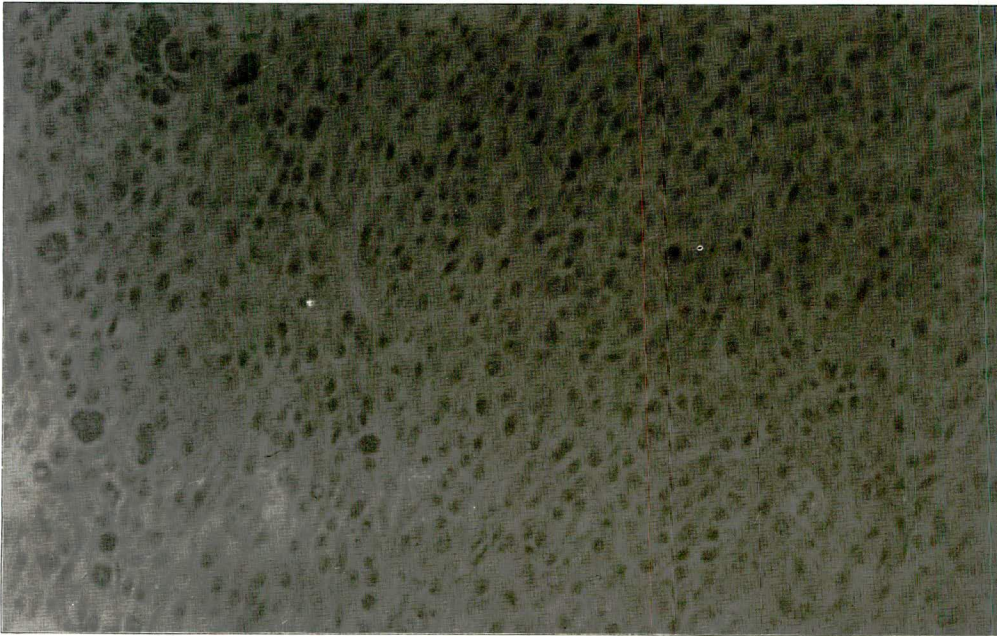
Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre – RS – Brasil.

<sup>1</sup>Cirurgião Geral. Mestrando do Curso de Pós-Graduação de Farmacologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Bolsista da CAPES.

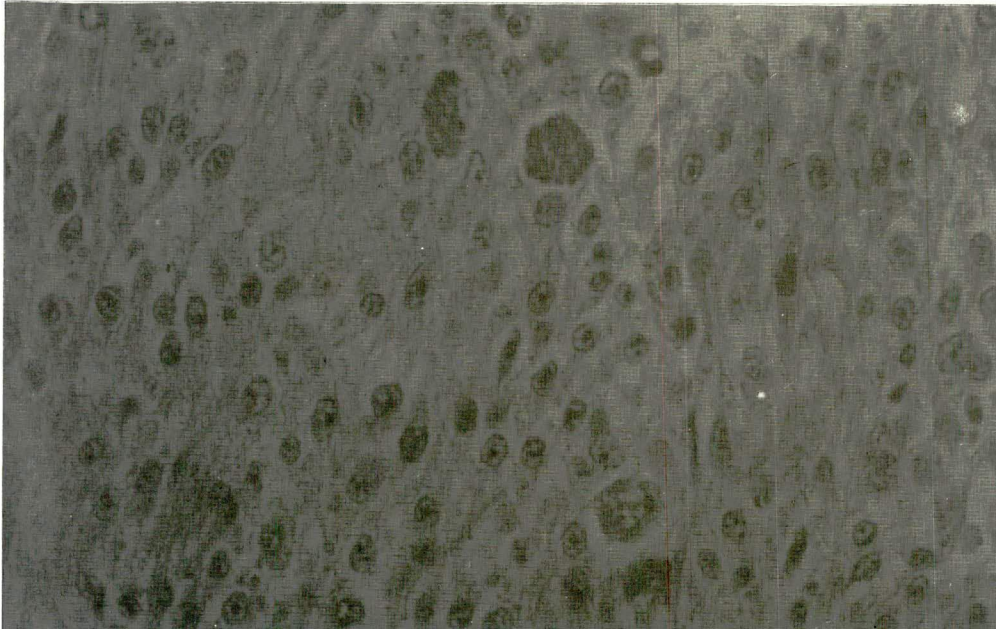
<sup>2</sup>Acadêmico da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Bolsista da FAPERGS.

<sup>3</sup>Cirurgião Geral. Mestrando do Curso de Pós-Graduação de Cirurgia Geral da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

<sup>4</sup>Professor Adjunto Doutor do Departamento de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Endereço para correspondência: Carlos T. Da Ros. Av. Ipiranga, 2900/408 – 90610-000 – Porto Alegre – RS.



**Foto 1** – Proliferação de células neoplásicas, indiferenciadas, com moderado pleomorfismo, mostrando acúmulo de pigmento (melanina) no citoplasma (células maiores com citoplasma granular). Coloração hematoxilina-eosina (100x).



**Foto 2** – Detalhe, em maior aumento, evidenciando a presença de melanina (depósitos granulares no citoplasma). Coloração hematoxilina-eosina (200x).

riável, porém, em 50% dos casos ocorrem dentro dos dois primeiros anos<sup>(5,6)</sup>.

O padrão de metástases para o trato gastrointestinal compreende duas formas distintas: lesões múltiplas e polipóides, pigmentadas ou melanóticas, que são as mais freqüentes; ou tumor melanótico solitário e infiltrativo, que apresenta um melhor prognóstico<sup>(5)</sup>. As duas formas têm especial predileção à oclusão ou subocclusão, e é muito freqüente a ocorrência da invaginação intestinal<sup>(5,7)</sup>.

A obstrução pode ocorrer pelo crescimento intraluminal da neoplasia ou por ulceração com fibrose secundária, bem como por angulação ou torção intestinal produzidas por massas mesentéricas<sup>(5,7)</sup>.

O melanoma metastático no trato gastrointestinal geralmente causa poucos sinais e sintomas, onde os mais freqüentes são: sangue oculto nas fezes, dor abdominal, obstrução do trânsito, e tumoração palpável<sup>(1,7-10)</sup>.

A radiografia simples do abdome, além dos sinais de obstrução intestinal característicos, pode demonstrar imagens semelhantes a “olhos de boi”, que são resultantes da ulceração central do tumor<sup>(2,4,5,7,8,11,12)</sup>. Outros exames complementares pouco auxiliam no diagnóstico pré-operatório<sup>(13)</sup>. Deve ser feito o diagnóstico diferencial com linfomas, sarcomas, tumores carcinóides, adenomas e lipomas que também podem determinar quadros semelhantes<sup>(4,5,14)</sup>.



Parece que a ressecção cirúrgica com margens livres de tumor é o suficiente para controle local das metástases. Alguns autores utilizam a quimioterapia adjuvante com bons resultados<sup>(1,6,14)</sup>. O prognóstico não é uniforme. Existem três fatores que influenciam diretamente na sobrevida dos pacientes com metástases de melanoma maligno, que são: número de sítios metastáticos; tempo decorrido entre a ressecção do tumor primário e o aparecimento de lesões metastáticas; e a localização destas metástases (visceral ou não)<sup>(4-6)</sup>. Talvez o diagnóstico preciso e a imediata ressecção da lesão primária sejam importantes no prognóstico destes pacientes, melhorando, desta forma, as taxas de sobrevida.

### Summary

#### **Obstructive acute abdomen by metastatic malignant melanoma: case report**

*We relate a case of a patient with acute intestinal obstruction due of a malignant metastatic melanoma. Two years ago, the patient underwent to resection of one dorsal malignant melanoma. It is an infrequent neoplasm, and more rare is the place of this metastasis.*

**Key words:** intestinal obstruction; metastatic malignant melanoma.

### Referências bibliográficas

1. FARMER, R.G.; HAWK, W.A. – Metastatic tumors of the small bowel. *Gastroenterology*, 47:496-504, 1964.
2. RAYMOND, A.R.; RORAT, E.; GOLDSTEIN, D.; LUBART, E.; STRUTYRSKY, L.; GELB, A. – An unusual case of malignant melanoma of the small intestine. *Am J Gastroenterol*, 79(9):689-92, 1984.
3. NELSON, R.S.; LANZA, F. – Malignant melanoma metastatic to the upper gastrointestinal tract. *Gastrointestinal Endosc*, 24:156-8, 1978.
4. TOPPINO, M.; FRONDA, G.R.; SCOLLO, M.A.; CORNO, F.; CAPOZZI, M.P.; TOPPARO, A. – Metastasi diguinali multiple di melanoma. *Minerva Chirurgica*, 43(19):1643-8, 1988.
5. COLOMBO, C.; CATONA, A.; PINI, G.; BOTTANI, G.; CORONELLI, M.; BELLINI, F.; BONACASA, R. – Il melanoma maligno dell intestino tenue. *Minerva Medica*, 75:305-15, 1984.
6. DOUGLAS, S.R.; THOMPSON, W.; GARBUTT, J.; SEIGLER, H.F. – Radiologic, endoscopic and surgical considerations of malignant melanoma metastatic to the small intestine. *Current Surgery*, 87-9, March-April, 1984.
7. DAS GRUPTA, T.K.; BRASFIELD, R.D. – Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Arch Surg*, 88:969-73, 1964.
8. RODRIGUEZ-ALVAREZ, J.L.; OTERO-LUNA, J.; GONZALEZ, P.A.; ABIVA, L.J. – Metastasis intestinales de melanoma maligno. *Rev Esp Enf Ap Digest*, 67(3):285-90, 1985.
9. PATEL, J.K.; DIDOLKAR, M.S.; PICKREN, J.W.; MOORE, R.M. – Metastatic pattern of malignant melanoma. *Am J Surg*, 135:807-10, 1978.
10. GOODMAN, P.L.; KARAKOUSIS, C.P. – Symptomatic gastrointestinal metastasis from malignant melanoma. *Cancer*, 48:1058-9, 1981.
11. GOLDSTEIN, H.M.; BEYDOWN, M.T.; DODD, G.D. – Radiologic spectrum of melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *AJR*, 129:605-12, 1977.
12. ODDSON, T.A.; RICE, R.P. SEIGLER, H.F. – The spectrum of small bowel melanoma. *Gastrointestinal Radiology*, 3:419-23, 1983.
13. MANN, N.S.; REDDY, A.B. – Gastrointestinal bleeding from metastatic melanoma of the small intestine. Case report. *Military Medicine*, 149:38-40, 1984.
14. KLAASE, J.M.; KROON, B.B. – Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Br J Surg*, 77:60-1, 1990.

# 7ª REUNIÃO ANUAL DE REGISTROS DE CÂNCER

*promoção: Associação Brasileira de Registro de Câncer*

7 A 9 de agosto de 1996  
Hospital Aristedes Maltez  
Salvador - Bahia

*Convidada especial:*  
**Carmem Martinez (ESP)**

***Temas principais:***

Epidemiologia do Câncer  
Situação atual dos Registros de Câncer  
Perspectivas da redução de morbi-mortalidade por Câncer  
Interação e colaboração dos patologistas aos Registros  
Política e Legislação sobre Registros

**Informações:**

Hospital Aristedes Maltez  
Av. D. João VI, 332 Brotas  
402285-001 Salvador - BA  
Tel - (041) 224-3253

---

---

## CURSO PARA REGISTRADORES DE CÂNCER

*8 a 19 de abril de 1996*

*Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Rio de Janeiro - RJ*

**Inscrições e Informações:**

Coordenação de Programas de Câncer / Pro-Onco  
Divisão de Informação  
Av. Venezuela nº 134 bloco A - 9º andar - Rio de Janeiro - RJ  
Tel: 263-8565 ramal 29 - Fax :(021) 263-8297 A/C Eliane ou Alexandre

# INFORME CIENTÍFICO I

## Registro Hospitalar de Câncer Hospital de Oncologia<sup>1</sup>

Dr. Ernani Sampaio<sup>2</sup>, Fernando Paiva, Iara Gomes de Souza

### Introdução

O presente trabalho representa uma sinopse das atividades do RHC/HO desde a sua instalação em abril/93 até os dias atuais, e objetiva proporcionar informes científicos, quantitativos e percentuais de atividades médico-assistenciais exercidas na unidade. A análise dos dados permite-nos diagnosticar entraves funcionais e solucioná-los juntamente com todos que compõem a Instituição.

No ano-base 1992 avaliamos 2.567 prontuários; em 1993 estudamos 2.650 prontuários; e no ano-base 1994, pesquisamos 1.100 prontuários, correspondentes a 50% do total a ser levantado.

Ressaltamos o empenho e profissionalismo dos nossos registradores: Fernando Paiva e Iara de Souza, que exercem, também, a função de digitadores na consecução de nossas metas à frente do RHC/HO em período tão curto.

Os profissionais do Hospital de Oncologia têm oportunidade de analisar os números deste documento e do Manual publicado no ano passado e, certamente, extrairão subsídios que os ajudarão em seus serviços e seções.

Obs: Devido à inexistência de programa de informática adequado não conseguimos confeccionar os gráficos correspondentes às tabelas descritivas.

Tabela 1

Distribuição prontuários	1992	1993	1994
Benignos	44,2	51,3	46,7
Malignos	29,1	33,2	38,4
Malignos não registráveis	14,4	13,9	12,5
S/diagnóstico	10,9	1,2	1,0
Vazios	1,1	0,4	1,0
Não localizados	0,3	0,04	0,4
Total	2567	2650	1100

*No ano 1992 havia um número maior de prontuários de casos benignos (44,2%) em relação ao de malignos (43,5%). Em 1994 já ocorre a inversão do quadro, com 50,9% de malignos contra 46,7% de benignos. É significativa a redução dos casos sem diagnóstico (10,9% em 1992 e somente 1,0% em 1994).*

<sup>1</sup>Dados analíticos do ano-base 1993. Levantamento prospectivo de 1994. Estudo comparativo entre anos-base (92-93-94) e (93-94).

<sup>2</sup>Coordenador. Oncologista Clínico, Chefe da Seção de Documentação Científica. Hospital de Oncologia.  
Rua Equador, 831 – CEP20220-410

**Tabela 2** – Total de pacientes com neoplasia maligna cadastráveis.

Localização topográfica	1993	1994	
174 – Mama feminina	40,0	40,2	1
180 – Colo do útero	22,4	26,3	2
151 – Estômago	5,6	6,3	3
150 – Esôfago	4,2	1,9	10
154 – Reto, canal anal e ânus	3,7	3,5	5
173 – Pele	3,5	3,3	6
183 – Ovário e trompa uterina	3,2	3,0	8
182 – Corpo do útero	3,0	4,2	4
199 – Localização primária desconhecida	2,6	0,5	17
153 – Cólon	2,4	3,0	7
Outras	9,4	7,8	
Total	100,0	100,0	

Obs: Em 1994 a topografia 196 corresponde a 2,3% (9) do total.

Observamos o fato de o esôfago passar da posição 4 para 10 em 1994; os casos de cólon, de 10, ocuparam a posição 7 em 1994; corpo uterino de 8 para 4; as localizações primárias desconhecidas de 8 caem para 17 – isso significa um diagnóstico mais preciso dos sítios primários; em 1994 a topografia 196 aparece em 9 – isso significa aumento do número de linfomas; as localizações mais freqüentes continuam sendo mama e colo do útero, totais de 62,4% em 1993 e 66,5% em 1994, topografias do sexo feminino.

**Tabela 3** – Distribuição das neoplasias malignas mais freqüentes em mulheres segundo a localização topográfica – Hospital de Oncologia.

	1993 (%)	1994 (%)	
174 – Mama	47,7	45,5	1
180 – Colo do útero	28,6	29,7	2
183 – Ovário, trompa uterina	3,7	3,4	4
182 – Corpo do útero	3,5	4,7	3
154 – Reto, canal anal e ânus	3,5	2,6	6
173 – Pele	2,5	1,8	9
184 – Outros órgãos genitais	2,5	2,1	7
153 – Cólon	1,9	1,8	8
151 – Estômago	1,5	3,2	5
150 – Esôfago	1,2	0,8	11
Outras	3,4	4,4	
Total	100,0	100,0	

Obs: Em 1994 a topografia 196 corresponde a 1,1% (10) do total.

Na tabela observa-se a ascensão do estômago do 9º para o 5º lugar da lista das neoplasias mais freqüentes do sexo feminino.

**Tabela 4** – Distribuição das neoplasias malignas mais freqüentes em homens segundo localização topográfica – Hospital de Oncologia.

	1993 (%)	1994 (%)	
151 – Estômago	27,8	30,0	1
150 – Esôfago	22,6	10,0	5
173 – Pele	12,2	14,0	2
154 – Reto, canal anal e ânus	9,6	10,0	6
162 – Pulmão	4,2	4,0	7
153 – Cólon	3,5	12,0	3
156 – Vesícula biliar	2,6	–	–
170 – Osso e articulações	2,6	–	–
171 – Conj., sub. e outros	2,6	4,0	8
196 – Linfonodos	2,6	12,0	4
Outras	9,6	4,0	
Total	100,0	100,0	

Obs: Em 1994 as topografias 140 e 193 correspondem, respectivamente, a 2,0% (9) e 2,0% (10) do total. Ocorreu a descida do esôfago do 2º lugar em 1993 para 5º em 1994.

**Tabela 5** – Distribuição das neoplasias malignas segundo a fonte de encaminhamento para o Hospital de Oncologia.

Fonte de encaminhamento	1993	1994
Médico ou clínica privada	21,1	21,8
Instituição pública	50,2	48,6
Clínica conveniada e/ou contratada pelo INAMPS	1,3	1,8
Por conta própria	15,1	27,1
S/informação	12,3	0,7
Total	100,0	100,0

A procura espontânea do paciente pela unidade passou de 15,1% em 1993 para 27,1% em 1994. O preenchimento adequado da folha de identificação do prontuário médico no Setor de Registro de Pacientes ("Recepção") reverteu o quadro de 1,23% sem informação em 1993 para somente 0,7% em 1994.

**Tabela 6** – Distribuição das neoplasias malignas segundo a clínica responsável pelo primeiro atendimento no Hospital de Oncologia.

Serviço de matrícula	1993	1994
Mastologia	41,0	40,7
Ginecologia	33,5	33,3
Cirurgia oncológica	18,4	18,8
Oncologia clínica	6,1	4,6
Plástica reparadora	1,0	2,6
Outras	–	–
Total	100,0	100,0

*Os serviços de mastologia, ginecologia e cirurgia oncológica são responsáveis por cerca de 93% das matrículas efetuadas.*

**Tabela 7** – Distribuição das neoplasias malignas segundo o estadiamento.

Distribuição por estadiamento clínico	1992	1993	1994
"In situ"	3,9	5,9	6,0
Estádio I	6,4	5,4	7,6
Estádio II	22,2	22,1	22,5
Estádio III	21,8	23,6	25,5
Estádio IV	2,9	4,9	5,3
Não se aplica	2,5	2,7	3,0
S/informação	40,1	35,2	30,1

*Os prontuários apresentam-se melhor preenchidos. O número de prontuários sem informação em relação ao estadiamento clínico passou de 40,1% (92) para 30,1% (94).*

**Tabela 8** – Distribuição das neoplasias malignas tratadas na unidade de acordo com o 1º tratamento efetuado – Hospital de Oncologia.

Tratamento ano base 1993	F	%
Cirurgia	218	24,5
Radioterapia	195	21,9
Quimioterapia	70	7,9
Hormonioterapia	24	2,7
Cirurgia + radioterapia	56	6,7
Cirurgia + quimioterapia	79	8,9
Cirurgia + hormonioterapia	28	3,1
Radio + quimioterapia	42	4,7
Radio + hormonioterapia	7	0,8
Cirurgia + radio + quimioterapia	88	10,0
Cirurgia + radio + quimio + hormonioterapia	18	2,0
Cirurgia + radio + hormonioterapia	28	3,1
Cirurgia + quimio + hormonioterapia	5	0,6
Radio + quimio + hormonioterapia	10	1,1
Quimio + hormonioterapia	20	2,3
Outros	1	0,1
Total	889	100,0

**Tabela 9** – Distribuição das neoplasias malignas tratadas no Hospital de Oncologia segundo o estado da doença ao final do tratamento.

Estado da doença	1992	1993	1994
Nenhuma evidência da doença	10,7	40,6	67,1
Remissão parcial	0,1	0,3	0,7
Doença estável	0,3	2,5	2,1
Doença em progressão	4,4	5,9	3,9
FPT	4,6	6,1	10,4
Óbito	9,2	6,3	3,2
Não se aplica	15,1	9,7	3,1
S/informação	55,6	28,6	9,5
Total	100,0	100,0	100,0

*A colaboração do corpo clínico do Hospital de Oncologia foi fundamental para reversão do quadro acima ao preencher adequadamente com termos oncológicos a evolução do paciente ao final do tratamento. O item sem informação passou de 55,6% (92) para 9,5% (94).*

Tabela 10

Distribuição por sexo	1992	1993	1994
Homem	17,7	12,9	11,6
Mulher	82,3	87,1	88,4
Total	100,0	100,0	100,0

Tabela 11

Cor da pele	1993	1994
Branca	61,9	67,1
Preta	14,9	15,7
Parda	17,2	16,9
S/informação	6,0	0,1
Total	100,0	100,0

Tabela 12 – Distribuição de neoplasias malignas segundo localização e sexo. Hospital de Oncologia – ano 1994.

Topografia CID-0	Homem		Mulher		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
140 Lábio	1	2,0	1	0,3	2	0,5
150 Esôfago	5	10,0	3	0,8	8	1,9
151 Estômago	15	30,0	12	3,2	27	6,3
153 Cólon	6	12,0	7	1,8	13	3,0
154 Reto, junção retossigmoidiana, c. anal e ânus, SOE	5	10,0	10	2,6	15	3,5
156 Vesícula biliar e canais biliares extra-hepáticos			3	0,8	3	0,7
158 Retroperitônio e peritoniô			1	0,3	1	0,2
162 Traquéia, brônquio e pulmão	2	4,0			2	0,5
171 Conjuntivo subcutâneo e outros tecidos moles	2	4,0	3	0,8	5	1,2
173 Pele	7	14,0	7	1,8	14	3,3
174 Mama feminina			173	45,5	173	40,2
180 Colo do útero			113	29,7	113	26,3
182 Corpo do útero			18	4,7	18	4,2
183 Ovário, trompa uterina e ligamento largo			13	3,4	13	3,0
184 Outros órgãos genitais femininos			8	2,1	8	1,9
189 Rim e outros órgãos urinários			1	0,3	1	0,2
193 Tireóide	1	2,0	1	0,3	2	0,5
196 Linfonodos (gânglios linfáticos)	6	12,0	4	1,1	10	2,3
199 Localização primária desconhecida			2	0,5	2	0,5
Total	50	100,0	380	100,0	430	100,0

**Tabela 13** – Distribuição das neoplasias malignas segundo localização, faixa etária e sexo – Homem. Hospital de Oncologia – ano 1994.

Localização primária	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+	Total
140 Lábio							1						1
150 Esôfago						1		1	1	1	1		5
151 Estômago			1		1	1	1	2	3	3	1	2	15
153 Cólon				1				1	3		1		6
154 Reto, junção retossigmoidiana, c. anal e ânus, SOE		1		1				1	1		1		5
162 Traquéia, brônquio e pulmão							1		1				2
171 Conjuntivo subcutâneo e outros tecidos moles	1										1		2
173 Pele			1				1	2		2		1	7
193 Tireóide				1									1
196 Linfonodos (gânglios linfáticos)					1	1	1		1		1	1	6
Total	1	1	2	3	2	3	5	7	10	6	6	4	50

**Tabela 14** – Distribuição das neoplasias malignas segundo localização, faixa etária e sexo – Mulher. Hospital de Oncologia – ano 1994.

Localização primária	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+	Total
140 Lábio									1				1
150 Esôfago						1			1			1	3
151 Estômago				1	1	1	1	2	1	1	1	3	12
153 Cólon					1	1	1		2	1		1	7
154 Reto, junção retossigmoidiana, c. anal e ânus, SOE				1				1	3	1	2	2	10
156 Vesícula biliar e canais biliares extra-hepáticos			2						1				3
158 Retroperitônio e peritônio												1	1
171 Conjuntivo subcutâneo e outros tecidos moles							1		1			1	3
173 Pele										1	2	4	7
174 Mama feminina		3	6	8	22	20	19	28	24	16	13	14	173
180 Colo do útero	1	7	12	18	12	11	11	12	12	7	7	3	113
182 Corpo de útero							2	1	2	5	3	5	18
183 Ovário, trompa uterina e ligamento largo				2		2		1	5	2	1		13
184 Outros órgãos genitais femininos			1				2			2		3	8
189 Rim e outros órgãos urinários					1								1
193 Tireóide						1							1
196 Linfonodos (gânglios linfáticos)				1						3			4
199 Localização primária desconhecida						1						1	2
Total	1	10	21	31	37	38	37	45	53	39	29	39	380

**Tabela 15** – Distribuição dos linfomas, segundo a morfologia, por sexo, no Hospital de Oncologia.

Morfologia (CID-0)	Masculino		Feminino		Total	
	93	94	93	94	93	94
Linfoma, SOE ou difuso (959 – 963)	62,5	60,0	25,0	40,0	7	5
Doença de Hodgkin (965 – 966)	12,5	100,0	37,5	0,0	4	4
Linfoma, nodular ou folicular (969)	0,0	0,0	12,5	100,0	1	3
Tumor de células plasmáticas (973)	25,0	0,0	25,0	0,0	4	0
Total	8	7	8	5	16	12



## INFORME CIENTÍFICO II

# Técnica alternativa para fechamento de placas de microtécnica em exames de histocompatibilidade HLA

Sérgio Ré de Paiva<sup>1</sup>, Tácia Maria Cordeiro de Paiva<sup>2</sup>, Luciane Faria de Souza Pontes<sup>3</sup>, Fábio Cupertino Morínigo<sup>4</sup>

### Resumo

O Sistema HLA é composto por glicoproteínas integrais de membrana: as moléculas HLA A, B, C, DR, DQ e DP. Entre as principais aplicações desse sistema encontram-se os estudos para os transplantes de medula óssea. Um importante avanço metodológico no estudo do sistema HLA surgiu com a descrição de um teste de microlinfocitotoxicidade: uma microtécnica empregada até os dias de hoje, na qual células portadoras dos HLA são utilizadas como alvo em reações de citotoxicidade desenvolvidas em microplacas específicas (*placas Terasaki*). A etapa final do método consiste na cobertura da placa com laminula de vidro e leitura ao microscópio óptico de luz invertida. O presente trabalho apresenta uma técnica alternativa de fechamento da placa Terasaki que permite a leitura em microscópio óptico comum. Resume-se na colocação de um preparado tipo "gel" (Gelatina de Kaiser modificada) sobre a placa Terasaki ao término da metodologia usual, permitindo a inversão da mesma para leitura em microscópio óptico comum. O procedimento técnico de sorologia HLA é desenvolvido normalmente, e após coloração com eosina e fixação com formol neutro, a gelatina é dispensada na placa vagarosamente, devendo cobri-la homogêaneamente. A preparação é deixada então à temperatura ambiente até que atinja o estado "gel". A leitura é feita em microscópio óptico comum, colocando-se a placa tampada com o fundo voltado para cima. Foram realizados 20 testes preliminares utilizando-se em paralelo a técnica convencional de fechamento e a técnica alternativa. A técnica mostrou-se econômica e de fácil execução, e a reprodutibilidade das leituras quando comparamos os dois métodos mostrou-se satisfatória. Nas placas em que se utilizou a Gelatina, novas leituras foram realizadas quinzenalmente durante 6 meses, e não se verificaram quaisquer alterações na morfologia celular nem no padrão de leitura.

**Unitermos:** sistema HLA; sorologia HLA; microlinfocitotoxicidade; tipagem HLA.

### Introdução

O Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC<sup>a</sup>) é representado, na espécie humana, pelo sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (Sistema HLA<sup>b</sup>). Tal sistema antigênico é composto por glicoproteínas integrais expressas nas membranas citoplasmáticas de determinadas populações celulares, dividindo-se basicamente em moléculas de *classe I* (HLA A, B e C) encontradas

em praticamente todas as células nucleadas do organismo<sup>(1)</sup>, e moléculas de *classe II* (HLA DR, DQ e DP), com uma distribuição mais restrita – basicamente células imunocompetentes<sup>(2)</sup>.

<sup>a</sup>A sigla MHC vem da expressão em inglês Major Histocompatibility Complex, consagrada pelo uso também em português.

<sup>b</sup>A sigla HLA vem da expressão em inglês Human Leukocyte Antigen, consagrada pelo uso também em português.

<sup>1</sup>Pesquisador Científico do Laboratório de Imunogenética do DITRAN/INCA.

<sup>2</sup>Bióloga da Fundação Ary Frauzino.

<sup>3</sup>Farmacêutica do Laboratório de Histocompatibilidade do Departamento de Histologia e Embriologia/Instituto de Biologia/UERJ.

<sup>4</sup>Médico, Chefe do DITRAN/INCA.

As principais aplicações desse sistema são: estudos antropológicos<sup>(3)</sup>, investigação de paternidade<sup>(4)</sup>, associações HLA x doenças<sup>(5)</sup> e estudos de compatibilidade para transplante. Nesse último grupo destacam-se, especialmente: a) os transplantes de medula óssea, onde é sabido que o grau de compatibilidade HLA entre o paciente e seu doador é fator decisivo na pega e sobrevida do enxerto e na ocorrência e severidade da reação do enxerto-contrá-hospedeiro<sup>(6)</sup>, e b) os transplantes renais, onde é mandatória a realização, pré-transplante, de uma *prova cruzada* (ou *crossmatch*) para detectar a existência, no soro do receptor, de anticorpos pré-formados deletérios, dirigidos contra as moléculas HLA do doador<sup>(7)</sup>.

A existência do Sistema HLA é aceita desde a década de 50<sup>(8,9)</sup>. Os estudos para sua descrição evoluíram muito desde então<sup>(10,11)</sup>, mas um importante avanço metodológico surgiu ainda muito cedo, com a descrição de um teste de *microlinfocitotoxicidade* por Terasaki & McClelland em 1964<sup>(12)</sup>. Essa técnica básica, mesmo sofrendo ligeiras modificações posteriormente por outros autores<sup>(13)</sup>, vem sendo empregada rotineiramente em laboratórios de histocompatibilidade e imunogenética humanas. Na maioria dos estudos envolvendo as aplicações acima descritas, a sorologia HLA através da técnica de Terasaki pode ser aplicada. Trata-se de uma microtécnica, na qual células mononucleares obtidas de sangue periférico, portadoras das moléculas HLA, são utilizadas como alvo em reações de citotoxicidade dependente de complemento. As reações são desenvolvidas em microplacas específicas (chamadas *placas Terasaki*) com auxílio de micro-seringas especialmente desenvolvidas para esse fim, sendo a etapa final do método a cobertura da placa com lamínula de vidro 50 x 75 mm para posterior leitura ao microscópio (Foto 1a). Devido às características da placa e ao tipo de preparação utilizada, a leitura se dá necessariamente através de microscópio óptico de luz invertida com contraste de fase (Foto 1b).

O objetivo do presente trabalho é apresentar uma técnica de fechamento da placa Terasaki que permita a leitura em microscópio óptico comum. A técnica ora apresentada consiste num preparado tipo "gel" que é colocado sobre a placa Terasaki ao término da metodologia usual, o qual permite a inversão da placa sem prejuízo do material.

### **Materiais e métodos**

Foram desenvolvidos vários experimentos até a obtenção de uma solução líquida, hidrossolúvel, solidificável em curto espaço de tempo e sem re-

versão ao estado líquido em temperatura ambiente, com índice de refração compatível com a microscopia óptica comum, e que não interferisse de nenhuma forma nas reações sorológicas obtidas e tampouco na morfologia celular.

### **Preparo da gelatina**

A fórmula inicialmente testada foi obtida numa revisão das técnicas de fechamento definitivo de preparações histológicas. A fórmula descrita por Kaiser<sup>(14)</sup> foi considerada, dentre todas as testadas, a que mais se aproximou dos objetivos desejados. Entretanto, a fim de melhor adequá-la à nova aplicação proposta, foram introduzidas algumas modificações, resultando na fórmula da *gelatina de Kaiser modificada* descrita a seguir:

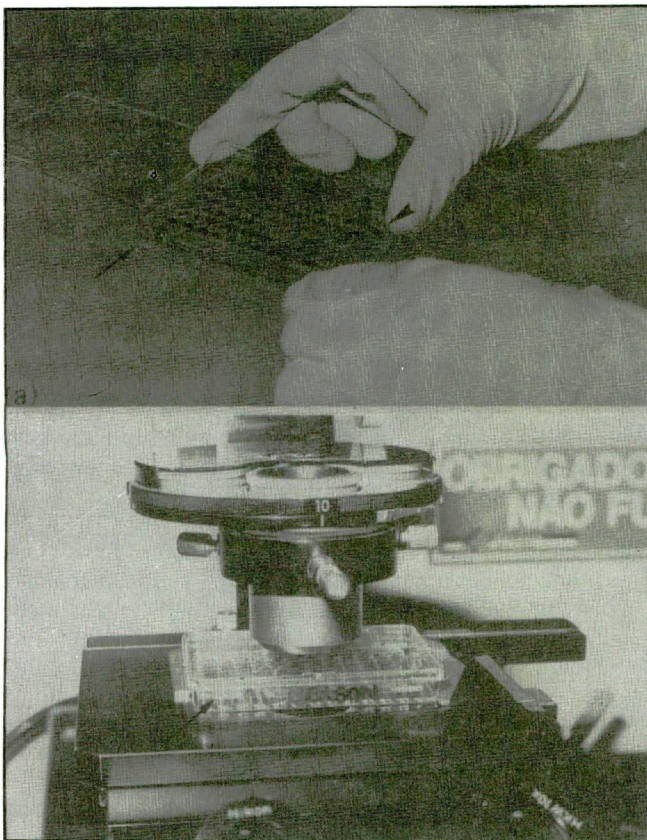
Gelatina comum em folha	0,8 g
Água destilada	12,0 ml
Glicerina	14,0 ml
Timol	0,8 g

O preparo consiste na dissolução prévia das folhas de gelatina em água destilada em banho-maria a 56°C por cerca de 10 minutos, com gentil homogeneização para evitar a formação de bolhas de ar. A glicerina e o timol são adicionados à preparação ainda no banho-maria, sob contínua homogeneização. A *gelatina de Kaiser modificada* pode ser conservada em frasco fechado em estufa a 37°C até o momento do uso.

### **Aplicação da gelatina de Kaiser modificada nas placas Terasaki**

O procedimento técnico de sorologia HLA é desenvolvido normalmente segundo descrito previamente<sup>(15)</sup>. Após coloração com eosina e fixação com formol neutro, a placa é deixada em repouso por cerca de 10-20 minutos para a completa sedimentação das células no fundo dos orifícios. A seguir, é levada ao congelador da geladeira por 5 minutos, tempo suficiente para a solidificação do óleo mineral contido na placa.

Ao ser retirada do congelador, a placa deve receber imediatamente a gelatina, que é retirada da estufa no exato momento do uso. A gelatina é dispensada na placa vagarosamente, pela borda da mesma, com auxílio de uma pipeta de 10 ml, devendo cobrir homogeneamente toda a placa (Foto 2a). A seguir, a preparação é deixada à tempe-



**Foto 1** – Metodologia clássica de fechamento e leitura das placas Terasaki. (a) Microplaca Terasaki (seta) recebendo a laminula de vidro para fechamento (cabeça de seta). (b) Posicionamento da microplaca Terasaki (seta) para leitura em microscópio de luz invertida.

ratura ambiente por cerca de 10 minutos, até que a preparação atinja o estado “gel”.

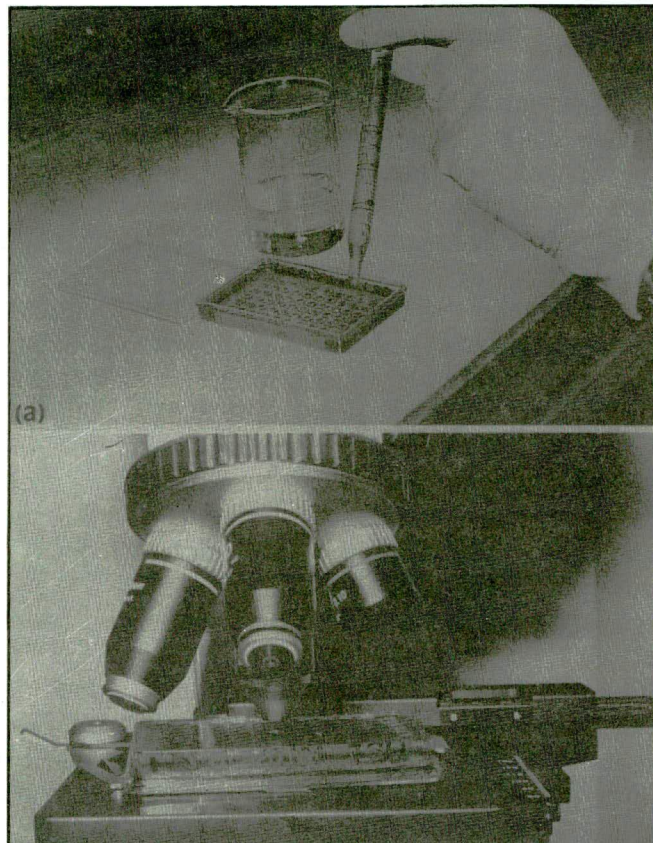
A leitura pode então ser feita normalmente em microscópio óptico comum, colocando-se a placa tampada na posição invertida, ou seja, com o fundo da mesma voltado para cima (Foto 2b).

### Testes em placas de tipagem e de *crossmatches*

Foram realizados 10 testes de tipagem HLA e 10 testes de *crossmatches*, utilizando-se em paralelo a técnica convencional de fechamento da placa e a técnica ora proposta. Nas placas em que se utilizou a *gelatina de Kaiser modificada*, novas leituras foram realizadas quinzenalmente durante 6 meses, para verificar possíveis alterações na morfologia celular e/ou no padrão de leitura.

### Resultados

A leitura das reações sorológicas nas placas Terasaki obedece a um padrão recomendado in-



**Foto 2** – Metodologia alternativa proposta para fechamento e leitura das microplacas Terasaki. (a) Colocação da gelatina sobre a microplaca Terasaki. (b) Posicionamento da microplaca para leitura em microscópio óptico comum. Notar a placa tampada (cabeça de seta), colocada com o fundo voltado para cima (seta).

ternacionalmente<sup>(15)</sup>. Esse padrão estabelece uma gradação para as reações, a saber: 1+ (reação negativa), 2+ (reação negativa duvidosa), 4+ (reação fracamente positiva), 6+ (reação positiva) e 8+ (reação fortemente positiva).

As leituras foram comparadas nos vinte testes com células mononucleares totais de sangue periférico utilizando-se simultaneamente as duas técnicas de fechamento. Não houve diferença significativa nas leituras realizadas por dois observadores independentes, e também não houve alteração na morfologia das células quando comparados os dois métodos. Todos os resultados foram mantidos inalterados até 6 meses após realização dos testes.

### Discussão

Nos testes preliminares realizados até o momento, a reprodutibilidade das leituras, quando comparamos o método tradicional (laminula de vidro e leitura em microscópio invertido) com o mé-

todo alternativo proposto (gelatina de Kaiser modificada e leitura em microscópio óptico comum), mostrou-se satisfatória.

A técnica alternativa apresentada resume-se na substituição do emprego de lamínula de vidro 50 x 75 mm sobre as placas Terasaki por um preparado que em temperatura ambiente atinge o estado gel e permite a leitura com a placa em posição invertida em microscópio óptico comum.

A técnica mostrou-se econômica, de fácil execução e, nos testes preliminares desenvolvidos até o momento, com reprodutibilidade satisfatória em relação à metodologia existente. Novos experimentos porém são necessários, para confirmar os resultados obtidos até o momento, e para testar esse preparado nos métodos que empregam subpopulações isoladas de sangue periférico (linfócitos T, linfócitos B e monócitos).

As principais vantagens do método são, além do baixo custo do produto em si e da não necessidade do microscópio invertido, a possibilidade de arquivamento da placa por pelo menos 4 meses (tempo testado até o momento) e a facilidade de transporte em longas distâncias, já que pelo método tradicional o conteúdo da placa, mesmo protegido por lamínula de vidro, tende a extravasar.

### Summary

*The HLA system consists in a group of cell membrane proteins: the HLA-A, B, C, DR, DQ and DP molecules. Among the main uses of this system we can find the family and random studies for bone marrow transplantation, as well as the cross-matches before kidney transplantations. An important methodological advance in the study of the HLA system arised very soon, with the development of a microlymphocytotoxicity technique, used until nowadays, in which the mononuclear blood cells bearing the HLA molecules are used as target for cytotoxicity reactions developed in specialized microtrays. The final step of the serological method consists to cover the tray with a glass cover slip and to read the reactions at an inverted light microscope. We present an alternative technique to close the tray, which permits the utilization of a common light microscope. In this proposed method, a gel (Kaiser's modified gelatin) is placed gently over the tray at the end of the usual technique, following eosin staining and formaline fixation. After that, the tray is placed, in inverted position, at a common light microscope and read in the same way as the usual method. Twenty preliminary tests were performed until now, with a very good reproductibility in terms of reaction patterns; no mor-*

*phological alterations were seen in these tests, when compared with the conventional technique. The use of this gelatin proved to be economical, easy to perform and very reproducible. The trays covered with the gelatin were read again each two weeks for six months, and we did not find any difference in the reaction patterns as well as in the cell morphology.*

**Key words:** system; HLA serology; microlymphocytotoxicity; HLA typing.

### Referências bibliográficas

1. DAAR, A.S.; FUGGLE, S.U.; FABRE, J.W.; TING, A.; MORRIS, P.J. – The detailed distribution of HLA-A, B, C antigens in normal human organs. *Transplantation*, 38:287-292, 1984.
2. DAAR, A.S.; FUGGLE, S.U.; FABRE, J.W.; TING, A.; MORRIS, P.J. – The detailed distribution of MHC class II antigens in normal human organs. *Transplantation*, 38:293-298, 1984.
3. MARKOW, T.; HEDRICK, P.W.; ZUERLEIN, K. et al. – HLA polymorphism in the Havasupai: Evidence for balance selection. *Am J Hum Genet*, 53:943-952, 1993.
4. SALARU, N.N. – Evaluation of HLA in detection of non-parentage among known false trios. *J Forensic Sci*, 38(6):1478-81, 1993.
5. NEPOM, G.T. – HLA and type I diabetes. *Immunol Today*, 11:314, 1990.
6. ANASETTI, C.; BEATTY, P.G.; STORB, R. et al. – Effects of HLA incompatibility on GVHD, relapse and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol*, 29:110, 1990.
7. OLDFATHER, J.W.; ANDERSON, C.B.; PHELAN, D.C.; CROSS, D.; LUGER, A.; RODEY, G.E. – Prediction of crossmatch outcome in highly sensitized patients based on the identification of serum HLA antibodies. *Transplantation*, 42:267-270, 1986.
8. BRITTINGHAM, T.E.; CHAPLIN, H. JR. – Febrile transfusions caused by sensitivity to donor leukocytes and platelets. *Jama*, 165:819, 1957.
9. DAUSSET, J. – Iso-leuco anticorps. *Acta Haematol*, 20:156, 1958.
10. VAN ROOD, J.J.; VAN LEEUWEN, A. – Leukocyte grouping. A method and its application. *J Clin Invest*, 42:1382, 1963.
11. THORSBY, E.; SANDBERG, L.; LINDHOLM, A.; KISSMEYER-NEILSEN, F. – The HL-A system: evidence of a third sublocus. *Scand J Haematol*, 7:195, 1970.
12. TERASAKI, P.I.; MCCLELLAND, J.D. – Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*, 204:998, 1964.
13. AMOS, D.B.; BASHIR, H.; BOYLE, W.; MACQUEEN, M.; TILIKAINEN, A. – A simple microcytotoxicity test. *Transplantation*, 7:220-222, 1969.
14. BEÇAK, W.; PAULETE-VANRELL, J. – Técnicas de citologia e histologia. 1ª ed. Rio de Janeiro. Nobel S/A, pp. 140, 1970.
15. HOPKINS, K.A. – The basic lymphocyte microcytotoxicity tests. In: Phelan DL, Mickelson EM, Noreen HS, Shroyer TW, Cluff DM, Nekaein A, eds. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics Laboratory Manual. 3<sup>rd</sup> edition. Dallas Texas, IB1.1 – IB1.13, 1994.

# COMUNICADO

## Parecer relator nº 40/95

Ref: Pedido de vistas parecer CTA nº 03/95

Assunto: Prevenção de câncer cervico-uterino e a atuação do enfermeiro na coleta do material para exame citológico.

*Senhor Presidente,*

Em 26/06/95 solicitei vistas do parecer apresentado pela Conselheira Ruth de Camargo Leifert, na 238ª reunião ordinária do plenário, exarado pela Câmara Técnica de Assistência de Enfermagem do COFEN, que era favorável a coleta de material cervico-uterino pelos Auxiliares e Técnicos de Enfermagem.

Concordamos com o parecer quando afirma que é grande a incidência do câncer cervico-uterino na população feminina e que o mesmo representa mais de 20% dos diagnósticos de câncer no Brasil, e concordamos também com a afirmação de inadequada utilização de recursos e despreparo e desqualificação do pessoal que participa das atividades de enfermagem.

Independente de qual seja o motivo, o profissional só deve executar determinada atividade quando devidamente habilitado.

No caso de profissional Enfermeiro a lei 7498/86 e o decreto 94406/87, mais o currículo do curso de graduação em Enfermagem, de acordo com a Portaria 17721/MEC de 15/12/94, dão a ele a habilitação necessária.

O conteúdo necessário para o desempenho de tal atividade está garantido no parágrafo 3º do art. 3º da Portaria 1721/MEC (em anexo), e contemplado na ementa da disciplina "Assistência de Enfermagem Ginecológica", onde são estudados os determinantes de morbi-mortalidade na Clínica Ginecológica e a fisiologia do aparelho reprodutor feminino. Através do exame ginecológico o aluno realiza exame das mamas, inspeção da genitália (características, exame especular, coleta de material colpocitológico e toque bimanual, etc).

Portanto o enfermeiro está apto e legalmente habilitado para a coleta do material citológico, conforme consulta feita pelo COREN-BA.

Em relação aos outros profissionais de enfermagem, Técnico e Auxiliar de Enfermagem, sugiro que seja feita uma avaliação dos seus currículos para posterior posicionamento desta plenária, e lembrando sempre do cumprimento da lei do exercício profissional, principalmente do seu artigo 15.

Este é o parecer,  
S.M.J.

Telma Ramalho Mendes  
Conselheira Federal

### Parecer aprovado em Plenário em sua 329ª Reunião Ordinária

#### Incluído em Ata COFEN

Parecer-CTA nº 003/95  
PAD – 43/95  
Of. COREN-BA – 294/94

Assunto: Prevenção de câncer cervico-uterino e a atuação do enfermeiro na coleta do material para exame citológico.

*Senhor Presidente*

*Considerando* o Parecer emitido pela Comissão de Enfermeiros Especialistas do INCA/PRO/ONCO-MS;

*Considerando* o que determina a Lei 7.498/86, em seus art. 11, inciso I, alínea "i", inciso II, alínea "a" e "b"; art. 12, alínea "d", e art. 13 alínea "d";

*Considerando* ainda o Decreto Lei nº 94.406/87 que regulamenta a Lei nº 7.498/86, em seus art. 8º, inciso I, alínea "e", inciso II, alíneas "a", "b", "i" e "m";

*Considerando* o art. 10, inciso I, alínea "f", inciso II, art. 11, inciso III, alínea "h", inciso V e inciso VI;

*Considerando* o art. 13 do Decreto supracitado, determinando que as atividades relacionadas nos arts. 10 e 11 somente poderão ser exercidas sob supervisão, orientação e direção de enfermeiros;

*Considerando* ainda a Resolução COFEN nº 159, que dispõe sobre a consulta de enfermagem.

Acompanhamos o parecer elaborado pela equipe de Enfermeiros Especialistas do INCA/PRO/ONCO-MS, desde que estes Técnicos e Auxiliares de Enfermagem sejam devidamente orientados e treinados, devendo submeter-se a reciclagem periódica, e observando sempre que os mesmos devem estar sob supervisão direta do Enfermeiro.

Este é o nosso Parecer s.m.j.  
Rio de Janeiro, 09 de maio de 1995  
Virgínio Farias

Coord. Câm. Téc. Assist. de Enf.

Solicitada "vista" do Parecer CTA nº 03/95, e respectivo processo, pela Conselheira Telma Ramalho Mendes, por ocasião da 238ª Reunião Ordinária do Plenário, realizada nos dias 18, 19 e 20.06.95.

COFEN, 20/06/95  
Sônia Maria Ferreira Vieira

Chefe da USE

Apresentado pela Conselheira Telma Ramalho Mendes, o Parecer nº 040/95, aprovado pelo Plenário do COFEN em sua 239ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 17 e 18.07.95.

COFEN, 18/07/95  
Sônia Maria Ferreira Vieira

Chefe da USE

# 2º CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO DO CÂNCER

São Luís-Maranhão - De 18 a 21 de setembro de 1996



Realização:

**FUNDAÇÃO  
ANTONIO JORGE DINO**

**ABIFCC**

**COMITÊ BRASILEIRO  
DE PREVENÇÃO DO CÂNCER**

## **2ª JORNADA DE PREVENÇÃO DO CÂNCER PARA A COMUNIDADE**

Informações:

FUNDAÇÃO ANTONIO JORGE DINO • Fone: (098) 231-2373 • Fax: (098) 231-1776  
WTE - GERENCIAMENTO DE EVENTOS • Fone: (011) 253-7947 • Fax: (011) 284-6629



# Atualização Científica

Responsável

Luiz Eduardo Atalecio

Esta seção tem por objetivo divulgar os resumos dos mais recentes artigos publicados na literatura mundial a respeito da epidemiologia, prevenção, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prognóstico do câncer. Caso o colega deseje receber separatas dos artigos referidos (máximo cinco), assinale suas opções com um X e envie para:

Pro-ONCO/INCa/MS  
Atualização Científica  
Av. Venezuela, 134, bloco A, 9º andar  
20081-310 Rio de Janeiro RJ  
Fone: (021) 263-8565/263-6568/253-1956  
Fax: (021) 263-8297

## Endereço para a remessa do material:

Nome completo:

Endereço:

Número:

Ap, sala, grupo, etc:

CEP:

Cidade:

Estado:

Desejo receber separata dos artigos assinalados:

Trabalhos nº:

09/01

09/02

09/03

09/04

09/05

09/06

09/07

09/08

09/09

09/10

09/11

09/12

09/13

09/14

09/15

09/16

09/17

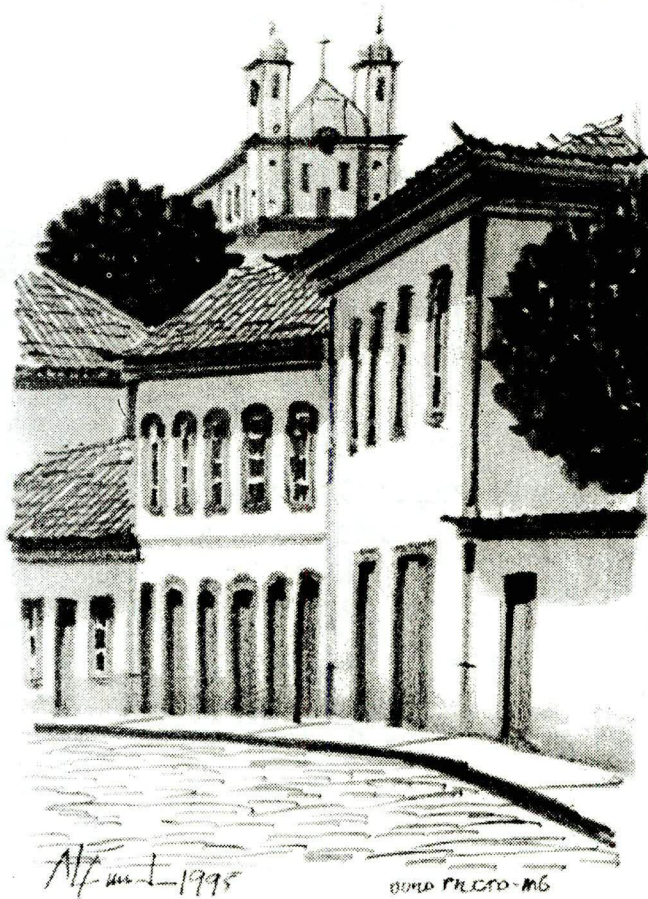
09/18

09/19

09/20

09/21

09/22



O Instituto Nacional de Câncer, por ocasião do **Internacional Association of Cancer Registries 1995 Annual Meeting** que se realizou no Rio de Janeiro, lançou várias publicações. Destacamos entre elas *Câncer no Brasil vol. II*, que inclui os mais recentes dados de incidência e mortalidade por câncer. Trata-se de uma publicação bilíngue (port./ingl.) e que se encontra também à disposição em disquete.

Endereço para informações:  
**Instituto Nacional de Câncer**

Coordenação de Programa de Controle de Câncer  
Av. Venezuela nº 134 Bl. a - 9º andar  
CEP 20081-310 Centro - Rio de Janeiro - RJ  
Tel.: 55(021)263-8565/263-6568 Fax. 55(021)263-8297



09/01 – Annals of Oncology, 5: 803-808, 1994

### **Second malignancies following CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer**

P. Valagussa, A. Moliterni, M. Terenziani, M. Zambetti and G. Bonadonna

*Division of Medical Oncology, Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy*

**Background.** Only a few studies have evaluated the long-term effects of adjuvant chemotherapy for breast cancer. Furthermore, neither the relation between the risk of second malignancies and type of adjuvant regimen utilized nor the interaction between chemotherapy and breast irradiation or age of the patients have been described in detail.

**Methods.** A total of 2,465 patients entered into prospective studies of CMF-based adjuvant chemotherapy carried out at the Milan Cancer Institute between June 1973 and July 1990 were evaluated. The median follow-up was 12.0 years and detailed information about therapy was available for all patients.

**Results.** At 15 years, the cumulative actuarial risk of second malignancies (excluding contralateral breast cancer and basal skin cancer) was  $6.7\% \pm 0.8\%$  for the total series. The figures were  $8.4\% \pm 2.9\%$  after local-regional treatment alone,  $6.4\% \pm 0.9\%$  following CMF, and  $5.1\% \pm 1.0\%$  following CMF plus Adriamycin (doxorubicin; Farmitalia-Carlo Erba, Milan, Italy). Compared to the general female population, the relative risk following CMF-based adjuvant chemotherapy was 1.29. Three patients, all of whom had received CMF-based chemotherapy, developed acute non-lymphocytic leukemia (cumulative risk  $0.23\% \pm 0.15\%$ ; relative risk 2.3). No differences were evident when breast irradiation was considered, but the cumulative risk of second tumors was slightly higher in women aged  $\geq 50$  years at surgery ( $7.7\% \pm 1.3\%$ ) than in younger patients ( $6.0\% \pm 1.0\%$ ).

**Conclusions.** At present, there is no evidence of a significantly increased risk of second malignancies following adjuvant CMF-based chemotherapy such as the one given in this case series. A low risk of acute leukemia was associated with the cumulative total dose of cyclophosphamide administered, and breast irradiation did not enhance this risk.

**Implications.** Our findings suggest that there is no reason to omit alkylating agents from short-term effective adjuvant chemotherapy.

09/02 – Cancer Research, 52:2127-2137, April 15, 1992

### **Evolving Concepts in the Systemic Adjuvant Treatment of Breast Cancer**

Gianni Bonadonna

*Division of Medical Oncology, Istituto Nazionale Tumori, Via Venezian, 1, Milan, Italy*

At the turn of this century, breast cancer ranks as the single most common female malignancy in many geographical areas of the world. Its growing incidence frightens women, puzzles scientists, challenges doctors, and keeps the media busy. Technological advances, namely early detection by mammography, a variety of breast-conserving procedures, and systemic adjuvant treatments, created survival probabilities and therapeutic implications. However, for resectable breast cancer the controversies among academic physician scientists, as publicly displayed in countless meetings, professional journals, and nonmedical articles, have generated little concrete guidance that has somewhat blurred the true clinical progress achieved in about two decades of trials and errors. Doctors and patients have become obsessed with treatment options; often they appear unable to decide.

This paper will review the evolution of scientific concepts underlying major clinical trials undertaken since the early 1970s with systemic adjuvant and neoadjuvant treatments for resectable breast cancer. To protect the readers from the deluge of reports that have appeared in the medical literature on the subject in question, this review will purposely avoid dissecting individual studies. Rather, on the basis of important treatment findings, it will attempt to provide a guide as how the strategic approach has been progressively changing in the effort to improve the control of high risk breast cancer.

09/03 – N Engl J Med, 330:805-10, 1994

### Adjuvant systemic therapy and survival after breast cancer

Ivo A. Olivotto, M.D., Chris D. Bajdik, M. Math., Ian H. Plenderleith, M.D., Christopher M. Coppin, B.M., D. Phil., Karen A. Gelmon, M.D., Stewart M. Jackson, M.D., Joseph Ragaz, M.D., Kenneth S. Wilson, M.D., and Ann Worth, M.D.

*Background and Methods.* We examined the effect of adjuvant systemic therapy on survival after breast cancer among the residents of the Canadian province of British Columbia. Data on survival were collected for all women in whom breast cancer was diagnosed in British Columbia during each of three calendar years chosen to represent different province-wide treatment recommendations: 1974, when no adjuvant chemotherapy was recommended only for premenopausal women with node-positive disease; and 1984, when adjuvant chemotherapy was also recommended for premenopausal women with node-negative disease and lymphatic, vascular, or neural invasion and tamoxifen was recommended for postmenopausal women with involved lymph nodes or lymphatic, vascular, or neural invasion unless their tumors were negative for estrogen receptors.

*Results.* For women less than 50 years of age, disease-specific survival at seven years (i.e., with censoring of data on women who died from causes other than breast cancer) improved from 65.2 to 76.3 percent between 1974 and 1984 ( $P = 0.008$ ), and overall survival improved from 64.8 to 74.6 percent ( $P = 0.02$ ). For women from 50 through 89 years of age, disease-specific survival at seven years improved from 62.5 to 70.4 percent between 1980 and 1984 ( $P = 0.001$ ), and overall survival improved from 53.9 to 58.3 percent ( $P = 0.05$ ). The timing of the improvements in survival correlated with the introduction of adjuvant systemic therapy in each group.

*Conclusions.* Survival among women with breast cancer improved significantly in a geographically defined population during the period when adjuvant systemic therapy became widely used.

09/04 – Eur J Gynaec Oncol, XV n° 5, 1994

### Risk factors for breast cancer. Case-control study results

A. Azzena, T. Zen, A. Ferrara, V. Brunetti, C. Vasile, M. Marchetti

The great importance of knowing the risk factors for breast pathology in order to reveal the risk categories is well known. In many geographical areas breast cancer is the most common female neoplasm. Recent Italian statistics point out that every year 83 women out of 100,000 develop breast cancer and that its incidence is increasing. Every year in Italy 10,000 women die of breast cancer. In our retrospective study 146 women suffering from breast cancer, treated in our Institute from 1970 to 1993, were enrolled. We excluded 4 patients, surgically treated in another Institute and 35 who presented a second or a third gynaecological cancer. We considered age, menarche, parity and menopausal age in all patients in order to evaluate the association of these risk factors with breast cancer development. The average age when neoplasm was first diagnosed was 53.07 years (between 30-84 years), with a 9.4% incidence in patients under 35 years old. In 41.1% of the cases, menarche was present under 12 years and in only 14.1% after 14 years, therefore confirming the reduction of mammary cancer risk in women with late menarche. Twenty one point five per cent of the patients were nulliparous. In our case series no protective factor seemed to be related with 1 or 2 pregnancies (43.9%). The menopausal average age was 50.2. with an average fertile life period of 37.1 years. Our study also considered the location of the primary neoplasia (60.7% in the upper-outer quadrant), the tumor size (3.08 cm average diameter) and the histological type (81.3% ductal form). The results reveal a progressive increased of breast cancer incidence with age, number of ovulatory cycles (therefore with precocious menarche, when first ovulatory regular cycles become established), late menopausal age and 40 years longer fertile life period (which determines a two fold increase of the risk, compared to an under 30 years fertile life period).

09/05 – BMJ vol 309:937-939, 1994
<b>Smoking and death: the past 40 years and the next 40</b>
Richard Peto
<p>Smoking already kills about two million people a year in developed countries, half in middle age (35-69) and half in old age. This number is still increasing as the death rate among women increases and populations grow larger and older. Already smoking accounts for one sixth of the 11 million adult deaths each year in these populations. There are 1-2 billion people living in developed countries. If one sixth of their deaths continue to be caused by tobacco about 200 million of the adults and children now living in developed countries will eventually be killed by tobacco, and about 100 million of these will die while still in middle age.</p> <p>In developing countries there has recently been a large increase in the number of young men smoking. People in China, for example, now smoke about 30% of the world's cigarettes. This will have catastrophic effects next century as most other causes of death are likely to continue to decrease and the effects of tobacco to increase. If current smoking patterns persist – that is, if the smoking uptake rate among young adults continues to be substantial and the rate of stopping smoking at older ages continues to be low – by the time the children of today reach middle age smoking will be one of the largest causes of premature death in the world.</p>
09/06 – BMJ, 308:1682-1686, 1994
<b>Melanoma: prevention and early diagnosis</b>
Joan Austoker
<p>Over the past two decades there has been a rapid rise in the numbers of people developing and dying from malignant melanoma. Sunlight is the main aetiological factor linked with melanoma. Exposure to the sun is a risk factor that can be modified provided that people are aware of the dangers. Health promotion campaigns can play a part in producing such change. General practitioners and practice nurses have an important part to play in providing those most at risk with information and advice about sensible sun exposure and sun protection measures. Campaigns to reduce delay in diagnosis by a combination of professional and public education have been reported from several centres around the world. The effects of these campaigns in reducing the depth distribution of cutaneous malignant melanoma have sometimes been encouraging, but in other instances have shown little effect. Until there is clear evidence that early detection reduces mortality from melanoma, the opportunistic promotion of early detection may not be cost effective and will fail to reach all sections of the community at risk. At the present time, therefore, the emphasis should be on the primary prevention of skin cancer.</p>
09/07 – Breast Cancer Research and Treatment, 32:261-267, 1994
<b>Breast conservation therapy: local tumor control in patients with pathologically clear margins who receive 500 cgy breast irradiation without local boost</b>
Richard DD. Pezner <sup>1</sup> , Lawrence D. Wagman <sup>2</sup> , Jonathan Ben-Ezra <sup>3</sup> and Tamara Odom-Maryon <sup>4</sup>
<i><sup>1</sup>Division of Radiation Oncology, <sup>2</sup>Department of General and Oncologic Surgery, <sup>3</sup>Division of Anatomic Pathology, and <sup>4</sup>Department of Biostatistics, City of Hope National Medical Center, Duarte, CA, USA</i>
<p>A retrospective study was performed to determine the value of pathological evaluation of inked primary tumor specimen margins in the local control of patients with stage I and II breast cancer. In 150 patients with 153 invasive breast cancers, treatment involved surgical resection of the primary tumor, pathological determination of tumor-free inked specimen margins, and 5000 cGy whole breast radiation therapy (RT) without tumor bed RT local boost. This approach yielded an actuarial five-year local control rate of 95%. The local control rate was 96% for T-1 cases and 93% for T-2 cases. The local control rate was 96% for patients with clear margins achieved at initial resection and 94% for patients with clear margins achieved at re-excision. Among patients with clear margins at re-excision, the local control rate was 97% for those with no residual cancer and 88% for those with residual cancer. Patients with surgical margins clear by 3 mm or less had a local control rate of 92% at five years. Local control rates appear to be comparable to other breast conservation approaches which routinely employ local RT boosts. In omitting the local RT boost in patients with clear margins, the overall RT course will be briefer and the cosmetic changes associated with high-dose, large volume local RT boosts can be avoided.</p> <p><b>Key words:</b> breast carcinoma; radiation therapy; pathology margins; cosmesis</p>

09/08 – Br J Cancer, 70:1165-1170, 1994
<b>Changes in use of breast-conserving therapy in years 1978 – 2000</b>
H.J. de Koning <sup>1</sup> , J.A. van Dongen <sup>2</sup> and P.J. van der Maas <sup>1</sup> <i><sup>1</sup>Department of Public Health, Erasmus Universiteit, PO Box 1738, 3000 D R Rotterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Antoni van Leeuwenhoekhuis, Netherlands Cancer Institute, Department of Surgery, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands</i>
The treatment of breast cancer patients has changed rapidly in the past decade, but empirical data at local and national level are scarce. Predicting the consequences of screening for primary treatment is consequently difficult. The aim of this analysis of records on admissions to hospital of women with breast cancer and/or for breast surgery (1975-90) together with a survey of all Dutch radiotherapy departments (1986-88) is to show the change in breast-conserving therapy and other primary treatment before the start of breast cancer screening in The Netherlands. There was a modest increase in breast-conserving therapy after 1981, coinciding with the first publication on its trial, followed by a sharp increase between 1985 and 1990, after the second publication. At the end of that 5 year period, 36% of all women with newly diagnosed invasive breast cancer underwent this type of surgery. Breast-conserving surgery is always followed by radiotherapy, but there has been a clear reduction in post-operative radiation after mastectomy. The percentage of breast-conserving therapy is at present higher in The Netherlands than in the USA. Implementing the Dutch screening programme will result in a maximum increase in breast-conserving therapy at national level of 34%, which stabilises at + 21%, or a 50% maximum increase at local level. The number of women treated by mastectomy will ultimately decrease by 9%. Given the rapidity of change towards the use of breast-conserving surgery, which is enhanced by screening, recent information will be needed in predicting capacity and assessing whether screen-detected women are treated adequately.
09/09 – BMJ, 309:1292-1295, 1994
<b>Breast cancer: treatment of elderly patients and uncommon conditions</b>
J.M. Dixon, J.R.C. Sainsbury, A. Rodger
About 40% of all breast cancers occur in women aged over 70. The cancers that develop in older women are as aggressive as those seen in younger patients. Treatment with tamoxifen alone controls local disease in less than 30% of elderly patients at five years after diagnosis, which is not satisfactory since the average life expectancy of a 70 year old woman is 14 years. Even when this treatment is restricted to patients with tumours that are oestrogen receptor positive, only half gain long term control of local disease.
09/10 – Advances in Oncology, vol 10, n <sup>o</sup> 4, pp. 3-9, 1994
<b>A biologic framework for the risk factors for breast cancer</b>
Brian MacMahon, MD, PhD
Before reviewing what is known about risk factors for breast cancer, we should first define "risk factor", a sometimes loosely applied term. It is critical to recognize that, although some variables that are risk factors for a particular disease are causes or risk determinants of the disease, not all are.
09/11 – Seminars in Radiation Oncology, vol 4, n <sup>o</sup> 3, pp. 192-201, 1994
<b>Radiation therapy for esophageal cancer: improving the therapeutic ratio</b>
Laurie E. Gaspar
Recent studies in nonmetastatic cancer of the esophagus have shown improved local control and survival by the use of combined chemotherapy and radiation therapy compared with radiation only. This has been achieved by accepting an increased incidence of acute side effects, usually mucositis or myelosuppression, secondary to the concurrent therapy. Local tumor resistance or progression has been a major problem, occurring in approximately half of patients following chemoradiation. This article reviews alternative radiation therapy techniques that could allow dose intensification, thereby improving tumor control without causing unacceptable acute or chronic treatment complications, ie, improving the therapeutic ratio. Total dose escalation using brachytherapy, or conventional or altered fractionation are discussed. Improvements in radiation treatment planning, including patient positioning, modifications in normal tissues encompassed within the target volume, and three-dimensional treatment planning are potential methods of decreasing the normal tissue complications that should be explored.

09/12 – Seminars in Radiation Oncology, vol 3 n° 3, pp. 187-197, 1993
<b>Therapeutic options for clinically localized carcinoma of the prostate</b>
Benjamin W. Corn and Gerald E. Hanks
<p>Clinically localized carcinoma of the prostate is diagnosed annually in over 50,000 American men. The advent of screening programs using digital rectal examination, transrectal ultrasound, and assays for prostatic specific antigen will increase the magnitude of this public health problem. The range of treatment options for this disease includes observation, radical prostatectomy, external beam irradiation, and adjuvant hormonal manipulation. Close surveillance of incidentally diagnosed carcinoma of the prostate achieves cause-specific survivorship in excess of 95%. Organ-confined disease can be approached equally effectively by either radical prostatectomy or definitive external irradiation. Radioactive implantation of organ-confined disease has resulted in inferior local control when compared with locally irradiated patients. For tumors extending to the prostatic capsule, external irradiation must be the cornerstone of management. Neoadjuvant hormonal manipulation has failed to render locally advanced disease resectable; however, exciting data are emerging from centers administering hormones as an adjunct to external irradiation. The latter approach is the basis of an ongoing Radiation Therapy Oncology Group trial.</p>
09/13 – Seminars in Radiation Oncology vol 4, n° 3, pp. 146-156, 1994
<b>Surgery for carcinoma of the esophagus: The case for transhiatal esophagectomy</b>
Richard I. Whyte and Mark B. Orringer
<p>The long-term outlook for most patients with esophageal carcinoma remains poor, but surgery continues to provide excellent palliation and the best chance for cure. Careful preoperative staging and patient selection, combined with a well-performed operation, lead to low surgical morbidity and mortality with good functional results. The long-term survival of these patients continues to be determined by the advanced state of most of these tumors by the time they are recognized and treated. The advantages of preoperative chemotherapy and radiation remain unproved; however, several non-randomized trials suggest a survival advantage in patients who show a complete response do preoperative adjuvant therapy.</p>
09/14 – Am J Clin Oncol (CCT), 17(6):480-484, 1994
<b>Ifosfamide and etoposide in the treatment of advanced soft tissue sarcomas</b>
Scott C. Blair, M.D., Mark M. Zalupski, M.D. and Laurence H. Baker, D.O.
<p>Ifosfamide is an active chemotherapeutic agent in the treatment of soft tissue sarcoma. This Phase II study attempted to evaluate the efficacy of the addition of etoposide to ifosfamide administered to patients with recurrent or metastatic soft tissue sarcoma. Treatment consisted of etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, followed by ifosfamide 2.0 g/m<sup>2</sup>, daily, for 4 consecutive days. Mesna was administered for uroprotection. Cycles were repeated at 21-day intervals or upon recovery from toxicity. Two partial responses were observed in 19 evaluable patients (response rate 10.5%, 95% confidence interval, 7% to 14%). Response durations were brief at 2 and 6 months. In a subset of 10 patients with gastrointestinal leiomyosarcoma, no responses were observed. Toxicity was generally mild, consisting primarily of myelosuppression and controllable nausea and emesis. No episodes of hematuria were observed. Overall survival for all eligible patients was 10 months (range: 0.2 to 34.7<sup>+</sup> months). Etoposide, in this dose and schedule, failed to enhance the activity of ifosfamide in adult soft tissue sarcoma. Additionally, this experience and a review of the literature, suggest that ifosfamide has little activity against gastrointestinal leiomyosarcomas. Continued efforts are needed to identify novel agents with efficacy against these resistant tumors.</p> <p><i>Key words:</i> sarcoma; leiomyosarcoma; ifosfamide; etoposide</p>

09/15 – Br J Cancer, 70:781-785, 1994

**The treatment of multiple myeloma – an important MRC trial**

P.W.M. Johnson and P.J. Selby

*ICRF Cancer Medicine Research Unit, St James's University Hospital, Leeds, UK*

In spite of its reputation as a chemosensitive malignancy, multiple myeloma remains fatal for nearly all those who contract it. The mortality has changed little in the last 30 years (Feinleib & MacMahon, 1960), although the duration of the illness has been extended from a median of 7 months prior to the introduction of chemotherapy to around 2 years today (a figure which varies between 1 and 4 years depending upon the selection of patients) (Alexanian *et al.*, 1969; Durie & Salmon, 1975; Case *et al.*, 1977; Cooper *et al.*, 1986). There are, however, some signs that the situation may be changing. Recent developments in treatment intensification, maintenance therapy and newer biological approaches all suggest that in the foreseeable future prolonged remissions or even cures may be obtained, particularly in selected subgroups of patients. To define these, a large number of studies examining prognostic factors have been carried out, with  $\beta_2$ -microglobulin levels (Cassuto *et al.*, 1978; Bataille *et al.*, 1984; Cuzick *et al.*, 1985; Greipp *et al.*, 1988; Durie *et al.*, 1990), interleukin 6/C-reactive protein levels (Bataille *et al.*, 1989, Ludwig *et al.*, 1991a), plasma cell labeling index (Durie & Bataille, 1989; Greipp *et al.*, 1993), lactate dehydrogenase (Dimopoulos *et al.*, 1991) and thymidine kinase activity (Brown *et al.*, 1993) all being used to supplement clinical information on the severity of the disease.

09/16 – Am J Clin Oncol (CCT), 17(6):475-479, 1994

**Pediatric astrocytomas – The Louisville experience: 1978-1988**

David Butler, M.D., Baby Jose, M.D., Robert Summe, M.D., Kristie Paris, M.D., Salvatore Bertolone, M.D., C.C. Patel, M.D., William Spanos, M.D. and Robert Lindberg, M.D.

*Purpose.* The purpose of this study is to retrospectively analyze all pediatric patients with the diagnosis of astrocytoma treated either definitively or postoperatively in our department from 1978 through 1988. Grade, age, T-stage, tumor location, and extent of resection are individually analyzed as prognostic indicators of overall survival.

*Materials and methods.* Pediatric astrocytoma patients (grades I-IV) diagnosed by CT-guided biopsy or surgical resection were assessed. Patients were treated with external beam radiotherapy to involved fields using 4- or 6-MV photons. Daily doses ranged from 1.5 to 2.0 Gy; total doses from 41.4 to 66 Gy. Treatment was given to 17 patients (9 male, 8 female), aged 18 years and younger: 11 patients had low-grade (I & II) astrocytoma with incomplete margins; 3 patients had anaplastic astrocytoma; and 3 patients had glioblastoma multiforme.

*Results.* Overall survival at 140 months was 63%. Median follow-up of patients living NED was 69 months, with a range of 39-140 months. Nine of the eleven (82%) low-grade patients survived NED; 1 of 3 anaplastic patients is NED at 44 months follow-up; 1 died of intercurrent disease at 80 months; the third died of disease at 49 months. All three glioblastomas succumbed to local disease at 9, 15, and 27 months from diagnosis. Univariate analysis showed only grade to be prognostically significant ( $p < .03$ ) in determining overall survival.

*Conclusion.* Postoperative radiotherapy for unresected or partially resected low-grade astrocytomas produces excellent local control. Higher grade astrocytomas require further investigational studies to improve survival and local control. Grade is prognostically significant with respect to overall survival.

09/17 – Am J Clin Oncol (CCT), 17(6):461-466, 1994

**Management of the axilla in patients with breast cancers one centimeter or smaller**

Karen J. Halverson, M.D., Marie E. Taylor, M.D., Carlos A. Perez, M.D., Delia M. Garcia, M.D., Robert Myerson, M.D., Gordon Philpott, M.D., Jerome Levy, M.D., Joseph R. Simpson, M.D., George Tucker, M.D. and Carol Rush

Very small breast cancers are being diagnosed with increased frequency, and, until recently, little information regarding the incidence of axillary lymph node metastases in these most favorable tumors was available. Moreover, scarce data exist regarding axillary failure in this cohort as a function of initial treatment, be it surgery, radiation, or simply observation. In the present study, limited to women with invasive cancers measuring no more than 10 mm, the incidence of pathologically positive axillary nodes was 12.3%. The incidence of nodal metastases was influenced by tumor size (albeit not quite significantly,  $p = .08$ ); not one patient with a tumor  $\leq 5$  mm had axillary node metastases, compared to 14.7% in those with cancers 6 to 10 mm. The histologic grade and tumor location were also important in predicting nodal positivity. The incidence of positive nodes was 38% in those with poorly differentiated cancers, compared to 8% and 7% in women with well and moderately differentiated cancers, respectively,  $p = .03$ . Axillary nodal positivity was seen in 17% of outer quadrant vs 3% of central and inner quadrant primaries,  $p < .01$ . The axilla was managed with surgery alone (76%), radiation alone (6%), surgery and radiation (6%), or simply observation (10%). With a median follow-up of 55 months, not one patient has suffered a nodal recurrence, and in our experience, survival free of distant relapse was not adversely affected by the omission of axillary surgery.

*Key words:* lymphonode metastases; axillary dissection; regional nodal recurrence; minimal breast cancer

09/18 – CA Cancer Journal for Clinicians, vol 44, nº 4, pp. 248-155, July/August 1994

**Breast cancer detection guidelines for women aged 40 to 49 years: rationale for the American Cancer Society reaffirmation of recommendations**

Curtis Mettlin, PhD, Charles R. Smart, M.D.

*Introduction.* The past year has been a confusing one for women and physicians in the United States regarding recommendations for breast cancer screening. In November 1993, the Board of Directors of the American Cancer Society (ACS) approved a resolution reaffirming its guidelines for breast cancer detection including the guidelines related to screening in women aged 40 to 49 years. This action was prompted by notification by the National Cancer Institute (NCI) of plans to modify its recommendations on breast cancer screening, which formerly had been identical to those of the ACS. These guidelines are intended for average risk, asymptomatic women.

The NCI subsequently did alter its guidelines. The most significant change was to omit any recommendation for mammography and clinical breast examination for women aged 40 to 49 years, including instead statements that “experts do not agree on the role of routine screening mammography” for this age group and that “randomized controlled trials had not shown a statistically significant reduction in mortality in women under age 50”. The ACS has not disputed the facts included in the NCI statement, but its own examination of the evidence has led to different conclusions about the burden of breast cancer on American women aged 40 to 49 years and the need for women and physicians to be advised of the life-saving potential of periodic examination by mammography and clinical breast examination. Herein, we review the process and some of the evidence that the ACS has relied on in reaffirming its recommended guidelines for early breast cancer detection.

09/19 – Oncology, 17(3):141-147, 1994

**Cáncer de vejiga: estudio epidemiológico de casos y controles**

A. Calatayud Sarthou, C. Cortés Vizcaíno and S. Cortina Birlanga

We have studied the possible relationship between bladder cancer and several risk factors through a case control study. With that aim, we gathered data from 514 bladder cancer cases and 1,497 population controls, matched by age and sex.

We have calculated the respective relative risks, statistical significance and confidence intervals.

We have found a statistically significant association in the following risk factors: low professional level, tobacco consumption and Quetelet index. By the other hand we found no association with civil status, type of residence and consumption of coffee and alcohol.

09/20 – The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 16(4):296-300, 1994

**Refining therapeutic strategies for patients with resistant Wilms' tumor**

Neyssa M. Marina, M.D., Judith A. Wilimas, M.D., William H. Meyer, M.D., Deborah P. Jones, M.D., Edwin C. Douglass, M.D., and Charles B. Pratt, M.D.

*Purpose.* Despite the excellent prognosis for 90% of patients with Wilms' tumor, survival remains poor among those with recurrent or advanced disease or tumors of unfavorable histology. We sought to identify a chemotherapy regimen for this subset of patients that offers potential efficacy with minimal nephrotoxicity.

*Patients and methods.* Through a review of patients' medical records, we compared the efficacy and nephrotoxicity of ifosfamide, cisplatin, cisplatin/etoposide, and ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) regimens in 32 patients with recurrent (n = 23), refractory (n = 1), or metastatic (n = 8) Wilms' tumor, including six with tumors having unfavorable histologic features.

*Results.* Single-agent ifosfamide was minimally nephrotoxic and induced responses in three of 11 patients, but none have survived. Cisplatin with or without etoposide induced responses in six of 18 patients with recurrent Wilms' tumor (there is one long-term survivor). Seven of eight patients with newly diagnosed extensive metastatic disease responded to cisplatin/etoposide plus vincristine, dactinomycin, adriamycin, and radiotherapy. This regimen produced three long-term survivors, but was associated with significant nephrotoxicity. The ifosfamide, carboplatin, and etoposide regimen induced responses in four of five patients treated, and had minimal nephrotoxicity. Two remain free of disease progression 22 months after recurrence.

*Conclusions.* Although long-term survival remains to be determined, the ICE combination appears to be effective against recurrent Wilms' tumor without endangering the patients' single remaining kidney. Myelotoxicity can be ameliorated by administering growth factors. We suggest that ICE chemotherapy be considered for the primary treatment of high-risk patients with Wilms' tumor.

*Key words:* Wilms' tumor; chemotherapy; recurrence



09/21 – Breast Cancer Research and Treatment, 32:281-290, 1994

**The Nottingham Prognostic Index applied to 9,149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)**

Ingegerd Balslev<sup>1</sup>, Christen Kirk Axelsson<sup>2</sup>, Karin Zedeler<sup>3</sup>, Birgitte Bruun Rasmussen<sup>4</sup>, Bendix Carstensen<sup>5</sup> and Henning T. Mouridsen<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Tumour Endocrinology, Danish Cancer Society, Division for Cancer Biology, DK-2100 Copenhagen. <sup>2</sup>Department of Surgery K, Vejle Hospital, DK-7100 Vejle. <sup>3</sup>The DBCG Secretariat, Rigshospitalet, DK-2100 Copenhagen. <sup>4</sup>Department of Pathology, Roskilde County Hospital, DK-4000 Roskilde. <sup>5</sup>Section of Biostatistics and Dataprocessing, Danish Cancer Society, Division for Cancer Epidemiology, DK-2100 Copenhagen. <sup>6</sup>Department of Oncology 5074, Rigshospitalet, DK-2100 Copenhagen, Denmark

In primary, operable breast cancer, the Nottingham Prognostic Index (NPI) based on tumour size, lymphnode stage and histological grade can identify three prognostic groups (PGs) with 10-year survival rates of 83%, 52%, and 13%. With the aim of defining a subset of patients having so good prognosis that adjuvant therapy can be withheld, the NPI was applied to a Danish population-based study group comprising 9,149 patients. As opposed to the British study, we used conventional axillary lymph-node staging. Histological grading was in both studies done by means of a similar slight modification of the Bloom and Richardson procedure, but in the Danish study only ductal carcinomas were graded.

The 10-year crude survival was 68.1% for 4,791 patients with tumour size  $\leq 2$  cm and 70.0% for 2,900 patients with grade II tumours. For 4,761 node-negative patients, the 10-year survival was also 70.0%, the expected survival being 89.3%. The relative mortality (observed:expected) was even at 10 years 2.1 demonstrating that more than 10 years observation time is necessary to estimate cumulated mortality. By application of the NPI, the Danish good PG comprising 27.3% of the patients had a 10-year survival of 79.0%. Thus, the index defined a subset with better survival than could be defined individually by each of its three components, but it did not succeed in defining a subset with survival similar to the expected; additional prognostic factors are therefore needed.

The somewhat poorer survival of the Danish good PG may be ascribed to the British inclusion of non-ductal carcinomas, to interobserver variation present only in the Danish study, and to poorer expected survival of the Danish patients. The 10-year survival of the Danish moderate PG and poor PG was 56% and 25%, respectively. These improved survival rates are attributed to the administration of adjuvant therapies. There were virtually no node-positive patients in the good PG and no node-negative patients in the poor PG. Patients should therefore still be stratified initially by lymph-node status, but tumour size and histological grade are significant prognostic factors primarily within the node-negative group, and they should be included in future prognostication procedures.

*Key words:* breast cancer; histological grade; lymphnode staging; prognostic factors; multivariate prognostic; index; survival; tumor size

09/22 – Cancer Surveys, vol 21, pp. 49-65, 1994

**Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects**

Russell K. Portenoy

*Pain Service, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York 10021*

Although rapid advances in clinical and basic research have clarified many issues in opioid pharmacology, the link between empirical data and patient experience is difficult to discern in some areas. This is perhaps best exemplified by the phenomenon of tolerance. Understanding of the character and mechanisms of experimental tolerance has grown, but the clinical correlates and implications of these findings remain indistinct to the practitioners who administer long term opioid therapy. Equally important, basic researchers do not appreciate the commonplace clinical events that may be highly relevant to an understanding of drug mechanisms.

The application of new pharmacological information to patient care will be aided by the continuing effort to close the gap between those who treat patients and those who study opioid drugs. Given the immediate relevance to clinical practice, the issues related to tolerance are a useful starting point for these efforts.

## 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) datilografadas 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 30 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 suplementar – 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 nítidos e não apresentarem áreas cinzas (somente preto). 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 400X).

### Referências

Estas devem ser enumeradas, consecutivamente, na ordem em que são citadas (entre colchetes) 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 citados 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 Comittee 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.*

KROELL, M. – Câncer e gravidez. Sarcoma da parede abdominal com várias recidivas ligadas a gestações. *Rev Bras Cancerol*, 1: 311-41, 1947.

HERSH, E.M.; MAVLIGIL, 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

EISEN, H.N. – Immunology an introduction to molecular and cellular principles of the immune response 5<sup>th</sup> 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 Physiologic: mechanisms of disease. Philadelphia, WB Saunders, 457-472, 1974.



**ZAVEDOS<sup>®</sup> Oral**  
IDARUBICINA CÁPSULAS



## A primeira antraciclina ativa por via oral

### Características e Benefícios do Zavedos Oral no câncer avançado de mama

- O uso das antraciclinas como tratamento para o câncer de mama é bem documentado.
- Zavedos é a única antraciclina disponível em formulação Oral, o que significa que é de fácil administração e elimina o risco de extravasamento.
- Como agente único, Zavedos Oral tem demonstrado possuir um índice de resposta-paciente equivalente (20-30%) a outros regimes de agente único para tratamento do câncer avançado de mama.
- Modelos experimentais demonstraram que Zavedos Oral é menos cardiotoxíco do que outras antraciclinas.

### Características e Benefícios do Zavedos Oral na leucemia mielóide aguda

- Tanto o composto de origem, Idarubicina, quanto seu metabólito primário, idarubicinol, são agentes antineoplásicos extremamente ativos.
- Em combinação com a citarabina (ARA-C), 6-Thioguanine e Etoposide, o Zavedos Oral tem demonstrado possuir boa atividade antileucêmica.
- De fácil administração, elimina o risco de extravasamento.
- Possui um perfil de segurança bastante favorável em relação a toxicidade não hematológica, tal como alopecia.
- Modelos experimentais demonstraram que Zavedos Oral é menos cardiotoxíco do que outras antraciclinas.

#### Referências

1. Supino, R. et al. (1977). Relationship between effects on nucleic acid synthesis in cell cultures and cytotoxicity of 4-demethoxy derivatives of daunorubicin and adriamycin. *Cancer Res*, 37, 4523-4528; 2. Smith, D.B. et al. (1987a). Clinical pharmacology of oral and intravenous 4-demethoxydaunorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol*, 19(2), 138-142; 3. Capranico, G. et al. (1990). Sequence-selective topoisomerase II inhibition by anthracycline derivatives in SV40 DNA: relationship with DNA binding affinity and cytotoxicity. *Biochemistry*, 29, 562-569; 4. Broggin, M. et al. (1984). Activity and distribution of IV and oral 4-demethoxydaunorubicin in murine experimental tumours. *Cancer Treat Rep*, 68(5), 739-747; 5. Dodion, P. et al. (1987). Effect of daunorubicin, carminomycin, idarubicin and 4-demethoxydaunorubicin against normal myeloid stem cells and human malignant cells in vitro. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 23, 1909-14; 6. Pronzato, P. et al. (1991). Oral chemotherapy with idarubicin plus cyclophosphamide in advanced breast cancer patients. *Cancer Therapy*, 37(6), 449-454; 7. Bastholt, L. et al. (1987). Phase II study of oral idarubicin in the treatment of anthracycline-naive advanced breast cancer patients. *Cancer Treat Rep*, 71(5), 451-454; 8. Chevallier, B. et al. (1990). Phase II study of oral idarubicin and cyclophosphamide for metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 117, 61-64; 9. Lopez, M. et al. (1991). Combination chemotherapy with oral idarubicin and cyclophosphamide in elderly patients with advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 13(5), 436-439; 10. Kolaric, K. et al. (1991). Combination of idarubicin and cyclophosphamide administered orally in untreated postmenopausal breast cancer patients. *Oncology*, 48, 93-96; 11. Lowenthal R.M. et al. "Oral idarubicin as single agent treatment of acute non-lymphocytic leukemia in poor-risk patients" *Cancer Treat, Rep.*, 1987; 71(12); 1279-1281; 12. Harousseau J.L. et al. "Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients with oral idarubicin as a single agent", *Eur. J. Haemat.* 1989; 42; 182-185; 13. Ruutu T. et al. "Etoposide, 6-thioguanine and idarubicin, an oral combination regimen (ETI) for the induction treatment of acute leukemia". *Hemat. Oncol.*, 1991; 9; 87-92.

# CLASSE MÉDICA

O desenvolvimento tecnológico mundial tem determinado um dinâmico e intenso intercâmbio global de conhecimentos. Na medicina isso motivou maior complexidade e rigor científico nas pesquisas, principalmente na área de novos medicamentos.

Pesquisas de acordo com as normas de boas práticas clínicas necessitam de participação de um maior número de centros, envolvimento de investigadores experientes e rigoroso monitoramento, objetivando avaliar além da resposta clínica, influências na qualidade de vida e aspectos de farmacoeconomia. Essas normas determinam resultados mais rápidos e confiáveis, porém têm elevado de maneira significativa os custos finais das drogas. Estima-se atualmente que o custo de uma nova droga é de 200 milhões de dólares.

Procurando se adaptar a uma nova realidade, em 1994 a Farmitália Carlo Erba, Italiana, se associou a Kabi-Pharmacia, Sueca, transformando-se na Pharmacia 18ª Indústria Farmacêutica Mundial. Em 1995, completou-se o processo de fusão com a Upjohn, empresa americana, formando a Pharmacia-Upjohn, que veio a ser a 9ª Indústria Farmacêutica Mundial. Esse processo tem determinado uma melhor racionalização de recursos e maior orçamento para a divisão de pesquisa e desenvolvimento.

No Brasil essa fusão é vista com muito otimismo e estamos certos que Pharmacia-Upjohn continuará caracterizando-se por uma empresa que objetiva o desenvolvimento científico, a qualidade de serviços a seus clientes e melhoria da saúde de nossa população.

Pharmacia-Upjohn veio para contribuir com a comunidade científica brasileira e estamos certos que estabeleceremos uma profícua e duradoura cooperação.

**DIVISÃO MÉDICA**



**Pharmacia  
& Upjohn**