

Revista Brasileira de Cancerologia

ISSN 0034-7116

Vol. 38

Nº 1

Ex. 2

Jan./Mar.

1992



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



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

CITARABINA PRONTA PARA USO

Alexan[®]



* *Facilidade de manipulação pelo pessoal de enfermagem.*

* *Perfeitamente adequada para mono e poliquimioterapia.*

* *Pode ser administrado por via IV, IM, SC e intratecal.*

MAIS UM PRODUTO COM A TRADIÇÃO E QUALIDADE.

 FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT

Revista Brasileira de Cancerologia



Vol. 38

Nº 1

Ex. 2

Jan./Mar. 1992

Sumário

3 Editorial

- 5 Carcinoma de Células Renais. Estudo Retrospectivo Clínico-Patológico de 46 Casos. *Geraldo Magela de Almeida, Ana Lúcia Amaral Eisenberg e Pedro C. Rodrigues*
- 11 Efeito da Dietilnitrosamina, Associada ou não a Fenobarbital e Diazepam, sobre Fígado de Gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Romilda E. Kuhn, M. Angélica Guzmán-Silva e Jorge S. P. Guimarães*
- 23 Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central: Relato de Um Caso Tratado com Sucesso Empregando-se Quimioterapia em Doses Elevadas e Radioterapia Subseqüente. *André Márcio Murad, Nivaldo Hartung Toppa, Flávia Ferretti Santiago e Igor Levy Reis*
- 29 Prevenção de Câncer Cérvico-Uterino. Perfil das Mulheres com Câncer Invasor. *Robson Ferrigno e Sérgio Luís Campos de Oliveira Faria*
- 35 Câncer e Meio Ambiente. Tabaco - Agrotóxicos - Radiações - Dieta. Um Documento para a Conferência Mundial de Ecologia. *Emília Rebelo Lopes, Gulnar Azevedo e Silva Mendonça, Luisa Mercedes da C. e Silva Goldfarb, Stella Aguinaga, Vera Luiza da Costa e Silva, Inês E. Mattos, Maria Paula Curado, Luís Hiroshi Sakamoto, Luís Augusto Marcondes Fonseca, Daniel Tabak, Maria do Socorro Nunes de Siqueira, Vivian M. Rumjanek, José Rosemberg, Maria do Socorro A. de Moraes, Nildes F. Borges, Vasco M. Cardoso e Virgínia Elisabeta Etges*

65 Cartas ao Editor

67 Informes

Revista Brasileira de Cancerologia

EDITORES

Alfredo Guarischi
Evaldo de Abreu
Jorge Wanderley
Luís Eduardo Atalécio

CONSELHO EDITORIAL


Emílio Mitidieri (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)
Onofre de Castro (RJ)
Maria Izabel S. Pinel (RJ)
Sergio Faria (SP)
Paulo Novaes (SP)
Luis 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)
Silvia Brandalise (SP)
Sergio Petrilli (SP)
João Paulo Matushita (MG)
Waldir Pereira (RS)

SBOC: Sergio Lago (RS)
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)

JORNALISTA RESPONSÁVEL

Ana Maria Funke

PROJETO GRÁFICO E PRODUÇÃO

 CIDADE - Editora Científica Ltda.
Rua México, 90 - 2º andar - sala 201
20031 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: 240-4578, 240-4728, 262-4764
Telefax: 262-5462

IMPRESSÃO E ACABAMENTO

Editora Gráfica Serrana
Petrópolis - RJ

SECRETÁRIA

Marcia Fernandes de Souza

Ministério da Saúde
INCa • Pro-Onco

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 - Rio de Janeiro - RJ
Tels.: 253-1956 - 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 reproduzida, 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 sumários 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

E

D

I

T

O

R

I

A

L

A Revista Brasileira de Cancerologia apresenta neste número o trabalho "Câncer e Meio Ambiente", preparado por um conjunto de pesquisadores que reuniram no Pro-Onco o texto-resultante de seus trabalhos de investigação e de seus estudos.

O leitor encontrará aqui um manancial de referências para as questões que se levantarem acerca do assunto. São estudados o fumo e os agrotóxicos enquanto agentes químicos, os diversos tipos de radiações em sua atuação sobre o homem e seu organismo, bem como a dieta como importante elemento a considerar nas relações com o câncer, suas diversas formas de manifestação, os diversos sítios primários etc.

Inúmeras publicações desta ordem estão em andamento e têm já sido feitas no Pro-Onco; a Revista Brasileira de Cancerologia é um veículo *natural* para esses textos, e a presente publicação testemunha esta disposição. A finalidade maior será sempre a de estender ao médico brasileiro, desde o grande centro ao mais longínquo recanto, a informação necessária ao seu trabalho, na prática, na pesquisa e na curiosidade intelectual.

Os Editores

Instituto Nacional de Câncer

Coordenação de Programas de Controle de Câncer

Divisão de Informação em Câncer

Divisão de Divulgação Científica e Biblioteca

III SEMINÁRIO DE REGISTROS DE CÂNCER

Temas:

O INCa e os Registros de Câncer

Organização, Implantação e Funcionamento de um Registro de Câncer

Objetivos e Características de um Registro de Câncer

A Epidemiologia nos Registros de Câncer

Informatização de Registros - Qual a melhor opção?

Controle de Qualidade nos Registros de Câncer

Medical Care Evaluation Studies

Morbi-Mortalidade por Câncer - Estudo Comparativo em Porto Alegre

Implantação de um Registro: Dificuldades e Soluções Brasileiras

Análise da Informação Gerada pelos Registros

Capacitação de Pessoal na Área de Registro

Organização:

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

Informações - Tels.: (021) 253-1956 / 263-6568 / 263-8565

Dias 14 e 15 de maio de 1992 - 9:30 h

Local: Centro de Estudos Amadeu Fialho

Pça Cruz Vermelha, 23 - 4º andar

Rio de Janeiro - RJ

Carcinoma de células renais. Estudo retrospectivo clínico-patológico de 46 casos

GERALDO MAGELA DE ALMEIDA¹, ANA LÚCIA AMARAL EISENBERG², PEDRO C. RODRIGUES³

Trabalho apresentado durante o XVIII Congresso Brasileiro de Patologia, realizado no período de 22 a 27 de julho/90, no Rio de Janeiro - RJ.

Resumo

Analisaram-se 46 casos de carcinoma de células renais do INCa, no período de janeiro/76 a dezembro/85, sendo os aspectos clínicos e patológicos comparados com os da literatura.

Houve mais homens que mulheres, e a incidência foi maior na 6ª década (um caso ocorreu numa criança de 5 anos). Sinais mais comuns: hematuria, dor abdominal e perda de peso. A tríade hematuria, dor e massa palpável ocorreu em quatro casos (8,6%). As metástases acometeram mais freqüentemente pulmões, ossos e linfonodos.

Conclui-se que o estadiamento clínico é um fator prognóstico importante, havendo diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida na doença locorregional e na doença avançada.

Unitermos: adenocarcinoma renal; carcinoma de células claras do rim; carcinoma de células renais; hipernefroma

Introdução

O carcinoma de células renais (CCR) é uma neoplasia já conhecida desde o século passado através dos estudos de Cohnheim e Grawitz. Embora clássico, o termo hipernefroma não expressa a gênese do tumor, que ainda hoje continua controversa [1]. O mais aceito atualmente é que o CCR se origina dos túbulos proximais [2]. Como exhibe, na maioria das vezes, células de citoplasma claro rico em glicogênio e lipídios, recebe também o nome de carcinoma de células claras [2].

Em alguns casos exhibe comportamento bizarro a ponto de mimetizar outras doenças, sendo apelidado de *Tumor do Internista*, pois desafia a argúcia do clínico mais experiente [3].

A necessidade de traçar fatores prognósticos e minorar sua mortalidade tem provocado numerosas publicações a respeito dessa intrigante neoplasia [4, 5, 6, 7].

O objetivo deste trabalho é comparar nossa casuística à da literatura, dando ênfase aos fatores prognósticos.

Material e Método

Realizamos um levantamento retrospectivo de todos os casos de CCR operados ou encaminhados para complementação terapêutica no INCa, no período de janeiro de 1976 a dezembro de 1985.

Procuramos nos memorandos cirúrgicos o estágio clínico, características macroscópicas e o tratamento empregado, utilizando para o primeiro a modalidade proposta por Robson e cols. [8].

O tamanho da lesão foi subdividido em três grupos distintos: no primeiro o tamanho variou de 3,5 cm até 5,0 cm; o segundo abrangeu as tumorações maiores de 5,0 cm até 9,0 cm; no terceiro grupo colocamos as lesões maiores ou iguais a 10,0 cm.

¹Residente (R₃) do Serviço de Anatomia Patológica; ²Médica Especialista do Serviço de Anatomia Patológica; ³Pesquisador Científico do Serviço de Epidemiologia e Bioestatística. Endereço do autor para correspondência: Instituto Nacional de Câncer - INCa - Praça da Cruz Vermelha, 23 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20230

Revisamos todas as lâminas de biópsias e peças cirúrgicas coradas pela hematoxilina/eosina (média de três lâminas por caso).

Definimos os tipos histológicos como sólido, papilífero e sarcomatóide. O tipo sólido abrangeu os casos de arranjo tubular e alveolar, com células claras e/ou granulares e eosinofílicas. Os tipos sarcomatóide e papilífero foram definidos segundo Ro e cols. [9] e Mancilla-Jimenez e cols. [10], respectivamente.

A graduação das atipias nucleares foi estratificada de Grau I até Grau IV, de acordo com Furhman e cols. [4] (Quadro 1).

Quadro 1. Grau de atipia nuclear.

G _I	- Núcleo uniforme, redondo e pequeno, com nucléolo inconspícuo ou ausente.
G _{II}	- Núcleo um pouco maior com irregularidade de contorno e nucléolo visível ao grande aumento.
G _{III}	- Núcleo grande, bastante irregular, com nucléolo proeminente.
G _{IV}	- G _{III} + núcleos freqüentemente multilobulados, bizarros, exibindo cromatina grosseira.

Furhman e cols. [4], 1982

O índice de atividade mitótica (AM) foi obtido em cada caso, realizando a soma das figuras de mitose, observadas em 10 campos de grande aumento (400x). Assim a AM se dividiu em baixa, moderada e alta, conforme abaixo:

Até cinco mitoses por 10 campos de grande aumento - Baixa AM; de cinco a nove mitoses por 10 campos de grande aumento - Moderada AM; mais de 10 mitoses por 10 campos de grande aumento - Alta AM.

Foram feitos testes estatísticos para comparar a sobrevida observada nos casos de diferentes estádios clínicos, tamanho da lesão, padrão histológico, graus de atipia nuclear e atividade mitótica. Para a avaliação da sobrevida dos pacientes segundo o estádio clínico, a atipia nuclear e a atividade mitótica, foram empregados testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis [11]. Para os restantes, os testes não-paramétricos de Wilcoxon [11]. Para a avaliação global da sobrevida utilizamos o método de Kaplan-Meier [12].

Resultados

Aspectos clínicos

O sexo masculino foi mais acometido que o feminino, totalizando, respectivamente, 29 e 17 casos. A proporção homens/mulheres foi 1,7:1. A idade variou de 5 a 83 anos, sendo de 58 anos a mediana.

A duração dos sinais e/ou sintomas oscilou entre duas semanas e quatro anos. O tempo decorrido en-

tre o diagnóstico da lesão primária e o aparecimento de metástases esteve entre dois meses e nove anos. Em dois casos a metástase se manifestou como lesão óssea antes do tumor primário. Os sinais ou sintomas mais freqüentes foram: hematúria (45% dos casos), dor abdominal (39%), perda de peso (39%) e massa palpável (26%). A tríade dor, hematúria e massa palpável esteve presente em apenas quatro casos (sendo três no estágio IV).

De acordo com o estágio clínico, foram observados 10 casos de estágio I, três no estágio II, sete no estágio III (IIIa = 2, IIIb = 3, IIIc = 2) e 18 no estágio IV. Em oito casos não foi possível obter o estágio clínico na ocasião do diagnóstico.

Dentre os achados laboratoriais, os mais encontrados foram anemia, elevação da fosfatase alcalina e aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS). Estes dados foram observados em 14, 11 e sete casos, respectivamente. Os dois primeiros mantiveram associação com doença avançada.

No emprego de imagens para fins diagnósticos, observamos a urografia excretora como método mais utilizado, sendo conclusiva em 21 dentre 22 casos. A arteriografia renal, empregada em seis casos, revelou padrão hipervascular com fístulas arteriovenosas e lagos de necrose.

O tratamento cirúrgico foi empreendido em 38 casos, sendo a nefrectomia simples em 19 e a nefrectomia radical em 12. Em sete casos foi efetuada nefrectomia sem outra especificação. A radioterapia foi empregada como adjuvante em 26 casos, sendo aplicada sobre o leito cirúrgico em 12 e em 14 casos, sobre lesão metastática. Associada a esta foi empregada quimioterapia em seis casos dentre os 46. Um caso recebeu tratamento rádio e quimioterápico, sem cirurgia. Dois receberam apenas tratamento radioterápico, com fins paliativos. A quimioterapia, isoladamente, foi utilizada em dois casos. Em um caso foi realizada embolização da artéria renal e radioterapia paliativa. Dois casos, ambos com doença avançada e fora de possibilidades terapêuticas, não receberam nenhuma destas modalidades de tratamento.

As metástases foram observadas principalmente em pulmões, ossos e linfonodos (Quadro 2).

Quadro 2. Metástases.

Órgão	Casos
Pulmão	14
Ossos	13
Linfonodos	9
Fígado	5
SNC	5
Pele	1
Tireóide	1
Ovário	1

Patologia

O rim direito foi acometido em 26 casos e o esquerdo em 20. Um caso apresentou lesão multicêntrica unilateral. A lesão de menor tamanho mediu 3,5 cm e a maior 20,0 cm. Áreas de necrose e hemorragia foram observadas na maioria dos casos, ao passo que áreas de calcificação em apenas sete.

Nossa casuística revelou 36 casos do tipo sólido (Figura 1), sete do tipo papilífero (Figura 2) e três do tipo sarcomatóide (Figura 3). De acordo com o grau de atipia nuclear apresentado, observamos cinco casos do grau I (Figura 1), 22 do grau II (Figura 4), 16 do grau III e três do grau IV (Figura 5). A medida da atividade mitótica revelou 20 casos de baixa atividade (Figuras 1 e 4), 19 com atividade moderada e sete com alta atividade (Figura 5). Em 27 casos houve predomínio ou exclusividade de células com citoplasma claro (Figura 1). Em 16 casos as células eosinofílicas e granulares constituíram a maioria ou o único tipo (Figura 4). Três casos exibiam células fusiformes ao lado de células claras (Figura 3).

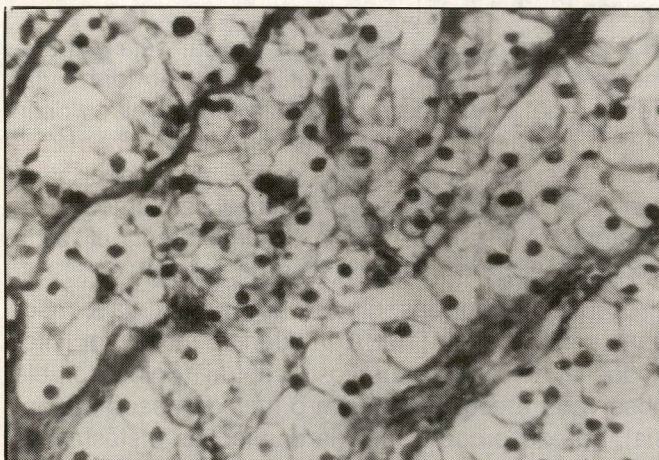


Figura 1. Fotomicrografia (Fmg) 200 X - Hematoxilina e eosina (HE): CCR de padrão sólido constituído exclusivamente por células de citoplasma claro e amplo; núcleos regulares, pequenos e redondos; ausência de mitoses e nucléolos inconspícuos.

Correlação clínico-patológica

Para tal, nos orientamos segundo os seguintes critérios:

a) foram afastados os casos com o estágio clínico não determinado por ocasião do diagnóstico, bem como aqueles nos quais foi perdido o acompanhamento clínico;

b) aplicamos testes estatísticos correlacionando a sobrevida com estadiamento clínico, tamanho da lesão, padrão histológico, grau de atipia nuclear e atividade mitótica sobre 33 casos remanescentes;

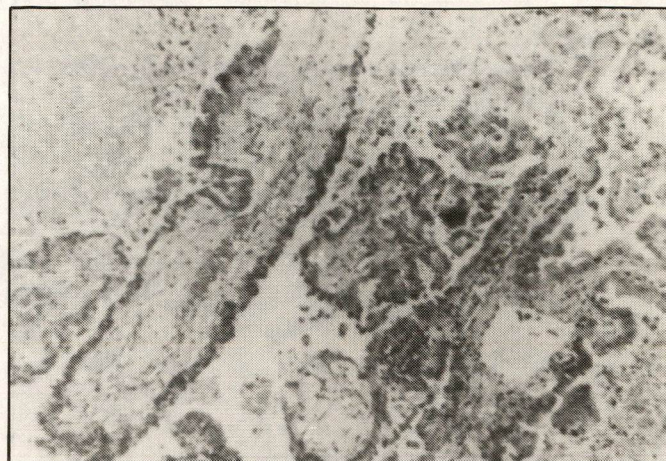


Figura 2. Fmg 40 X - HE: CCR de padrão papilífero; notar área de necrose no canto superior esquerdo.

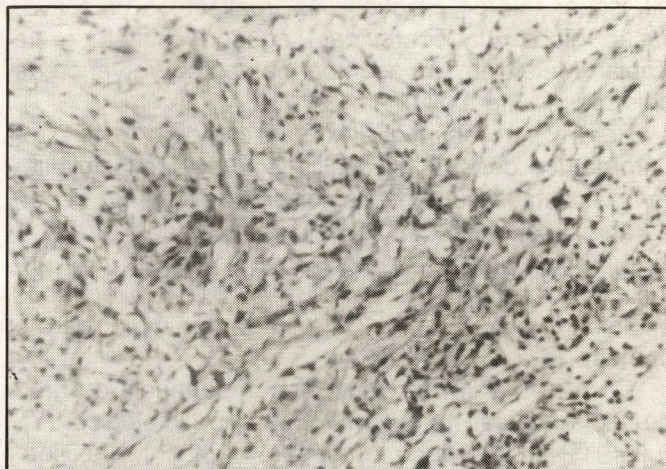


Figura 3. Fmg 40 X - HE: CCR de padrão sarcomatóide; células fusiformes predominam; notar os ninhos de células claras no canto inferior direito.

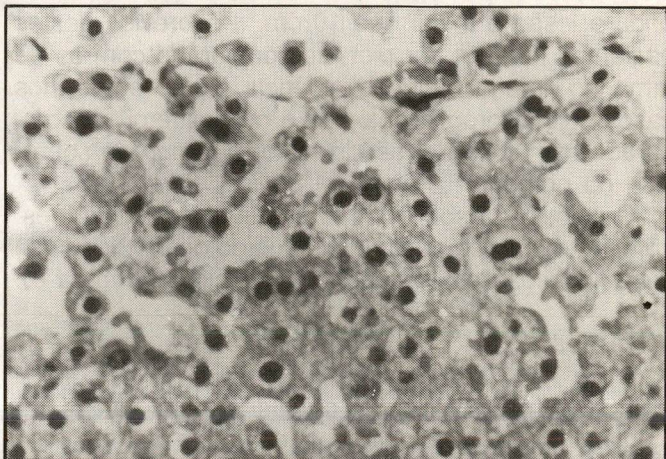


Figura 4. Fmg 200 X - HE: CCR constituído exclusivamente por células de citoplasma granular eosinofílico; núcleos regulares, pouco maiores que os da Fig. 1; ausência de mitoses.

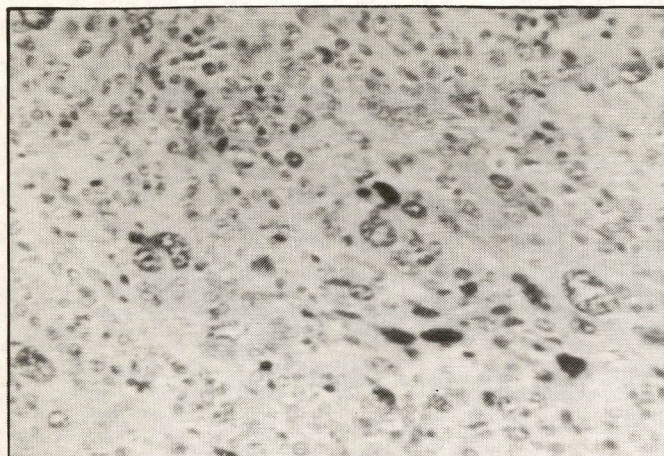


Figura 5. Fmg 200 X - HE: CCR grau IV, notar o intenso pleomorfismo celular e a alta atividade mitótica.

c) ainda sobre estes casos, independente de quaisquer fatores prognósticos, realizamos uma avaliação global da sobrevida, segundo o método de Kaplan-Meier, em um acompanhamento que variou de dois meses até 14 anos.

Para o item *estádio clínico* aplicamos o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis [11], que revelou diferenças estatisticamente significativas quando comparamos os estádios I e III com o estágio IV ($H = 13,64$), havendo maior tempo de sobrevida nos primeiros em relação ao último ($p < 0,01$), e entre os estádios III e IV ($H = 12,72$), com tempo maior para o primeiro ($p < 0,05$).

Os testes a fim de verificar a importância do grau de atipia nuclear ($H = 5,14^{n.s.}$), padrão histológico, ($W = 0,49^{n.s.}$), tamanho do tumor ($W = 1,49^{n.s.}$), e atividade mitótica ($H = 0,35^{n.s.}$) não revelaram diferenças significativas ($p > 0,05$). Porém, se reunidos os graus I e II de atipia nuclear, observamos uma tendência de melhor sobrevida nestes, em relação aos graus III e IV ($W = 1,43^{n.s.}$ - $p > 0,05$). Da mesma forma, nos casos onde a lesão é maior que 10 cm, a sobrevida destes pacientes tende a ser pior, se comparada com as de tamanho inferior. Igual tendência observamos nos casos cujo padrão histológico é o papilífero, se comparado com o sólido, sendo maior o tempo de sobrevida no primeiro.

O cálculo da sobrevida, indiferente destes fatores, apresentou um percentual acumulado de 0,48 ($\cong 48\%$) em 24 meses de acompanhamento clínico (Figura 6).

Discussão

O sexo masculino como o mais freqüente e a idade mediana de 58 anos, ambos estão de acordo com vários outros textos [2, 13]. Um de nossos casos, tendo ocorrido numa criança, indica 2% de incidência. De acordo com Lack e cols. [14] não existem diferenças prognósticas ou de comportamento entre o CCR

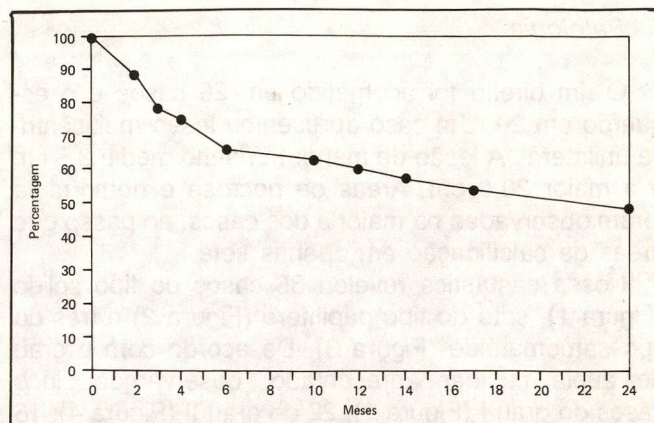


Figura 6. Curva de sobrevida dos pacientes com CCR.

deste grupo e o do adulto; o nosso caso tem oito anos de sobrevida livre da doença.

As queixas apresentadas e os sinais clínicos observados correspondem ao que já foi freqüentemente relatado [2, 3, 15]. A tríade dor, hematúria e massa palpável, presente em 8,6% dos casos e associada com doença avançada, espelha outras publicações, bem como os achados laboratoriais e radiológicos [2, 3, 13, 15].

Não obstante a nefrectomia radical seja o tratamento de escolha [8], a sua utilização não foi regular nesta série. O uso de radioterapia tem revelado diminuição da reincidência local na ordem de 7% a 25% [15]. O seu emprego, nestes casos, teve papel adjuvante ou paliativo, sem se revelar absolutamente satisfatório. O mesmo se aplica à quimioterapia utilizada isoladamente em poucos casos deste estudo.

A distribuição das metástases apresenta consonância com Saitoh [16]. A freqüência maior em linfonodos e no sistema nervoso central (SNC) por ele observada é compatível com o método usado (autópsia), ao passo que a maioria das lesões metastáticas observadas na nossa série foi através da clínica ou de espécimes cirúrgicos. É importante ainda salientar que as metástases para o SNC tendem a ocorrer tardiamente e podem não apresentar sintomas [17].

O tipo histológico papilífero (15,2% dos casos deste estudo) não difere, em termos percentuais, de outras publicações [10]. A sua caracterização como lesão de prognóstico distinto tem sido controversa [6]. O pequeno número de nossa casuística pouco contribui para esta discussão, embora tenha exibido tendência a um melhor prognóstico.

Quanto ao tipo sarcomatóide, nossa série, em termos percentuais (6,5%), supera a de Ro e cols. [9], porém se iguala à de Bertoni e cols. [18]. Um caso apenas pôde atender aos quesitos da correlação clínico-patológica. Exibia doença avançada na ocasião do diagnóstico e evoluiu para o óbito em dois meses de acompanhamento. O prognóstico ruim, atribuído a

este tipo histológico, não pôde ser adequadamente avaliado.

O tamanho da lesão (se maior que 10 cm) e o alto grau de atipia nuclear são citados como fatores que pioram o prognóstico por Selli e cols. [6] e Skinner e cols. [7]. Os nossos casos não exibiram diferença estatística entre as suas variáveis, mas as tendências observadas parecem conferir a estes aspectos importância prognóstica.

Na nossa série, os casos com alta atividade mitótica tendem a apresentar pior sobrevida do que aqueles com moderada ou baixa atividade, contudo sem expressar diferença estatisticamente significativa.

O envolvimento isolado de veia renal, questionado como valor prognóstico [6], não pôde ser apreciado pela escassez de casos aqui apresentada.

O tempo decorrido entre a metástase e o tumor primário, considerado como fator prognóstico, foi bem ilustrado na nossa casuística. De fato, num caso onde houve o maior intervalo entre o diagnóstico de lesão primária e o aparecimento de metástase (nove anos), houve também o maior tempo de sobrevida (14 anos).

O advento da *Citometria de Fluxo* com a medição da ploidia do DNA nuclear em carcinomas renais veio fornecer novo fator prognóstico para esta neoplasia [19]. Tem-se observado comportamento mais agressivo e pior sobrevida nos tumores aneuplóides, bem como relação direta entre o grau de atipia nuclear e aneuploidia destas lesões. Portanto, este procedimento, quando exequível, é importante instrumento para a avaliação prognóstica.

Observamos casos isolados no estágio I com óbito em menos de seis meses de acompanhamento, bem como casos no estágio IV com sobrevida de cinco anos. Estes achados confirmam a característica imprevisibilidade do CCR [3].

O estudo da sobrevida dos nossos pacientes, apresentando 48% de sobrevida em dois anos de acompanhamento, traz uma idéia pouco otimista sobre o prognóstico desta neoplasia. Acreditamos que a acentuada taxa de casos com doença avançada (45,5%) seja a responsável por esta cifra pouco alentadora. Contudo, numa avaliação geral, a extensão da doença é o fator prognóstico mais importante, sendo o *diagnóstico precoce* a principal meta a ser atingida.

Summary

Forty-six cases of renal cell carcinomas from the INCa were analysed from January/76 to December/85. Clinical and Pathological features were compared with those described by other authors.

There was a preponderance of males. The incidence was higher in the 6th decade of life (one case occurred in a 5 years-old child). The most frequent symptoms were hematuria, abdominal pain and weight loss. The triad hematuria, pain and palpable

mass was found in four cases (8.6%). Metastases involved mainly the lungs, bones and lymphonodes.

In conclusion: clinical staging showed to be important in prognosis. There was a statistically significant difference between survival in regional and advanced disease.

Key words: *clear cell carcinoma; hypernephroma; renal adenocarcinoma; renal cell carcinoma*

Recebido em maio/91

Aceito para publicação em julho/91

Referências bibliográficas

- COHEN C, McCUE PA, DEROSE PB, COHEN CC. Histogenesis of renal cell carcinoma and renal oncocytoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1988; 62: 1946-51.
- BENNINGTON JL, BECKWITH JB. Renal Adenocarcinoma. In: Ferminger HI ed. *Tumors of the Kidney, Renal Pelvis, and Ureter*, vol. 12, 2nd ed., Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1975: 93-199.
- WILLIAMS RD. Tumors of the Kidney, Ureter, and Bladder. Wyngaarden JB, Smith Jr LH eds. In: *Cecil Textbook of Medicine*, Vol. 1, 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1988: 650-54.
- FURHMAN SA, LASKY LC, LIMAS C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-63.
- MEDEIROS LJ, GELB AB, WEISS LM. Renal cell carcinoma prognostic significance of morfologic parameters in 121 Cases. *Cancer* 1988; 61: 1639-51.
- SELLI C, HINSHAW WM, WOODARD BH, PAULSON DF. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 899-903.
- SKINNER DG, COLVIN RB, VERMILLION CD, PFISTER RC, LEADBETTER WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathological study of 309 Cases. *Cancer* 1971; 28: 1165-77.
- ROBSON CJ, CHURCHILL BM, ANDERSON W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969; 101: 297-301.
- RO JY, AYALA AG, SELLA A, SAMUELS ML, SWANSON DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic. A study of 42 cases. *Cancer* 1987; 59: 516-26.
- MANCILLA-JIMENEZ R, STANLEY RJ, BLATH RA. Papillary renal cell carcinoma. A clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976; 38: 2469-80.
- CAMPOS H. Estatística experimental não Paramétrica. 4^a ed. Departamento de Matemática e Estatística, ESALQ, USP. Piracicaba, SP 1983: 113-34; 202-11.
- KAPLAN EL, MEIER P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; 53: 457-81.
- EARP PPS. Tumores Renais. *J Bras Med* 1984; 46: 111-28.
- LACK EE, CASSADY JR, SALLAN SE. Renal cell carcinoma in childhood and adolescence: a clinical and pathological study of 17 cases. *J Urol* 1985; 133: 822-28.
- SROUGI M, ARAP S, TOLEDO WP. Adenocarcinoma renal: estado atual dos conhecimentos. *J Bras Urol* 1986; 12: 85-92.
- SAITOH H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981; 48: 1487-91.
- GAY RC, LITCHY WJ, CASCINO TL. Brain metastasis in hypernephroma. *J Neuro-Oncol* 1987; 5: 51-56.
- BERTONI F, FERRI C, BENATI A, BACCHINI P, CORRADO F. Sarcomatoid carcinoma of the kidney. *J Urol* 1987; 137: 25-28.
- LJUNGBERG B, STENLING R, ROOS G. DNA Content in renal cell carcinoma with reference to tumor heterogeneity. *Cancer* 1985; 56: 503-508.

I CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE CÂNCER

DATA: 03 a 05 DE SETEMBRO DE 1992

LOCAL: HOTEL QUITANDINHA - PETRÓPOLIS - RJ

Comissão Organizadora:

Presidente: Carla Ismael

Comissão Científica:

Adalberto Broecker Netto
Carlos Alberto M. de Sá
Fernando Medina Cunha
Mauro Sérgio Vieira de Mello
Tufi Soares Meres

Comissão Executiva:

Bernardino Alves Ferreira Neto
Carla Ismael
Francisco Roberto Millington
Juvenal Antunes O. Filho
José Carlos do Valle
Luís Carlos Calmon Teixeira
Sebastião Cabral Filho

TEMÁRIO

Oncologia em geral, destacando-se o tema "Câncer de Mama"

CONVIDADOS ESTRANGEIROS:

J.P. Armand (França)
Alain Gerbaulet (França)
P. Turz (França)
Bernard Fisher (USA)
Umberto Veronesi (Itália)
Gabriel Hortobaguy (USA)

INFORMAÇÕES:

Secretaria Executiva

Núcleo de Comunicação e Marketing Ltda.

Av. N. S. de Copacabana, 1.137/8º andar

Tels.: (021) 287-1493 e 267-3290

Fax: (021) 267-3290

PROMOÇÃO:

CENTRO DE TERAPIA ONCOLÓGICA

Estrada União Indústria, 7.046 - parte No
Petrópolis - RJ

Fone: (0242) 213332/Fax: (0242) 21300

APOIO:

Sociedade Brasileira de Cancerologia

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Prefeitura Municipal de Petrópolis

Secretaria de Saúde de Petrópolis

Instituto Nacional de Câncer

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

Efeito da dietilnitrosamina, associada ou não a fenobarbital e diazepam, sobre fígado de gerbil (*Meriones unguiculatus*)

ROMILDA E. KUHN¹, M. ANGÉLICA GUZMÁN-SILVA², JORGE S. P. GUIMARÃES³

Trabalho extraído da Tese de Mestrado, Curso de Pós-Graduação em Patologia Experimental, CCS, UFF.

Resumo

Foram estudadas as alterações hepáticas induzidas quimicamente em gerbil, através de tratamento crônico com dietilnitrosamina subcutânea, associada ou não a fenobarbital oral e diazepam intraperitoneal. As observações foram realizadas a partir da 25ª semana, quando o tratamento foi suspenso, até a 50ª semana. A dietilnitrosamina exerceu efeito hematotóxico acentuado, evidenciado por citomegalia, necrose multifocal, proliferação ductular e fibrose. Este diminuiu intensamente com a administração simultânea de fenobarbital, mas o mesmo não aconteceu com a administração concomitante de diazepam. O tratamento concomitante de fenobarbital não anulou a ação carcinogênica da dietilnitrosamina, e a partir da 36ª semana ocorreram hepatocarcinomas, predominando o padrão trabecular; já o diazepam parece ter diminuído o efeito hepatocarcinógeno e na 50ª semana registraram-se apenas lesões pré-neoplásicas.

Unitermos: dietilnitrosamina; fenobarbital; diazepam; gerbil; hepatotoxicidade; hepatocarcinogênese

Introdução

O efeito carcinogênico da dietilnitrosamina (DENA), um composto N-nitroso, tem sido descrito em ratos [1-8], camundongos [2, 9-20], cobaias [2, 10, 21], hamster [2, 8, 22, 23] e gerbil [24, 25]. Atualmente sabe-se que a DENA requer ativação metabólica para poder exercer seus efeitos tóxicos e carcinogênicos [26-29]. A metabolização se dá pelo sistema enzimático de oxidases microsossomais de função mista [27, 29], dependente de citocromo P-450 [28].

O efeito organotrópico da DENA depende, parcialmente, da via ou local de administração; contudo, parece haver uma estreita relação entre a metabolização nos diversos órgãos-alvo, gerando radicais alquilantes - íon carbônio - e o efeito tóxico ou carcinogênico das nitrosaminas [8, 27, 28, 30, 31]. O órgão-alvo afetado mais freqüentemente é o fígado [1-22, 24, 25, 30]. Estudos da carcinogênese hepática,

com nitrosaminas em roedores, têm demonstrado a ocorrência de subpopulações hepatocelulares, que apresentam, em estágios precoces, alterações enzimáticas características [32-39], além de hiperbasofilia citoplasmática [17, 33, 37, 40]. Essas populações focais com expressão fenotípica aberrante teriam caráter pré-neoplásico [17, 32-34, 37, 40].

O fenobarbital (FB), uma droga amplamente utilizada na terapia humana, é um conhecido indutor enzimático [41, 42] e pode modificar o metabolismo de várias substâncias químicas, incluindo as carcinogênicas [41]. Estudos desta droga, quando administrada simultaneamente ao carcinógeno, têm fornecido resultados conflitantes na carcinogênese hepática em ratos [5, 43-45], porém quando administrada posteriormente, tanto em ratos como em camundongos, acelera o processo tumorigênico, ou seja, tem efeito promotor [5-7, 19, 20, 43-57].

Dentre os diversos benzodiazepínicos, o diaze-

¹Professor Titular, AFE; ²Professor Assistente, UFF; ³Professor Titular, UFF - Endereço do autor para correspondência: Universidade Federal Fluminense - Hospital Universitário Antonio Pedro - Departamento de Patologia - Rua Marquês de Paraná, 303 - Niterói - RJ - CEP 24030.

pam (DZ) é a droga prescrita com maior frequência. Apesar da droga ter entrado na terapêutica há mais de vinte anos, ainda não foi exaustivamente estudado o seu efeito na carcinogênese, o que se faz necessário considerando que o DZ é um derivado fenil de um composto heterocíclico, semelhante ao FB. Em camundongos foi demonstrado que o DZ tem um efeito similar ao FB na hepatocarcinogênese, isto é, exerce efeito indutor das enzimas microsossomais e do citocromo P-450, e age como promotor tumoral [58]. Já em ratos, o DZ inibe algumas enzimas oxidativas da fração microsossomal [59] e não tem o efeito promotor da hepatocarcinogênese [60].

O gerbil é um pequeno roedor, de fácil manejo, adaptado como animal de laboratório e suscetível ao efeito hepatocarcinogênico de DENA [24, 25]. Nesse estudo, avaliamos a resposta do gerbil ao hepatotóxico e cancerígeno DENA, e a influência do FB e do DZ como eventuais modificadores da indução de alterações hepáticas.

Materiais e Métodos

Animais

Foram utilizados 78 gerbis machos, com quatro a seis semanas de idade, provenientes do biotério do Departamento de Patologia, da Universidade Federal Fluminense. Durante o período de experimentação, os gerbis, separados por grupos de tratamento, receberam ração comercial para cobaias do Moinho São Cristóvão Ltda. *ad libitum* e foram pesados no início do experimento e, a seguir, semanalmente até o término do tratamento. No biotério foi mantido um esquema de iluminação cíclica artificial de doze horas/dia. A temperatura era controlada durante o dia me-

diante ar refrigerado, mantendo-a em torno de 20°C, à noite o biotério permanecia à temperatura ambiente, que variava, aproximadamente, entre 15 e 30°C.

Substâncias químicas

Foram utilizadas DENA da Sigma Chemical Company, FB e DZ da Central de Medicamentos (CEME) e solução injetável de cloreto de sódio a 0,9% do Laboratório Universitário Rodolfo Albino da UFF.

Delineamento experimental

Os animais foram distribuídos aleatoriamente para formar quatro grupos experimentais (I, II, III, IV) e quatro grupos-controle (V, VI, VII, VIII), administrando-se os diversos tratamentos, durante 25 semanas, conforme mostra a Tabela 1. O tratamento, assim como o sacrifício de todos os animais, foi realizado entre 14:00 e 16:00 horas. Na ocasião da pesagem semanal, fazia-se uma observação individual detalhada de todos os animais, registrando-se as alterações eventualmente apresentadas. Os animais foram sacrificados mediante sobredose de éter, em duas etapas, ao completar 25 semanas de tratamento e 25 semanas após a suspensão deste. Os animais encontrados em estado agônico também foram sacrificados e estudados, bem como os que morreram durante o experimento e que ainda não apresentavam autólise acentuada.

Técnicas

Os animais foram submetidos a necropsia completa e avaliação macroscópica de todos os órgãos. Para fins de estudo histológico, o fígado e outros órgãos que apresentavam alterações foram fixados em

Tabela 1. Tratamento dos gerbis em cada grupo de estudo.

Grupo	Número de animais	Substâncias químicas	Via de administração	Frequência
I	16	DENA	Subcutânea	1 x semana
II	16	DENA	Subcutânea	1 x semana
		FB	Oral	Contínuo
III	16	DENA	Subcutânea	1 x semana
		DZ	Intraperitoneal	2 x semana
IV	16	DENA	Subcutânea	1 x semana
		FB	Oral	Contínuo
		DZ	Intraperitoneal	2 x semana
V	4	FB	Oral	Contínuo
VI	4	DZ	Intraperitoneal	2 x semana
VII	4	FB	Oral	Contínuo
		DZ	Intraperitoneal	2 x semana
VIII	2	NaCl	Intraperitoneal	2 x semana

formol 10%, sendo a seguir clivados e processados para inclusão em parafina. Em cortes de 4 mm foram efetuadas as seguintes técnicas de coloração: hematoxilina-eosina, tricrômico de Gomory, reticulina de Gomory, azul de toluidina pH 2,5 e, quando necessário, Sudan III e reação de PAS.

Resultados

Avaliação do estado geral

Foram observados sinais de debilidade física em alguns animais, principalmente dos Grupos I e III, que apresentavam prostração, perda de peso, pêlo arrepiado e quebradiço e, por vezes, dispnéia. A distribuição, entre os grupos, dos animais que foram encontrados mortos e dos sacrificados fora das etapas preestabelecidas, está representada na Tabela 2.

Alterações macroscópicas

Grupo I - 17ª à 25ª semana (n = 5)

As alterações mais comuns traduziam-se por superfície hepática irregular, com pontilhado esbranquiçado difuso e pequenos nódulos brancos esparsos. O parênquima apresentava-se ora congesto, ora pálido e/ou amarelado.

Grupo II - 17ª à 25ª semana (n = 4)

Verificou-se, exclusivamente, acentuado aumento do volume hepático.

36ª à 50ª semana (n = 9)

A superfície hepática exibia pontilhado esbranquiçado e nódulos brancos, geralmente múltiplos, medindo de 0,1 a 2 cm. Um caso exibia dois nódulos esbranquiçados, medindo 0,8 e 2 cm de diâmetro, o menor localizado no hilo e o maior invadindo o pâncreas. O parênquima, em dois casos, mostrava-se congesto.

Grupo III - 18ª à 25ª semana (n = 4)

As alterações macroscópicas eram semelhantes às que ocorriam no fígado dos animais do Grupo I, porém sem exhibir nódulos.

41ª à 50ª semana (n = 3)

A superfície hepática irregular exibia pontilhado esbranquiçado, nódulos brancos esparsos, medindo até 0,2 cm, e áreas deprimidas avermelhadas.

Grupo IV - 17ª à 25ª semana (n = 6)

Verificou-se, exclusivamente, aumento do volume hepático.

50ª semana (n = 6)

A macroscopia foi caracterizada por múltiplos nódulos brancos de diâmetros variados, o maior deles com 1 cm. Dois animais apresentavam superfície hepática finamente granular e múltiplos cistos, medindo até 0,3 cm.

Nos animais dos grupos-controle V, VI, VII, VIII não foi detectada nenhuma alteração macroscópica nas duas etapas de sacrifício. O peso dos respectivos fígados encontra-se especificado na Tabela 3.

Tabela 2. Mortalidade e sacrifícios em cada grupo de estudo.

Grupo	Primeira etapa			Segunda etapa		
	Número de animais	Mortos entre a 17ª e 24ª semanas	Sacrificados às 25ª semanas	Número de animais	Mortos entre a 36ª e 48ª semanas	Sacrificados às 50ª semanas
I	16	12*	4	0	0	0
II	16	2*	5	9	3***	6
III	16	8**	2	6	5**	1
IV	16	5*	5	6	0	6
V	4	0	2	2	0	2
VI	4	0	2	2	0	2
VII	4	0	2	2	1	1
VIII	2	0	1	1	0	1

*Um gerbil estudado

**Dois gerbis estudados

***Três gerbis estudados

Tabela 3. Peso do fígado (g).

	GI	GII	GIII	GIV	GV	GVI	GVII	GVIII
A1	1,5	5,8	1,25	3,95	2,7	2,1	3,0	2,6
A2	3,2	2,9	*	2,8	3,5	2,3	3,9	2,35
A3	2,6	4,0	*	2,5	3,0	2,9	3,3	
A4	2,5	3,4	2,7	2,7	2,4	2,6		
A5	3,1	3,8	3,0	2,45				
A6		3,0	2,55	2,8				
A7		*	2,8	*				
A8		4,65		2,9				
A9		2,7		4,2				
A10		4,6		4,0				
A11		6,5		2,8				
A12		3,2		3,85				
A13		4,4						
A14		4,4						
A15		4,1						

*Em face da autólise parcial, não foi pesado.

Histopatologia

Grupo I - 17^a à 25^a semana (n = 5)

Grupo II - 18^a à 25^a semana (n = 4)

O estudo histopatológico do fígado mostrou arquiteturas lobular e trabecular intensamente alteradas. Notou-se proliferação ductular compacta ou formando cistos, inclusive multiloculares, por vezes contendo material PAS positivo. Nas áreas de proliferação ductular compacta, as células geralmente eram ovais. A fibrose associada à proliferação ductular - colangiofibrose (Figura 1) - variava de leve a moderada. A proliferação ductular delimitava ínsulas de hepatócitos que exibiam intensa citomegalia (Figura 2), além de necrose, tendo de permeio ninhos de macrófagos contendo pigmento acastanhado, PAS positivo. Os hepatócitos citomegálicos mostravam-se intensamente hipertrofiados, exibiam citoplasma ora finamente vacuolizado, ora eosinofílico, por vezes contendo pigmento granular acastanhado, PAS positivo. Os núcleos centrais eram volumosos, com cromatina finamente granular e nucléolo central proeminente, geralmente único; a presença de pseudo-inclusão nuclear eosinofílica era freqüente. Havia focos e áreas de células claras, sendo mais freqüentes no Grupo I. As áreas de células claras eram constituídas de hepatócitos aumentados em tamanho, com citoplasma de aspecto vazio e núcleos de aspecto e tamanho normais. Apenas dois casos do Grupo I apresentaram focos de células basofílicas, cujos hepatócitos eram menores e exibiam, quando corados com azul de toluidina, coloração hiperbasofílica; os núcleos eram centrais, de tamanho ligeiramente aumentado, com nucléolo central (Tabela 4).

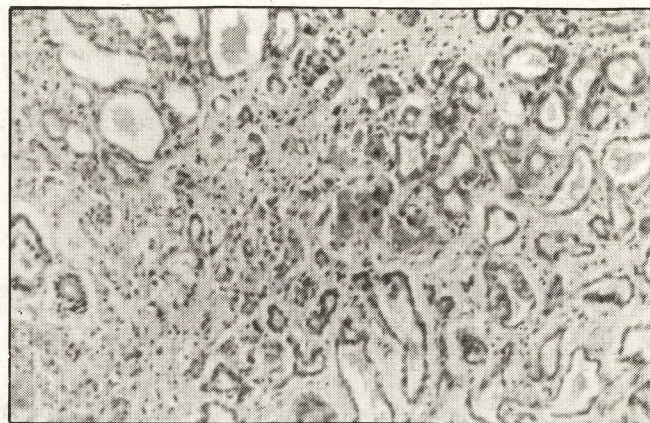


Figura 1 - Grupo III A2 - 24^a semana - Fígado exibindo área de proliferação ductular e fibrose (colangiofibrose). Tricrômico de Gomori 400 x.

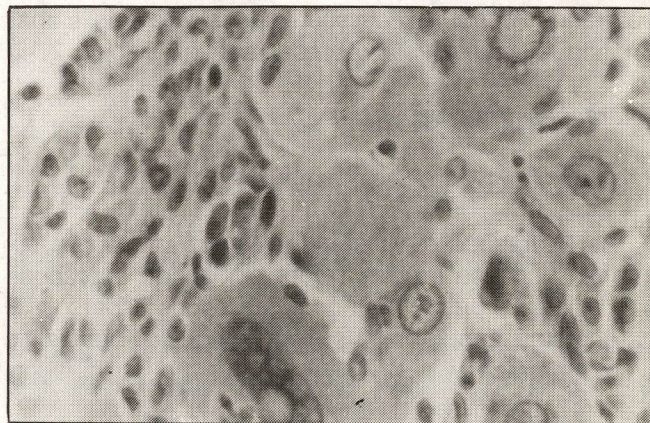


Figura 2 - Grupo I A1 - 17^a semana - Hepatócitos citomegálicos de permeio à proliferação de células ductulares. HE 1.600 x.

Grupo II - 17^a à 25^a semana (n = 6)

Grupo IV - 17^a à 25^a semana (n = 6)

O tecido hepático mostrava discreta distorção da arquitetura lobular e trabecular devida a necrose multifocal e proliferação ductular. Havia de permeio macrófagos com pigmento acastanhado, PAS-positivo e, às vezes, infiltrado inflamatório misto ou de mononucleares. Algumas áreas de proliferação ductular eram compactas, constituídas por células ovais. A fibrose associada a essas alterações, quando presente, era leve. Os hepatócitos exibiam volume aumentado, bem como núcleo volumoso e nucléolo proeminente, ambos de localização central. Havia focos e áreas de células claras, eosinofílicas e basofílicas (Figura 3), sendo estas últimas as mais freqüentes. Apenas um caso do Grupo II exibia, também, nódulos hiperplásicos com características tinctoriais basofílica e mista (células claras e basofílicas). As características citoplasmáticas das células claras, eosinofílicas e basofílicas correspondiam às descritas anteriormente (Tabela 4).

Tabela 4. Lesões hepáticas induzidas em gerbis, registradas entre a 17ª e a 25ª semanas.

Grupo	Proliferação ductular	Fibrose	Focos e áreas/população hepatocelular				Nódulos/população hepatocelular			
			Clara	Eosinofílica	Basofílica	Mista	Clara	Eosinofílica	Basofílica	Mista
I										
A1	+++	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-
A2	++	+	++	-	+	-	-	-	-	-
A3	++	+	++	-	-	-	-	-	-	-
A4	++	+	++	-	-	-	-	-	-	-
A5	++	+/-	++	-	+	-	-	-	-	-
II										
A1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
A2	+/-	-	+	+	++	-	-	-	+	+
A3	+/-	+/-	+	++	++	-	-	-	-	-
A4	+/-	-	-	-	++	-	-	-	-	-
A5	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-
A6	-	-	+	+	++	-	-	-	-	-
III										
A1	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
A2	+++	++	++	-	-	-	-	-	-	-
A3	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
A4	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-
IV										
A1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A2	+/-	+/-	+	-	++	-	-	-	-	-
A3	+/-	+/-	-	-	++	-	-	-	-	-
A4	+/-	+/-	-	+	++	-	-	-	-	-
A5	+/-	+/-	-	+	++	-	-	-	-	-
A6	+/-	+/-	-	+	++	-	-	-	-	-

- Ausente
 + Leve
 ++ Moderada
 +++ Acentuada
 +/- Muito discreta

I DENA
 II DENA + FB
 III DENA + DZ
 IV DENA + FB + DZ

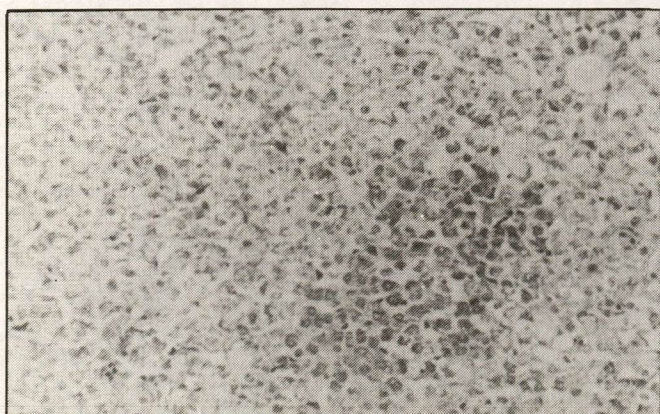


Figura 3. Grupo II A5 - 25ª semana - Fígado apresentando foco de células basofílicas. Azul de toluidina 400 x.

Grupo II - 36ª a 50ª semana (n = 9)

Grupo IV - 50ª semana (n = 6)

O tecido hepático mostrava distorção leve a moderada das arquiteturas lobular e trabecular. Havia

focos esparsos de esteatose, necrose e proliferação ductular, ora compacta, ora cística e multilocular, tendo de permeio macrófagos com pigmento acastanhado, PAS positivo, infiltrado mononuclear ocasional e fibrose leve. Os hepatócitos exibiam volume aumentado, bem como núcleo volumoso e nucléolo proeminente, ambos de localização central. No Grupo II foram observadas áreas de células eosinofílicas e basofílicas, assim como nódulos hiperplásicos com essas características tintoriais (Figura 4). A maioria dos nódulos basofílicos mostrava população heterogênea com clones mais hiperbasofílicos que outros. A organização dos hepatócitos nos nódulos hiperplásicos mais volumosos era feita em lâminas duplas. No Grupo IV foram observadas áreas de células claras, eosinofílicas e basofílicas, assim como nódulos hiperplásicos com as mesmas características tintoriais e outros com população mista de células claras e eosinofílicas (Tabela 5).

Em todos os casos havia nódulos neoplásicos hepáticos, únicos ou múltiplos, e um caso mostrava

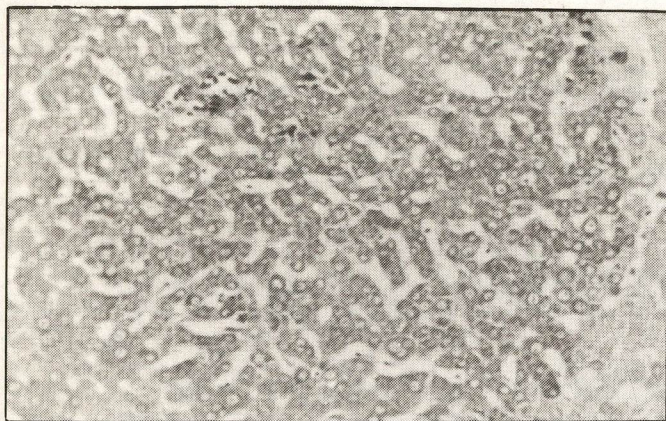


Figura 4 - Grupo II A8 - 48ª semana - Fígado apresentando nódulo hiperplásico basofílico. Azul de toluidina 400 x.

invasão de pâncreas, omento e duodeno, bem como dos linfonodos do hilo hepático. O grau de diferenciação variava de pouco a bem diferenciado. Conforme o aspecto celular predominante e/ou arranjo das células, os hepatocarcinomas foram classificados em trabecular, de células claras, sólido, de células fusiformes e pleomórfico. O padrão adenomatoso só ocorria em áreas dessas neoplasias, sem chegar a ser o

padrão predominante. Nessas áreas, os hepatócitos neoplásicos cubóides constituíam estrutura de aspecto pseudoglandular tubular (Tabela 6).

Hepatocarcinoma trabecular (Figura 5): foi a forma mais freqüente. As células neoplásicas, semelhantes aos hepatócitos, formavam trabéculas de duas ou mais camadas de espessura. Esses cordões celulares se alternavam com canais vasculares semelhantes a sinusóides. Os hepatócitos neoplásicos apresentavam basofilia citoplasmática quando corados com azul de toluidina; a relação núcleo-citoplasma estava aumentada e os nucléolos eram proeminentes. As figuras de mitose eram muito freqüentes em cinco destes nódulos, três do Grupo II e dois do Grupo IV, sendo que algumas eram atípicas. Dos 16 hepatocarcinomas trabeculares, quatro do Grupo II e seis do Grupo IV eram delimitados por cápsula fibrosa, às vezes incompleta; cinco destes nódulos, um do Grupo II e quatro do Grupo IV, exibiam reação inflamatória circunjacente, predominantemente mononuclear. O estroma de todos os nódulos era delicado; quatro casos do Grupo II exibiam áreas de necrose, e três nódulos do Grupo IV apresentavam-se completamente necrosados.

Tabela 5. Lesões hepáticas induzidas em gerbis, registradas entre a 36ª e a 50ª semanas.

Grupo	Proliferação ductular	Fibrose	Focos e áreas/população hepatocelular				Nódulos/população hepatocelular			
			Clara	Eosinofílica	Basofílica	Mista	Clara	Eosinofílica	Basofílica	Mista
II										
A7	-	+/-	-	+	-	-	-	+	-	-
A8	++	+/-	-	+	++	-	-	++	++	-
A9	++	+/-	-	++	++	-	-	+	+	-
A10	+	+/-	-	++	++	-	-	++	++	-
A11	+	-	-	++	++	-	-	++	+	-
A12	+/-	-	-	++	++	-	-	+	+	-
A13	+	-	-	+	+	-	-	++	+	-
A14	+	-	-	+	++	-	-	++	+	-
A15	+	+/-	-	-	++	-	-	++	++	-
III										
A5	++	+/-	-	++	++	-	+	-	+	-
A6	+++	+	++	-	-	-	-	-	-	-
A7	++	+	-	++	+	-	-	+	+	+
IV										
A7	++	++	-	-	++	-	-	+	-	-
A8	++	+/-	+	++	++	-	-	+	-	-
A9	+	+	+	++	++	-	-	-	+	+
A10	+	+	+	++	++	-	-	++	++	-
A11	++	+	+	++	++	-	+	+++	+++	++
A12	++	+	-	++	++	-	-	++	++	++

- Ausente
+/- Muito discreta
+ Leve
++ Moderada
+++ Acentuada

II DENA + FB
III DENA + DZ
IV DENA + FB + DZ

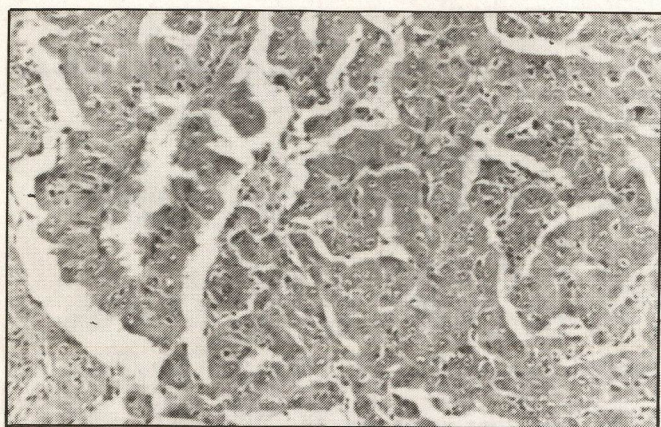


Figura 5 - Grupo II A8 - 48ª semana - Hepatocarcinoma trabecular. HE 400 x.

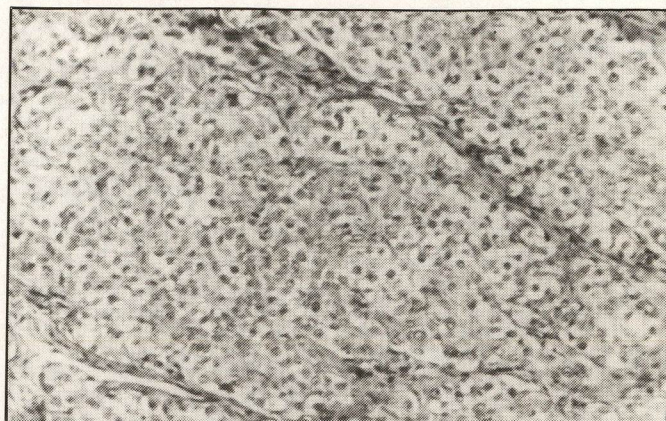


Figura 6 - Grupo II A8 - 48ª semana - Hepatocarcinoma de células claras. HE 400 x.

Hepatocarcinoma de células claras (Figura 6): apenas um animal do Grupo II exibia nódulo neoplásico não encapsulado constituído por ninhos de células claras volumosas, poliédricas, com citoplasma de aspecto vazio, os quais eram delimitados por estroma bem desenvolvido. Havia áreas de necrose. Os hepatócitos neoplásicos exibiam relação núcleo-citoplasma ligeiramente aumentada e nucléolo proeminente. As figuras de mitose eram muito frequentes.

Hepatocarcinoma sólido (Figura 7): esse tipo de tumor, presente em dois casos do Grupo II e em três animais do grupo IV, exibia padrão celular uniforme; os hepatócitos neoplásicos, quando corados com azul

de toluidina, mostravam-se basofílicos. A relação núcleo-citoplasma estava aumentada e os nucléolos eram proeminentes. Todos esses nódulos apresentavam mitoses, cuja frequência era baixa, moderada ou alta e com formas atípicas. O arranjo das células era compacto e o estroma, delicado, exceto em um caso. Alguns desses nódulos exibiam necrose e cápsula fibrosa pouco desenvolvida.

Hepatocarcinoma de células fusiformes (Figura 8): um animal do Grupo II apresentava, entre outros nódulos neoplásicos, um constituído por células que exibiam pleomorfismo, predominando as formas alongadas. A relação núcleo-citoplasma estava au-

Tabela 6. Hepatocarcinomas induzidos em gerbis, registrados entre a 36ª e a 50ª semanas.

Grupo	Padrão histológico					
	Trabecular	Células claras	Sólido	Fusiforme	Pleomórfico	Misto
II						
A7			1			
A8	1	1				
A9			1			
A10	1					
A11	2			1		
A12	1					
A13	2					
A14					1	1
A15	1					
IV						
A7	5					
A8	1		1			
A9	1					
A10						1
A11			1			
A12	1		2			

II DENA + FB

IV DENA + FB + DZ

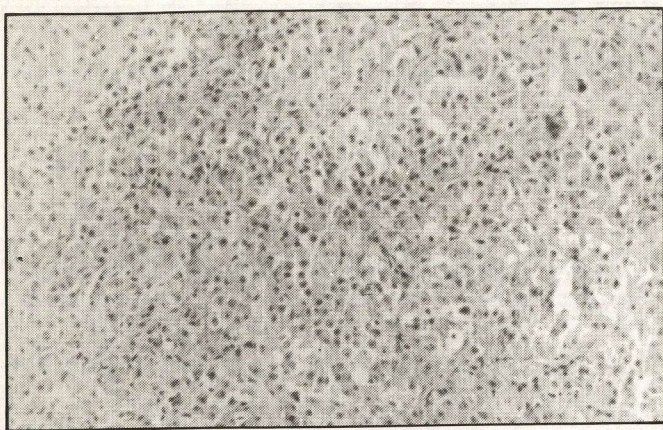


Figura 7 - Grupo II A7 - 36ª semana - Hepatocarcinoma sólido. HE 400 x.

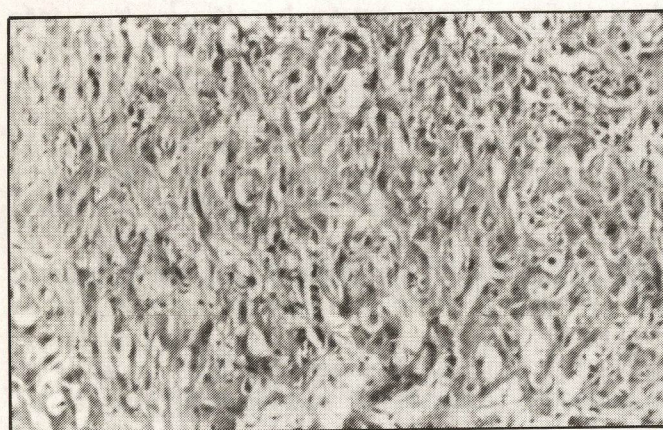


Figura 8 - Grupo II A11 - 50ª semana - Hepatocarcinoma de células fusiformes. HE 400 x.

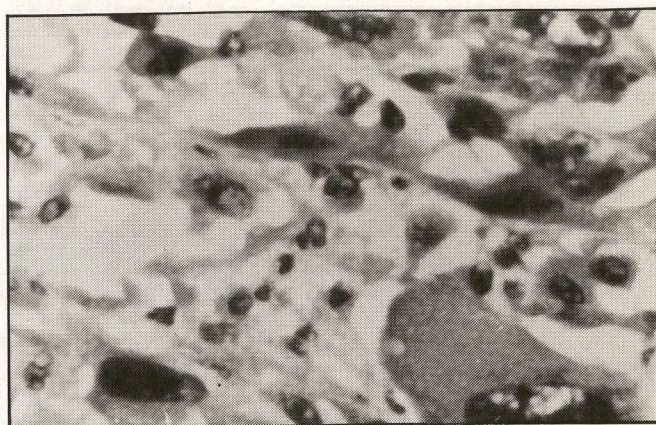


Figura 9 - Grupo II A14 - 50ª semana - Hepatocarcinoma pleomórfico. HE 1.600 x.

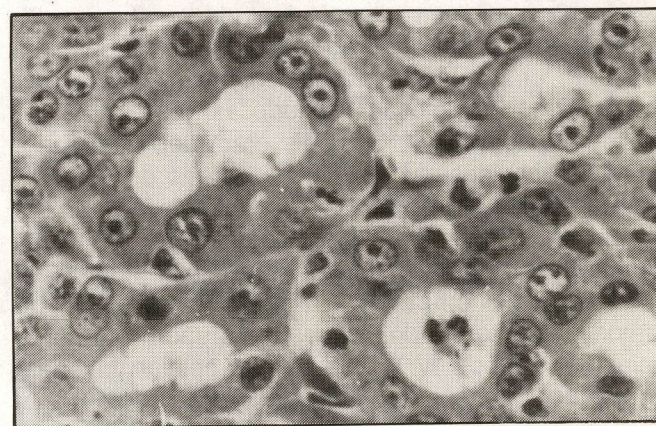


Figura 10 - Grupo II A14 - 50ª semana - Área adenomatosa em hepatocarcinoma misto. HE 1.600 x.

mentada e os nucléolos eram proeminentes. As figuras de mitose eram muito freqüentes e geralmente atípicas. O estroma era mixomatoso e havia extensa necrose central. Este nódulo era delimitado por reação inflamatória mononuclear.

Hepatocarcinoma pleomórfico (Figura 9): as células neoplásicas exibiam acentuado pleomorfismo, inclusive formas gigantes, bi ou multinucleadas. Os núcleos eram intensamente hipercromáticos, com nucléolos proeminentes, únicos ou múltiplos. As mitoses eram pouco freqüentes. O estroma era mixomatoso e havia extensa necrose central. Esse nódulo, presente em um animal do Grupo II, era delimitado por reação inflamatória mononuclear.

Hepatocarcinoma misto: dois animais exibiam nódulos neoplásicos encapsulados, cuja população celular era organizada ora em trabéculas, ora em formações pseudo-glandulares (Figura 10) ou em áreas sólidas. As figuras de mitose eram muito freqüentes, com raras formas atípicas. Em um desses nódulos neoplásicos do Grupo II o estroma era delicado, enquanto que no outro do Grupo IV era bem desenvolvido.

Grupo III - 41ª a 50ª semana (n = 3)

O estudo histológico do fígado mostrou distorção das arquiteturas lobular e trabecular, que em um caso era intensa. A distorção devia-se à presença de focos esparsos de esteatose, necrose e proliferação ductular cística, inclusive multilocular, por vezes contendo material PAS positivo. Nas áreas de proliferação ductular havia, de permeio, macrófagos com pigmento acastanhado, PAS positivo e fibrose leve. Os hepatócitos exibiam volume aumentado, bem como núcleo volumoso, com cromatina finamente granular e nucléolo proeminente, ambos de localização central. Havia, ainda, raros hepatócitos citomegálicos isolados. Foram observadas áreas de células raras, eosinofílicas e basofílicas, bem como nódulos hiperplásicos com as mesmas características tintoriais, sendo um deles misto (células claras e eosinofílicas) (Tabela 5).

Grupos V (n = 2), VI (n = 2), VII (n = 2) e VIII (n = 1) - 25ª semana

Grupos V (n = 2), VI (n = 2), VII (n = 1) e VIII (n = 1) - 50ª semana

Além dos animais dos grupos-controle, descritos na metodologia, foi estudado o fígado de nove gerbis machos, provenientes da mesma colônia e com idade comparável à dos animais tratados, correspondendo dois ao primeiro período de observação e sete ao último. O tecido hepático de todos os gerbis dos grupos-controle, bem como dos testemunhas, não apresentou qualquer alteração histopatológica, exceto pelo aumento de volume dos hepatócitos nos animais que receberam FB.

Discussão

Verificamos que os gerbis tratados apenas com DENA (Grupo I) não sobreviveram além da 25ª semana. As alterações do parênquima hepático consistiam em proliferação ductular, intensa citomegalia, além de necrose multifocal, sendo resultado do efeito citotóxico da DENA, como descrito por Farber [33]. Acreditamos que a alta mortalidade neste grupo seja devida diretamente ao efeito citotóxico do carcinógeno, uma vez que os gerbis que receberam tratamento combinado, principalmente aquele associado ao FB, sobreviveram até a última etapa de observação. O FB comprovadamente induz as enzimas oxidativas hepáticas [38, 41, 42, 58, 59, 61], diminuindo o efeito citotóxico da DENA, ao passo que, em relação ao DZ, o efeito indutor enzimático só é descrito em camundongos [58]. Além das alterações citotóxicas, foram observados focos e áreas de células claras e de células basofílicas, lesões estas que exprimem alterações fenotípicas reconhecidas como um estágio precoce da carcinogênese hepática [17, 32-34, 37, 40, 62, 63].

Os animais que receberam DENA associada ao DZ (Grupo III), até a 25ª semana, exibiam também lesões decorrentes da hepatotoxicidade, inclusive com fibrose acentuada, e apenas um caso apresentou focos de células claras. Entre a 41ª e a 50ª semana, as alterações conseqüentes ao efeito citotóxico eram menos evidentes, e prevaleciam focos e nódulos fenotipicamente alterados, lesões essas descritas como estágios evolutivos da hepatocarcinogênese [17, 33, 34, 37, 62-65]. O DZ administrado concomitantemente parece não diminuir o efeito hepatotóxico da DENA no gerbil, porém aumentou a sobrevida dos animais, uma vez que vários gerbis suportaram o tratamento e mais tarde foram registradas lesões pré-neoplásicas. A ausência de hepatocarcinoma nestes animais pode dever-se à dose total de DENA ter sido inferior à utilizada por Green e Ketkar [25], uma vez que o tratamento foi suspenso na 25ª semana, enquanto que esses autores administraram a DENA durante toda a vida dos animais. O DZ aparentemente não anula, mas parece diminuir o efeito carcinógeno da DENA, e esta ação pode ser conseqüência do efeito inibidor enzimático do DZ, como descrito em fígado de ratos

[59]. Green e Ketkar [25] relatam que o DZ, quando administrado concomitante a DENA, no gerbil, bloqueia mais de 50% de sua atividade hepatocarcinogênica.

Os animais que receberam DENA associada ao FB (Grupo II) e os tratados com DENA, FB e DZ (Grupo IV) apresentaram resultados semelhantes entre si. Até a 25ª semana, as alterações histopatológicas hepáticas decorrentes do efeito citotóxico da DENA, como proliferação ductular, necrose multifocal e fibrose, eram muito discretas, quando não ausentes, e os hepatócitos apresentavam-se hipertrofiados. O FB, sendo um indutor enzimático e, portanto, acelerando a metabolização da DENA, diminuiu de maneira acentuada as alterações histopatológicas que caracterizam o efeito citotóxico do carcinógeno. Nessa primeira etapa de observação, havia vários focos e áreas de hepatócitos fenotipicamente alterados, predominando os constituídos de células basofílicas. Esses resultados, quando comparados com os grupos experimentais que não receberam FB (Grupos I e III), indicam um aumento considerável desses focos e áreas citologicamente semelhantes dos elementos celulares dos nódulos hiperplásicos, estágio este que pode evoluir para hepatocarcinoma [17, 33, 34, 37, 62-65]. Não há dados com relação ao uso da DENA associada ao FB no gerbil, mas comprovamos que, até a suspensão do tratamento, o fígado dessa espécie respondeu de maneira semelhante à observada em ratos, no que se refere à indução de lesões pré-neoplásicas [5].

Conseqüentemente ao efeito protetor do FB sobre a hepatotoxicidade da DENA, todos os animais sobreviveram às 25 semanas de tratamento e, a partir da 36ª semana, começaram a surgir tumores hepáticos. Os gerbis do Grupo II (DENA e FB) exibiram um total de 14 hepatocarcinomas, que foram classificados como oito trabeculares, dois sólidos, um de células claras, um de células fusiformes, um pleomórfico e um misto. Já os gerbis do Grupo IV (DENA, FB e DZ) apresentaram um total de 13 hepatocarcinomas, entre os quais oito eram trabeculares, quatro sólidos e um misto. Em ambos os grupos ocorreu um predomínio de hepatocarcinomas de padrão trabecular, demonstrando que o gerbil responde de maneira similar ao rato, no que se refere ao tipo histológico de tumor induzido com maior freqüência [6, 36].

Na última etapa de observação, os animais tratados com DENA e FB (Grupo II), bem como os que receberam DENA, FB e DZ (Grupo IV), além dos hepatomas, exibiam alterações histopatológicas devidas à citotoxicidade do carcinógeno, porém eram leves. Quanto às lesões pré-neoplásicas, em ambos os grupos havia a presença simultânea de focos, áreas e nódulos de células claras, e muitos dos nódulos basofílicos apresentavam clones hiperbasofílicos.

Portanto, parece correta a afirmação de que os focos e áreas fenotipicamente alterados e citologicamente semelhantes aos elementos celulares dos nódulos hiperplásicos são alterações preliminares necessárias para a formação de neoplasias benignas, com ocasional progressão para hepatocarcinomas [17, 33, 34, 37, 62-65].

Com base nos resultados morfológicos, referentes à hipertrofia dos hepatócitos, acreditamos que, no gerbil, o FB age realmente como indutor enzimático, de forma similar à descrita em fígado de ratos [38, 42, 58, 59, 61]. Já o DZ poderia ter efeito inibidor de algumas enzimas microsossomais, semelhante ao observado em ratos [59]. Contudo, o DZ parece não interferir na ação do FB, tanto no que se refere à indução enzimática quanto ao seu efeito na hepatocarcinogênese, uma vez que os resultados do Grupo II (DENA e FB) e do Grupo IV (DENA, FB e DZ) foram similares e todos os animais desenvolveram hepatocarcinomas, às vezes múltiplos. Por último, consideramos que o gerbil é uma espécie animal adequada para o estudo da carcinogênese hepática.

Summary

Chemically induced hepatic changes were studied in gerbils submitted to a chronic subcutaneous treatment of diethylnitrosamine in association or not with oral phenobarbital administration and diazepam intraperitoneally injected. The treatments were carried out for twenty-five weeks and morphological studies were performed between the 25th and the 50th week. Diethylnitrosamine was a potent hepatotoxic agent causing cytomegalia, multifocal necrosis, ductular proliferation and fibrosis. Such effects were markedly reduced following simultaneous administration of phenobarbital. Moreover, hepatocarcinomas were observed (mainly with a trabecular pattern) on the 36th week. Concomitant treatment of diazepam did not alter the hepatotoxicity but could diminish the hepatocarcinogenic effect of diethylnitrosamine because only preneoplastic lesions were registered at the 50th week.

Key words: *diethylnitrosamine; phenobarbital; diazepam; gerbil; hepatotoxicity; hepatocarcinogenesis*

Recebido em abril/91

Aceito para publicação em junho/91

Referências bibliográficas

- THOMAS C. Zur Morphologie der durch DiäthylNitrosamin erzeugten Leberveränderungen und Tumoren bei der Ratte. *Z Krebsforsch* 1961; 64: 224-233.
- SCHMÄHL D, OSSWALD H. Carcinogenesis in different animals species by diethylnitrosamine. *Experientia* 1967; 23: 497-498.
- REUBER MD, LEE CW. Effect of age and sex on hepatic lesions in Buffalo strain rats ingesting diethylnitrosamine. *JNCI* 1968; 41: 1133-1140.
- SVOBODA D, HIGGINSON J. A comparison of ultrastructural changes in rat liver due to chemical carcinogens. *Cancer Res* 1968; 28: 1703-1733.
- WEISBURGER JH, MADISON RM, WARD JM, VIGUERA C, WEISBURGER EK. Modification of diethylnitrosamine liver carcinogenesis with phenobarbital but not with immunosuppression. *JNCI* 1975; 54: 1185-1188.
- KITAGAWA T, SUGANO H. Enhancing effect of phenobarbital on the development of enzyme-altered islands and hepatocellular carcinomas initiated by 3'-methyl-4-(dimethylamine)azobenzene or diethylnitrosamine. *GANN* 1978; 68: 679-687.
- MOCHIZUKY Y, KURUKAWA K, SAWADA N, GOTOH M. Dose-dependent enhancing effect of phenobarbital on hepatocarcinogenesis initiated by diethylnitrosamine in the rat. *GANN* 1981; 72: 170-173.
- LIJINSKY W. Species differences in nitrosamine carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; 108: 46-55.
- SCHMÄHL D, THOMAS C, KÖNIO K. Versuche zur Krebszeugung mit DiäthylNitrosamin by Mäusen. *Naturwissenschaften* 1963; 50: 407.
- THOMAS C, SCHMÄHL D. The morphology of diethylnitrosamine induced hepatic tumors in the mouse and guinea pig. *Z Krebsforsch* 1963; 65: 531-536.
- KATAYAMA S, OOTA K. Induction of malignant tumors in various strains of mice by oral administration of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine. *GANN* 1965; 56: 189-199.
- GARGUS JL, PAYNTER OE, REESE Jr. WH. Utilization of newborn mice in the bioassay of chemical carcinogens. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15: 552-559.
- CLAPP NK. Carcinogenicity of nitrosamines and methanesulphonate esters given intraperitoneally, in RF mice. *Int J Cancer* 1973; 12: 728-733.
- AKAMATSU Y. Carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine (DEN), N-nitrosodi-N-butylamine (DBN), and N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNG) in strains of mice: single intragastric treatment of 10 times maximum tolerated dose (MTD). *Proc Am Ass Cancer Res* 1975; 16: 162.
- DIWAN BA, MEIER H. Carcinogenic effects of a single dose of diethylnitrosamine in three unrelated strains of mice: genetic dependence of the induced tumor types and incidence. *Cancer Lett* 1976; 1: 249-253.
- VESELINOVITCH SD. Infant mouse as a sensitive bioassay system for carcinogenicity of N-nitroso compounds. *IARC Sci Publ* 1980; (31): 645-655.
- KUEN H, PUGH TD, GOLDFARB S. Hepatocarcinogenesis in the mouse. Combined morphologic-stereologic studies. *Am J Pathol* 1983; 112: 89-100.
- VESELINOVITCH SD, KOKA M, MIHAILOVICH N, RAO KVN. Carcinogenicity of diethylnitrosamine in newborn, infant, and adult mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984; 108: 60-65.
- DIWAN BA, RICE JM, OHSHIMA M, WARD JM. Interstrain differences in susceptibility to liver carcinogenesis initiated by N-nitrosodiethylamine and its promotion by phenobarbital in C57BL/6Ncr, C3H/HeNcr^{mtv} and DBA/2NCR mice. *Carcinogenesis* 1986; 7: 215-220.
- PEREIRA MA, KLAUNIG JE, HERREN-FREUND SL, RUCH RJ. Effect of phenobarbital on the development of liver tumors in juvenile and adult mice. *JNCI* 1986; 77: 449-452.
- ARGUS MF, HOCH-LIGETI C. Induction of malignant tumors in the guinea pig by oral administration of diethylnitrosamine. *JNCI* 1963; 30: 533-551.
- HERROLD KM, DUNHAM LJ. Induction of tumors in the syrian hamster with diethylnitrosamine (N-nitrosodiethylamine). *Cancer Res* 1963; 23: 773-777.
- MOHR U, ALTHOFF J, AUTHALER A. Diaplacental effect of the carcinogen diethylnitrosamine in the golden hamster. *Cancer Res* 1966; 26: 2349-2352.
- HAAS H, KMOCH N, MOHR U. Susceptibility of gerbils (*Meriones*

- unguiculatus*) to weekly subcutaneous and single intravenous injections of N-diethylnitrosamine. Z Krebsforsch 1975; 83: 233-238.
25. GREEN U, KETKAR M. The influence of diazepam and thiouracil upon the carcinogenic effect of diethylnitrosamine in gerbils. Z Krebsforsch 1978; 92: 55-62.
26. HEATH DF. The decomposition and toxicity of dialkyl nitrosamines in rats. Biochem J 1962; 85: 72-91.
27. SELKIRK JK. Chemical carcinogenesis: a brief overview of the mechanism of action of polycyclic hydrocarbons, aromatic amines, nitrosamines, and aflatoxins. In: SLAGA TJ, ed. Carcinogenesis modifiers of chemical carcinogenesis. New York: Raven Press 1980: 1-31.
28. WEISBURGER EK. Metabolism and activation of chemical carcinogens. Molec Cell Biochem 1980; 32: 95-104.
29. BRITEBBO EB, LÖFBERG B, TJÄLVE H. Sites of metabolism of N-nitrosodiethylamine in mice. Chem-Biol Interact 1981; 34: 209-221.
30. MAGEE PN, LEE KY. Cellular injury and carcinogenesis. Alkylation of ribonucleic acid of rat liver by diethylnitrosamine and n-butylmethyl nitrosamine *in vivo*. Biochem J 1964; 91: 35-42.
31. SWANN PF, MAGEE PN. Nitrosamine-induced carcinogenesis. The alkylation of N-7 of guanine of nucleic acids of the rat by diethylnitrosamine, N-ethyl-N-nitrosourea and ethyl-methanesulphonate. Biochem J 1971; 125: 841-847.
32. RABES H, HARTENSTEIN R, SCHOLZE P. Specific stages of cellular response to homeostatic control during diethylnitrosamine-induced liver carcinogenesis. Experientia 1970; 26: 1356-1359.
33. FARBER E. The pathology of experimental liver cell cancer. In: CAMERON HM, LINSELL DA, WARWICK GP, eds. Liver Cell Cancer. Amsterdam: Elsevier 1976: 243-277.
34. PITOT HC. The natural history of neoplasia. Newer insights into an old problem. Am J Pathol 1977; 89: 402-411.
35. SOLT DB, MEDLINE A, FARBER E. Rapid emergence of carcinogen-induced hyperplastic lesions in and new model for the sequential analysis of liver carcinogenesis. Am J Pathol 1977; 88: 595-618.
36. OGAWA K, MEDLINE A, FARBER E. Sequential analysis of hepatic carcinogenesis: the comparative architecture of preneoplastic, malignant, prenatal, postnatal and regenerative liver. Br J Cancer 1979; 40: 782-790.
37. WILLIAMS GM. The pathogenesis of rat liver cancer caused by chemical carcinogens. Biochem Biophys Acta 1980; 605: 167-189.
38. LEONARD TB, DENT JG, GRAICHEN E, LYGH T O, POPP JA. Comparison of hepatic carcinogen initiation-promotion systems. Carcinogenesis 1982; 3: 851-856.
39. PERAINO C, CARNES BA, STEVENS FJ. Evidence for growth heterogeneity among foci with different phenotypes in the population of altered hepatocyte foci induced by a single neonatal treatment with carcinogen. Carcinogenesis 1986; 7: 191-192.
40. SOLT D, FARBER E. New principle for the analysis of chemical carcinogenesis. Nature 1976; 263: 701-703.
41. HARVY SC. Hipnóticos e sedativos. In: Goodman LS, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1978: 95-114.
42. SUMNER IG, LODOLA A. Total cytochrome P-450, but not the major phenobarbital or 3-methylcholanthrene induced isoenzyme, is differentially induced in the lobes of the rat liver. Biochem Pharmacol 1987; 36: 391-393.
43. NARITA T, WATANABE R, KITAGAWA T. Mechanisms of inhibition by simultaneously administered phenobarbital of 3'-methyl-4-(dimethylamino)azobenzene-induced hepatocarcinogenesis in the rat. GANN 1980; 71: 755-758.
44. TAPER HS, LANS M, DE GERLACHE J, FORT L, ROBERFROID M. Morphological alterations and ONase deficiency in phenobarbital promotion of N-nitrosomorpholine initiated rat hepatocarcinogenesis. Carcinogenesis 1983; 4: 231-234.
45. KITAGAWA T, HINO O, NOMURA K, SUGANO H. Dose-response studies on promoting and anticarcinogenic effects of phenobarbital and DDT in the rat hepatocarcinogenesis. Carcinogenesis 1984; 5: 1653-1656.
46. WATANABE K, WILLIAMS GM. Enhancement of rat hepatocellular-altered foci by the liver tumor promoter phenobarbital: evidence that foci are precursors of neoplasms and that the promoter acts on carcinogen-induced lesions. JNCI 1978; 61: 1311-1314.
47. KITAGAWA T, PITOT HC, MILLER EC, MILLER JA. Promotion by dietary phenobarbital of hepatocarcinogenesis by 2-methyl-N,N-dimethyl-4-aminoazobenzene in the rat. Cancer Res 1979; 39: 112-115.
48. NISHIZUMI M. Effect of phenobarbital, dichlorodiphenyltrichloroethane, and polychlorinated biphenyls on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis. GANN 1979; 70: 835-837.
49. UCHIDA E, HIRONO I. Effect of phenobarbital on induction of liver and lung tumors by dimethylnitrosamine in newborn mice. GANN 1979; 70: 639-644.
50. UCHIDA E, HIRONO I. Effect of phenobarbital on the development of neoplastic lesions in the liver of cycasin-treated rats. J Cancer Res Clin Oncol 1981; 100: 231-238.
51. McLEAN AEM, SMITH M, DRIVER HE. Liver tumors after single dose dimethylnitrosamine, low and high protein diet, and phenobarbitone. Carcinogenesis 1982; 3: 701-709.
52. ISUDA H, FUKUSHIMA S, IMAIDA K, KURATA Y, ITO N. Organ-specific promoting effect of phenobarbital and saccharin in induction of thyroid, liver, and urinary bladder tumors in rats after initiation with N-nitrosomethylurea. Cancer Res 1983; 43: 3292-3296.
53. WARD JM, RICE JM, CREASIA D, LYNCH P, RIGGS C. Dissimilar patterns of promotion by di(2-ethylhexyl)phtalate and phenobarbital of hepatocellular neoplasia initiated by diethylnitrosamine in B6C3F mice. Carcinogenesis 1983; 4: 1021-1029.
54. ITO N, MOORE MA, BANNASCH P. Modification of the development of N-nitrosomorpholine-induced hepatic lesions by 2-acetylaminofluorene, phenobarbital and 4,4'-diaminodiphenylmethane: a sequential histological and histochemical analysis. Carcinogenesis 1984; 5: 335-342.
55. WILLIAMS GM, FURUYA K. Distinction between liver neoplasm promoting and syncarcinogenic effects demonstrated by exposure to phenobarbital or diethylnitrosamine either before or after N-2-fluorenylacetylacetamide. Carcinogenesis 1984; 5: 171-174.
56. DIWAN BA, PALMER AE, OHSHIMA M, RICE JM. N-nitroso-N-methylurea initiation in multiple tissues for organ-specific tumor promotion in rats by phenobarbital. JNCI 1985; 75: 1099-1105.
57. DRIVER HE, McLEAN AEM. Dose-response relationship for phenobarbitone promotion of liver tumours initiated by single dose dimethylnitrosamine. Br J Exp Path 1986; 67: 131-139.
58. DIWAN BA, RICE JM, WARD JM. Tumor-promoting activity of benzodiazepine tranquilizers, diazepam and oxazepam, in mouse liver. Carcinogenesis 1986; 7: 789-794.
59. VORNE M, IDANPAAN-HEIKKILA J. Inhibition of drug metabolizing enzymes by diazepam in rat liver. Experientia 1975; 31: 962-963.
60. HINO O, KITAGAWA T. Effect of diazepam on hepatocarcinogenesis in the rat. Toxicol Lett 1982; 155-157.
61. KANEKO A, DEMPO K, KAKU T, YOKOYAMA S, SATOH M, MORI M, ONOÉ T. Effect of phenobarbital administration on hepatocytes constituting the hyperplastic nodules induced in rat liver by 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. Cancer Res 1980; 40: 1658-1662.
62. SELL S, LEFFERT HL. An evaluation of cellular lineages in the pathogenesis of experimental hepatocellular carcinoma. Hepatology 1982; 2: 77-86.
63. BANNASCH P. Sequential cellular changes during chemical carcinogenesis. J Cancer Res Clin Oncol 1984; 108: 11-22.
64. FARBER E, CAMERON R. The sequential analysis of cancer development. Adv Cancer Res 1980; 31: 125-226.
65. CAMERON R, FARBER E. Some conclusions derived from a liver model for carcinogenesis. Natl Cancer Inst Monogr 1981; 58: 49-53.

INCaRNPT

Instituto Nacional de Câncer

Registro Nacional de Patologia Tumoral - RNPT

Neste informe divulga-se mais uma das 64 tabelas com dados do RNPT do quinquênio 1981-1985, que se encontram em fase final de publicação e serão brevemente divulgadas através da distribuição do livro "RNPT - Dados Patológicos - 1981-85".

Como já foi relatado no Informe INCaRNPT nº2, o diagnóstico citológico foi incorporado ao histológico, a fim de aumentar a cobertura de diagnósticos de câncer, principalmente de material colhido de medula óssea, pulmão, mama, próstata e estômago.

Segundo estimativas do IBGE *, o crescimento populacional do Brasil entre 1981 e 1985 foi de 9,3%. Pela tabela abaixo, pode-se calcular que o número de notificações de diagnósticos de

câncer no Brasil neste período aumentou 11,1%, ficando acima, portanto, do aumento da população. Além da tabela mostrar um aumento absoluto dos números, estes, em termos relativos, estão igualmente em ascensão, o que poderia indicar uma melhora do padrão médico-hospitalar e/ou acesso do paciente ao sistema de saúde.

É interessante ressaltar que Rio de Janeiro e São Paulo somam aproximadamente 50% das notificações de diagnósticos de câncer. A região Sudeste contribui com cerca de 61% destas notificações, enquanto representa 52% da população brasileira *, mostrando que: a) os laboratórios desta região notificam mais e/ou b) mais diagnósticos de câncer são feitos.

* IBGE: Anuais Estatísticos do Brasil, 1991.

Número e percentagem de diagnósticos de câncer primário
segundo grandes regiões, unidades da federação e ano.
BRASIL 1981-85

GRANDES REGIÕES	1981		1982		1983		1984		1985		TOTAL	
UNIDADES DA FEDERAÇÃO	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
NORTE												
RO - Rondônia	35	-	54	0,1	96	0,1	173	0,2	112	0,1	470	0,1
AC - Acre	84	0,1	8	-	101	0,1	96	0,1	90	0,1	379	0,1
AM - Amazonas	986	1,0	1025	1,0	898	0,8	956	0,9	1095	1,0	4960	0,9
RR - Roraima	47	-	34	-	43	-	46	-	49	-	219	-
PA - Pará	1573	1,6	1695	1,6	1836	1,7	1929	1,8	2090	1,9	9123	1,7
AP - Amapá	61	0,1	58	0,1	96	0,1	87	0,1	129	0,1	431	0,1
TOTAL REGIÃO NORTE	2786	2,8	2874	2,8	3070	2,8	3287	3,0	3565	3,2	15582	2,9
NORDESTE												
MA - Maranhão	415	0,4	143	0,1	677	0,6	714	0,7	711	0,6	2660	0,5
PI - Piauí	1180	1,2	884	0,9	940	0,9	792	0,7	834	0,8	4630	0,9
CE - Ceará	2969	3,0	2925	2,8	3112	2,9	2911	2,7	2970	2,7	14887	2,8
RN - Rio Grande do Norte	1303	1,3	993	1,0	1365	1,3	1491	1,4	1686	1,5	6838	1,3
PB - Paraíba	1121	1,1	1353	1,3	1198	1,1	1231	1,1	1636	1,5	6539	1,2
PE - Pernambuco	1398	1,4	1036	1,0	1608	1,5	1668	1,5	1533	1,4	7243	1,4
AL - Alagoas	1003	1,0	1056	1,0	1086	1,0	1162	1,1	1090	1,0	5397	1,0
FN - Fernando de Noronha	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SE - Sergipe	770	0,8	1803	1,8	1190	1,1	1147	1,0	1159	1,1	6069	1,1
BA - Bahia	3130	3,2	3673	3,6	3820	3,5	3869	3,5	3800	3,4	18292	3,4
TOTAL REGIÃO NORDESTE	13289	13,4	13866	13,5	14996	13,8	14985	13,7	15419	14,0	72555	13,7
CENTRO-OESTE												
MS - Mato Grosso do Sul	807	0,8	872	0,8	934	0,9	907	0,8	1013	0,9	4533	0,9
MT - Mato Grosso	286	0,3	323	0,3	299	0,3	311	0,3	380	0,3	1599	0,3
GO - Goiás	1960	2,0	2028	2,0	2090	1,9	2054	1,9	2189	2,0	10321	1,9
DF - Distrito Federal	1253	1,3	1277	1,2	1419	1,3	1593	1,5	1659	1,5	7201	1,4
TOTAL REGIÃO CENTRO-OESTE	4306	4,3	4500	4,4	4742	4,4	4865	4,4	5241	4,7	23654	4,5
SUDESTE												
MG - Minas Gerais	10048	10,1	10024	9,7	10074	9,3	10719	9,8	10116	9,2	50981	9,6
ES - Espírito Santo	1667	1,7	1442	1,4	976	0,9	1267	1,2	1229	1,1	6581	1,2
RJ - Rio de Janeiro	13345	13,4	15337	14,9	15561	14,3	17060	15,6	16696	15,1	77999	14,7
SP - São Paulo	34783	35,0	35657	34,7	40074	36,8	38072	34,8	37713	34,2	186299	35,1
TOTAL REGIÃO SUDESTE	59843	60,3	62460	60,7	66685	61,3	67118	61,3	65754	59,6	321860	60,6
SUL												
PR - Paraná	6347	6,4	6663	6,5	6716	6,2	6527	6,0	6955	6,3	33208	6,3
SC - Santa Catarina	2772	2,8	1837	1,8	1832	1,7	1950	1,8	2422	2,2	10813	2,0
RS - Rio Grande do Sul	9960	10,0	10681	10,4	10832	9,9	10770	9,8	10995	10,0	53238	10,0
TOTAL REGIÃO SUL	19079	19,2	19181	18,6	19380	17,8	19247	17,6	20372	18,5	97259	18,3
BRASIL	99303	100,0	102881	100,0	108873	100,0	109502	100,0	110351	100,0	530910	100,0

No Tratamento do Câncer de Mama.



TAMOXIFENO 10mg FARMITALIA

Uma nova opção para o seu receituário.

INFORMAÇÕES PARA RECEITUÁRIO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém: Citrato de tamoxifeno.... 15,2mg (equivalente a 10mg de tamoxifeno). Excipientes q.s. (Amido de Milho, Lactose, Polivinilpirrolidona, Glicolato de Amido e Sódio, Estearato de Magnésio).

INDICAÇÕES

TAMOXIFENO é indicado no tratamento paliativo do câncer avançado da mama.

CONTRA-INDICAÇÕES

Gravidez; hipersensibilidade conhecida ao tamoxifeno.

PRECAUÇÕES

TAMOXIFENO deve ser usado cautelosamente em pacientes

com leucopenia e trombocitopenia preexistentes. Apesar de observações ocasionais de leucopenia e trombocitopenia durante o tratamento com TAMOXIFENO, não há certeza de que tais efeitos sejam devidos à droga. Há relatos eventuais de diminuição transitória da contagem de plaquetas (com taxas de 50.000—100.000/mm³; raramente menos) em pacientes com câncer de mama sob tratamento com TAMOXIFENO. Não foi registrada qualquer tendência à hemorragia, retornando ao normal a taxa de plaquetas, mesmo com a continuação do tratamento.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Iniciar o tratamento com um comprimido duas vezes ao dia. Caso não ocorra resposta satisfatória dentro de um mês, aumentar a dose para dois comprimidos duas vezes ao dia.

APRESENTAÇÃO

Caixas com 30 comprimidos.



FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT

LANÇAMENTO

Uma nova e efetiva droga no tratamento da



Minimiza os riscos e os inconvenientes dos derivados opiáceos.

- **Tramal®** não provoca depressão cardiovascular. (*)
- **Tramal®** não provoca depressão respiratória. (*)
- **Tramal®** não provoca constipação. (*)
- **Tramal®** não provoca euforia.
- **Tramal®** não provoca aumento da pressão da artéria pulmonar.
- **Tramal®** não provoca espasmo da musculatura lisa.
Ex.: Esfíncter de Oddi.
- **Tramal®** proporciona mínima probabilidade de desenvolvimento de tolerância e dependência física. (*)

(*) Em doses terapêuticas

DR

Tramal®

cloridrato de tramadol

O analgésico de ação central, eficaz no tratamento das dores moderadas a severas.

Apresenta vantagens adicionais sobre os antiinflamatórios e analgésicos de ação periférica.

- **Tramal®** não interfere na síntese das prostaglandinas.
- **Tramal®** não provoca irritação gástrica.
- **Tramal®** não interfere na coagulação/agregação plaquetária.
- **Tramal®** não possui ação antitérmica.
- **Tramal®** não influencia as contagens sanguíneas e as enzimas hepáticas.

FORMA	FARMACÊUTICA	ESQUEMA POSOLÓGICO
	CÁPSULAS 50 mg	Dose Inicial 1 cápsula de 50 mg. Se necessário, pode-se administrar outra cápsula 30/60 minutos após a primeira dose. Frequência de Administração Em média, 3 a 4 tomadas diárias.
	INJETÁVEL 100 mg	Via Endovenosa 1 ampola de 100 mg por injeção lenta, 3/4 vezes ao dia. Para infusão, diluir 2 ampolas em 500 ml de solução. (Gotejamento: 10 a 20 gotas/minuto). Via Intramuscular e Subcutânea 1 ampola 3 a 4 vezes ao dia.



Grünenthal GmbH
Stolberg, Alemanha



FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT



Farlutal[®] AD

acetato de medroxiprogesterona

**Modifica a imagem dos pacientes com
câncer avançado de mama.**

- Melhora a qualidade de vida.
- Oportunidade para reverter o progresso da doença.
- Boa tolerabilidade geral.



INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÃO

- Nome genérico: Acetato de Medroxiprogesterona
- Forma Farmacêutica: Suspensão Injetável
- Apresentação: Caixa com 1 frasco-ampola contendo 2,5ml de suspensão injetável a 20%.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO COMPLETA:

Cada frasco-ampola contém:
 Acetato de Medroxiprogesterona 500mg
 Excipiente q.s. (polietilenoglicol 4000, polissorbato 80, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, cloreto de sódio).
 Água para injeções q.s.p. 2,5ml

INDICAÇÕES

Carcinoma da mama, do endométrio, da próstata, do rim, Adenoma prostático.

CONTRA-INDICAÇÕES

Tromboflebitis, distúrbios de natureza tromboembólica, insuficiência hepática grave, aborto retido, hipercalemia em pacientes portadores de metástases ósseas, metrorragias de natureza não estabelecida, gravidez confirmada ou suspeita e hipersensibilidade ao fármaco.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Foi assinalado um possível relacionamento entre a administração de progestágenos nos primeiros meses de gravidez e a presença de malformações congênitas no recém-nascido; é portanto desaconselhável o uso do produto na gravidez. Ocorrendo distúrbios de natureza tromboembólica, perda brusca da visão, parcial ou total, diplopia, edema da papila, lesões vasculares retinianas, hemicránia, o tratamento deve ser suspenso.

No caso de perdas sangüíneas vaginais aconselha-se um esclarecimento diagnóstico.

No caso em que se torne necessário um exame histológico é oportuno assinalar que a paciente está sendo tratada com progestágenos.

POSOLOGIA

A posologia geralmente varia, conforme a indicação, entre 1.000 e 3.000 mg por semana (fracionados em 2-3 administrações por injeções intramusculares profundas, em regiões índenes).



FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT

Linfoma primário do sistema nervoso central: relato de um caso tratado com sucesso empregando-se quimioterapia em doses elevadas e radioterapia subsequente

ANDRÉ MÁRCIO MURAD¹, NIVALDO HARTUNG TOPPA², FLÁVIA FERRETTI SANTIAGO³, IGOR LEVY REIS⁴

Trabalho realizado no Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Resumo

O esquema quimioterápico ideal para o tratamento dos linfomas primários do SNC é ainda objeto de investigações. O presente trabalho descreve um caso tratado com vincristina e doses elevadas de dexametasona, metotrexate e citosina arabinosídeo (Ara-C), além de quimioterapia intratecal, que resultou na remissão completa do tumor. Uma revisão da literatura também é feita.

Unitermos: linfoma; sistema nervoso central

Introdução

Embora seja uma neoplasia rara, o linfoma primário do sistema nervoso central tem se caracterizado por um aumento em sua incidência, não só nos pacientes imunodeprimidos, mas também nos imunocompetentes [1]. A abordagem cirúrgica deste tumor deve se limitar à obtenção de tecido para diagnóstico, porque sua remoção cirúrgica não parece influenciar sua evolução. Embora seja responsivo à radioterapia e corticosteróides, esta resposta é, em geral, de curta duração, tornando-o um tumor de prognóstico ruim, quando se considera que a média de sobrevida dos pacientes é de apenas dois anos, e a sobrevida de cinco anos é de menos de 5% [2, 3]. Quimioterapia em doses convencionais normalmente não leva a bons resultados devido à dificuldade de penetração das drogas no tecido cerebral oferecida pela barreira hematoencefálica. Mais recentemente, alguns trabalhos têm sugerido que a utilização de regimes de quimioterapia em altas doses, com drogas como o me-

totrexate e o Ara-C, possa oferecer resultados mais satisfatórios. Porém, o esquema mais adequado, as doses a serem empregadas, e a melhor forma de associação desta modalidade de quimioterapia com a radioterapia, para se obter o máximo de eficácia com um mínimo de toxicidade, ainda estão por serem definidos. O presente estudo relata o caso de um paciente tratado com doses intermediárias de metotrexate, ara-C e dexametasona, além de vincristina, em conjunto com quimioterapia intratecal. Houve remissão clínico-tomográfica completa do tumor, quando então optou-se por uma radioterapia consolidativa. Esta conduta permitiu que o paciente fosse tratado de maneira eficiente, na maior parte do tempo a nível ambulatorial, e com baixa toxicidade.

Relato do caso

M.M.S., sexo masculino, 31 anos, deu entrada na enfermaria de neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG, em novembro de 1989, com quadro de cefa-

¹Professor Auxiliar de Ensino da Faculdade de Medicina da UFMG e Membro do Serviço de Hematologia e Oncologia do HC-UFMG; ²Professor Adjunto do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG; ³Médica Oncologista do Serviço de Hematologia e Oncologia do HC-UFMG; ⁴Acadêmico e Estagiário do Serviço de Hematologia e Oncologia do HC-UFMG. Endereço do autor para correspondência: Rua dos Otonis, 301/802 - Belo Horizonte - MG - CEP 30150.

léia holocraniana intensa, vômitos ocasionais e diplopia, sintomas estes que haviam se iniciado há aproximadamente 30 dias de sua internação. Uma tomografia computadorizada craniana realizada em outro hospital teria sugerido uma hidrocefalia, e o paciente estava em uso de dexametasona oral. Negava febre, emagrecimento, sudorese, uso de drogas endovenosas ou qualquer doença pregressa de importância. Seu exame neurológico revelava apenas um leve borramento da papila esquerda à fundoscopia. Sem alterações dos pares cranianos, sensibilidade, motricidade, marcha, coordenação ou equilíbrio. Não havia também sinais meníngeos. O exame clínico geral também não apresentava anormalidades. Ausência de linfadenomegalias ou hepatoesplenomegalia. Foi então submetido a uma tomografia computadorizada craniana com cortes finos na fossa posterior, radiografia de tórax e exames laboratoriais (funções hepática e renal, e hemograma). Os exames de sangue e a radiografia de tórax estavam dentro da normalidade. A tomografia revelou um processo expansivo, de realce nodular de contraste isoatenuante com o parênquima cerebelar, provocando compressão, deformidade e deslocamento lateral do IV ventrículo. Havia dilatação do sistema ventricular infra e supratentorial, confirmando a hidrocefalia (Figuras 1 e 2).

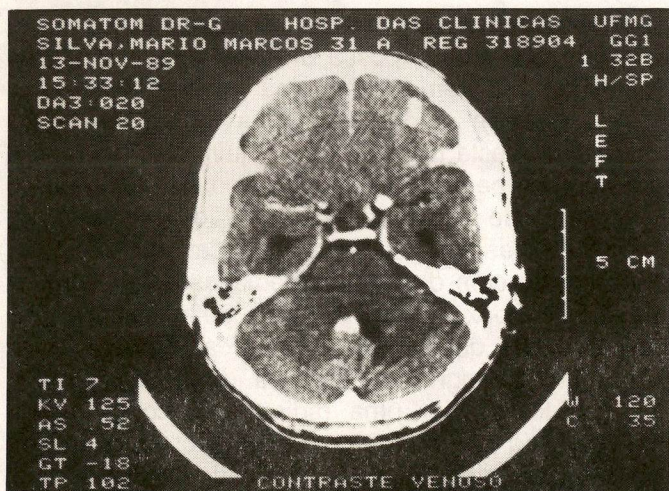


Figura 1. Tomografia computadorizada cerebral pré-quimioterapia revelando processo expansivo de fossa posterior e deslocamento lateral do quarto ventrículo.

Com o diagnóstico firmado de processo expansivo de fossa posterior, o paciente foi submetido a uma craniectomia suboccipital no dia 17/11/91, com biópsia do tecido tumoral localizado no vermis e bulbo, e colheita de material líquórico da cisterna magna para citologia.

No pós-operatório, evoluiu sem intercorrências, exceto por persistência da cefaléia, diplopia e por aparecimento de nistagmo horizontal à esquerda.

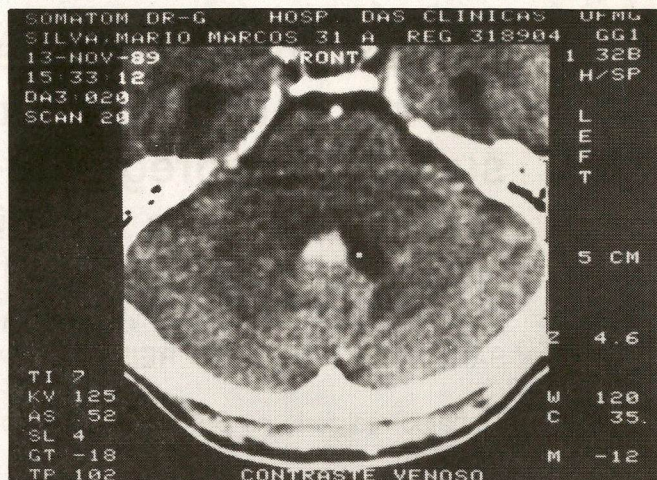


Figura 2. Mesmo corte tomográfico da Figura 1, ampliado.

Anatomia patológica

Fragmento irregular de tecido brancacento e macio medindo 1,0 X 0,5 X 0,2 cm. À microscopia, evidenciavam-se cortes histológicos de cerebelo apresentando neoplasia maligna formada por células pequenas, com núcleos arredondados, contendo cromatina grosseira e citoplasma escasso, arranjadas em pequenas massas e ninhos parcialmente anastomosados entre si, separadas por delicado estroma conjuntivo vascular rico em fibras reticulares. O exame concluiu tratar-se de um tumor maligno indiferenciado de pequenas células, fortemente sugestivo de linfoma maligno primitivo do Sistema Nervoso Central, para o qual sugeriu-se um estudo histoquímico com imunoperoxidase (Figura 3). A citologia líquórica revelou classe I de Papanicolaou.

Imuno-histoquímica

Todos os anti-soros do exame foram obtidos da Dako Corporation (EUA). Não houve imunoexpressão para Neurofilamento e Antígeno de Membrana Epité-

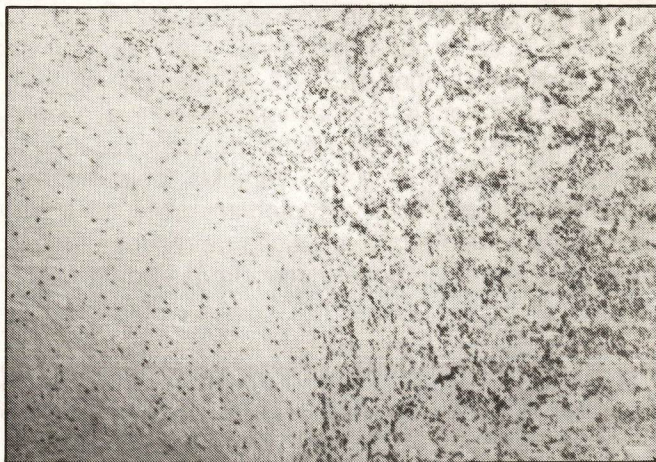


Figura 3. Corte histológico de cerebelo apresentando neoplasia maligna indiferenciada (HE, 315 x).

lial (EMA), excluindo-se a possibilidade do tumor ser de origem glial e epitelial, respectivamente. Porém houve imunoexpressão para LCA (Leucocyte Common Antigen) e para LB26, sugerindo a origem linfóide, e para células B, sendo que o CD45 foi negativo (sem imunoexpressão para células T) (Figura 4).

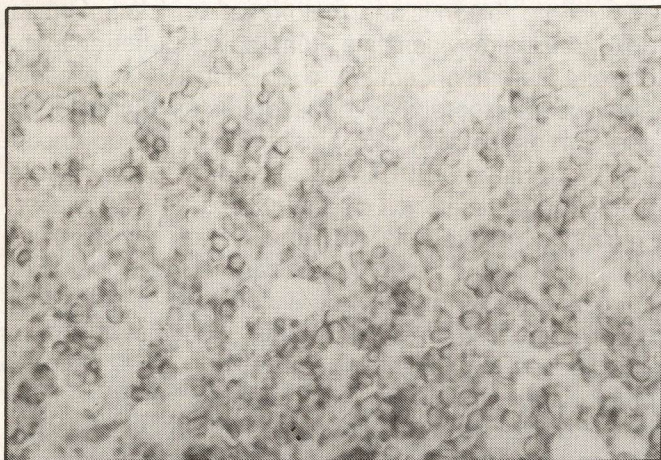


Figura 4. Imunoperoxidase da neoplasia da Figura 3 positiva para linfócitos B (anti-soro LB26, Dako Corp.) (800 x).

Evolução e tratamento

Com o diagnóstico de linfoma do SNC, uma biópsia de medula óssea e uma tomografia abdômino-pélvica, acrescentadas à propedêutica, foram normais, o que reforçou a origem primitiva do tumor. Foi solicitado exame oftalmológico, que se revelou normal. Uma pesquisa de HIV, além de testes para exclusão de outras causas de imunodeficiência celular, foram feitos (testes cutâneos, PPD e candidina), sendo também negativos.

O esquema quimioterápico descrito na Tabela 1 foi então planejado, e iniciado no dia 5/12/89, com ciclos repetidos a cada 28 dias. Já no início do segundo ciclo o paciente referia melhora importante da cefaléia e da diplopia. Ao término do terceiro ciclo, uma nova to-

mografia foi realizada (21/02/90), que por sua vez revelou um desaparecimento da massa tumoral da fossa posterior, com diminuição importante da dilatação do terceiro ventrículo e ventrículos laterais. Havia um leve desvio do quarto ventrículo para a esquerda e tênue captação de contraste em sua parede lateral direita (Figura 5). Clinicamente o paciente estava

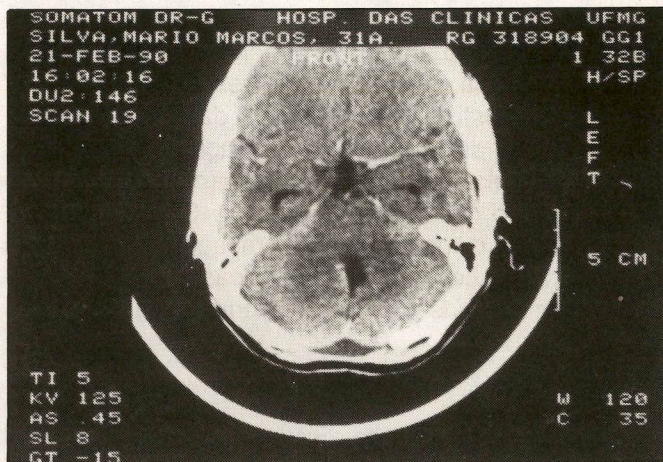


Figura 5. Tomografia computadorizada pós-quimioterapia mostrando regressão do processo expansivo e persistência do desvio lateral do 4º ventrículo.

bem, sem cefaléia ou vômitos, e com quadro de regressão do nistagmo horizontal e desaparecimento quase completo da diplopia.

Com isto, a hipótese clínico-radiológica foi de remissão tumoral completa, com presença apenas de um processo seqüelar. Um quarto ciclo de quimioterapia foi realizado somente a título de consolidação. O esquema de quimioterapia foi relativamente bem tolerado, sendo que a toxicidade restringiu-se a vômitos ocasionais nas primeiras 24 horas após as aplicações, facilmente controlados com doses de reforço de metoclopramida, alopecia reversível e leucopenia (nadir por volta do 17º dia pós-quimioterapia, variando de 1.000 a 1.500 leucócitos/mm³). Não houve nenhum episódio de neutropenia febril. A quimioterapia intratecal foi bem tolerada.

Tabela 1. Esquema quimioterápico para linfoma do SNC.

Droga	Dose	Via/Modo de administração	Dia (s)
Metotrexate	1.000 mg/m²	EV* - 1/10 da dose em bolo; 9/10 em infusão contínua de 24 horas	1
Ácido folínico	15 mg	VO** - 24, 30, 36 e 42 horas após início de metotrexate	2
Vincristina	2 mg	EV	1, 8
Dexametasona	40 mg	EV	1, 2, 3, 4
Ara-C***	3.000 mg/m²	EV - infusão de 3 horas	8
Metotrexate	12 mg	IT***	1, 8, 15
Ara-C***	20 mg	IT	1, 8, 15
Dexametasona	4 mg	IT	1, 8, 15

*Intravenoso **Via oral ***Intratecal ****Citosina arabinosídeo

Posteriormente, o paciente foi encaminhado à radioterapia, onde recebeu uma dose de 3.000 rads em todo o cérebro, mais uma dose de reforço de 1.440 rads na fossa posterior, dando um total de 4.400 rads em 31 aplicações, as quais foram bem toleradas, sem efeitos adversos de monta, à exceção da manutenção da alopecia já instalada com a quimioterapia. Recebeu alta da radioterapia em 08/05/90.

Com o término do tratamento, o paciente passou a ser acompanhado ambulatorialmente, sendo que uma outra tomografia de controle foi realizada em 21/12/90, a qual mostrou a persistência da remissão completa tumoral, assim como a presença das alterações mostradas pela tomografia anterior (discreta hidrocefalia e desvio do quarto ventrículo). O paciente persiste bem até o momento, a 18 meses do término da quimioterapia, com atividades físicas e mentais normais, sem queixas clínicas ou neurológicas.

Discussão

Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (LPSNC) é uma neoplasia rara, responsável por 0,85 a 1,5% de todos os tumores intracranianos [1]. Sua prevalência em pacientes imunocomprometidos, especialmente nos portadores de AIDS, é bem estabelecida, porém sua incidência tem aumentado, mesmo nos pacientes imunocompetentes, nos Estados Unidos [2]. O paciente acometido é do sexo masculino, de meia-idade, que se apresenta com uma síndrome de massa intracraniana subaguda. A maioria dos LPSNC é de células B, com padrão histológico de linfoma não-Hodgkin com alto grau de malignidade, predominando os subtipos difuso misto e de grandes células, nos pacientes não aidéticos, e imunoblástico ou de pequenas células não clivadas, nos aidéticos [3]. Diferentemente dos linfomas originários dos próprios linfonodos, seu prognóstico é ruim. De acordo com a revisão recente de Murray et al. [4], havia somente 21 pacientes portadores de linfoma primário do SNC com sobrevida maior que cinco anos de 693 pacientes descritos na literatura, e, destes 21 pacientes, 10 recidivaram com mais de cinco anos de diagnóstico. A maioria dos pacientes foi tratada com radioterapia pós-operatória e a quimioterapia foi utilizada numa minoria. Com relação ao tratamento com radioterapia isolada, os dados obtidos por Berry & Simpson [5] são citados na maioria dos estudos da literatura: 47% de sobrevida média em 12 meses e somente 16% em 24 meses. A duração de sobrevida média de 10 meses está em concordância com vários outros estudos sobre radioterapia como forma de tratamento de LPSNC.

No que tange à utilização da quimioterapia, os dados são ainda mais insatisfatórios. Nenhum esquema quimioterápico tem seu papel estabelecido no

tratamento do LPSNC. O uso de corticoterapia isolada produz uma regressão tumoral em uma grande proporção dos pacientes, chegando a ser preconizada como um teste diagnóstico para diferenciar o LPSNC de outros tumores intracranianos; porém a resposta é geralmente parcial e extremamente breve [5].

Drogas efetivas em linfomas não-Hodgkin sistêmicos, como bleomicina, metotrexate, ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina, têm baixa penetração na barreira hematoencefálica, o que limita sua eficácia. Avaliações esporádicas do uso destes quimioterápicos com doses convencionais em LPSNC são encontradas na literatura, porém são geralmente com resultados insatisfatórios ou imprecisos, devido à associação da radioterapia craniana pré ou per-quimioterápica. Shibamoto et al. [7] utilizaram um esquema de quimioterapia composto de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisolona, administrado após altas doses de radioterapia (3.000 a 4.000 rads no crânio, mais reforço de 5.000 rads no tumor). Apesar dos oito pacientes que chegaram a terminar o esquema de tratamento terem obtido sobrevida prolongada (de 16 a 100 meses, com três deles sobrevivendo mais do que 5 anos), a toxicidade do tratamento foi considerada muito alta: um caso de retardo mental e de crescimento em um menino de 11 anos; dois casos de deterioração mental tardia progressiva, e dois casos documentados em autópsia de necrose cerebral, possivelmente pela acentuação do efeito citotóxico da radioterapia, pela quimioterapia administrada posteriormente e pelas altas doses de radioterapia utilizadas. Embora estudos tenham demonstrado alteração da barreira hematoencefálica (BHE) em pacientes com neoplasias intracranianas, Neuwelt et al. sugeriram que a permeabilidade da BHE nos pacientes com LPSNC é apenas parcial [6]. Adicionalmente, a tentativa de se romper a impermeabilidade da BHE com soluções hiperosmolares ou quimioterapia intra-artérias não produziu melhoria significativa da eficácia terapêutica, além de ser de extrema dificuldade para sua execução [5]. Por conseguinte, o uso de quimioterápicos com relativa penetração no parênquima cerebral, utilizados em doses superiores às habitualmente empregadas, tem atraído a atenção de muitos pesquisadores. Alguns trabalhos mais recentes têm demonstrado resultados promissores, principalmente com o emprego de altas doses de metotrexate e ara-C [8, 9, 10]. De Angelis et al. [7], do Memorial Sloan-Kettering de Nova Iorque, utilizaram, em 16 pacientes, um esquema combinado, envolvendo dexametasona oral, metotrexate em dose intermediária (1,0 g/m²) com resgate pelo ácido folínico, além de metotrexate intratecal administrado através de Intra-Ommaya por seis vezes, pré-radioterapia (4.000 rads em todo o crânio e 1.440 rads de reforço no local do tumor).

Após a radioterapia, ara-C na dose de 3 g/m²/dia por dois dias foi também utilizado, por duas vezes, com intervalo de 21 dias entre as infusões. Os resultados foram bons, com 10 pacientes vivos e sem recorrência, num período de observação de sete a 31 meses. A média de sobrevivência do grupo é de 22,4 meses. A toxicidade foi aceitável. Porém, houve um óbito por sepse após o metotrexate sistêmico, durante a radioterapia craniana. O nadir de leucopenia após a administração de ara-C variou de 300 a 4.500 leucócitos/mm³.

No caso por nós descrito, tentou-se, no uso do delineamento do protocolo de quimioterapia (Figura 5), utilizar drogas com maior penetração no SNC, e, no caso do metotrexate e do ara-C, doses mais elevadas. A administração concomitante de quimioterapia intratecal visou uma maior concentração de quimioterápicos no líquido e, conseqüentemente, meninges. O uso de dexametasona em altas doses também se justifica, não só pela sua eficácia nos linfomas em geral, mas também pelo seu efeito antiemético. A administração do metotrexate no esquema proposto, de que 1/10 da dose seja feita em bolo e 9/10 em infusão contínua de 24 horas, também objetiva uma melhor difusão da droga no SNC. O resgate pelo ácido folínico permite que uma dose mais elevada de metotrexate seja administrada, sem toxicidade adicional. A alcalinização da urina foi obtida com a infusão de bicarbonato de sódio endovenosamente, para redução da nefrotoxicidade pelo metotrexate [11].

Finalmente, a opção por iniciar-se a radioterapia somente após a constatação de que a resposta da quimioterapia atingiu seu grau máximo justifica-se por conta de alguns dados da literatura, sugerindo que o risco substancial de leucoencefalopatia e necrose cerebral ocorre quando se usa o metotrexate em doses elevadas após a irradiação craniana, mas não quando o mesmo é administrado antes [11]. Acrescente-se ainda que o uso inicial de quimioterapia isoladamente permite uma avaliação mais precisa de sua eficácia em induzir resposta tumoral.

Devido ao sucesso aparente do esquema de tratamento utilizado, com toxicidade baixa e facilidade de execução, o mesmo será por nós utilizado em um estudo prospectivo, nos novos casos de LPSNC, para sua melhor avaliação.

Summary

The authors describe a case of primary central nervous system lymphoma successfully treated with vincristin and intermediate doses of dexametason, Ara-C and methotrexate, which produced a complete remission with minimal toxicity. A literature review is presented.

Key words: lymphoma; central nervous system

Referências bibliográficas

1. ZIMMERMAN HM. Malignant lymphomas of the nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 1975; 6(suppl.): 69-74.
2. EBY NI, GRUFFERMAN S, FLANNELLY CM, SCHOLD SC, VOGEL FS, BURGER PC. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1988; 62: 2461-2465.
3. O'NEILL BP, ILLIG JJ. Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1005-1020.
4. MURRAY K, KUN L, COX J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system: Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986; 65: 600-607.
5. BERRY MP, SIMPSON WJ. Radiation therapy in the management of primary malignant lymphoma of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 55-59.
6. NEUWELT EA, FRENKEL EP, GUMERLOCK ML, BRAZIEL R, DANA B, HILL SA. Developments in the diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Cancer* 1986; 58: 1609-1620.
7. SHIBAMOTO Y et al. Improved survival rate in primary intracranial lymphoma treated by high-dose radiation and systemic vincristine doxorubicine-ciclophosphamide-prednisolone chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 1907-1912.
8. DeANGELIS LM et al. Primary CNS lymphoma: Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology* 1990; 40: 80-86.
9. ERVIN T, CANELLOS GP. Successful treatment of recurrent primary central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Cancer* 1980; 45: 1556-1557.
10. FRICK JC, HANSEN RM, ANDERSON T, RICH PS. Successful high-dose intravenous cytarabine treatment of parenchymal brain involvement from malignant lymphoma. *Arch Intern Med* 1986; 146: 791-792.
11. PITMAN SW, FREI III E. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: Effect of alkalization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; use in CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 695.

REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA TUMORAL DIAGNÓSTICOS DE CÂNCER. BRASIL, 1981-85.



Para atender diferentes objetivos no que concerne a informação em câncer, existem no Brasil, três tipos de registros de câncer: O REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA TUMORAL (RNPT), REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL e o REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER.

O Ministério da Saúde, além do sistema de mortalidade que organiza e divulga os dados sobre a ocorrência de óbitos em todo o País, mantém o RNPT e apoia os registros de base populacional existentes nas diferentes regiões brasileiras e incentiva e orienta a criação de registros hospitalares de câncer em hospitais e serviços de câncer.

O RNPT, data de 1975, quando o Ministério da Saúde optou pelo levantamento epidemiológico através dos estudos de frequência relativa do câncer, os quais sempre se mostraram fonte valiosa de epidemiologia descritiva. Desde então, o RNPT vem fazendo um trabalho abrangente e cuidadoso em todo o território nacional. Nesses anos, tem-se consolidado um banco de dados com informações sobre exames histopatológicos, citológicos e hematológicos, e tem-se viabilizado o intercâmbio entre laboratórios de modo a garantir mais precisão e padronização de cobertura dos diagnósticos, fazendo-se concomitantemente uma ampla divulgação da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O).

Sem dúvida as publicações do RNPT constituem-se numa importante fonte de dados, cuja utilização maior se dá pelo pessoal envolvido na área da saúde. É, portanto com grande prazer que, após 6 anos de trabalhos exaustivos, vencidas uma série de dificuldades para realizar levantamento, prosscussamento e publicação de dados em país de dimensões continentais como o Brasil, que o INCa lançou, no dia 14 de maio, o livro "REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA TUMORAL - Diagnósticos de Câncer. Brasil, 1981-85".

Desejando maiores informações sobre o RNPT e suas publicações, favor escrever para:

Coordenação de Programas de Controle de Câncer - Pro-Onco
Av. Venezuela, 134 Bl. A 9º andar - Rio de Janeiro, RJ - CEP - 20081

ERRATA

Na edição da Revista Brasileira de Cancerologia, Vol. 37, Nºs 1/4, Jan/Dez 1991, às págs. 1 (índice) e 51 (abertura do artigo), autor, onde se lê: *Zoliner*; leia-se ZOLLNER.

Prevenção de câncer cérvico-uterino. Perfil das mulheres com câncer invasor

ROBSON FERRIGNO¹, SÉRGIO LUÍS CAMPOS DE OLIVEIRA FARIA¹

Trabalho realizado no Serviço de Radioterapia do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti/
Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Resumo

De novembro de 1989 a novembro de 1990, 120 casos de câncer invasor de colo de útero foram encaminhados para o Departamento de Radioterapia do Hospital Municipal Dr. Mário Gatti/Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Devido ao fato de a maioria das pacientes ter sido diagnosticada em fases avançadas, realizamos uma pesquisa com o objetivo de avaliar as circunstâncias que as levaram a desenvolver câncer invasor do colo do útero. Cento e cinco mulheres foram entrevistadas para análise de suas características e perfil quanto ao exame de Papanicolaou. Cinquenta e sete pacientes (54,3%) nunca haviam feito o exame, 35 (33,3%) o faziam de maneira irregular, ou seja, em intervalos acima de 3 anos e 13 (12,4%) o faziam regularmente. Oitenta e seis mulheres (82%) já tinham ouvido falar do exame e 76 (72%) sabiam onde poderia ser realizado. Entre as 86 mulheres que já tinham ouvido falar do exame, 38 (44%) nunca o fizeram. A pesquisa revela que a maioria das pacientes estava informada a respeito do exame, porém não conscientizada da importância do mesmo. O baixo nível de educação em saúde da população estudada possivelmente foi o principal problema envolvido na prevenção do câncer de colo uterino.

Unitermos: câncer de colo de útero; prevenção; Papanicolaou

Introdução

O câncer de colo de útero figura no Brasil como a neoplasia maligna feminina mais freqüente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, perdendo apenas para câncer de mama nas regiões Sul e Sudeste, além de ser a 2ª causa de morte por câncer na mulher [1]. A título de comparação, esta enfermidade representa, nos EUA, a 3ª neoplasia maligna mais freqüente e a 11ª causa de morte por câncer [2]. Para 1986, a American Cancer Society estimou 12.900 casos novos de câncer invasor [3]. Não foram incluídos, nesta estatística, mais de 50.000 casos novos de "ca *in situ*" e displasias pré-invasivas, situações essas que podem ser curadas em mais de 95% das vezes.

A maior taxa de mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil se deve ao fato de uma proporção

maior de pacientes serem diagnosticadas em fases mais avançadas. Isto reflete uma deficiência dos programas de detecção precoce desta doença em relação aos outros países.

Na cidade de Campinas, o Serviço de Radioterapia do convênio Hospital Municipal Dr. Mário Gatti/Pontifícia Universidade Católica de Campinas recebe para tratamento a maioria das mulheres portadoras de câncer de colo de útero da região. A incidência de pacientes portadoras de câncer de colo de útero diagnosticadas em fases avançadas é alta, apesar da região ter estrutura razoável para realização do exame de Papanicolaou. Para investigar as razões de os casos serem freqüentemente encaminhados em fases avançadas, interrogamos algumas das pacientes para análise de suas características e perfil quanto ao exame de Papanicolaou.

¹Médicos Radioterapeutas do Convênio Hospital Municipal Dr. Mário Gatti/Pontifícia Universidade Católica de Campinas - Endereço do autor para correspondência: Serviço de Radioterapia do Hospital Dr. Mário Gatti - Av. Prefeito Faria Lima, 240 - Campinas - SP - CEP 13100

Material e Métodos

De novembro de 1989 a novembro de 1990, foram admitidas no serviço 120 pacientes com câncer de colo de útero indicados para tratamento por radioterapia exclusiva. Dessas, 105 foram interrogadas através de um questionário padronizado. A maioria foi diagnosticada em estádios II e III pelos critérios da FIGO (Tabela 1). A idade variou de 24 a 79 anos, com médias de idade de 52 anos e 50 anos, respectivamente. Setenta e duas pacientes (68%) eram da raça branca, 23 (22%) da raça negra e 10 (9%) eram mulatas. Quanto à procedência, 17 (16%) eram de Campinas, 33 (31,5%) de cidades regionais, 38 (36%) de outras cidades do estado de São Paulo e 17 (16%) de outros estados.

Tabela 1. Características de 105 mulheres com câncer invasivo do colo uterino, acompanhadas no Serviço de Radioterapia do Hospital Mário Gatti (PUC), em Campinas, de novembro de 1989 a novembro de 1990.

Características	Nº de pacientes	%
Estádio		
I	10	9,5
II	43	41,0
III	50	47,5
IV	2	1,9
Anos de escolaridade		
Analfabetas	49	47,0
< 1	9	8,5
2-4	38	36,2
5-8	9	8,5
Exame de Papanicolaou		
Nunca fizeram	57	54,3
Faziam irregularmente	35	33,3
Faziam regularmente	13	12,4
Conhecimento do exame		
Ouviram falar	86	82,0
Sabiam onde fazer	76	72,0
Nunca ouviram falar	19	18,0

Além de suas características sócio-econômicas e culturais, as pacientes foram interrogadas a respeito do exame de Papanicolaou, que incluiu: 1 - se as mesmas já tinham ouvido falar do exame; 2 - se sabiam onde poderia ser realizado; 3 - se o faziam regularmente; e 4 - se não o faziam, quais as justificativas.

Resultados

Todas as pacientes interrogadas eram de classe sócio-econômica cuja renda familiar era insuficiente para pagar serviços médicos privados. Mais da metade das mesmas não sabia ler ou escrever (Tabela 1). Dividindo-se o grau de escolaridade em número de

anos de estudo, nenhuma paciente havia estudado mais de oito anos. Quanto ao exame de Papanicolaou, 57 pacientes (54,3%) nunca haviam feito, 35 (33,3%) o faziam de maneira irregular, ou seja, em intervalos maiores de três anos, e apenas 13 (12,4%) o faziam regularmente. Dessas últimas, três (2,8%) o faziam anualmente. Oitenta e seis pacientes (82%) já tinham ouvido falar a respeito do exame e 19 (18%) o ignoravam por completo. Entre as que já tinham ouvido falar, 76 (72%) sabiam onde poderia ser feito. Os postos de saúde regionais foram os locais mais indicados. Apenas nove (10,55%) das que já tinham ouvido falar não souberam responder onde o exame poderia ser feito (Tabela 1).

Entre as 86 mulheres que já tinham ouvido falar do exame, 38 (44%) nunca o fizeram, e, quando questionadas sobre as justificativas de nunca o terem feito, 21 pacientes responderam algo que denotava ignorância sobre a importância do exame, 12 devido ao fato de nada sentirem, três por descuido e duas por sentirem vergonha. Entre as 35 mulheres que faziam o exame de maneira irregular, 17 justificaram que não o faziam regularmente por acharem não ser necessário, oito por nada sentirem, seis por medo, três por descuido, uma por dificuldade de transporte e uma por achar desnecessário devido à sua atual inatividade sexual.

Entre as 13 pacientes que faziam o exame regularmente, sete foram diagnosticadas em estágio III, quatro em estágio II e duas em estágio I.

Em relação ao aspecto educacional, 30 (53%) das pacientes que nunca fizeram o exame eram analfabetas, seis (5,7%) estudaram um ano, 16 (15,2%) estudaram entre dois e quatro anos e sete (6,6%) estudaram entre quatro e oito anos. Não houve relação entre a média de idade e os grupos de pacientes que faziam o exame de maneira regular, irregular ou que nunca o fizeram. A média de idade desses grupos foi 50, 50 e 52 anos, respectivamente.

Dentre as 19 mulheres que nunca ouviram falar do exame, a maioria procedia da zona rural de cidades interioranas. A procedência das mulheres que nunca fizeram o exame foi muito variada, não demonstrando qualquer relação entre esta e o fato de nunca o terem feito.

Durante a pesquisa foram feitas observações específicas para cada paciente e estas revelaram fatos supostamente incomuns. Seis pacientes (5,7%) foram diagnosticadas em fase avançada da doença em um período menor que seis meses após o último parto. Durante o período do pré-natal, feito por uma delas, o exame especular não havia sido realizado. Uma das pacientes era submetida a exame ginecológico a cada seis meses, porém sem colheita de material para o exame de Papanicolaou. Uma paciente queixava-se de sangramento vaginal há um ano e meio ao médico

e este nunca indicou o exame. Uma das pacientes que realizava o exame anualmente em um hospital universitário não foi informada a respeito dos dois últimos resultados. Esta paciente foi diagnosticada em estágio III. Uma das pacientes era enfermeira e nunca se submeteu ao exame por achar desnecessário.

Discussão

Vários estudos epidemiológicos vêm demonstrando claramente diminuição da morbidade e mortalidade pelo câncer de colo de útero em áreas onde o programa de detecção precoce desta neoplasia abrange a maioria da população de risco [4-11]. A porcentagem de redução na taxa cumulativa de câncer cervical em faixas etárias de risco (25 a 60 anos) chega a cerca de 90% [12]. Embora se conheçam alguns fatores de risco que levam ao aparecimento do câncer invasor do colo uterino, tais como relação sexual precoce, múltiplos parceiros, multiparidade, baixa higiene, baixo nível sócio-econômico, infecções pelo vírus Herpes simplex (HPV) etc., não se conhece com total clareza as verdadeiras causas desta neoplasia. Portanto, ainda não é possível se falar em prevenção primária. O exame de Papanicolaou é um método de prevenção secundária, pois pode interromper a história natural da doença. Alguns autores consideram a não realização do exame de Papanicolaou como o maior fator de risco para desenvolvimento da doença [13]. Levando-se em consideração tal situação, há pelo menos cinco circunstâncias que levam as mulheres a desenvolverem a doença:

- 1 - Não realização do Papanicolaou.
- 2 - Realização do Papanicolaou em intervalos muito longos que permitem o desenvolvimento da doença.
- 3 - Desenvolvimento rápido da doença entre um exame e outro devido à alta agressividade da mesma.
- 4 - Resultado falso-negativo.
- 5 - Pacientes com teste alterado e que não foram tratadas.

A análise deste estudo delineado sugere que a não realização do exame, ou a sua realização de maneira irregular, foi a principal circunstância que levou as pacientes a desenvolverem a doença. Apenas 12,4% realizavam o exame periodicamente. Um achado curioso foi o fato de a maioria das pacientes (82%) ter conhecimento da existência do exame e ainda 72% saber onde poderia ser realizado. Além disso, 44% das mulheres que já tinham ouvido falar, nunca o fizeram. O resultado revela que a maioria das pacientes estava de uma certa maneira informada, porém não conscientizada da importância do exame. Isto se confirmou pelas justificativas dadas pelas que nunca fizeram o exame ou por aquelas que o faziam de maneira irregular. Entre as 13 pacientes que fa-

ziam o exame regularmente, sete foram ainda diagnosticadas em estágio III. Isto mostra que outras circunstâncias estiveram envolvidas, talvez com resultados falso-negativos. Esta situação pode ocorrer em até 40% dos exames, segundo o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia [7]. O resultado falso-negativo pode ocorrer por colheita inadequada, por fixação errada do esfregaço, por interpretação errada do citotécnico ou por resultado falso-negativo inerente às células.

Uma pesquisa semelhante à nossa foi realizada pelo Departamento de Saúde de Rhode Island nos Estados Unidos, como objetivo de verificar quais as circunstâncias que levaram as pacientes a desenvolverem câncer invasor do colo uterino [2]. Entre as 59 pacientes estudadas, 49 (83%) faziam regularmente o Papanicolaou. Quanto às mulheres jovens, 13% não haviam feito o exame, enquanto que entre as pacientes mais idosas, acima de 49 anos, apenas 4% não o haviam feito.

Como a maioria das pacientes tinha o teste negativo em intervalos regulares, a principal circunstância considerada foi o resultado falso-negativo. Esta pesquisa revela que o perfil das mulheres deste estado americano é diferente do perfil das mulheres que estudamos. Além disso, mostra que teste falso-negativo é um problema muito sério nos programas de detecção precoce do câncer cérvico-uterino.

No Brasil, os problemas que envolvem a prevenção de câncer de colo de útero são mais complexos. A principal consequência desses problemas é a baixa porcentagem de mulheres que são cobertas por este método. Em um levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, em 1987, a cobertura estimada da população feminina foi de apenas 7,7% [13]. A Organização Mundial da Saúde considera como necessária, para o efetivo controle da doença, uma cobertura de 85% da população feminina. Com uma cobertura tão baixa, o problema de exame falso-negativo não é o mais importante em nosso meio, ao contrário dos países onde a cobertura estimada é adequada. No Brasil, antes de se pensar em melhorar a qualidade dos serviços de saúde e laboratórios, é necessário tentar resolver as principais causas desta situação, que, segundo Abreu [13], são:

- 1 - Insuficiência de recursos.
- 2 - Utilização inadequada dos recursos já existentes.
- 3 - Indefinição de normas e condutas.
- 4 - Baixo nível de educação em saúde da população.
- 5 - Formação inadequada de profissionais de saúde.

O primeiro problema, insuficiência de recursos, reflete a estrutura deficitária de saúde do país. Segundo o próprio Ministério da Saúde, há pelo país

cerca de 361 laboratórios de citologia cadastrados. A população feminina brasileira de risco está em torno de 35,7 milhões. Isto significa que se todas as mulheres de risco fossem fazer o exame, não haveria recursos suficientes para realizá-los. Vale lembrar que este problema se acêntua muito ou diminui de acordo com a região do Brasil. Em Campinas, por exemplo, há 40 postos de saúde à disposição da população, além de dois hospitais universitários e outros ambulatorios médicos que fazem o Papanicolaou, muitas vezes até de noite. Por outro lado, em toda a região Norte do país há apenas 15 laboratórios de citologia cadastrados.

O segundo problema, utilização inadequada dos recursos já existentes, ocorre em áreas onde há recursos e a colheita não se realiza na maioria das vezes. A Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo observou que o número de testes de Papanicolaou realizados em muitos Centros de Saúde é menor que o total de consultas novas em ginecologia [14].

Para tentar resolver o problema de indefinição de normas e condutas, o Ministério da Saúde promoveu em 1988, uma reunião de consenso no Rio de Janeiro com a finalidade de se estabelecer principalmente a periodicidade e faixa etária da população para um programa de prevenção de câncer cérvico-uterino. Com base nas exposições e debates desenvolvidos durante a reunião, ficou estabelecido que a periodicidade do exame de Papanicolaou poderia ser de três anos, após obtenção de dois resultados negativos com intervalo de um ano. Esta conclusão foi resultado de vários argumentos que mostraram que a periodicidade de três anos reduz a mortalidade por câncer de colo de útero em uma proporção semelhante à periodicidade anual [12]. Além disso, com períodos trienais é possível cobrir uma proporção maior de pacientes com menor custo. A recomendação para que os dois primeiros testes sejam em intervalo de um ano possui o objetivo de diminuir a chance de que o primeiro tenha sido falso-negativo. Com relação à faixa etária a ser abrangida, a recomendação ficou como sendo dos 25 aos 60 anos. Esta resolução esteve baseada em dados estatísticos de que não há benefício em programas de prevenção em mulheres fora desta faixa etária [15]. Nos outros países as normas são variáveis. O clássico exame anual não é proposto pela Organização Panamericana de Saúde desde 1972. A maioria dos países latino-americanos reformulou os programas e adotam o exame a cada três anos para mulheres entre 25 e 60 anos [15]. Nos Estados Unidos, a American Cancer Society, após 1980, modificou suas recomendações anteriores de colpocitologia anual, passando para cada três anos após dois resultados consecutivos anuais negativos, iniciando a colheita com a iniciação sexual [16]. Já o Colégio Americano de Ginecologia recomenda exa-

mes anuais em todas as mulheres com vida sexual ativa [11]. No Canadá, devido à liberalização dos hábitos sexuais, a recomendação a partir de 1982 foi a de passar de exames trienais para anuais [17]. Nos países escandinavos os programas foram introduzidos com realização de teste a cada quatro ou cinco anos. Na Inglaterra, recomenda-se o início a partir dos 20 anos, em bases quinquenais [18].

Com recursos suficientes e bem utilizados, embasados em normas e condutas bem definidas, tarefas essas que dependem da boa vontade das autoridades públicas ligadas à área de saúde, restaria ao Brasil solucionar, ao nosso ver, o maior problema e o de mais difícil execução: educação em saúde da população brasileira. Pela nossa pesquisa, a maioria das mulheres era analfabeta ou havia estudado menos que um ano. Essas mulheres estavam informadas, porém com dificuldade de se conscientizar ou entender a importância dos cuidados em saúde. Isto reflete um déficit educacional considerável da população estudada. As campanhas de saúde por cartazes ou folhetos explicativos deixariam de atingir pelo menos metade da população de risco. Além da necessidade de se achar métodos efetivos de comunicação para essas mulheres, é preciso enfatizar a importância do exame, e que este deve ser realizado mesmo que nada sintam. Vale lembrar que o problema do analfabetismo e baixo nível sócio-econômico da população brasileira aumentam nas regiões menos desenvolvidas.

Outro problema de grande relevância é a inadequada formação do profissional de saúde. Todo médico, de qualquer especialidade, além de outros profissionais, tais como dentista ou enfermeiro, devem saber orientar uma mulher sobre os cuidados que devem ter quanto à prevenção de doenças, principalmente do câncer de colo de útero. Os profissionais de saúde ligados a esta área devem introduzir, no programa de prevenção, mulheres que procuram os serviços de saúde por outros motivos, e que não deixem escapar do controle as mulheres que devem retornar. As observações avaliadas em nossas pacientes, citadas nos resultados, confirmam que o erro médico e a orientação médica inadequada participam de maneira muito séria no problema da prevenção do câncer de colo de útero em nosso país.

Summary

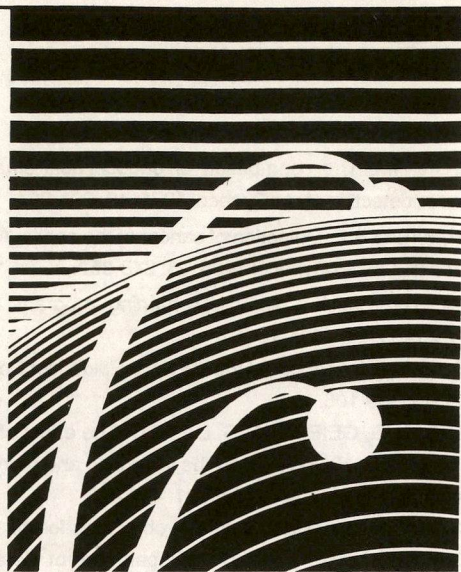
From November 1989 through November 1990, 120 cases of invasive cervical cancer were referred to the Department of Radiation Oncology at Dr. Mário Gatti Hospital/Pontifical Catholic University of Campinas. Because most of the patients was diagnosed in advanced stages, a survey was done to assess the circumstances that led them to invasive

cervical cancer. One hundred and five women were asked about their characteristics and relations to Pap smears. Fifty-seven patients (54.3%) had never done the exam, 35 (33.3%) had done it in an irregular way or more than three years previously and 13 (12.4%) had done it regularly. Eighty-six women (82%) had knowledge about the exam and 76 (72%) were knowing where it can be done. Among 86 women who had knowledge about the exam, 38 (44%) had never done it. The survey data indicate that most of the patients was informed about the exam but not awared about the importance of it. The low level of education in health seemed to be the main problem involved in cervical cancer screening in the studied population.

Key words: *cervical cancer; screening; Pap smears*

Referências bibliográficas

1. BRUMINI R, TORLONI H. Câncer no Brasil. Dados histopatológicos (1976-1980). Ministério da Saúde - Divisão de Doenças Crônico-Degenerativas. Rio de Janeiro, 1982.
2. From the CDC: incidence and mortality from cancer of the cervix. *Oncology* 1990; 4(6): 120-125.
3. Cancer facts and figures 1986. New York: American Cancer Society, 1986.
4. PAPANICOLAOU GN. Atlas of exfoliative cytology. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1954; suppl. I, 1956; suppl. II, 1960.
5. CRAMER DW. The role of cervical cytology in the declining morbidity of cervical cancer. *Cancer* 1974; 34: 2018-2021.
6. SHINGLETON HM. The contribution of endocervical smears to cervical cancer detection. *Acta Gynecol* 1975; 19: 261-264.
7. HANDY VH, WIEBER E. Detection of cancer of the cervix: A public health approach. *Obstet Gynecol* 1965; 25: 348-352.
8. DOYES DA. The British Columbia screening program. *Obstet Gynecol Surv* 1969; 24: 1005-1011.
9. DAY NE. Screening for cancer of the cervix. *J Epidemiol Community Healty* 1989; 43: 103-106.
10. JOHANNESSON G, GEIRSSON G, DAYS N. The effect of Mass. Screening in Iceland, 1966-1974, on the incidence and mortality of cervical carcinoma. *Int J Cancer* 1978; 21: 418-425.
11. National Cancer Institute: Cancer control objectives for the nation: 1985-2000. Bethesda, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service 1986; NIH publication No. 86-2880 (NCI Monographs, No. 2).
12. MOSS S. Bases epidemiológicas para avaliação de diferentes programas de screening. *Rev Bras Cancerol* 1989; 35(1/2): 9-13.
13. ABREU E. Reorientação nas ações de prevenção e controle do câncer cérvico-uterino. *Rev Bras Cancerol* 1989; 35(1/2): 55-58.
14. ZEFERINO LC, REIS Jr. C. Experiência do Estado de São Paulo no controle do câncer do colo uterino. *Rev Bras Cancerol* 1989; 35(1/2): 14-16.
15. ESPINOSA HR. Periodicidade e faixa etária no exame de prevenção de câncer cérvico-uterino. *Rev Bras Cancerol* 1989; 35(1/2): 49-54.
16. American Cancer Society Guidelines for the cancer related check-up: Recommendations and rationale. *Cancer* 1980; 30: 194-240.
17. Cervical Cancer Screening Programs: Summary of the 1982 Canadian Task Force Repor. *Can Med Assoc J* 1982; 127: 581-589.
18. Screening Strategies for Cervical Cancer. *Lancet* 1986; II: 725-726.



A flexibilidade posológica da Farmorubicina dá novo significado ao controle quimioterápico

- Farmorubicina, como agente único ou combinado, é tão efetiva quanto a doxorubicina, conforme documentado.
- No tratamento do câncer avançado de mama, Farmorubicina como um agente único é tão efetiva como alguns esquemas combinados, conforme documentado.
- As consistentes correlações que existem entre as evidências farmacológicas experimentais e os resultados clínicos da Farmorubicina, prevêem sua utilização em áreas ainda não investigadas.
- A necessidade de individualizar os tratamentos quimioterápicos favorece um agente citostático que tenha a **flexibilidade posológica** desejada.
- O índice terapêutico favorável da Farmorubicina faz com que seja o principal candidato para a quimioterapia **adjuvante**.

FARMORUBICINA

Câncer e meio ambiente

Tabaco - agrotóxicos - radiações - dieta.

Um documento para a Conferência Mundial de Ecologia

EMÍLIA REBELO LOPES¹,
GULNAR AZEVEDO E SILVA
MENDONÇA¹,
LUIZA MERCEDES DA C. E
SILVA GOLDFARB¹,
STELLA AGUINAGA¹,
VERA LUIZA DA COSTA E
SILVA¹,
INÊS E. MATTOS²,
MARIA PAULA CURADO³,
LUÍS HIROSHI SAKAMOTO⁴,
LUÍS AUGUSTO MARCONDES
FONSECA⁵,
DANIEL TABAK⁶,
MARIA DO SOCORRO NUNES
DE SIQUEIRA⁶,
VIVIAN M. RUMJANEK⁶,
JOSÉ ROSEMBERG⁷,
MARIA DO SOCORRO A. DE
MORAES⁸,
NILDES F. BORGES⁸,
VASCO M. CARDOSO⁸,
VIRGÍNIA ELISABETA ETGES⁹

Trabalho elaborado como parte de um documento global sobre Saúde e Meio Ambiente da Fundação Oswaldo Cruz.

¹Instituto Nacional de Câncer/Coordenação de Programas de Controle de Câncer, Rio de Janeiro, RJ; ²Fundação Oswaldo Cruz/Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, RJ; ³Fundação Leide das Neves Ferreira, Goiânia, GO; ⁴Comissão Nacional de Energia Nuclear, Rio de Janeiro, RJ; ⁵Fundação Oncocentro, São Paulo, SP; ⁶Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ; ⁷Comitê Coordenador do Controle do Tabagismo no Brasil, São Paulo, SP; ⁸Fundação Leide das Neves Ferreira, Goiânia, GO; ⁹ Departamento de Ciências Sociais, FISC, Santa Cruz do Sul, RS.

Introdução

Apesar de todos os avanços tecnológicos obtidos nas últimas décadas, ainda hoje há grandes interrogações acerca dos agentes etiológicos determinantes da ocorrência da maioria dos tumores malignos. Os mecanismos que interferem no fenômeno da carcinogênese são alvo de inúmeros estudos em todo o mundo, porém é inegável que fatores relacionados ao meio ambiente estão implicados na etiologia da maioria das neoplasias malignas (Page & Asire, 1985).

Tendo em conta o crescimento industrial que sofreram os centros urbanos brasileiros nas últimas décadas, torna-se impossível a mensuração da magnitude que a deterioração do meio ambiente exerce sobre a saúde da humanidade. As taxas atuais de ocorrência do câncer refletem exposições ocorridas há vinte ou trinta anos, quando os níveis de produção de substâncias cancerígenas constituíam uma pequena fração dos atuais, em quantidade e variedade. É previsível, assim, que as neoplasias malignas refletirão no futuro as conseqüências do aumento da produção de agentes cancerígenos.

Avaliações preliminares no país indicam a existência de graus excessivos de exposição da população a agentes cancerígenos ocupacionais ou ambientais *latu sensu*, como, por exemplo, determinadas substâncias de uso industrial e agrícola, medicamentos, radiações ionizantes (Faerstein et al., 1988). Soma-se a isto o papel da dieta dentro da causalidade do câncer. Por um lado os hábitos alimentares mais difundidos não

condizem com uma nutrição que possa prevenir alguns tipos específicos de câncer. Por outro lado, é fato que o baixo poder aquisitivo da população, por si, já é fator determinante de uma dieta quantitativa e qualitativamente inadequada.

Até a metade da década de 90 estima-se uma ocorrência anual de aproximadamente 200 mil casos e 90 mil óbitos por câncer no país (Ministério da Saúde, 1990). Atualmente, o câncer ocupa a segunda causa de morte por doença no Brasil e apresenta uma incidência elevada sobretudo dos cânceres de pele, estômago, pulmão, mama, colo do útero, próstata, cólon e reto. A urbanização, a industrialização e uma expectativa de vida maior da população são fatores que contribuem para o aumento das doenças crônico-degenerativas, entre elas o câncer. Uma estimativa do Banco Mundial (1991) indica que, dentro de 30 anos, mais de 85% dos brasileiros residirão em áreas urbanas e mais de 10% terão idades acima de 65 anos. Conseqüentemente esta população sofrerá uma maior exposição a fatores potencialmente cancerígenos. O Banco Mundial estima também que as doenças cardiovasculares, o câncer e os acidentes serão responsáveis por 74% dos óbitos.

As possibilidades de prevenção do câncer residem, fundamentalmente, em ações que tenham impacto sobre os fatores ambientais e ocupacionais.

São reconhecidos hoje fatores ambientais que, comprovadamente ou com fortes evidências, estão associados ao aparecimento de diversos tipos de câncer. Dentre estes destacam-se alguns bastan-

te prevalentes e difundidos, aos quais a população brasileira está exposta. Sendo assim, torna-se fundamental uma análise mais detalhada sobre o papel dos agentes químicos, das radiações e de fatores ligados à dieta na etiologia do câncer.

1 - AGENTES QUÍMICOS

Numerosas substâncias químicas isoladas ou associadas a outras já foram identificadas como cancerígenas e continuam sendo utilizadas em larga escala, industrialmente, como é o caso do benzeno e do asbesto, e, na prática agrícola, onde se incluem os pesticidas e herbicidas.

O fumo, mesmo com todas as campanhas mundiais para combatê-lo, a cada ano é responsável por mais de um milhão de mortes por câncer. Ele não causa apenas o câncer de pulmão, mas também outros tipos que se manifestam nas vias aéreas superiores, trato digestivo, bexiga, pâncreas e rins. A primeira evidência nociva de que o fumo também estava presente em não-fumantes data de 1981 e, a partir daí, vários outros estudos vêm comprovando esta hipótese.

Coloca-se também na ordem do dia toda a discussão em torno dos produtos químicos que utilizam clorofluorcarbono ou similares, implicados na destruição da camada de ozônio atmosférico, o que traz como consequência, além de outros agravos à saúde, o aumento da incidência dos cânceres de pele.

Fumo

O tabagismo é considerado a maior causa evitável isolada de morbidade e mortalidade do mundo atual, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (Nakagima, 1990).

O uso disseminado do tabaco em todas as suas formas, considerado por muito tempo e ainda

hoje abordado como parte de um estilo de vida da sociedade contemporânea, causa a morte, anualmente, de três milhões de pessoas em todo o mundo, gerando uma verdadeira pandemia (Organização Mundial de Saúde, 1991). No Brasil, o consumo do tabaco ainda é menor do que nos países do primeiro mundo, encontrando-se porém em curva ascendente. Fatores estimulantes do consumo, como a publicidade indiscriminada, a venda a menores de idade, o uso generalizado em ambientes fechados, o não-cumprimento das poucas leis existentes e todo um contexto cultural favorável, fazem do Brasil um grande mercado consumidor, com uma promessa de utilização crescente de cigarros e com taxas de morbidade e mortalidade por doenças tabaco-relacionadas cada vez maiores.

A par deste quadro está todo um envolvimento econômico e social, caracterizado pela grande produção, exportação e manufatura de produtos do tabaco, mesclado com a arrecadação tributária do governo e com problemas vinculados à utilização de mão-de-obra, configurando uma situação de difícil porém urgente solução.

Relação tabaco/doença

Atualmente está comprovada a relação direta entre utilização do tabaco, sob todas as formas, com um número cada vez maior de enfermidades, não só geradas como também potencializadas pelo seu uso.

A fumaça do cigarro é o maior multitóxico que o homem introduz voluntariamente no organismo. São cerca de 5.000 elementos diferentes, entre eles compostos aromáticos polinucleares, metais, resíduos de produtos agrícolas e nicotina. Esta é a responsável pela tabaco-dependência e atua de forma similar à cocaína, morfina e etanol, viciando e obrigando o

fumante ao uso continuado do cigarro pelo fumante. Por fim, o monóxido de carbono, que é altamente tóxico, prejudicando o desenvolvimento fetal e concorrendo para as doenças cardiovasculares. As ciliotoxinas e irritantes, também componentes da fumaça, levam à irritação dos olhos, nariz e garganta, bem conhecidos pelos que freqüentam ambientes poluídos pelo tabaco (Costa e Silva, 1990).

São atribuídas ao hábito de fumar muitas doenças, mostradas no Quadro 1 (Hirayama, 1987). Dentre as já citadas, as principais são: câncer do pulmão (90% das mortes), doenças pulmonares obstrutivas crônicas (84% das mortes), doenças cerebrovasculares (55% das mortes), doenças coronarianas (45% das mortes). Outras causas de morte tabaco-relacionadas com importância em saúde pública são os aneurismas arteriais, as úlceras do trato digestivo, outros tipos de câncer, além do pulmonar, e as infecções do trato respiratório.

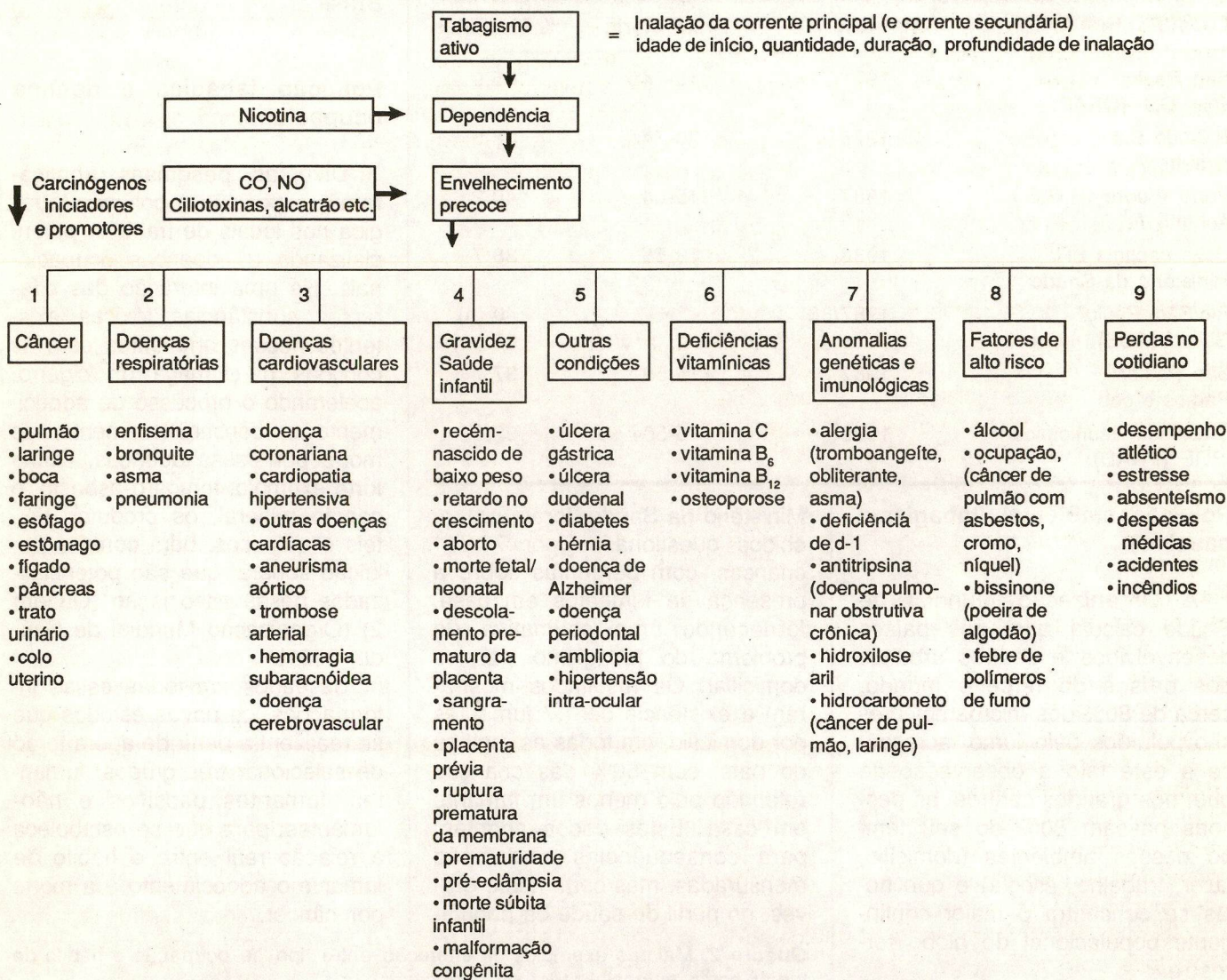
O uso de cigarros pela gestante leva também a prejuízos para o feto, aumentando o risco de abortamento, natimortalidade, parto prematuro e baixo peso ao nascer (Ministério da Saúde, 1992a).

Tabagismo ativo

A última e mais abrangente pesquisa brasileira, realizada em 363 municípios do país, estima uma população de 30.641.554 fumantes (18,2 milhões de homens e 12,5 milhões de mulheres), o que corresponde a 32,6% da população total maior de 15 anos (IBGE, 1989). Uma avaliação baseada nesses dados revela que:

- a faixa etária da população que mais fuma é a de 30-49 anos, tanto para homens quanto para mulheres (homens 25,1%, mulheres 17,4%), reduzindo-se após os cinquenta anos de idade;

Quadro 1. Doenças tabaco-relacionadas.



Fonte: Hirayama, 1987.

• fazendo-se a distribuição dos fumantes por sexo e idade, constata-se que a proporção de mulheres fumantes em faixas etárias mais baixas é maior, sugerindo que elas estão incorporando o hábito de fumar mais cedo e em proporção maior que o dos homens;

• a proporção de fumantes na zona rural é maior que na zona urbana nas faixas etárias de cinco a 19 anos, chegando-se a existir 30.531 (0,63% do total) de crianças abaixo de 10 anos fumando na zona rural, contra 1.412 (0,01% do total) da zona urbana;

• a média de cigarros fumados é de 11-20 cigarros entre os homens e 5-10 cigarros entre as mulheres.

Uma idéia da evolução da prevalência do hábito de fumar, baseada em diversas pesquisas realizadas no Brasil, embora a comparação seja dificultada pelo fato de terem sido utilizadas diferentes metodologias para coleta de dados, encontra-se na Tabela 1 (Hijjar et al., 1991).

A análise de comportamento do fumante e dos motivos que o levam a fumar é bastante discutida na literatura mundial, sendo fato-

res aventados como de importância:

• a propaganda de cigarro (direta e subliminar), utilizando inclusive eventos esportivos e campanhas de vacinação;

• o exemplo de pais, professores e ídolos;

• a associação do hábito de fumar com uma melhor aceitação no grupo (particularmente adolescentes);

• o apoio social ao hábito de fumar como um comportamento "normal", socialmente aceitável e muitas vezes até recomendável.

Tabela 1. Prevalência de fumantes no Brasil.

Local/Fonte	Ano	Faixa etária	% fumantes
São Paulo/ Joly, D.J. (OPAS)	1971/72	15-74	35,9
R.G. do Sul Achutti, A.	1978	20-74	38,5
Porto Alegre (R.G.S.) Achutti, A.	1987	15-64	40,2
Doze capitais BR/ Ministério da Saúde	1988	18-55	38,7
Rio/São Paulo/ Gallup (ACS)	1987/88	-	40 (h) 36 (m)
São Paulo/ Ramos e col.	1987	15-59	37,7
Brasil/363 municípios IBGE (PNAD)	1989	15-50+	32,6

Poluição ambiental (tabagismo passivo)

A Organização Mundial de Saúde calcula que, nos países desenvolvidos e centros urbanos dos países do terceiro mundo, cerca de 80% dos microambientes são poluídos pelo fumo; acresce-se a este fato a observação de que, nos grandes centros, as pessoas passam 80% do seu tempo nesses ambientes (domicílio, lazer, trabalho, escola) e que nelas se concentra o maior contingente populacional do globo terrestre.

Vários estudos prospectivos e de caso-controle têm sido feitos em todo o mundo e provam uma associação entre o tabagismo passivo e várias doenças, entre elas o câncer de pulmão, seios paranasais e colo do útero, linfoma de Hodgkin, outros linfomas e leucemias. O risco chega a ser três vezes maior nesta população do que para a população não exposta à poluição tabágica ambiental (Rosemberg, 1991).

Pouco se sabe sobre o número de fumantes passivos no Brasil, pois não foi feita até hoje nenhuma pesquisa específica sobre este grupo. Em 1989, durante o concurso nacional de frases e desenhos contra o fumo realizado pelo

Ministério da Saúde, foram preenchidos questionários por 71.941 crianças, com perguntas sobre a presença de fumantes em casa, fornecendo uma estimativa do problema do tabagismo passivo domiciliar. Os resultados mostraram a existência de 1,7 fumantes por domicílio, em todas as regiões do país, com 50% das crianças referindo pelo menos um fumante em casa. Estes dados apontam para conseqüências ainda não mensuradas, mas certamente graves, no perfil de saúde da popula-

ção infantil atual e adulta futura, no Brasil.

Poluição tabágica e doença ocupacional

Diversas pesquisas analisaram a exposição à poluição tabágica nos locais de trabalho potencializando as doenças ocupacionais. Há uma interação das diferentes substâncias tóxicas existentes nesses ambientes com as contidas na fumaça do cigarro, acelerando o processo de adoecimento e, conseqüentemente, de morte por essas doenças. Como forte exemplo, temos o asbesto, o carvão mineral, os produtos têxteis e químicos, bem como a poluição sonora, que são potencializados nessa associação (Quadro 2) (Organização Mundial de Saúde, 1991).

Baseados em todas essas informações, os novos estudos que se realizem a partir de agora terão de selecionar três grupos: fumantes, fumantes passivos e não-fumantes, para que se estabeleça a relação real entre o hábito de fumar e o adoecimento e a morte por câncer.

Quadro 2. Maiores exemplos de interação entre tipo de ocupação e hábito de fumar como potencializador de doenças.

Ocupação	Exposição	Doença	Interação fumo/ocupação
Trab. c/asbesto construção etc.	Asbesto	Ca pulmão D.P.O.C.	Multi* Aditiva
Aviação, mineração	Ruído	Perda ou dim. audição	Aditiva
Carvão mineral	Poeira de carvão	D.P.O.C.	Aditiva
Ind. têxtil	Algodão fibras	Bronquite	Multi
Pedreiros e similares	Pó de sílica	D.P.O.C.	Aditiva
Indústria de cimento	Pó de cimento	D.P.O.C.	Aditiva
	Arsênico	Ca pulmão	Aditiva Multi
Ind. química	carcinóg.	Ca de dif. órgãos	Aditiva Multi

*Multi: ação multiplicativa

Fonte: Occupational Medicine, Appleton & Lange, publishers, 1991.

Mortalidade por doenças tabaco-associadas

Para melhor avaliação dos dados de mortalidade no Brasil, é importante considerar a qualidade e segurança das informações relativas aos óbitos no país (Banco Mundial, 1991). Estas informações têm bastante credibilidade (75% dos municípios fornecem dados regularmente) e qualidade (75% das ocorrências são fielmente determinadas) nos estados do RS, SC, PR, SP, RJ, ES e MG, onde se encontram 60% da população.

As doenças tabaco-associadas representaram 22,9% dos óbitos com causa definida em 1979, subindo para 26,8% em 1986, no conjunto das capitais brasileiras (Ministério da Saúde, 1992b). O câncer de pulmão, principal câncer tabaco-relacionado, foi a quarta causa de óbito neste grupo de doenças, sendo a primeira causa de morte por câncer em homens, em Porto Alegre e Goiânia, a segunda em São Paulo e Belém, e a terceira em Recife e Fortaleza. A distribuição das diversas doenças tabaco-relacionadas como causa de morte está mostrada na Tabela 2.

De uma maneira geral, a idade média em que os óbitos por doenças tabaco-associadas ocorreram foi de 53 anos, em ambos os sexos.

Entre os cânceres, os de lábio, cavidade bucal, faringe, esôfago, pâncreas, laringe, traquéia, brônquios, pulmões, rins, bexiga e ou-

tros órgãos urinários estão hoje reconhecidamente associados ao tabagismo. O coeficiente de mortalidade destes cânceres, no período de 1979 a 1986, variou de região para região, de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3. Variação do coeficiente de mortalidade por sexo, nas diferentes regiões brasileiras, 1979 a 1986.

Neop. tabaco-associadas	N		NE		CO		SE		S	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Lábios, cav. bucal, faringe	D	D	D	D	D	D	D	D	D	C
Esôfago	D	D	D	D	D	D	D	C	D	D
Pâncreas	C	C	C	C	C	C	C	D	D	C
Laringe	D	D	C	D	D	C	D	D	D	C
Traquéia, brônq., pulm.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Rim, órgãos urinários	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
Bexiga	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D

C: crescente; D: decrescente

Fonte: Ministério da Saúde, 1992b

Dados econômicos

O tabaco é tido como elemento vital à saúde econômica do país, não só pela sua crescente produção e exportação, como também pela grande arrecadação de impostos que incidem sobre a comercialização do cigarro. Do preço pago por maço de cigarros, 69,4% em média vão para os cofres públicos atualmente, contra 76%, em 1985. O restante do preço do maço é dividido entre a indústria e os varejistas. É o terceiro produto mais exportado do país, sendo o Brasil o terceiro maior produtor e o segundo maior exportador mundial de tabaco (Abi-

fumo, 1991).

Nos últimos anos, vem aumentando a discussão sobre a economia da doença e da morte, envolvendo o adoecimento, com consequente custo médico e absenteís-

mo ao trabalho, resultando na redução da vida média útil e morte precoce do trabalhador. Isso mostra um ônus econômico real e cada vez mais valorizado em todo o mundo, não se justificando o aumento da cultura e industrialização do tabaco como forma de geração de lucros, não só pelo grave ônus social como também pelo dano ambiental que ocasiona.

Impacto ambiental

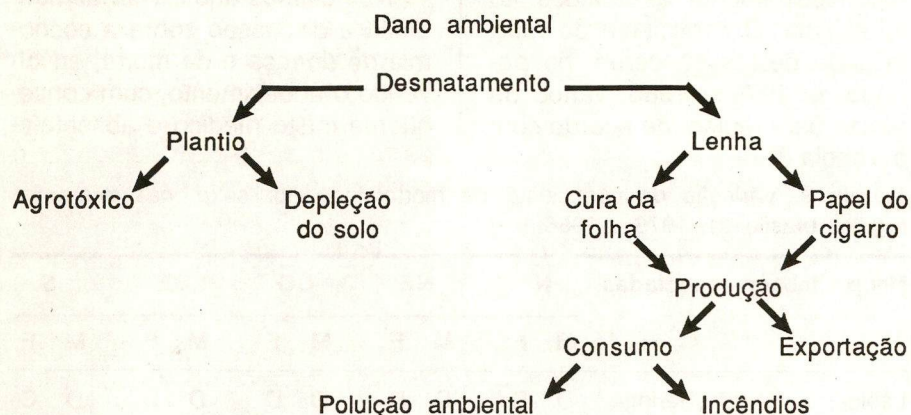
Os malefícios causados pelo fumo não decorrem apenas do seu consumo direto, mas também, em grandes proporções, da sua cultura e beneficiamento, com consequências sérias sobre o homem e o meio ambiente (Quadro 3).

A cultura do tabaco é feita em minifúndios, cujo número gira em torno de 150 mil em todo o Brasil, perfazendo 0,5% das terras agricultáveis do país (IBGE, 1989). Nos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná encontram-se 94% da área fumageira nacional, com produção do fumo claro, utilizado na confecção de cigarros. Os 6% restantes da área

Tabela 2. Mortalidade por doenças tabaco-associadas, nas capitais brasileiras, 1979/1986.

Doenças tabaco-associadas	1979	1986
Doenças isquêmicas do coração/		
doenças cerebrovasculares	18,5%	21%
Doenças pulm. obst. crônica	1,34%	2,1%
Câncer de pulmão	1,28%	1,58%
Outras causas	1,8%	2,05%

Fonte: Ministério da Saúde, 1992b

Quadro 3. Impacto ambiental da produção do tabaco.

situam-se principalmente na Bahia e Alagoas, que produzem fundamentalmente fumo escuro, utilizado para cachimbos e charutos.

Os produtores de tabaco, proprietários desses minifúndios, são famílias neles instaladas desde a colonização, tradicionalmente unidas e dedicadas à lavoura e pequenas criações (Etges, 1989). Com o pouco incentivo dado à agricultura de forma geral e menor ainda ao pequeno produtor, essas famílias passaram a ser cativadas pela indústria do tabaco, que, subsidiando o plantio e garantindo a compra, mesmo a preços abaixo do mercado, passou a ser a única forma possível de se manterem unidas e ligadas à terra. O Governo Federal apóia esta iniciativa através de carteiras de crédito agrícola do Banco do Brasil, incentivando, assim, a produção do tabaco.

Plantio e utilização do solo

O tabaco é uma planta de ciclo anual, possuindo 18 a 25 folhas por pé, que são colhidas à medida que amadurecem. A lavoura do fumo é formada mediante o transplante de mudas que, após 60 dias, podem ser colhidas por um período de dois meses (Cacex, 1988).

As recomendações aos agricultores, feitas pelos orientadores

da indústria do fumo, vão desde a especificação do terreno plano, com leve inclinação para evitar as enxurradas da chuva; protegido dos ventos; solo sem manchas, irregularidades ou pedras; boa exposição ao sol e estar próximo à água limpa -, passa pela utilização racional do solo e pelo uso de esterilizadores e adubos, bem como de desbrotadores e pesticidas, pois as folhas do tabaco são atacadas por grande número de pragas (Souza Cruz, 1984).

Numa propriedade de 1,8 ha, que cultiva tabaco em toda sua extensão, são consumidos em um ano: 5 latas de brometo de metila, esterilizador do solo de alta toxicidade; 60 litros de "Prime Plus", antibrotante de média toxicidade; 30 kg de Furadam (1,5 kg de Carbofuram), inseticida e neumaticida de altíssima toxicidade, assim como outros produtos de menor toxicidade (Perez, 1990).

Estes produtos são aplicados diretamente pelos agricultores, sem que eles utilizem qualquer proteção especial ao ser humano ou ao meio ambiente, e muitas vezes as embalagens são lançadas em rios, córregos e imediações, ampliando os danos aos seres vivos através da poluição das águas.

O uso inadequado de agrotóxicos vem sendo denunciado por órgãos de defesa do meio ambi-

ente. Pesquisa realizada no Alto Vale do Itajaí, Santa Catarina, mostra índices de intoxicação em torno de 79,3% dos 563 agricultores pesquisados. São relatados sintomas como náuseas, cansaço e mal-estar, bem como morte de animais da região (pássaros, insetos, roedores etc.).

Existem trabalhos informando que 41% dos fumicultores da região Sul do país deixariam de plantar tabaco se houvesse crédito para outros produtos, pois sentem grande mal-estar ao lidar com agrotóxicos e desbrotadores (Etges, 1989).

A cultura do tabaco ocasiona ainda depleção do solo, não só pela exaustão causada pela absorção dos nutrientes, como também pelo fato de que no preparo da terra para esta cultura são utilizados, em grande quantidade, compostos de cálcio para correção do pH, o que acarreta um acúmulo de carbonatos, levando a um conseqüente empobrecimento do solo. Pode-se observar na Tabela 4 que há maior consumo de nutrientes neste tipo de cultura do que no plantio de alimentos (Van Wambeke, 1975). Em decorrência disso, verifica-se extenuação da terra mais precocemente, com necessidade de adubação freqüente ou rodízio de área cultivada.

Devido aos cuidados intensivos que a agricultura do tabaco requer e por ser uma das culturas com ciclo mais longo, ela acarreta uma grande utilização de mão-de-obra, expondo um maior contingente de indivíduos aos riscos advindos dos produtos utilizados na fumicultura. Estes riscos posteriormente se estendem, pois os resíduos desses produtos estão presentes no produto final - o cigarro - contaminando também os que lidam com o beneficiamento e, por fim, a parte mais larga dessa pirâmide, que é o tabagista ativo e o passivo.

Ainda do ponto de vista ambiental, a região predominantemen-

Tabela 4. Depleção dos nutrientes do solo por diversas culturas (ton/hectare).

Remoção de 1 ton/ha	Nitrogênio	Fósforo	Potássio
Tabaco	22,4	14,4	46,4
Café	15,0	2,5	19,5
Milho	9,8	1,9	6,7
Mandioca	2,2	0,4	1,9

Fonte: Van Wambeke, 1975.

te utilizada no cultivo do tabaco corresponde a uma expressiva parte de nossa floresta tropical, situada em áreas de encosta (cuja vegetação é utilizada para lenha) e áreas de várzea (utilizadas para cultivo) e que vem sendo imprudentemente devastada. De meados do século passado até meados deste, o desmatamento da região Sul do país foi feito fundamentalmente para possibilitar o sistema de rodízio de terras, característico de uma agricultura atrasada e predatória, e, nos últimos 25 anos, o desmatamento destinou-se, em grande parte, para alimentar os fornos para a cura do tabaco (Etges, 1991).

Com a necessidade cada vez maior de produção de tabaco, com vistas ao aumento do consumo e da exportação, foi sendo ampliado o desmatamento, para o plantio e para a obtenção de lenha na falta de alternativas para o combustível. A mata nativa que resta encontra-se em áreas de topografia muito acidentada, onde não é possível a agricultura, sendo, portanto, exclusivamente derrubada para combustível, com consequências sérias para o ecossistema da região (Quesada et al., 1989).

Preparo da folha

Uma avaliação mais aprofundada de um assunto aparentemente inócuo oferece dados assustadores sobre a capacidade de devastação dessa fase do beneficiamento do tabaco.

As folhas e hastes do tabaco, após sua maturação e colheita, são levadas à cura, processo inicial do beneficiamento, que consiste na secagem acompanhada de transformações químicas.

A curagem das folhas utiliza, no Sul do Brasil, 96 mil fornos (técnica introduzida na primeira metade do século atual), aquecidos a lenha (Quesada et al., 1989). Para cada 1 ha de fumo plantado é necessário 1 ha de lenha para curagem. Dados utilizados pela OMS indicam que, para curar o tabaco necessário à fabricação de 300 cigarros, é preciso a derrubada de uma árvore. Como o consumo nacional de cigarros está na faixa de 164 bilhões anuais, pode-se daí estimar a magnitude do problema, sem contar o tabaco não manufaturado, que é curado para exportação.

O Rio Grande do Sul, maior produtor de tabaco do país, que tinha, à época do descobrimento, 40% de sua área coberta por florestas (11.219.000 hectares), tem hoje 729.237 hectares, que correspondem a 2,6% daquela mesma área. Continuam sendo derrubadas 25 milhões de árvores por ano (50 por minuto), metade delas de espécies nativas, calculando-se que em 5 anos estará extinta toda a cobertura verde nativa desse estado.

O Brasil, com a posição de liderança que ocupa na produção e exportação de tabaco, utiliza como combustível, para toda a cura de fumo claro, madeira, mui-

tas vezes retirada das florestas nativas, passando à frente até mesmo de países bem pouco desenvolvidos da África (Chapman et al., 1990). Apenas o fumo escuro, que corresponde a pequena parte da produção nacional, é secado ao ar livre.

A energia necessária para secagem de outros produtos agrícolas é mínima se comparada à que se usa para produzir o fumo. Os dois hectares usados normalmente para sua produção consomem 130 milhões de Kcal, enquanto que, se na mesma superfície produzir-se milho, a carga calórica necessária seria de 3 milhões, ou de 10 milhões, para a produção, equivalente de arroz.

Ainda dentro do consumo vegetal, tem-se o papel, presente em toda a confecção e embalagem do cigarro, e utilizado em grande quantidade. Uma moderna máquina de manufatura de cigarros consome 6 km de papel por hora, fazendo do cigarro um voraz utilizador de papel e, portanto, das reservas florestais (Chapman et al., 1990).

A indústria do tabaco manifesta uma preocupação com a proteção do meio ambiente promovendo o reflorestamento com acácias e eucaliptos através da distribuição de mudas aos agricultores, mas não garante plantio das mesmas. Esse reflorestamento busca, de fato, suprir as necessidades de lenha para a cura do tabaco, uma vez que as fontes naturais de lenha estão em extinção. A mata cultivada fornece três vezes mais lenha por hectare do que a nativa, o que, do ponto de vista econômico, é bastante promissor, porém apresentando dois tipos de preocupação:

- o código florestal determina que cada propriedade deve manter 20% de sua área florestal preservada. No entanto, a maioria das propriedades não tem dimensões para cumprir esta determinação, mantendo, ao mesmo tempo, viá-

veis a produção e remuneração do agricultor;

- o tipo de floresta, que foi e ainda está sendo devastada, é a tropical, com características ecológicas bem definidas, não sendo possível reconstituir-se as cadeias alimentares pertencentes a esse ecossistema, com um reflorestamento baseado só em um ou dois tipos de vegetação, como tem sido feito. Além da preservação da mata nativa, é preciso criar um sistema de reflorestamento comunitário, visando não só as necessidades calóricas da indústria do tabaco, mas também a recomposição da fauna e flora regionais.

Recomendações

Uma série de ações voltadas para as diversas etapas do dano ao meio ambiente, bem como para redução do consumo do tabaco, se impõe. São elas:

- Informação e contra-informação

Proibir a publicidade dos produtos de tabaco, abrindo assim espaço nos meios de comunicação para se falar em malefícios do hábito de fumar e em danos para o ecossistema.

- Educação

Ações diversificadas, abrangendo os diferentes níveis da educação formal (básico, médio e superior) e a comunidade em geral, enfocando prioritariamente as crianças, os adolescentes, as gestantes, os portadores de doenças cardiovasculares e os trabalhadores passíveis de desenvolver ou de apresentar doenças ocupacionais potencializadas pelo tabaco.

- Plantio/cura

- Educação e informação do homem rural, bem como a instru-

mentação legal para o uso racional do solo.

- Substituição da lenha como combustível por carvão mineral ou óleo, quando possível, e por madeira obtida de áreas de reflorestamento.

- Reflorestamento racional, suprimindo as necessidades energéticas da produção agrícola regional e restaurando o equilíbrio ecológico da região (I Seminário de Alternativas à Cultura do Fumo, 1991).

- Utilização controlada e racional dos produtos químicos utilizados nas culturas do fumo.

- Economia

- Indústria fumageira: necessidade de redirecionamento da produção, a exemplo do que vem acontecendo nos países desenvolvidos, e, no Brasil, já observado na Companhia de Cigarros Souza Cruz, que está investindo na indústria alimentícia.

- Ação governamental: estabelecimento de taxação do fumo exportado e substituição do financiamento da cultura e da carteira agrícola do fumo por crédito financeiro a outras culturas.

É importante, para que se possa encaminhar as intervenções sugeridas, que tenhamos: um Congresso Nacional atento às demandas dos diferentes segmentos sociais, no sentido de criar leis novas e regulamentá-las, bem como as já existentes; e que contemos com um Judiciário que garanta o cumprimento dessas leis.

Agrotóxicos

A existência de uma possível relação causal entre determinadas práticas agrícolas e o câncer tem sido objeto de atenção de vários pesquisadores, particularmente nos países mais ricos, especialmente depois que a agricultura moderna passou a utilizar, de

maneira intensiva, fertilizantes, pesticidas, fungicidas, herbicidas e outros produtos químicos, visando a aumentar a produtividade. Este fenômeno de utilização de fertilizantes e agrotóxicos em grande escala, que se acelerou a partir da Segunda Guerra Mundial, hoje é prática corrente em todos os países desenvolvidos e, em menor grau, também nos menos desenvolvidos, incluindo o Brasil.

Apesar de os agrotóxicos já serem usados de uma forma disseminada há várias décadas, somente no início dos anos 70 intensificaram-se os estudos, clínicos e epidemiológicos, para verificar a existência da relação entre o seu uso e câncer. Isto se explica pelo fato de ser o câncer uma doença que, em geral, demanda longo tempo entre a exposição e o início dos sintomas clínicos.

Dos estudos laboratoriais experimentais sabe-se que o herbicida 2, 3, 7, 8-tetracloro dibenzop-dioxina (TCDD) produz uma série de tumores em ratos (Kociba et al., 1978, 1979). Este agente ganhou notoriedade internacional por ter sido utilizado como desfolhante no Vietnã, pelas tropas norte-americanas, e teve seu uso praticamente banido no final da década de 70. Entretanto, outros produtos quimicamente relacionados ao TCDD, como o 2,4-D, do qual o Brasil é exportador, continuam sendo utilizados como herbicidas em vários países, incluindo os Estados Unidos.

Os estudos epidemiológicos têm contribuído de maneira importante na elucidação da relação entre agrotóxicos e câncer, tanto para identificar quanto para descartar a existência de associação com o câncer. De fato, por vezes seus resultados têm feito aumentar as controvérsias que existem nesta delicada questão (Colton, 1986). Alguns desses estudos, realizados entre 1979 e 90, serão resumidamente apresentados e

comentados a seguir, visando a contribuir com subsídios à discussão sobre o tema.

Dois estudos, realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores norte-americanos, constataram aumento da mortalidade por leucemia (linfóide), mieloma múltiplo e linfoma não-Hodgkin em agricultores do estado de Iowa. Entre as possíveis causas, os autores citaram o uso de herbicidas e o de fertilizantes químicos e mostraram que o risco era proporcional à intensidade de exposição ao uso daquelas substâncias (Burmeister et al., 1982/83).

Dois outros estudos, desta feita italianos, realizados em Milão e publicados em 1982 e 1988, revelaram que o risco de surgimento de gliomas cerebrais foi maior em trabalhadores agrícolas (até 60% maior, comparado a trabalhadores de outras profissões). Os autores relacionaram este achado ao uso de sulfato de cobre, contendo metiluréia, nas lavouras viníferas da região. A metiluréia é sabidamente carcinogênica para o sistema nervoso de animais, em condições de laboratório (Musicco et al., 1982, 1988).

Um estudo bastante cuidadoso, realizado no estado do Kansas, EUA, e publicado em 1986, revelou que agricultores que usavam o herbicida 2,4-D tinham risco aumentado (em até oito vezes, dependendo do grau de exposição) de desenvolver linfoma não-Hodgkin, confirmando parte dos achados que pesquisadores suecos tinham obtido anos antes (Noar et al., 1986).

No Brasil, poucos são os estudos experimentais que relacionam os agrotóxicos e câncer, e mais raros ainda os trabalhos epidemiológicos. Dado o uso pouco controlado desses produtos, a existência no mercado de agrotóxicos proibidos em seus países de origem e a pouca informação aos usuários sobre os riscos a que estão expostos, são precisos mais

estudos experimentais, laboratoriais, clínicos e epidemiológicos que tragam novas informações sobre o problema entre nós. Além disso, são absolutamente necessários o controle e a monitorização do uso de agrotóxicos, que talvez sejam melhor realizados em nível municipal, tal como já ocorre em Porto Alegre. O Brasil dispõe da Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, sobre agrotóxicos, regulamentada em janeiro de 1991 pelo Congresso Nacional e sendo considerada bastante avançada (Segurança, 1991). Esta lei dispõe sobre a produção, venda, aplicação, manipulação, destino etc. dos agrotóxicos. Resta agora que a lei seja efetivamente aplicada, para não se transformar, como tantas outras, em letra morta.

2 - RADIAÇÕES

Os primeiros tumores observados em associação com exposição à radiação foram os carcinomas de pele nas mãos de radiologistas, divulgados apenas sete anos após a descoberta dos Raios X, em 1895 (Tomatis, 1990). A indução de sarcomas em animais de laboratório em 1910 e muitos outros experimentos demonstraram claramente o papel carcinogênico da radiação ionizante (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1977, 1988).

Vários estudos epidemiológicos importantes sobre carcinogênese e radiação foram realizados nos sobreviventes dos ataques nucleares em Hiroshima e Nagasaki, em pacientes expostos à irradiação terapêutica e em mineiros expostos ao radônio. A radiação pode causar câncer em qualquer órgão, embora a susceptibilidade intrínseca de cada órgão seja variável.

O aumento dos tumores de pele em países como a Austrália, Estados Unidos e Canadá tem mobilizado toda a comunidade

científica e sanitária. Tal fato trouxe à tona o debate em torno das consequências da destruição da camada de ozônio atmosférico, o que representa hoje uma das principais reivindicações do movimento ecológico mundial.

Radiação solar

A radiação solar é inegavelmente o principal fator de risco para o câncer de pele, mesmo considerando-se que o mecanismo biológico não esteja totalmente esclarecido para todos os tipos de tumores que a ela se relacionam. Altas doses de raios ultravioleta, em determinados tipos de pele, podem causar eritema, modificações degenerativas e neoplásicas da pele, lesões oculares, alterações do sistema imune da pele e hipersensibilidade química quando associados a compostos químicos (Council on Scientific Affairs, 1989).

Os tipos de câncer de pele mais comumente produzidos pela radiação ultravioleta são os basocelulares e espinocelulares. Nestes tipos de tumores, o papel causal da radiação solar já foi estabelecido tanto epidemiológica quanto experimentalmente (Green e O'Rourke, 1985). Em relação ao melanoma, o tumor de pele da mais alta malignidade, a relação entre a exposição solar e o aparecimento da lesão não é tão clara. Existem, porém, evidências levantadas a partir de muitos estudos de caso-controle de que a exposição solar intermitente e queimaduras solares na infância são importantes fatores de risco (Elwood et al., 1985; Osterlind et al., 1988; Thorn et al., 1990).

A grande quantidade de pessoas de pele clara que se expõem ao sol por atividades profissionais e de lazer, em regiões tropicais e temperadas, traz como consequência imediata o aparecimento de um maior número de cânceres de pele entre elas. A evidência de

que indivíduos de pele clara têm maior predisposição para o desenvolvimento de tumores cutâneos é fortalecida ao se verificar que as taxas de incidência em populações de raça negra e amarela são inferiores às de raça branca. A frequência relativa de câncer de pele não-melanocítico comparada a todos os demais cânceres varia de uma estimativa de 0,8% no Japão a 50% nos Estados Unidos e Austrália (Marks, 1987). Grandes inquéritos populacionais de prevalência do câncer de pele vêm sendo realizados na Austrália, Estados Unidos, Itália e outros países, com o intuito de se conhecer a magnitude do problema. Alguns estudos conduzidos na Austrália (Marks et al., 1983; Giles et al., 1988; Green et al., 1988) apontam taxas de incidência bem mais altas do que as notificadas pelos Registros de Câncer de Base Populacional (Waterhouse e Muir et al., 1987). Foi mostrado ainda que as taxas de incidência para os tumores não-melanocíticos apresentaram um gradiente com respeito à latitude. A taxa para a população australiana residente acima de 29 graus S de latitude foi de 1.242 por 100.000 habitantes, ao passo que a população residente a 37 graus S foi de 489 por 100.000 habitantes (Giles et al., 1988).

Com respeito especificamente ao melanoma maligno de pele, a sua ocorrência tem aumentado em vários países nos últimos 40 anos (Cristofoloni et al., 1987; Rhodes et al., 1987; Gallagner et al., 1989; Mackie et al., 1989; Weinstock et al., 1991). Tal fato vem sendo alvo de preocupação para as autoridades de saúde pública desses países, e muitas campanhas de prevenção e diagnóstico precoce têm sido realizadas nos últimos anos. O melanoma cutâneo é potencialmente hoje um câncer que pode ser curável se tratado precocemente (Rhodes et al., 1987), mas a sua letalidade ainda é alta nos

casos em que a doença é diagnosticada em fase não inicial.

No Brasil, a proximidade com a linha do Equador, a grande quantidade de praias, os hábitos populares e o trabalho rural favorecem enormemente a exposição à radiação solar. Em contrapartida, a miscigenação de etnias dilui em parte o outro importante fator de risco, que é a pele clara. No entanto, há no país indivíduos de maior risco para o câncer de pele, em geral representados por descendentes de europeus. Nas regiões Sudeste e Sul, onde foi mais intensa a concentração de imigrantes da Europa Central, existem comunidades que, por razões geográficas, sociais e culturais, sofreram pouca ou quase nenhuma miscigenação racial. Consequentemente, estas comunidades expressam um risco importante por suas características inerentes ao tipo de pele desenvolver câncer de pele. A inexistência de informações mais abrangentes e detalhadas sobre as neoplasias malignas de pele no Brasil impossibilita que se trace um perfil real da magnitude do problema.

Ocorrências de câncer de pele no Brasil

Tumores não-melanocíticos

Os tumores basocelulares e espinocelulares têm como características clínicas uma evolução lenta e um comportamento relativamente benigno, o que acarreta um índice baixo de letalidade. Sendo assim, a análise da mortalidade não é indicada para o conhecimento da sua ocorrência. Os dados disponíveis sobre a incidência dos tumores de pele não-melanocíticos são os existentes nos Registros de Câncer de Base Populacional. A Tabela 5 compara as taxas de incidência dos tumores de pele não melanocíticos que receberam o código 173, segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-9a revisão, 1979), em quatro capitais brasileiras com as de outras regiões do mundo. As taxas de incidência nestas quatro capitais revelaram-se expressivas, situando-se em um padrão inferior ao observado nos países de mais alta incidência, mas muito maior do que aquele observado em países de populações de cor amarela.

Tabela 5. Taxas de incidência de tumores da pele não-melanocíticos (CID-173) em quatro capitais brasileiras e em outras regiões do mundo, 1978-1982.

Regiões	Taxas de incidência por 100.000 hab (a)	
	Homens	Mulheres
Tasmânia, Austrália (b)	167,2	89,3
Colônia Britânica, Canadá (b)	109,1	75,5
Prince Edward Island, Canadá (b)	99,3	65,8
Alberta, Canadá (b)	80,1	58,7
Vaud, Suíça: população urbana	79,8	49,5
Recife (1980)	66,8	46,8
São Paulo (1978)	62,4	55,9
Fortaleza (1978-82)	50,23	34,5
Porto Alegre (1979-82)	42,1	26,6
Poona, Índia (c)	1,8	1,3
Miyagi, Japão (c)	1,6	1,3
Osaka, Japão (c)	1,6	1,0
Nagpur, Índia (c)	1,3	1,6
Madras, Índia (c)	0,9	0,9

(a) taxas padronizadas segundo a população mundial

(b) regiões de mais altas taxas

(c) regiões de mais baixas taxas

Fonte: Waterhouse, Muir et al., 1987

Tomando-se por base os últimos dados publicados pelos Registros Brasileiros de Base Populacional em Belém, Fortaleza, Porto Alegre e Goiânia é possível observar que o câncer de pele (CID 173) foi a neoplasia maligna mais freqüente, no sexo masculino, em Belém e Goiânia. Em Fortaleza, ela foi a segunda mais freqüente e em Porto Alegre a terceira (Tabela 6).

No sexo feminino, para estas mesmas capitais, ela foi a terceira mais freqüente sendo precedida dos cânceres de colo de útero e de mama (Tabela 7).

Os dados das Tabelas 6 e 7 mostram que o câncer de pele é uma neoplasia maligna freqüente, mesmo levando-se em consideração que deve haver subnotificação nos Registros de Câncer de Base Populacional, uma vez que grande parcela dos casos não é informada à rede de registro, seja porque lesões

são ressecadas e não submetidas a exame histopatológico, seja porque as pessoas não buscam os serviços de saúde.

Melanoma

Em 1985, o subsistema de Mortalidade do Ministério da Saúde registrou 462 casos de morte, que tiveram como causa básica melanoma maligno de pele (Ministério da Saúde, 1988) e foram classificados segundo o código 172 do CID - 9ª revisão (1979). Este número representou 0,66% do total de mortes por câncer e ocupa o 26º posto entre as demais neoplasias malignas. Verificou-se ainda que entre 1977 e 1985 as taxas de mortalidade por melanoma de pele não apresentaram grandes variações, indicando um risco de morte para todas as idades em torno de 0,40 por 100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 1983-

1988) (Tabela 8). Vale lembrar que uma parcela dos óbitos por melanoma maligno de pele está incluída entre o grupo classificado como causas de origem mal definidas ou mesmo entre os tumores malignos de origem primária desconhecida.

A Tabela 9 mostra as taxas de incidência de melanoma de pele, segundo o CID - 9ª revisão (1979), dos Registros de Câncer de Base Populacional de quatro capitais brasileiras, comparadas às regiões do mundo de mais altos e mais baixos índices, em torno de 1980 (Waterhouse, Muir et al., 1987).

No quadro mundial, as cifras se situam dentro de um padrão intermediário. As taxas de São Paulo e Porto Alegre são superiores às encontradas em Recife e Fortaleza. De certa forma isto pode ser o reflexo da grande quantidade de imigrantes europeus e de seus descendentes que residem nas regiões Sul e Sudeste do Brasil.

A Tabela 10 apresenta dados referentes aos registros de Fortaleza para o ano de 1983 e de Porto Alegre para 1987, sobre a incidência de melanoma de pele. Encontram-se também na mesma tabela dados de dois outros Registros de Câncer de Base Populacional, criados mais recentemente em Goiânia e Belém (Ministério da Saúde/INCa, 1991).

Porto Alegre foi a capital que mostrou as maiores taxas entre as demais apresentadas. Foi nesta capital que se verificou um aumento relativo de 30% no sexo masculino e de 11% no sexo feminino entre 1979-1982 e 1987. Isto pode fornecer alguma indicação de tendência, já que não se dispõe de outros dados.

A destruição da camada de ozônio

Desde a década de 70 que a comunidade científica mundial vem se mobilizando contra a depleção da camada de ozônio na atmosfera, alertando sobre os sérios riscos que isto acarretaria à saúde humana,

Tabela 6. Taxas de incidências das neoplasias mais freqüentes, em homens, nas capitais brasileiras

Localiz. anat.	Cid*	Belém 1987	Fortaleza 1983	Porto Alegre 1987	Goiânia 1988
Pele	173	53,5	48,4	33,4	82,5
Estômago	151	42,5	50,6	29,0	25,3
Pulmão	162	27,7	23,8	75,9	25,6
Próstata	185	21,3	32,5	35,4	23,1
Todas		245,3	309,0	386,7	250,8

*Cid - Classificação Internacional de Doenças - 9ª revisão, 1979
Fonte: Ministério da Saúde/INCa, 1991

Tabela 7. Taxas de incidência das neoplasias malignas mais freqüentes, em mulheres, nas capitais brasileiras.

Localiz. anat.	Cid*	Belém 1987	Fortaleza 1983	Porto Alegre 1987	Goiânia 1988
Colo útero	179	86,2	66,6	34,6	62,3
	+ 180				
Mama	174	40,5	61,6	76,2	38,8
Pele	173	26,4	29,3	18,2	111,4
Estômago	151	16,8	18,8	6,8	16,2
Todas		247,0	301,5	259,7	325,0

*Cid - Classificação Internacional de Doenças - 9ª revisão
Fonte: Ministério da Saúde/INCa, 1991

Tabela 8. Número de óbitos segundo sexo e taxas de mortalidade por melanoma de pele (CID-172) no Brasil, 1977-85.

Ano	Número de óbitos		Total	Taxa de mortalidade (por 100.000 hab.) [*]
	Masculino	Feminino		
1977	181	135	316	0,38
1978	204	152	356	0,40
1979	251	152	403	0,41
1980	239	160	399	0,39
1981	279	185	464	0,43
1982	247	193	440	0,39
1983	256	193	449	0,38
1984	288	176	463	0,38
1985	269	193	462	0,40

^{*}Taxa calculada com base na população estimada dos municípios com informação regular

Fonte: Ministério da Saúde: Estatísticas de Mortalidade - Brasil, 1977-1985.

Tabela 9. Taxas de incidência de melanoma de pele (CID 172) em quatro capitais brasileiras e em outras regiões do mundo

Regiões	Taxas de incidência (a) (por 100.000 hab.)	
	Homens	Mulheres
Queensland, Austrália (b)	30,9	28,5
Havaí: população branca (b)	22,7	18,8
Nova Zelândia: pop. branca (b)	15,6	21,4
Los Angeles, EUA: pop. branca (b)	12,4	10,9
Atlanta, EUA: pop. branca (b)	12,3	10,3
Porto Alegre (1979-82)	3,7	2,7
São Paulo (1978)	3,5	4,0
Recife (1980)	1,6	2,1
Fortaleza (1978-82)	1,3	1,0
Shangai, China (c)	0,3	0,1
Nagasaki, Japão (c)	0,2	0,2
Bombay, Índia (c)	0,2	0,2
Madras, Índia (c)	0,1	-

(a) Taxas padronizadas segundo a população mundial

(b) Regiões de mais altas taxas

(c) Regiões de mais baixas taxas

Fonte: Waterhouse, Muir et al., 1987

Tabela 10. Taxas de incidência de melanoma de pele (CID-172) em Belém, Fortaleza, Porto Alegre e Goiânia, 1983-88.

Capital	Taxas de incidência por 100.000 hab. [*]	
	Homens	Mulheres
Belém (1989)	1,4	0,6
Fortaleza (1983)	1,7	1,1
Porto Alegre (1987)	5,1	3,0
Goiânia (1987)	0,8	2,6

^{*}Taxas padronizadas segundo a população mundial

Fonte: Ministério da Saúde/INCa, 1991

dentre os quais se destacam o aumento da incidência do câncer de pele. Como o ozônio é um filtro eficiente para os raios ultravioleta a sua destruição proporciona uma maior intensidade destes raios. A Agência Americana de Proteção Ambiental estimou que uma redução em 1% na concentração de ozônio na atmosfera levaria a um aumento de 3% na incidência de tumores basocelulares e espinocelulares e de 0,8 a 1,5% da mortalidade por melanoma (Jones, 1987).

Modelos de projeções sugerem que a destruição da camada de ozônio pode causar um aumento mais rápido na incidência de melanoma do que nos outros tumores de pele (Rycrop, 1988). Isto porque relatos de intensas queimaduras solares são associadas ao aparecimento de melanoma, enquanto que os tumores de pele não-melanocíticos se relacionam com exposições ao sol, contínuas e prolongadas.

A grande preocupação mundial com a destruição da camada de ozônio se tornou evidente em 1977, quando várias equipes com diferentes técnicos detectaram pequenas diminuições na camada de ozônio sobre a Antártica (Kirchhoff & Azambuja, 1987). O fenômeno foi observado posteriormente em 1982, porém em menor grau, na Suíça, Alemanha e Canadá. Em outubro de 1983, a situação se agravou com a constatação do enorme "buraco" na Antártica, que seria a diminuição para a metade do valor normal.

A primeira medição da camada de ozônio no Brasil data de 1978, em Natal, e foi feita por técnicos do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (Kirchhoff & Azambuja, 1987). Verificou-se, então, que a concentração média de ozônio atmosférico, em Natal, era quatro a cinco vezes menor do que a que seria considerada prejudicial à saúde humana. Atualmente existem quatro estações permanentes para medição de ozônio no país,

localizadas em Natal, Rio Branco, Cachoeira Paulista e Cuiabá, onde várias medições vêm sendo feitas no sentido de caracterizar a tendência da concentração de ozônio atmosférico (Kirchhoff et al., 1991).

Esta condição, porém, não é estática se a questão é analisada em termos de projeções futuras. A grande utilização dos compostos clorofluorados, principais destruidores do ozônio, ainda não foi totalmente interrompida. Estudos realizados nos Estados Unidos mostram que, a partir da segunda metade da década de 80, a concentração dos clorofluorados na atmosfera apresentou um crescimento menor do que na primeira década (Kirchhoff & Azambuja, 1987). Tal fato deve ser consequência da proibição do uso de embalagens de tipo aerossóis em produtos não essenciais. O Protocolo de Montreal, assinado por vários países, em 1987, prevê a substituição das substâncias que reduzem a camada de ozônio (Squeeze, 1991). Cabe agora que tal protocolo seja rigorosamente cumprido em escala mundial.

A grande extensão territorial e a diversidade da vegetação brasileira mostram a necessidade da mensuração e controle constante da atmosfera.

Conclusões

O câncer de pele caracteriza-se hoje no Brasil como um importante problema de saúde. A tendência futura indica que provavelmente o aumento da incidência do câncer de pele, que vem acontecendo em vários países como reflexo de uma maior exposição solar nos últimos 30 anos, também ocorrerá no Brasil. A soma desta incidência de câncer com a destruição da camada de ozônio pode, nas próximas décadas, atingir o Hemisfério Sul, o que aumentaria ainda mais o número de casos de tumores cutâneos, dada a proxi-

midade com a linha do Equador.

Embora se saiba que a exposição solar, tanto por atividades profissionais como esportivas ou de lazer, é bastante comum no país, é inegável que existam grupos de maior risco para o câncer de pele. Este grupos são formados por indivíduos de pele clara, que em sua maioria descendem de europeus. No Brasil encontram-se inúmeras comunidades que se dedicam ao trabalho rural, principalmente nas regiões Sudeste e Sul do país, que são originárias de imigrantes da Europa central.

Os indivíduos pertencentes a estas comunidades apresentam um risco potencializado para o desenvolvimento do câncer de pele, uma vez que são portadores de pele clara e se expõem ao sol continuamente desde a primeira infância. Um exemplo disso é a situação ocorrida entre os pomeranos, agricultores descendentes de alemães que vivem no interior do Espírito Santo, região onde o câncer de pele é um dos principais problemas de saúde. Torna-se, assim, imprescindível o estabelecimento de uma política assistencial e preventiva para o câncer de pele voltada para grupos de maior risco, sejam estes formados por indivíduos portadores de pele clara ou trabalhadores sujeitos a maiores exposições solares.

Ademais, é fundamental a implementação de medidas de controle que possam esclarecer e orientar toda a população brasileira.

Radiação ionizante

Antes do século XX, as únicas fontes de radiação ionizante a que o homem estava exposto eram as naturais (Tomatis, 1990). Com a descoberta dos Raios X no final do século XIX, seu uso foi imediatamente empregado na medicina. No final da década de 30 foi conseguida a desintegração nuclear, que resultou no emprego de armas de destruição em massa. Os efei-

tos maléficos do emprego da energia nuclear resultaram em explosões como as de Hiroshima e Nagasaki, no final da Segunda Guerra Mundial.

O emprego cada vez maior da energia nuclear em indústrias e nas áreas de medicina e armamento pode trazer sérios danos à saúde humana, o que requer medidas específicas e eficazes de controle. Acidentes como o ocorrido em Chernobyl e em outras usinas atômicas poderiam ter sido evitados se o controle das fontes radioativas fosse realmente rigoroso.

No Brasil, a população de Goiânia, em 1987, foi submetida a sérias consequências decorrentes da falta de cuidado e fiscalização no emprego de fontes radioativas. O caso de Goiânia foi o mais grave acidente deste tipo no país, e seu relato, bem como as medidas de controle que se seguiram, devem ser divulgados com o objetivo de se evitar novas situações similares.

O acidente radiológico de Goiânia

Em 13 de setembro de 1987, uma fonte de Césio-137 foi retirada de uma clínica de radioterapia abandonada, por dois catadores de papel, que venderam o chumbo a um ferro-velho da cidade de Goiânia. Com a violação da cápsula de Césio-137 foram contaminadas e irradiadas um grupo de pessoas sem nenhum conhecimento sobre os efeitos da radioatividade.

Desta forma, durante cerca de 15 dias houve disseminação do material radioativo sem que ninguém percebesse o perigo a que estava exposto. A alta solubilidade do cloreto de césio e a demora na identificação dos sintomas característicos resultantes de uma exposição aguda à radiação foram os fatores mais importantes responsáveis pela dimensão adquiri-

da pelo acidente, com sérios impactos ao meio ambiente e à saúde dos envolvidos, e isso sem mencionar os aspectos sócio-econômicos resultantes (International Atomic Energy Agency, 1988).

Principais medidas adotadas e impactos ocorridos

Já na madrugada do dia 30 de setembro, com a chegada do Diretor do Departamento de Instalações Nucleares da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), começaram os trabalhos de verificação da extensão e do nível de contaminação resultante do acidente. Ainda neste mesmo dia, já contando com a equipe técnica (físicos e médicos), a CNEN, com o apoio do Estado, concentrou seus esforços em duas frentes distintas: o atendimento médico às vítimas e a reconstituição do acidente para a identificação das pessoas expostas e/ou contaminadas e também dos focos de contaminação.

A triagem média indicava a necessidade de assistência médica imediata e especializada em 20 acidentados, dos quais 14 já foram transferidos para o Hospital Naval Marcílio Dias (RJ), onde quatro deles vieram a falecer. Os 10 pacientes restantes, com grau relativamente menor de comprometimento, permaneceram no Hospital Geral de Goiânia (HGG). Em ambos os hospitais os procedimentos médico e paramédico adotados foram semelhantes, cabendo destacar o uso de drogas como o GMCSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*) e o azul-da-prússia, o acompanhamento dos níveis de contaminação através de contadores de corpo inteiro e a estimativa de dose via análises citogenéticas.

Concomitantemente, outros procedimentos de emergência foram executados (International Atomic Energy Agency, 1988), destacando-se:

- a montagem do laboratório de contadores de corpo inteiro e de monitorização ambiental;
- a monitorização de aproximadamente 112.000 pessoas;
- a assistência médica aos demais radioacidentados;
- a identificação de outros focos de contaminação e seu isolamento;
- o levantamento radiométrico aéreo e terrestre em toda a cidade e cercanias;
- a monitorização ambiental (água, solo, ar, vegetais e peixes);
- a escolha e preparação do repositório provisório de rejeitos;
- o controle de áreas isoladas e sua descontaminação, através de processos químico e físico (demolição e remoção) e
- a informação ao público.

Os principais impactos decorrentes do acidente radiológico foram:

- contaminação de 249 pessoas em vários níveis, interna e/ou externamente, sendo que 49 delas foram internadas para tratamento, das quais 20 requereram cuidados especiais;
- quatro pessoas faleceram em decorrência da contaminação e/ou exposição à radiação. As análises citogenéticas estimaram suas doses (de corpo inteiro) entre 4,5 Gy e 6 Gy;
- manifestações discriminatórias de outras pessoas contra os acidentados;
- oitenta e cinco casas com níveis significativos de contaminação requereram a evacuação (em 41 delas, de aproximadamente 200 pessoas).
- demolição total de dois ferros-velhos e duas residências e demolição parcial de várias residências.
- evacuação temporária de várias residências circunvizinhas aos primeiros focos de contaminação;
- discriminação contra os produtos da região com visível reflexo negativo para o Estado;

- geração de 3.500 m³ de rejeitos condicionados, à época, em 3.800 tambores (200 L), 1.400 caixas, 10 "containers" e seis VBAs; e

- impactos psicossociais e econômicos das famílias atingidas.

Seguimento dos indivíduos expostos

A partir de março de 1988, a Fundação Leide das Neves Ferreira passou a fazer o acompanhamento clínico e ambulatorial das 577 vítimas do acidente. Estas pessoas foram divididas em grupos, conforme a dose de radiação recebida. O Grupo I, formado por indivíduos que receberam até 20 rads determinadas pela dosimetria citogenética e limite de incorporação com níveis de até 50 microcuries portadores de radiodermites. O Grupo II, por indivíduos cuja dosimetria citogenética demonstrou níveis abaixo de 20 rads e o limite de incorporação anual abaixo de 50 microcuries. O Grupo III, de acompanhamento, e composto de 474 pessoas que tiveram familiares envolvidos ou profissionais que trabalharam no acidente ou com história clínica de envolvimento com o acidente.

Estes três grupos vêm sendo, desde então, acompanhados pela Fundação através de um protocolo médico onde cada grupo tem uma avaliação clínica especial (Conard et al., 1975), conforme descrição abaixo:

Grupo I, composto por 56 pessoas, sendo 28 adultos do sexo masculino e 17 do sexo feminino, e 11 crianças. Este grupo é acompanhado com:

1. consulta clínica mensal durante o primeiro ano pós-acidente, a cada dois meses no segundo ano e a cada quatro meses a partir do terceiro ano;
2. exames laboratoriais de rotina (hemograma completo, plaquetas, bioquímica e EAS) a cada dois

meses até 1990 e a partir de 1991 a cada quatro meses;

3. mielograma e biópsia medular anualmente nos pacientes com doses acima de 100 rads (17 pacientes);

4. espermograma semestral dos homens adultos;

5. dosimetria citogenética semestral dos pacientes com dose até 100 rads durante o primeiro ano pós-acidente;

6. fluoresceinografia anual;

7. outros exames de acordo com indicação clínica.

Grupo II, composto por 46 pessoas (nove homens, 12 mulheres e 25 crianças), que são submetidos a:

1. consulta clínica de quatro em quatro meses até o segundo ano e, após esse período, a cada seis meses;

2. exames laboratoriais de rotina (hemograma completo, plaquetas, bioquímica e EAS);

3. outros exames conforme indicação clínica.

Grupo III, composto por 465 pessoas, das quais 211 são homens, 198, mulheres e 56, crianças. Neste grupo o acompanhamento consta de:

1. consulta clínica anual;

2. exames laboratoriais de rotina (hemograma completo, bioquímica e EAS);

3. outros exames de acordo com a indicação médica.

Após quatro anos de acompanhamento médico dos pacientes expostos ao acidente radiológico com Césio-137 foram diagnosticados cinco pacientes com câncer. Dois casos de carcinoma basocelular de pele foram diagnosticados em 1988 e 1989, em pacientes do Grupo III; um carcinoma ductal infiltrante de mama em paciente do Grupo III; um de lentigo maligno diagnosticado em 1991, em paciente do Grupo I, e um carcinoma de nasofaringe em paciente do Grupo III. A incidência de neoplasias malignas em Goiânia vem

sendo monitorizada pelo Registro de Câncer de Base Populacional, que não evidenciou aumento do câncer de pele, mama e leucemia em três anos após o acidente.

O aparecimento de tumores malignos pode ser consequência de um acidente radiológico. Entre os tumores mais freqüentemente relacionados a ela encontram-se as leucemias, o câncer de mama e o da tireóide. A incidência de leucemia em Goiânia nos anos de 1988 e 1989 foi de 1,51/100.000 para o sexo feminino e de 2,98/100.000 para o sexo masculino; em 1989 foi de 2,70/100.000 para o sexo feminino e 3,62/100.000 para o sexo masculino (Curado e Fraga, 1991).

Até agora nenhum caso de leucemia foi diagnosticado no grupo de alto risco, ou seja, nos pacientes com dose acima de 100 rads (17 pacientes). O número esperado de casos de leucemia para este grupo é provavelmente de dois para os próximos anos.

No acompanhamento dos pacientes nos diversos grupos considerou-se que apenas um dos casos poderia ser secundário à radiação pelo Césio-137 (o caso do lentigo maligno que surgiu no tornozelo irradiado de um paciente do Grupo I). O lentigo maligno é mais freqüente em indivíduos idosos, e as lesões aparecem, em geral, na face. Neste caso a lesão surgiu na área irradiada e o paciente era jovem, o que já havia sido relatado em outras situações (Rhodes, 1986; Weinstock & Sober, 1987). Os demais casos, embora os pacientes sejam objeto de seguimento médico pela Fundação, não podem ser considerados secundários à radiação devido ao tempo de exposição, à dose de radiação e à história com relação ao acidente. Os portadores de câncer de pele são pacientes de pele clara expostos freqüentemente à radiação solar e sem uso de protetores solares. Nestes casos, a radiação pelo Césio-137 provavelmente

não teria nenhuma relação com o aparecimento destas neoplasias. A paciente com câncer de mama recebeu dose baixa segundo a dosimetria citogenética, a qual não evidenciou nenhuma alteração cromossômica. Trata-se, assim, de um caso onde a evidência de que o tumor seja radioinduzido é pouco provável pelo tempo de evolução da doença e pelo tamanho do tumor no momento do diagnóstico. Embora sabendo-se que o tecido mamário é sensível à radiação ionizante em doses baixas, a dose recebida por essa paciente provavelmente não induziria ao aparecimento de tumor no espaço de tempo ocorrido (Jablon et al., 1971; Conard et al., 1975). Finalmente, o último paciente não teve contato direto ou exposição ao material radioativo. O câncer de rinofaringe não deve ter sido radioinduzido. Trata-se de tumor dificilmente causado por radiação de Césio-137 (Nieves et al., 1990).

Até o momento não foi verificado nenhum caso de leucemia, o que seria esperado. O acompanhamento das vítimas deve, porém, ser continuado porque a detecção de outras neoplasias e demais doenças secundárias à radiação podem ainda surgir.

Sistema atual de fiscalização e controle radioativo no Brasil

A análise da fiscalização e controle das radiações ionizantes, sob o enfoque de proteção à saúde do homem e do meio ambiente, no Brasil, requer antes de tudo uma avaliação da legislação atualmente em vigor.

Inicialmente vale registrar que o Código Nacional de Saúde de 1961, nos seus artigos 58, 60 e 124, já atribuía às autoridades sanitárias a competência para licenciar, autorizar e fiscalizar a instalação e o funcionamento de quaisquer estabelecimentos que utilizem Raios X ou substâncias radioativas, estabelecendo ainda

que o Ministério da Saúde disporá de órgão especializado para atender às questões relativas ao controle do uso das radiações ionizantes, promovendo inclusive o estudo dos problemas relacionados com os aspectos sanitários resultantes do emprego da energia nuclear.

Para melhor compreender a competência da CNEN nesta área específica, é necessário fazer uma distinção entre instalação nuclear e instalação radioativa, em decorrência do tratamento diferenciado que deve ser aplicado (Presidência da República, 1990).

As instalações nucleares compreendem as instalações do ciclo do combustível nuclear, tais como o reator e as usinas de purificação e conversão, de enriquecimento de urânio, de fabricação de elementos combustíveis e de reprocessamento. Com relação a estas instalações, a CNEN é o órgão competente para o licenciamento e a fiscalização.

Já nas instalações radioativas, onde se utilizam radioisótopos ou fontes seladas para aplicação nas áreas médica, industrial e de pesquisa, a competência da CNEN limita-se à fiscalização da construção e da operação de instalações radioativas no que se refere a ações de comércio de radioisótopos e à autorização para a utilização dos mesmos. Assim, a CNEN apenas certifica quanto ao atendimento dos requisitos de radioproteção necessários para utilização dos radioisótopos por essas instalações e atividades.

Quando da ocorrência do acidente radiológico de Goiânia, esta era a legislação vigente e aplicada à situação, já que se tratava de uma instalação radioativa. Após o acidente algumas iniciativas foram tomadas no campo da legislação, para caracterizar melhor a competência das partes envolvidas. Entre estas iniciativas, foi assinado em 12 de novembro de 1987, em Goiânia, um termo de

compromisso, cujo objetivo básico foi o de "disciplinar" a atuação conjugada das partes signatárias, na implantação de ações e medidas que forneçam o necessário respaldo ao desenvolvimento das atividades de vigilância sanitária, no campo das radiações ionizantes. Foram signatários deste termo o Ministério da Saúde, o Ministério do Trabalho, o extinto Ministério da Habitação, Urbanismo e Meio Ambiente, o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) e o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR).

Outra iniciativa neste campo foi tomada pelo Conselho Nacional de Saúde, quando baixou a resolução nº 06/88, de 21 de dezembro de 1988 (Conselho Nacional de Saúde, 1988), que aprovou as normas técnicas gerais de radioproteção, "visando a defesa da saúde dos pacientes, dos indivíduos profissionalmente expostos às radiações ionizantes e do público em geral". Esta resolução dá competência à Secretaria de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios de aplicar as sanções no caso de inobservância das normas aprovadas por esta resolução - infração de natureza sanitária - prevista na Lei nº 6.437, de 25 de agosto de 1977.

No âmbito da Constituição Federal de 1988, vale ressaltar o artigo 23, inciso II, que estabelece que o controle sanitário é competência comum da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. Adicionalmente, a Constituição, ao tratar da competência do Sistema Único de Saúde (SUS), estabeleceu como uma de suas atribuições a participação no controle e na fiscalização da produção, transporte, guarda e utilização de substâncias e produtos radioativos. Esta atribuição também consta da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990 (Presidência

da República, 1990), que trata do SUS, no artigo 6º, inciso IX.

De uma rápida análise da legislação brasileira no tocante à fiscalização e controle de radiações ionizantes, fica evidente a necessidade de compatibilização e otimização das competências dos vários órgãos responsáveis, a níveis federal, estadual e municipal, para implantar de forma efetiva um Sistema Nacional de Fiscalização e Controle de Radiações Ionizantes.

Dentro desta concepção, as atividades de fiscalização e controle de fontes e substâncias radioativas, antes executadas isoladamente pela CNEN dentro de sua área de competência, vêm adquirindo consistência através de ações integradas, definidas e executadas através de Termos de Mútua Cooperação. Assim, já foram assinados convênios entre a CNEN e as Secretarias de Saúde dos estados do Paraná, Ceará e Paraíba. Nestes estados, os órgãos de vigilância sanitária mantêm, com o apoio técnico da CNEN, um serviço básico de cadastramento, inspeção e treinamento. Além destes estados, só São Paulo conta com um serviço básico de vigilância sanitária especializado na área das radiações.

A atuação das universidades nas atividades de apoio técnico à fiscalização ainda tem sido, de uma forma geral, bastante tímida e esporádica. É bem verdade que apenas algumas universidades detêm a capacitação técnica específica nesta área, e entre elas pode-se citar a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e a Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto.

No âmbito da CNEN, que atualmente conta, na sua estrutura, com quatro institutos de pesquisa, é desenvolvida a maioria dos procedimentos de inspeção e controle de qualidade e dos cursos de treinamento técnico. Além disso,

ela dispõe de uma infra-estrutura de laboratórios de metrologia, de dosimetria interna, de física médica, de controle ambiental e de emergência nuclear e radiológica, desenvolvida para cumprir as suas atribuições específicas na área de segurança nuclear e radioproteção, a nível nacional.

Para atender à nova realidade jurídica, a CNEN encontra-se organizada, através de um projeto específico ("Projeto Saúde") para prestar apoio técnico-científico solicitado pelos órgãos de fiscalização sanitária. Esta atividade não se confunde com aquelas vinculadas à sua competência legal de licenciamento, fiscalização e normatização nas áreas de instalações nucleares radioativas.

É também importante registrar a recente participação do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama), principalmente nos aspectos de preservação de meio ambiente, nas atividades de licenciamento, acompanhamento, fiscalização e controle das atividades nucleares. O convênio entre o CNEN e o Ibama foi assinado em janeiro de 1991. Um exemplo prático desta atuação é a compatibilização dos procedimentos de certificação dos requisitos de radioproteção e segurança nuclear com os procedimentos de licenciamento ambiental ora em execução, para a construção do depósito final de rejeitos resultantes do acidente radiológico de Goiânia.

Perspectivas e recomendações

O acidente de Goiânia, a despeito das conseqüências trágicas, trouxe uma contribuição positiva no sentido de alertar a população e as autoridades competentes quanto à vulnerabilidade do sistema de controle e fiscalização existente. A necessidade de um sistema descentralizado, com claras definições das respectivas com-

petências dos órgãos federais e estaduais, foi imediatamente detectada. Tal necessidade fez com que em 12 de novembro de 1987 os órgãos do Ministério do Trabalho, Ministério da Habitação, Urbanismo e Meio Ambiente (extinto), a CNEN, o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) e o Colégio Brasileiro de Radiologia assinassem um termo de compromisso no sentido de respaldar o desenvolvimento das atividades de vigilância sanitária estaduais, no campo das radiações ionizantes.

Atualmente, a participação dos Ministérios da Saúde e do Trabalho e Previdência Social, das universidades, do Ibama e das Secretarias Estaduais de Saúde, neste campo, ainda tem sido bastante moderada. Todavia, é bastante promissora para a implantação do sistema de fiscalização e controle de radiações ionizantes, a nível nacional, uma vez que alguns órgãos envolvidos já incorporaram, para este ano, esta atividade dentro de suas programações.

Por outro lado, a sociedade, alertada através dos meios de comunicação de massa, passa a cobrar das autoridades governamentais e dos profissionais da área um procedimento cada vez mais rigoroso no controle das radiações ionizantes. Neste ponto, é importante ressaltar também os benefícios da aplicação destas técnicas, que muitas vezes se constituem numa melhor alternativa, senão a única, sob o ponto de vista de resolução, competitividade econômica e eficiência.

As inúmeras aplicações da radiação atualmente existentes tendem a crescer na medida em que se avançam as exigências do mercado; isto significa, em termos práticos, maior número de instituições usuárias de fontes e substâncias radioativas e de equipamentos emissores de radiação. Para garantir o correto uso destas

técnicas, de modo a preservar a saúde do homem e do meio ambiente, recomenda-se a implantação de um Sistema Nacional de Fiscalização e Controle de Radiações Ionizantes, com a participação de todos os órgãos diretamente envolvidos a níveis federal, estadual/distrital e municipal.

É importante ressaltar que hoje se encontram em tramitação no Congresso Nacional alguns projetos de lei dispendo sobre o tema em discussão. Entre outros, merecem destaque os Projetos de Lei nºs 832/91 e 011/91 dos deputados federais Delcino Tavares e Antonio Faleiros, respectivamente.

A implantação deste sistema pressupõe um treinamento intensivo, numa primeira etapa, dos fiscais das unidades de vigilância sanitária e das delegacias de trabalho, pois estes irão compor os agentes responsáveis pela difusão de informação aos usuários sobre a aplicação correta das técnicas e, em último caso, pela aplicação de sanções previstas em lei no caso de infração. Numa segunda etapa, o treinamento deve se estender aos profissionais usuários, da área de radiodiagnóstico médico e odontológico, de radioterapia, de medicina nuclear, de indústria e de pesquisa. Seria então fundamental que o tema fosse introduzido nos cursos de formação de profissionais de saúde pública e de usuários de energia atômica para que, a médio e longo prazos, estes pudessem avaliar corretamente seus riscos e benefícios.

A disseminação de informações corretas ao público é também de suma importância para aumentar o nível de segurança nuclear e radiológica, através da iniciativa da sociedade em promover discussão e debates em torno do tema em bases reais e não puramente alarmistas e, da mesma forma, de avaliar o risco x benefício de cada tipo de aplicação.

Radiação eletromagnética

Os campos eletromagnéticos (CEM) são radiações não ionizantes emitidas por linhas de alta-tensão, aparelhos eletrodomésticos, fiação elétrica intradomiciliar, radiotransmissores, entre outros.

Todos os seres humanos encontram-se expostos a um amplo espectro de CEM, tanto naturais quanto artificiais, porém os últimos parecem ser mais potentes. Ao contrário dos campos elétricos, eles não são desviados por construções ou outro tipo de estrutura e, assim, penetram facilmente no corpo humano.

As primeiras preocupações com a possibilidade de que as radiações não ionizantes pudessem ter uma ação nociva sobre a saúde humana surgiram na década de 60, mas o conhecimento sobre o tema se desenvolveu mais amplamente apenas nos últimos 11 anos, a partir da publicação de um estudo que relacionava a exposição ao CEM e câncer na infância (Wertheimer & Leeper, 1979).

Os estudos epidemiológicos que analisam essa possível associação se dividem em dois grupos principais, de acordo com o tipo de exposição considerada - residencial ou ocupacional. Através desses estudos, vários tipos de câncer têm sido associados à exposição aos CEM, tanto na infância quanto na idade adulta, em especial as leucemias e os tumores de cérebro.

Com relação à exposição residencial (moradia próxima a fontes de alta-tensão e/ou utilização de aparelhos elétricos), os estudos realizados fornecem evidências de um possível efeito dos CEM na ocorrência de câncer na infância, principalmente as leucemias e tumores do cérebro. Embora haja grande variação na magnitude da associação encontrada, os achados dos pesquisadores, considerando a utilização de diversos

desenhos de estudo e realização em diferentes locais e períodos de tempo, parecem ser consistentes. Já com relação ao câncer em adultos, os trabalhos publicados são em menor número e menos consistentes; todavia, é preciso lembrar que os adultos permanecem menos tempo do que as crianças nos seus domicílios e que os estudos de exposição ocupacional têm apontado, de modo geral, na direção de uma associação positiva entre os dois fatores (Wettheimer & Lepper, 1979, 1983; Coleman & Beral, 1988; Savitz, 1988; 1990).

A gama de trabalhadores cujas atividades envolvem exposição aos CEM é muito ampla, incluindo, além dos eletricitários, soldados, radioamadores, pilotos de avião a jato, operadores de telefone, entre outros.

Embora os estudos publicados até o momento apresentem uma série de limitações e variem as associações encontradas, existe uma certa consistência nos resultados, o que torna provável que haja um risco aumentado de adquirir leucemia para pessoas expostas aos CEM, em função da sua ocupação. Existe um número menor de trabalhos analisando a associação entre CEM e câncer de cérebro, mas há uma importante consistência entre os achados observados, quer nos estudos de trabalhadores expostos, quer naqueles que analisam os efeitos em filhos de pessoas que sofrem este tipo de exposição (Lin, 1985; Milham, 1988; Johnson & Spitz, 1989; Bunin, 1990).

Não há ainda consenso no meio científico sobre a atuação dos CEM como fatores de risco para a ocorrência de câncer, porém um número crescente de pesquisadores tende a achar que esse efeito poderia ser possível. Já foram descobertos mecanismos através dos quais os CEM afetam funções biológicas, mas não há ainda uma prova conclusiva de

sua ação carcinogênica. A maioria dos estudos aponta para uma ação promotora dos CEM, que atuam conforme o modelo iniciação/promoção de carcinogênese.

Devido à ampla disseminação do uso da energia elétrica, praticamente toda a população está sujeita a uma exposição contínua aos CEM, na residência, escola, trabalho. A possibilidade de um aumento, ainda que pequeno, na incidência de câncer decorrente dessa fonte de exposição é, portanto, merecedora de grande atenção. Caso comprovado no futuro, esse aumento será bem expressivo em termos de saúde pública, se considerarmos o grande número de pessoas expostas.

No Brasil, onde a distribuição de eletricidade é predominantemente aérea, milhares de pessoas residem nas proximidades de linhas de alta-tensão (60 Hz) e inúmeras outras moram nas vizinhanças de equipamentos geradores e redistribuidores de energia elétrica.

A tendência atual em alguns países já é de cautela, enquanto são aguardados resultados mais definitivos de estudos epidemiológicos em andamento. Essa cautela tem resultado em projetos de novas linhas de transmissão, mais distantes de áreas de grande densidade populacional, na produção de aparelhos elétricos geradores de CEM menores e numa discussão de normas de segurança em relação aos limites de exposição.

Quando se discute câncer e meio ambiente, é extremamente importante trazer este tema ao debate. Se os CEM efetivamente constituírem um fator de risco, que será ou não confirmado em um futuro não muito distante, amplas mudanças nas formas de produção, distribuição e utilização de energia elétrica serão necessárias no mundo todo. Entretanto, à luz do conhecimento atual, diversas medidas, como as mencionadas

anteriormente, que limitem a exposição excessiva da população aos CEM, já podem e devem ser discutidas, avaliadas e implementadas, sem acarretar maiores modificações no sistema atual de fornecimento e utilização

3 - DIETA

No último século, a produção, a oferta e a preservação de alimentos para o homem têm sofrido modificações importantes. A introdução da refrigeração elétrica e a incorporação de compostos químicos aos alimentos, a fim de evitar a degradação bacteriana e o dano oxidativo e de melhorar as propriedades organolépticas, trouxeram um aumento da quantidade e da qualidade dos mesmos. Os compostos químicos adicionados aos alimentos podem ser intencionais, como antibióticos, antioxidantes, adoçantes, aromatizantes, estabilizantes e corantes, ou podem ser provenientes do ecossistema, como tóxicos naturais, micotoxinas e microorganismos. A esses fatores somam-se ainda os pesticidas e outros agentes utilizados na agricultura e pecuária. A introdução de tecnologia na produção e preservação dos alimentos trouxe benefícios inquestionáveis, porém levantou questões polêmicas quanto ao risco da ingestão, a longo prazo, de tais compostos. Um dos temas mais discutidos atualmente e que vem sendo muito pesquisado, sobretudo nas últimas três décadas, é o potencial carcinogênico e o efeito protetor dos alimentos (Munn, 1983).

Experimentos com animais em laboratório, conduzidos nos anos trinta, já indicavam que a dieta pode influenciar o processo de carcinogênese. Em seu trabalho pioneiro, Tannenbaum, em 1942, mostrou um aumento no número de tumores de mama em animais alimentados com uma dieta rica em calorias ou em gorduras, comparado com o número de tumores

em animais com dieta normal (Tomatis, 1990). Por outro lado, é inegável que a queda da mortalidade por câncer de estômago, observada mundialmente, teve como um dos principais fatores a melhoria na preservação dos alimentos (Doll, 1990).

Progressos têm sido obtidos, em anos recentes, com relação à compreensão dos mecanismos básicos pelos quais os componentes da dieta inibem ou promovem o câncer, porém esses mecanismos ainda não estão totalmente elucidados (Williams et al., 1989).

Problemas metodológicos em estudos de dieta e câncer

As dificuldades e as incertezas encontradas quando se investiga dieta e câncer, tanto em estudos epidemiológicos quanto experimentais com animais de laboratório, são causadas por uma série de fatores. Os modelos animais foram criticados sob vários pontos de vista, sobretudo quanto à validade de se extrapolar os dados obtidos para as populações humanas. Já nos estudos epidemiológicos, o maior desafio encontrado está na dificuldade de se medir a dieta do ser humano. Essa dificuldade é expressada pelos seguintes fatores:

- a informação sobre os hábitos alimentares, contida nos estudos publicados sobre dieta e câncer, cobre apenas um período limitado de tempo e nenhuma informação é coletada para registrar mudanças na dieta, que podem ocorrer no período de seguimento do estudo;
- a dieta abrange uma mistura complexa de bebidas e comidas, que precisa ser traduzida em termos de composição de nutrientes, e as tabelas de composição dos alimentos representam apenas uma aproximação.

O aumento do risco de câncer associado a alimentos e nutrientes específicos parece ser peque-

no. Porém, isso não afasta a possibilidade da dieta, como um todo, ser responsável por diferenças substanciais no risco de câncer, enfatizando ainda mais a necessidade e a dificuldade de se avaliar o conjunto dos hábitos alimentares.

1. Fatores da dieta que podem aumentar o risco de câncer

Gorduras

Estudos de correlação entre incidência e mortalidade por câncer colorretal, de pâncreas, mama, endométrio e próstata, em diferentes populações de todo o mundo, bem como estudos epidemiológicos e com animais, mostram uma associação forte entre a média de consumo *per capita* de gordura, particularmente gordura saturada, e esses tipos de câncer. No entanto, outros estudos não confirmam tal associação.

Uma explicação para esses resultados variáveis é que, na maioria dos estudos epidemiológicos, apenas o total de gordura consumida foi considerado. A gordura da dieta e a gordura absorvida pelo corpo humano abrangem uma grande família de componentes que podem ser divididos, grosseiramente, em gorduras saturadas e insaturadas, de acordo com as ligações químicas entre seus ácidos graxos. Em geral, os ácidos graxos saturados são de origem animal, como manteiga e banha, e os insaturados são de origem vegetal, como azeite de oliva e óleos vegetais. O risco de câncer parece ser muito maior para as gorduras saturadas de origem animal e poliinsaturadas de origem vegetal do que as insaturadas ou saturadas do óleo de peixe (Williams et al., 1989; Tomatis, 1990; Bosch, 1991).

Uma dieta rica em gordura (particularmente a saturada) é geralmente rica em colesterol. Existe, assim, uma correlação positiva, in-

trínseca, entre o consumo de colesterol na dieta e o consumo de gordura saturada e total (Tomatis, 1990).

Shekelle e cols. (1991) mostraram, em um estudo coorte, uma associação positiva entre o colesterol da dieta - na quantidade de 500 mg/dia - e o risco de câncer de pulmão, mesmo retirando os fatores passíveis de interferirem nos resultados, como idade, tabagismo e consumo de beta-caroteno e gordura. Sugerem ainda que esta associação foi específica para o colesterol dos ovos.

Vários mecanismos etiológicos têm sido pesquisados para explicar a possível associação entre a gordura, particularmente a saturada, e o risco de câncer colorretal. Um grande volume de trabalhos analisa o efeito da gordura saturada sobre o metabolismo dos ácidos biliares e a composição da flora bacteriana intestinal. A secreção biliar de esteróides ácidos ou neutros pode estar aumentada numa dieta rica em gordura, o que pode levar a modificações da flora bacteriana e da atividade enzimática bacteriana; ou, talvez, este tipo de dieta pode, ela mesma, modificar a flora bacteriana. Um aumento por número de bactérias anaeróbicas, capazes de desidroxilar os ácidos biliares primários, leva ao aumento da quantidade de ácidos biliares secundários e à degradação de esteróides neutros. Ácidos biliares secundários levaram a um aumento de câncer em estudos experimentais feitos com animais de laboratório (Tomatis, 1990).

A gordura pode aumentar o risco de câncer de mama por interferir, direta ou indiretamente, com a regulação hormonal, cujo envolvimento com o câncer de mama é amplamente aceito. Hipóteses alternativas estão relacionadas com a síntese de diversas prostaglandinas. Apesar dos resultados controversos e das limitações metodológicas dos estudos conduzi-

dos, há forte tendência para a aceitação de uma possível relação entre o consumo de gordura e o câncer de mama, o que justifica recomendar a redução de gorduras na dieta como uma medida de saúde pública para a prevenção deste câncer (Tomatis, 1990).

Proteínas

Estudos epidemiológicos, buscando provar uma possível associação entre a ingesta protéica e o risco de câncer, têm resultados contrastantes, dependendo da localização do câncer estudado. Estudos com grupos vegetarianos sugerem que altos níveis de proteínas aumentam o risco relativo para alguns cânceres, especialmente de cólon e mama. Esses achados são consistentes com os resultados de vários estudos animais, que examinaram o efeito da proteína da dieta na formação de tumores espontâneos ou induzidos quimicamente. Estudos sobre câncer de esôfago indicam que indivíduos com um baixo consumo de proteínas têm maior risco para este tipo de câncer. No entanto, outros estudos não confirmam nenhuma dessas associações (Williams, 1989; Tomatis, 1990).

Nitrosaminas e compostos nitrosos

As nitrosaminas e outros compostos nitrosos são formados pela reação das aminas secundárias ou terciárias com nitritos presentes na comida ou em derivados de nitratos da saliva, em solução aquosa e ácida como a encontrada no estômago. Os nitritos ocorrem naturalmente na água potável, em alguns vegetais (beterraba, aipo, alface, rabanete e espinafre) e em alimentos que são salgados para conservação. Em outros alimentos, porém, tais como carnes, salsicha, toucinho, bacon, presunto, lombo, salame, queijos, leite em pó desnatado e

cerveja, eles são adicionados como conservantes (Munn, 1983; Scanlan, 1983; Tomatis, 1990; Bosch, 1991).

Vários estudos evidenciam que a exposição elevada a nitritos e nitratos, através do consumo de alimentos ricos nestes compostos, aumenta o risco de câncer de estômago, esôfago e fígado. No entanto, em estudos nos quais a fonte de nitrato era sobretudo vegetal, a vitamina C contida nestes alimentos teve um efeito protetor contra o risco de câncer. Este efeito é exercido pela capacidade do ácido ascórbico em inibir a formação de nitrosaminas nos alimentos, neutralizando os nitritos através da sua competição preferencial nas reações químicas que ocorrem no estômago (Scanlan, 1983; Williams et al., 1989; Tomatis, 1990).

Café e chá

O café e o chá contêm substâncias que são diretamente mutagênicas (metilglioxal) ou que aumentam o efeito mutagênico produzido por outras substâncias químicas (cafeína, teobromina). Estudos epidemiológicos para estudar a relação entre o hábito de beber café e o aparecimento de câncer - sobretudo o de pâncreas e bexiga - não foram consistentes para provar esta relação. Em estudos com o mesmo objetivo, mas em relação ao câncer de ovário, tal associação foi sugerida (Tomatis, 1990).

O consumo de bebidas quentes, em geral, é associado com um aumento de risco de câncer da cavidade bucal e esôfago, provavelmente devido à injúria térmica crônica que aumentaria a susceptibilidade a carcinógenos, tais como os contidos no alcatrão do tabaco. A ingesta de chá quente é freqüente em várias populações que têm uma alta incidência de câncer de esôfago, conforme atestam vários estudos (Franco et

al., 1989; De Stefani et al., 1990; Tomatis, 1990).

De Stefani e cols. (1990) conduziram um estudo caso-controle no Uruguai, para examinar o papel do consumo de mate com o câncer de esôfago, que mostrou uma forte associação. Vitoria e equipe (1987) investigaram a hipótese de que a incidência alta de câncer de esôfago no Rio Grande do Sul poderia ser causado pelo hábito tradicional de consumir mate. Porém, não conseguiram provar uma associação forte e os resultados sugeriram uma associação com outros fatores de risco envolvidos (alta prevalência de consumo de álcool e tabagismo). Estes trabalhos indicaram um efeito protetor dado pelo consumo de vegetais frescos.

Carne e peixe grelhados ou em churrasco

A grelhagem e a exposição ao calor do carvão provoca a produção de composto mutagênico nos alimentos, especialmente na carne e no peixe. Apesar de não haver dados sobre o grau de risco para os homens, destes compostos, identificados quimicamente como aminas aromáticas N-heterocíclicas, vários deles são carcinogênicos em animais (Tomatis, 1990).

Um aumento do risco de câncer de esôfago foi observado por De Stefani e cols. (1990) em indivíduos que comiam churrasco diariamente comparados aos que o faziam menos frequentemente. Resultados semelhantes foram encontrados por Franco e cols. (1989) ao estudarem fatores de risco de câncer bucal. Tal risco é consistente com achados laboratoriais que mostram que a pirólise de proteínas em churrasco forma agentes carcinogênicos e mutagênicos, apesar de que a mesma relação cancerígena não foi comprovada em estudos semelhantes.

Contaminantes

Alimentos podem conter resíduos de pesticidas de vários tipos, incluindo herbicidas e formicidas. As quantidades variam de acordo com o procedimento usado para tratar a plantação e os métodos de colheita. Para os pesticidas principais existe uma regulamentação internacional, da Organização Mundial de Saúde e da Organização de Alimentos e Agricultura (FAO), das Nações Unidas, com relação às quantidades admissíveis de resíduos nos alimentos e à ingesta diária aceitável. O uso destes compostos é controlado, de acordo com testes de tolerância, através de departamentos regulamentadores de cada país (Almeida, 1983; Williams et al., 1989; Lederer, 1990; Tomatis, 1990).

• Pesticidas

Alguns pesticidas encontrados como resíduos em alimentos são experimentalmente carcinogênicos, entre os quais se encontram, fungicidas (Captam, Avadex, Beta-propiolactona), herbicidas (Clorabem, Nitrofen, Aminotriazol) e inseticidas (Clordana, Mirex, Heptaclor, DDT, dieldrin) (Almeida, 1983; Williams et al., 1989; Lederer, 1990; Tomatis, 1990).

• Micotoxinas

As micotoxinas são metabólitos de microorganismos que crescem em alimentos de origem vegetal ou animal (bolor) e são consideradas contaminantes naturais.

Dentre as micotoxinas, destacam-se as aflatoxinas - produtos metabólitos dos cogumelos (*Aspergillus*) saprófitas - que se desenvolvem nos alimentos durante a colheita, armazenagem ou transporte. Podem contaminar

qualquer alimento, sendo encontrados em concentrações variáveis, de traços, até 30 ppm.

Estudos experimentais mostraram um efeito carcinogênico das aflatoxinas, sobretudo no desenvolvimento de cânceres de fígado, estômago e rim (Munn, 1983; DePaola et al., 1985; Scheuplein, 1990).

• Corantes e edulcorantes

Os corantes alimentares naturais podem ser de origem animal, vegetal ou mineral. Vários destes corantes mostraram-se cancerígenos em experiências com animais, entre eles o amarelo-manteiga, vermelho-citrino 2, o FD&C red 32 (Munn, 1983).

Os edulcorantes são substâncias utilizadas como adoçantes. Alguns deles mostraram efeitos cancerígenos, tendo sido abandonado o seu uso. Dos edulcorantes atualmente usados, dois têm sido objeto de estudos a fim de provar sua relação com a carcinogênese: o ciclamato e a sacarina. Os estudos levaram alguns países, como os Estados Unidos, Inglaterra e Bélgica, a proibir o uso do ciclamato, estando a suspensão do uso da sacarina ainda pendente (Lederer, 1990; Scheuplein, 1990).

• Embalagens

As embalagens de 70 a 80% dos alimentos são compostas ou recobertas por polímeros do tipo polivinil, poliestireno, acrílico, ceras e parafinas. Os oligômeros destes polímeros, bem como vários aditivos e plastificantes incorporados a eles, migram para o alimento. Em geral, quanto mais alta a temperatura e menos cristalino é o polímero, maior o grau de migração. Estima-se que 10% do total dos polímeros migrantes são carcinogênicos (Lederer, 1990; Scheuplein, 1990).

2. Fatores da dieta que podem reduzir o risco de câncer

Antioxidantes

O organismo humano é aeróbico e, portanto, sujeito a danos oxidativos por formas reduzidas de oxigênio molecular, que são muito reativas. O dano oxidativo pode ser um mecanismo importante de iniciação e promoção da carcinogênese.

Certas enzimas inativam pró-oxidantes potencialmente danosos, e alguns antioxidantes da dieta funcionam como inibidores eficazes de vários agentes químicos carcinogênicos e mutagênicos, primariamente através da sua capacidade de induzir uma ou mais destas enzimas (Williams et al., 1989). Dentre os antioxidantes destacam-se:

Vitamina A e beta-caroteno

Vários estudos prospectivos, retrospectivos e experimentais mostraram uma relação inversa entre a ingesta de vitamina A e de beta-caroteno, e dos seus níveis séricos, e mais o risco de câncer, sobretudo de pulmão, mama, bexiga, pele, próstata, laringe, boca, esôfago, estômago e intestino grosso (Williams et al., 1989; Tomatis, 1990).

A vitamina A apresenta-se na natureza como álcool - retinol; aldeído - retinal; ou ácido - ácido retinóico, que, juntos com vários análogos sintéticos, são coletivamente chamados retinóides. O beta-caroteno é a forma pró-vitamina da vitamina A e é um dos muitos carotenóides encontrados em alimentos de origem vegetal. Os carotenóides são convertidos em vitamina A *in vivo*, transformando-se em duas unidades de retinol. O beta-caroteno pode ser tomado em megadoses, já que o grau de conversão do retinol *in vivo* pode ser regulado, mas a ingesta excessiva de retinol ou de

retinal pode ser tóxica. O beta-caroteno age como um captador de radicais livres, sendo um eficiente destruidor do oxigênio livre, que é muito reativo, prevenindo, assim, danos ao DNA.

As maiores fontes de beta-caroteno são os vegetais amarelos, laranjas e verdes, tais como abóbora, cenoura, couve, espinafre etc.

A maioria dos estudos realizados para relacionar o câncer, sobretudo de pulmão, com os níveis séricos de vitamina A não mostrou resultados estatisticamente significativos. Em vários deles, porém, uma associação negativa foi encontrada com a ingesta de vegetais, sugerindo que o beta-caroteno ou algum outro inibidor nos vegetais pode ser o fator responsável pelo efeito protetor do risco de câncer de pulmão e dos outros tipos de câncer antes referidos.

Estudos epidemiológicos e experimentais confirmam o efeito protetor do beta-caroteno - tanto sérico quanto consumido na dieta - no câncer de cólon, próstata, pele, estômago, ovário e cérvico-uterino. Porém é para o câncer de pulmão que este efeito tem sido mais consistente, principalmente quando relacionado ao hábito de fumar: o efeito protetor é mais forte entre os não-fumantes, apoiando a hipótese de que a quantidade de caroteno consumida normalmente na dieta não é suficiente para proteger contra a exposição pesada ao fumo (Slattery et al., 1989; Williams et al., 1989; Tomatis, 1990; Knet et al., 1991; Staehelin et al., 1991).

Vitamina C

A vitamina C também é um antioxidante importante da dieta, mas ainda não há evidências definitivas do seu papel como um anticarcinogênico. Vários modelos experimentais demonstram que a vitamina C inibe a formação de

compostos N-nitrosos, como as nitrosaminas, a partir de nitritos e aminas ou amidos, *in vivo* e *in vitro*.

Evidências em geral sugerem o papel do ascorbato na prevenção do câncer do trato digestivo, sobretudo de esôfago e estômago. No entanto, a maioria dos estudos encontra dificuldade em estimar fielmente os níveis plasmáticos de vitamina C, uma vez que estes são flutuantes. Uma outra dificuldade é devida à presença de outros micronutrientes nos alimentos que contêm a vitamina C e que podem também influenciar a carcinogênese.

Estudos mostram uma correlação inversa entre a ingesta de frutas e vegetais frescos ricos em vitamina C e o risco de câncer de esôfago, colo do útero, boca, laringe, pulmão e, principalmente, estômago. Nenhuma relação foi encontrada com o câncer de ovário (Slattery et al., 1989; Knet et al., 1991; Williams et al., 1989; Staehelin et al., 1991).

• Vitamina E

A vitamina E inibe a produção dos compostos N-nitrosos carcinogênicos a partir de nitritos, aminas e amidos e é o maior antioxidante lipossolúvel das células de mamíferos, havendo uma correlação inversa forte entre os níveis de vitamina E nos tecidos e a peroxidação lipídica (Williams et al., 1989; Tomatis, 1990).

Os resultados de vários estudos epidemiológicos com animais sugerem um papel anticarcinogênico da vitamina E para o risco de vários tipos de câncer, inclusive o de pulmão. Porém, outros estudos não confirmam este papel, sendo necessárias mais evidências que permitam avaliar totalmente o potencial anticancerígeno desta vitamina (Williams et al., 1989; Staehelin et al., 1989; Knet et al., 1991).

O isômero biologicamente mais ativo da vitamina E é o alfa-

tocoferol. Os tocoferóis são encontrados predominantemente nos óleos vegetais, produtos de grãos de cereais, peixe, carne, ovo, laticínios e vegetais folhosos verdes.

• Selênio

O selênio (Se) é um oligoelemento essencial na dieta de vários animais, inclusive do homem, e tem um papel importante no metabolismo da glutathione peroxidase - enzima que protege contra os danos oxidativos. Em altas doses, porém, o Se é tóxico.

O mecanismo pelo qual o Se interfere na carcinogênese ainda não está totalmente esclarecido. Sabe-se, no entanto, que sua ação antioxidativa age tanto na fase de iniciação quanto de promoção do processo carcinogênico. Sabe-se também que o Se não altera os níveis séricos de estrogênio, progesterona ou prolactina, nem modifica a responsividade hormonal dos tumores (Thompson, 1984).

Uma correlação inversa foi encontrada entre o conteúdo de selênio no solo e no sangue humano e a incidência de câncer, principalmente do trato gastrointestinal (Tomatis, 1990).

Estudos que analisam a mortalidade por 17 tipos de câncer mais freqüentemente associados, se realizados em 27 países, mostraram uma correlação inversa da mortalidade resultante de câncer de intestino grosso, reto, próstata, mama, ovário e pulmão, e leucemia com a ingestão de Se (Milner, 1984).

No homem, a suplementação da dieta com Se visando alterar o curso da carcinogênese ainda é objeto de estudos. A questão é se as diferenças nas quantidades ambientais de Se são suficientes para determinar um efeito protetor contra o câncer. É essencial também o estudo das fontes de selênio, bem como da quantidade in-

gerida a fim de estabelecer o seu papel na prevenção do câncer (Thompson, 1984).

Vitamina B₂ (Riboflavina)

As evidências de experiências laboratoriais e estudos com grupos populacionais com incidência alta de câncer de esôfago sugerem que o consumo e os níveis séricos baixos de vitamina B₂ seriam os fatores implicados nesta incidência aumentada (Tomatis, 1990).

Fibras

Experimentalmente, as fibras da dieta podem proteger contra a ação dos carcinógenos sobre o intestino grosso. Elas podem agir sobre o metabolismo de bactérias do trato digestivo, resultando em menos produtos finais carcinogênicos, ou podem agir simplesmente através do aumento da massa fecal, diminuindo a permanência do bolo fecal no intestino. A ação das fibras na carcinogênese do cólon parece depender do tipo de fibra que é ingerida.

O efeito protetor das fibras na dieta foi mostrado por estudos que revelaram uma relação inversa significativa entre o consumo de fibras e a freqüência de câncer de cólon e reto. Este efeito não foi evidenciado para outros tipos de câncer, como por exemplo, o de ovário (Slattery, 1989; Tomatis, 1990).

De Cosse e cols. (1989), em um estudo duplo-cego com participantes com história de polipose familiar, mostraram evidências da inibição de neoplasias benignas do intestino grosso através da suplementação de fibras, em dose maior que 11 g por dia. Os resultados são consistentes com a hipótese de que as fibras e o total de gorduras da dieta são variáveis que competem na gênese das neoplasias de intestino grosso.

Vegetais crucíferos

Os vegetais crucíferos (repolho, couve-flor, repolho-de-bruxelas etc.) são ricos em indóis e isotiocianatos. Estudos realizados com animais, e que utilizam tanto os vegetais crucíferos quanto um ou mais derivados dos indóis, apóiam, em geral, a hipótese de que estes componentes têm propriedades anticarcinogênicas (Williams et al., 1989).

Compostos organossulfúricos

Cebola e alho contêm níveis relativamente altos de compostos organossulfúricos, que parecem inibir a carcinogênese tanto na iniciação quanto na promoção. Estes compostos podem inibir tumores no estômago anterior, pulmão, cólon, esôfago e pele. O maior mecanismo envolvido parece ser a sua capacidade de induzir a atividade da glutathione-S-transferase, uma enzima antioxidante (Williams et al., 1989).

3. A dieta do brasileiro

À medida que os países se desenvolvem sócio-economicamente, a situação nutricional de sua população muda do aspecto carencial para o do excesso de consumo (Banco Mundial, 1991).

No Brasil verificam-se padrões alimentares com características tanto de países desenvolvidos quanto de subdesenvolvidos, conforme a região estudada, o que reflete no aspecto epidemiológico de morbimortalidade.

As principais causas de morte por doença no país são as doenças cardiovasculares e o câncer, bem como as causas externas, o que é característico de países mais desenvolvidos. No entanto, ainda é bastante significativa a morbimortalidade por doenças infecciosas e por subnutrição, sobretudo na população infantil, ca-

racterísticas de subdesenvolvimento.

Existem poucos trabalhos publicados que analisam os hábitos alimentares dos brasileiros. O IBGE realizou, em 1987/88, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), cuja divulgação apresenta um levantamento do consumo anual e diário de cerca de 800 produtos, baseado em dispensa nas nove regiões metropolitanas - Belém, Fortaleza, Recife, Salvador, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba, Porto Alegre - e ainda Brasília e Goiânia.

Apesar dos cuidados metodológicos que foram tomados na condução da pesquisa, é importante citar que a mesma utilizou-se de metodologia indireta para cálculo de consumo; além disso, ao se fazer a expansão da amostra para a população urbana estimada, pode ocorrer distorção dos resultados. Assim, o consumo apresentado pode não corresponder fielmente ao consumo real.

No entanto, mesmo com estas limitações os dados da pesquisa fornecem subsídios suficientes para a análise do consumo de alguns nutrientes que têm sido com maior frequência associados ao câncer.

A Figura 1 mostra a ingesta de gorduras, baseada no consumo diário de alguns alimentos, com teor maior ou igual a 30 g de gordura por 100 g.

Levando-se em conta que a necessidade de gordura de um adulto sadio varia de 10 a 100 g/dia, observamos que a ingesta de gordura, em geral, está dentro dos níveis recomendados. Porém, é relativamente maior nas regiões metropolitanas do Sul e Sudeste, além de Goiânia.

É importante ressaltar que o consumo de gorduras não deve ultrapassar 25% do total das calorias ingeridas (Krause & Mahan, 1985), e, apesar de os brasileiros, em números absolutos, não estarem consumindo gordura em ex-

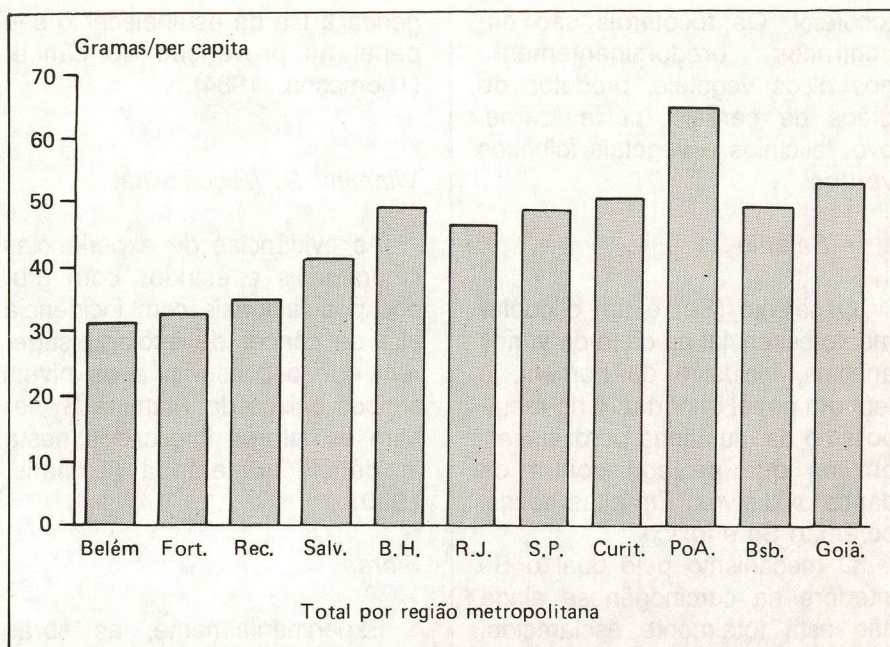


Figura 1. Consumo diário de gorduras. Alimentos com ≥ 30 g/100 g.

Fonte: POF/IBGE, 1990.

amendoim, azeite-de-dendê, banha de porco, castanha de caju, costela de boi, rabada, carne de cabrito, pernil de porco, castanha-do-pará, leite chocolateado, chouriço, coco-da-baía, lombo defumado, maionese, manteiga, margarina, presunto, mortadela, óleo de algodão, de soja e oliva, patê de fígado de boi, queijo-do-reino e cremoso, toucinho fresco, defumado e salgado.

cesso, estudos são necessários para apurar a relação desta ingestão com o total calórico.

A Figura 2 mostra o consumo de retinol (vitamina A), baseado no consumo de alimentos com quantidade maior ou igual a 375 mcg/100 g (Franco, 1989).

A necessidade diária de vitamina A para um adulto sadio é de 5.000 U.I., sendo metade proveniente de vitamina A pré-formada e metade de precursores da vitamina A, como o beta-caroteno. Um micrograma de retinol equivale a 3,33 U.I. de vitamina A, logo são necessários 1.500 mcg de vitamina A (ou 750 mcg de retinol e 750 mcg de pró-vitamina A) (Krause & Mahan, 1985; De Angelis, 1986).

Verifica-se que o consumo de retinol, através de alimentos que contêm vitamina A pré-formada, está muito aquém do recomendado em todas as regiões estudadas.

A ingesta de alimentos ricos em

beta-caroteno, ilustrada na Figura 3, mostra que, à exceção de São Paulo, nas demais regiões metropolitanas o consumo deste nutriente também é baixo.

A Figura 4 mostra que o consumo de vitamina C em todas as regiões estudadas está abaixo do recomendado, exceto em São Paulo. No entanto, só foram considerados os alimentos com teores dessa vitamina iguais ou superiores a 20 mg/100 g - uma concentração bastante alta (Franco, 1989). Mesmo considerando alimentos com concentrações menores de vitamina C, porém com consumo alto, como a banana-prata, o pepino e a ervilha em conserva, as regiões de Belém, Curitiba e Porto Alegre mantêm um consumo baixo de vitamina C. As outras regiões ou alcançam o nível recomendado - 45 mg/dia para o adulto sadio - ou atingem níveis próximos - entre 40 e 45 mg diários (Figura 5).

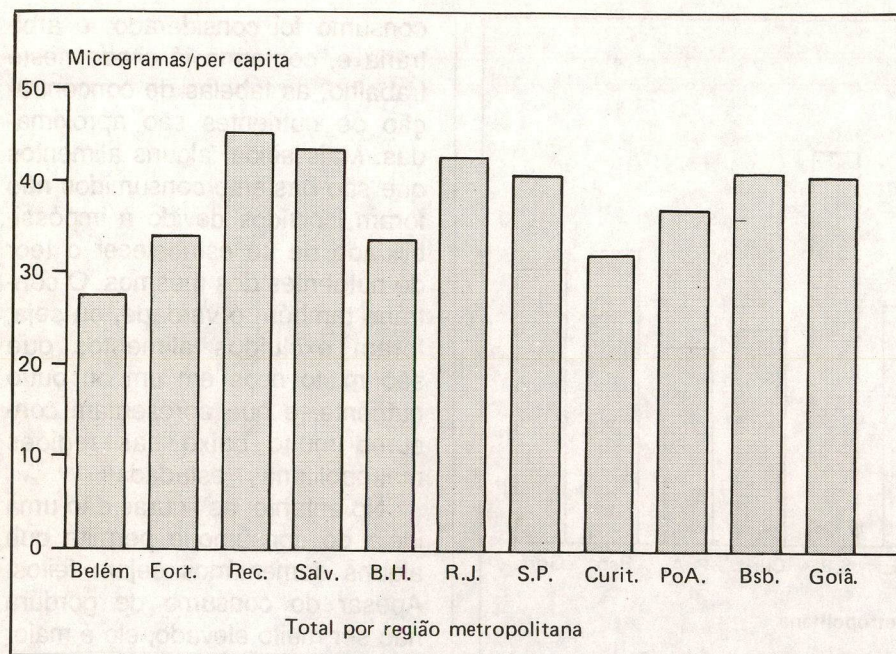


Figura 2. Consumo de retinol. Alimentos* com ≥ 375 mcg/100 g.

Fonte: POF/IBGE, 1990.

*coração e fígado bovinos, manteiga, margarina, batata-doce, azeite-de-dendê, breço, brócolis, cenoura, coco-de-tucum, espinafre, jambo, óleo de pequi, ovo de galinha, pimenta-malagueta, requeijão e salsa.

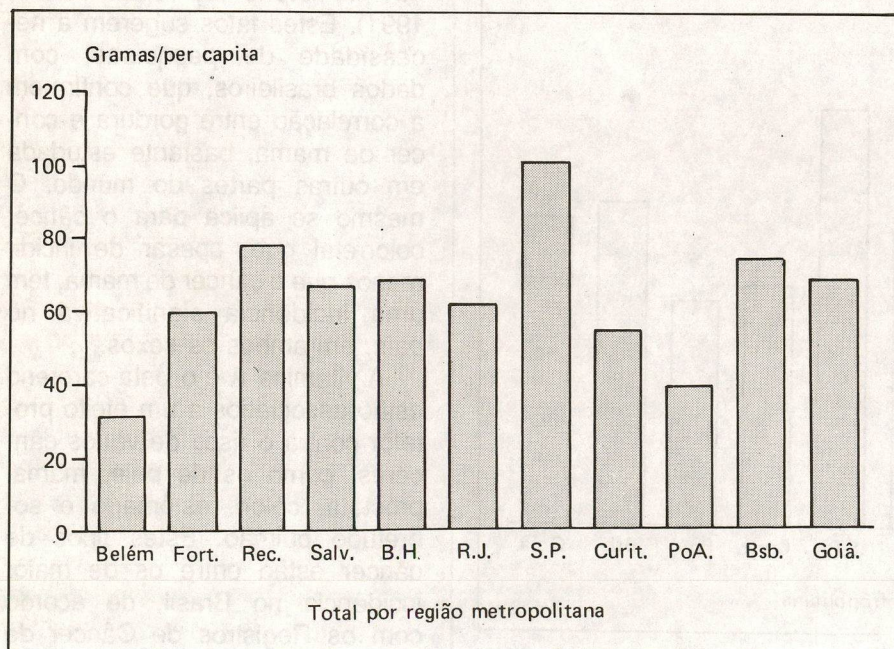


Figura 3. Consumo de alimentos* ricos em beta-caroteno.

Fonte: POF/IBGE, 1990

*cenoura, batata-doce, abóbora, melão, espinafre, brócolis, laranja, beterraba, couve, taioba, almeirão, chicória, mostarda, serralha, manga, tangerina, nêspera

A Figura 6 mostra o consumo de alimentos ricos em vitamina E, baseado no consumo de alimentos com quantidades de vitamina E iguais ou superiores a 5 mg/100 g (De Angelis, 1986).

A necessidade diária de vitamina E para um adulto sadio é de 8 a 10 mg. Observamos assim que, à exceção das regiões Norte e Nordeste, os brasileiros consomem níveis adequados de alimentos que contêm vitamina E. É importante ressaltar que grande parte da vitamina E consumida é proveniente dos óleos vegetais e carne bovina (Krause & Mahan, 1985).

A vitamina B₂ - riboflavina - é consumida em níveis abaixo dos recomendados em todas as regiões estudadas. Um adulto sadio deve consumir 1,0 a 1,6 mg/dia de vitamina B₂, o equivalente a 1.000 e a 1.600 mcg/dia (Krause & Mahan, 1985; De Angelis, 1986). A Figura 7 mostra o consumo diário de vitamina B₂, baseando-se em alimentos com quantidades iguais ou maiores a 500 mcg de vitamina B₂/100 g (Franco, 1989).

O consumo de fibras ainda é insuficiente no Brasil. Todas as regiões estudadas mostraram um consumo abaixo do recomendado (20 a 30 g/dia) (Ramos, 1985) (Figura 8).

Esta ausência de fibras na dieta pode ser atribuída ao desconhecimento da população das fontes do nutriente de baixo custo, do efeito benéfico das fibras e da falta de hábito de incluí-las regularmente nas refeições.

Vale ressaltar que, apesar da região metropolitana de Curitiba apresentar um consumo elevado de cereais, não foi possível levantar o teor de fibras dos mesmos. Assim sendo, o fato de Curitiba apresentar o menor consumo de fibras pode estar distorcido da realidade.

Seria impossível fazer conclusões definitivas, baseando-se na análise apresentada anteriormente. A seleção dos alimentos, cujo

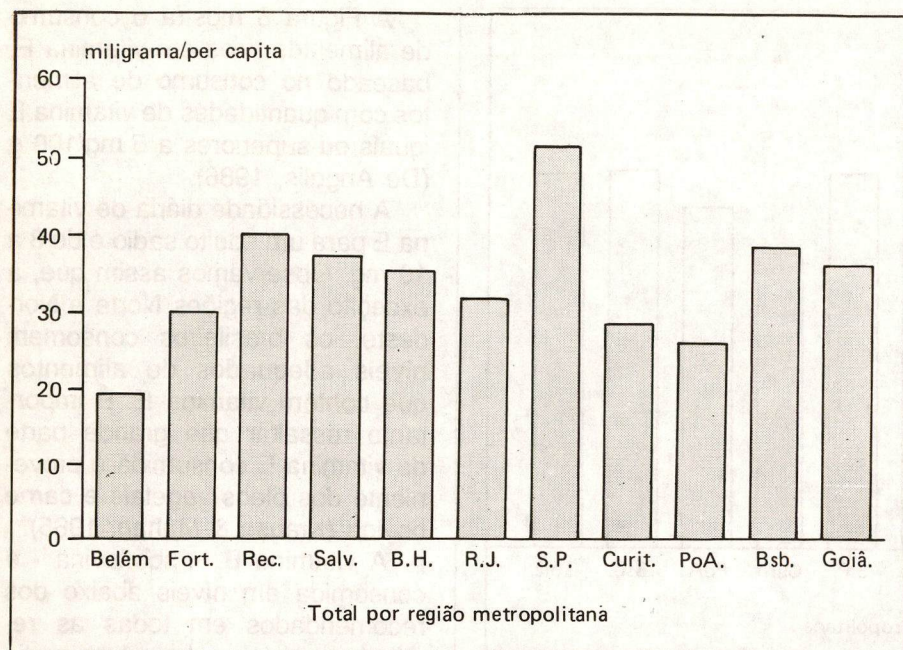


Figura 4. Consumo de vitamina C. Alimentos* com ≥ 20 mg/100 g.

Fonte: POF/IBGE, 1990

*batata-doce, fígado bovino, repolho, tomate, laranja-pêra, limão, mamão, tangerina, melão, pimentão, goiaba, abacaxi, caju, couve, beterraba, couve-flor, agrião, mandioca, cenoura, manga, folha de mostarda, rabanete

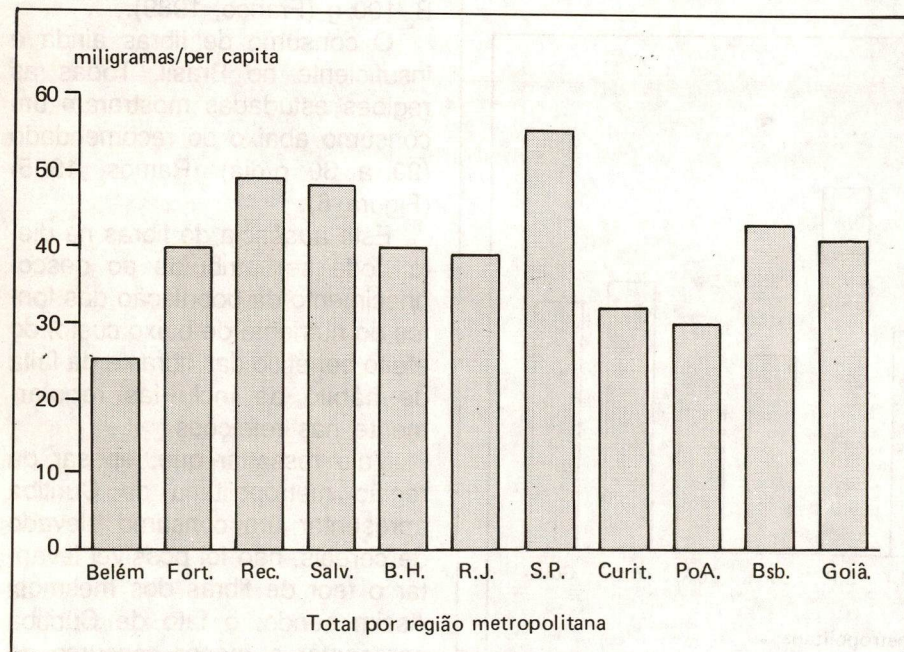


Figura 5. Consumo de vitamina C. Alimentos* com ≥ 10 mg/100 g.

Fonte: POF/IBGE, 1990

*batata-doce, fígado bovino, repolho, tomate, laranja-pêra, limão, mamão, melão, tangerina, pimentão, goiaba, abacaxi, caju, couve, beterraba, couve-flor, agrião, mandioca, cenoura, manga, folha de mostarda, rabanete, cebola, nabo, abacate, banana-prata, maracujá, caqui, ervilha em conserva, pepino

consumo foi considerado, é arbitrária e, conforme já citado neste trabalho, as tabelas de concentração de nutrientes são aproximadas. Mais ainda, alguns alimentos que são bastante consumidos não foram incluídos devido à impossibilidade de se estabelecer o teor de nutrientes dos mesmos. O contrário também é verdade, ou seja, foram excluídos alimentos que são muito ricos em um ou outro nutriente, e que apresentam consumo muito baixo nas regiões metropolitanas estudadas.

No entanto, as figuras dão uma idéia do consumo e permite que alguns comentários sejam feitos. Apesar do consumo de gordura não ser muito elevado, ele é maior nos municípios das regiões Sul e Sudeste, além de Goiânia. Porto Alegre e São Paulo apresentam a primeira e segunda maiores incidências de câncer de mama no país, respectivamente. Em Goiânia este tipo de câncer ocupa a segunda posição, sendo superado apenas pelo câncer cérvico-uterino (Ministério da Saúde/INCa, 1991). Estes fatos sugerem a necessidade de pesquisas, com dados brasileiros, que confirmem a correlação entre gordura e câncer de mama, bastante estudada em outras partes do mundo. O mesmo se aplica para o câncer colorretal que, apesar de incidir menos que o câncer de mama, tem uma incidência significativa no país, em ambos os sexos.

A vitamina A e o beta-caroteno estão associados a um efeito protetor contra o risco de vários cânceres, como os de pele, mama, próstata, cólon, estômago e sobretudo pulmão. Estes tipos de câncer estão entre os de maior incidência no Brasil, de acordo com os Registros de Câncer de Base Populacional (Ministério da Saúde/INCa, 1991). Como foi mostrado nas Figuras 2 e 3, os brasileiros estão consumindo níveis baixos desta vitamina. A vitamina C, cujo consumo está rela-

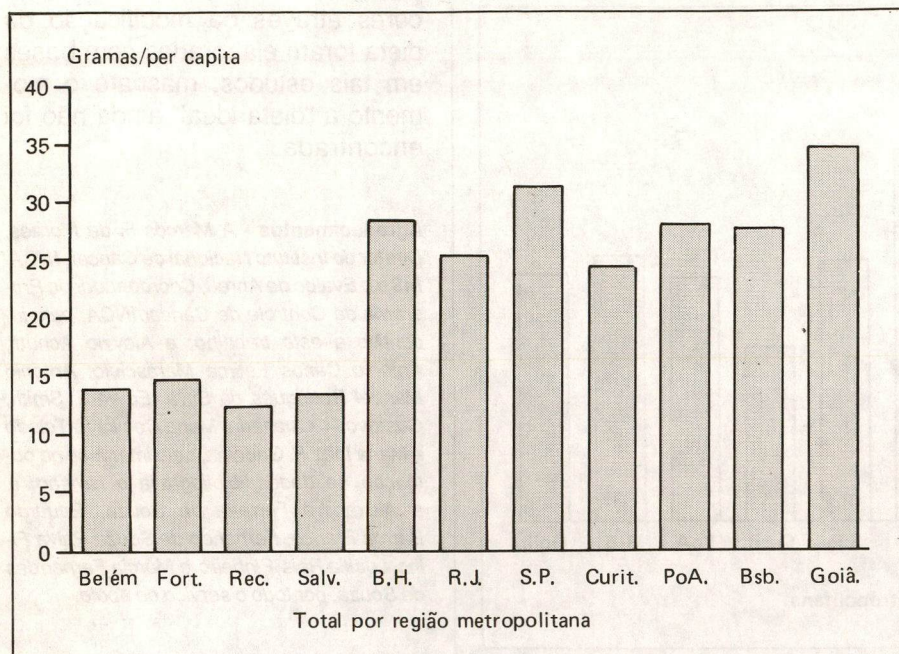


Figura 6. Consumo de alimentos ricos em vitamina E. Alimentos com ≥ 5 mg/100 g.

Fonte: POF/IBGE, 1990

Alfafa, fígado bovino, carne bovina de primeira e de segunda, ervilha e óleos vegetais: soja, milho, algodão, coco, oliva, girassol etc.

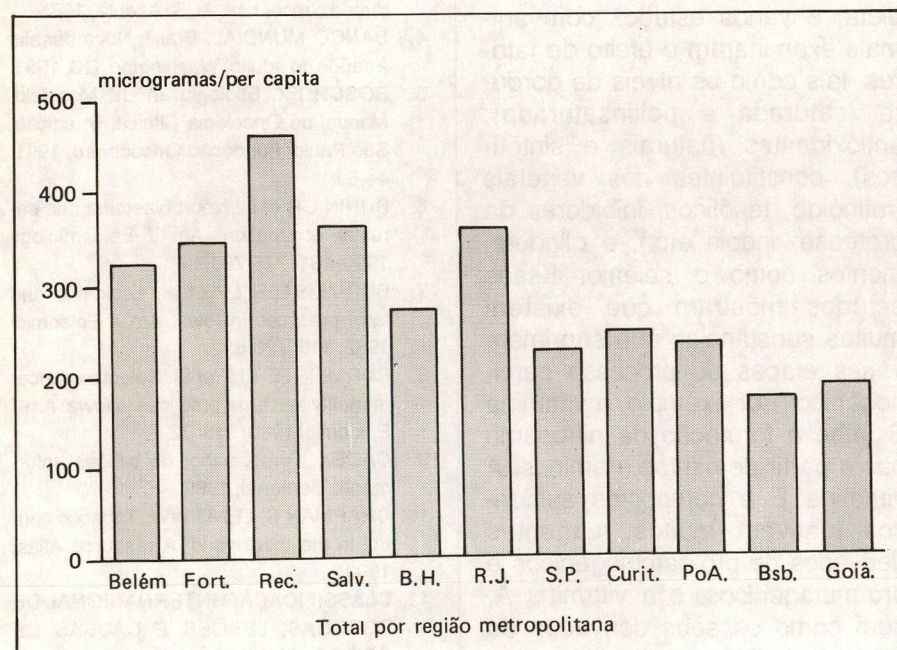


Figura 7. Consumo de vitamina B₂. Alimentos com ≥ 500 mcg/100 g.

Fonte: POF/IBGE, 1990

Coração, fígado e rim bovinos, ovo de galinha, fígado de galinha, carne-seca, flocos de cereais, fubá de milho, leite de vaca cru e em pó integral, queijo parmesão, minas e prato

cionado à diminuição do risco de câncer do trato digestivo, sobretudo estômago e esôfago, é consumida em níveis próximos do adequado. No entanto, apesar da tendência decrescente da mortalidade por câncer de estômago, a sua incidência ainda ocupa o primeiro lugar no país (Ministério da Saúde/INCA, 1991). Um estudo da tendência de mortalidade por câncer de estômago no estado do Rio de Janeiro mostra que a mesma decresceu, em ambos os sexos, entre 1979 e 1986 (Mendonça, 1991). Tal tendência decrescente foi mais lenta no interior do estado.

A vitamina B₂, cujo baixo consumo é associado a uma alta incidência de câncer de esôfago, é pouco consumida no Brasil. Aqui, ainda de acordo com os Registros de Câncer de Base Populacional, o câncer de esôfago tem uma incidência relativamente alta, sobretudo na região de Porto Alegre (Ministério da Saúde/INCA, 1991).

O consumo de fibras está associado à proteção contra vários tipos de câncer, inclusive aqueles com maior incidência no Brasil. Conforme foi visto, o consumo de fibras pelos brasileiros ainda é muito baixo, já que a ingestão de fibras não está incorporada aos seus hábitos alimentares.

Pode-se concluir que a dieta do brasileiro está bastante deficiente no que diz respeito aos nutrientes que podem reduzir o risco de câncer. Sabe-se que, em tempos de recessão econômica, a quantidade, bem como a qualidade nutricional da dieta, tendem a diminuir. No entanto, existem vários alimentos que têm baixo custo e são ricos em vitaminas e fibras. Há necessidade de esclarecer e educar a população para o consumo destes alimentos, de modo a obter-se uma dieta rica em termos qualitativos e a baixo custo. Entre estes alimentos pode-se citar o araçá, a pitomba, a cirigüela, a fruta-de-conde, o buriti, o pequi, a pupunha, o

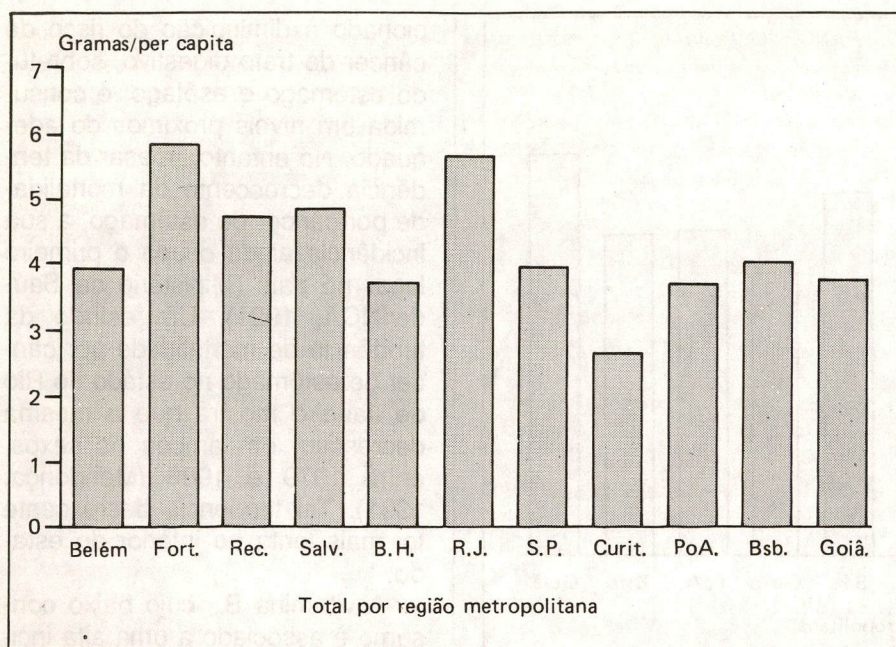


Figura 8. Consumo de fibras. Alimentos* com $\geq 2,6$ g/100 g.

Fonte: POF/IBGE, 1990

*pipoca, grão-de-bico, castanha-de-caju, feijão, abacate, milho, pão integral, cenoura, maçã, batata-doce, banana-prata, brócolis, frutas secas, aveia, tamarindo, espinafre, fibra de trigo, azeitona verde.

tucumã, o faveleiro, o cajá-manga, a carambola, o mastruço, o pirarucu, as farinhas de peixe, de trigo integral, de aveia, riquíssimos em vitaminas A, B₂, C e fibras, além de quase todas as folhas de raízes, que na grande maioria são desprezadas pela população, tais como de inhame, beterraba, abóbora, mandioca e nabica (Ramos, 1985; Franco, 1989).

4 – CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O estilo de vida e sobretudo a dieta têm um papel preponderante nas funções do organismo, como, por exemplo, os sistemas endócrino e imunológico. Estudos mostram que estes fatores podem interferir na carcinogênese, tanto no processo de iniciação e promoção, como na prevenção do câncer.

Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que os alimentos têm um papel modulador importante no desenvolvimento de alguns tipos de câncer. Recente-

mente, mais atenção tem sido dedicada aos modificadores da carcinogênese encontrados na dieta, e vários estudos com animais examinaram o efeito de fatores, tais como os níveis de gordura (saturada e poliinsaturada), antioxidantes (naturais e sintéticos), constituintes dos vegetais (retinóide, fenólicos, inibidores da protease, indóis etc.), e oligoelementos como o selênio. Esses estudos mostram que existem muitas substâncias que suprimem várias etapas do processo carcinogênico. Por exemplo, a vitamina C inibe a formação de nitrosaminas a partir de nitritos e aminas. A vitamina E e compostos sulfídricos inativam muitos reagentes derivados de pró-carcinogênicos e pró-mutagênicos, e a vitamina A, bem como os seus derivados do ácido retinóico, podem bloquear certas etapas da promoção tumoral (Sugimura, 1982; Williams et al., 1989).

Algumas recomendações para a redução do risco de alguns cân-

ceres através da modificação da dieta foram elaboradas com bases em tais estudos, mas até o momento a "dieta ideal" ainda não foi encontrada.

Agradecimentos - A Marcos F. de Moraes, Diretor do Instituto Nacional de Câncer, INCA/MS e a Evaldo de Abreu, Coordenador do Programa de Controle de Câncer/INCA, pelo incentivo a este trabalho; a Aloyzio Achutti, Antonio Carlos Estima Marasciulo, Antonio Manuel Rodrigues da Silva, Edward Smith, Gustavo M. Quesada, Maria Cecília F. Toledo e Maria Inez P. Gadelha, pelo interesse na obtenção de dados, bibliografia e revisão; e a Alexandre Ferreira de Souza, Eduardo Barros Franco, Fernando de Souza Paiva Filho, Lucília Reis Pinheiro e Márcia Fernandes de Souza, por todo o serviço de apoio.

Referências bibliográficas

1. ABIFUMO. Perfil da Indústria do Fumo, 1991.
2. ALMEIDA WF. Pesticidas e câncer. In AF Montoro & DP Nogueira, Meio ambiente e Câncer. TA Queiroz. São Paulo 1983: 101-120.
3. AMERICAN CANCER SOCIETY. Taking control: 10 steps to a healthier life and reduced cancer risk. ACS, Atlanta, 1985.
4. BANCO MUNDIAL. Brasil: Novo desafio à saúde do adulto. Washington, DC, 1991.
5. BOSCH FX. Etiologia. In DK Mossfeld. Manual de Oncologia Clínica. 5ª edição. São Paulo: Fundação Oncocentro, 1991: 44-69.
6. BUNIN GR et al. Neuroblastoma and parental occupation. Am J Epidemiology 1990; 131: 776-780.
7. BURMEISTER LF et al. Leukemia and farm practices in Iowa. Am J Epidemiol 1982; 115: 720-8.
8. BURMEISTER LF et al. Selected cancer mortality and farm practices in Iowa. Am J Epidemiol 1983; 118: 72-7.
9. CACEX. Fumo, sabor de bilhões. Informação Semanal, 1988.
10. CHAPMAN S, LENG WW. Tobacco control in the third world: A resource Atlas, 1990.
11. CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE DOENÇAS, LESÕES E CAUSAS DE ÓBITOS - 9ª REVISÃO. Centro Brasileiro de Classificação de Doenças em Português, 2a v., São Paulo: 1979.
12. COLEMAN M, BEPAL V. A review of epidemiological studies of the health effects of living near or working with electricity generation and transmission equipment.

- Int J Epidemiology 1988; 17: 1-13.
13. COLTON T. Herbicide exposure and cancer. JAMA 1986; 256: 1176-1178.
14. COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. Acidente Radiológico de Goiânia. Rio de Janeiro, CNEN, 1988.
15. CONARD RA et al. A twenty-year review of medical findings in a Marshallese population accidentally exposed to radioactive fallout. Brookhaven National Laboratory Upton, NY.
16. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 6, de 21 de dezembro de 1988. Brasília, DF 1988.
17. COOKE KR et al. Socio-economic status indoor and outdoor work, and malignant melanoma. Int J Cancer 1984; 34: 57-62.
18. COSTA E SILVA VL. Tabagismo, um problema de saúde pública no Brasil. Jornal Brasileiro de Medicina; 1990: 59(2).
19. COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. Harmful effects of ultraviolet radiation. JAMA 1989; 262(3): 380-384.
20. CRISTOFOLINI M et al. Risk factors for cutaneous malignant melanoma in a Northern Italian population. Int J Cancer 1987; 39: 150-154.
21. CURADO MP, FRAGA SG da S. Incidência de leucemias em Goiânia após acidente radioativo com Césio-137. Fundação Leide das Neves Ferreira. Apresentado na Reunião Internacional de Registros de Câncer. Equador, 1991.
22. De ANGELIS RC. Fisiologia da nutrição. 3a edição. São Paulo: Nobel, 1986: 320.
23. De COSSE JJ et al. Effect of wheat fiber and vitamin C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. J Natl Cancer Inst 1989; 81(17): 1290-1297.
24. DE STEFANI et al. Mate drinking, alcohol, tobacco, diet, and esophageal cancer in Uruguai. Cancer Research 1990; 50: 426-431.
25. DOLL R. Are we winning fight against cancer? An epidemiological assessment. European J Cancer 1990; 26(4): 500-508.
26. ELWOOD JM et al. Sunburn, suntan and the risk of cutaneous malignant melanoma: The Western Canada Melanoma Study. Br J Cancer 1985; 51: 543-549.
27. ETGES VG. Sujeição e resistência: Os camponeses gaúchos e a indústria do fumo. Dissertação de Mestrado. USP, São Paulo, 1991.
28. FAERSTEIN E et al. Ocorrência das neoplasias malignas e de alguns fatores de risco no Brasil. Relatório de pesquisa/ Banco Mundial. Instituto Nacional do Câncer, 1988.
29. FRANCO EL et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: A case-control study. Int J Cancer 1989; 43: 992-1000.
30. FRANCO G. Tabela de composição química dos alimentos. 8a ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1989: 230.
31. GALLAGHER RP et al. Is chronic sunlight exposure important in accounting for increases in melanoma incidence? Int J Cancer 1989; 44: 813-815.
32. GILES GG et al. Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. Br Med 1988; 296: 13-17.
33. GREEN A et al. Sunburn and malignant melanoma. Br J Cancer 1985; 51: 393-397.
34. GREEN A et al. Skin cancer in a Queensland population. Am Acad of Dermatology 1988; 19(6): 1045-1052.
35. GREEN A & O'ROURKE MGE. Cutaneous malignant melanoma in association with other skin cancers. JNCI 1985; 74(5): 977-980.
36. HIJJAR MA, COSTA E SILVA VL. Epidemiologia do tabagismo no Brasil. JBM 1991; 60(1/2).
37. HIRAYAMA T. Health effects of active and passive smoking. Excerpta Medica.
38. HOAR SK et al. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. JAMA 1986; 256: 1141-1147.
39. HOLMAN CDJ et al. A theory of the etiology and pathogenesis of human cutaneous malignant melanoma. JNCI 1983; 71: 651-656.
40. IATH. Fact sheet, Tobacco & Cancer. ASH London, 1991.
41. IBGE. Anuário Estatístico do Brasil, 1989.
42. IBGE. Pesquisa Nacional sobre Nutrição. Dados preliminares, 1989.
43. IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 1987/88 Consumo alimentar domiciliar "per capita". Rio de Janeiro, 1990.
44. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER/ PRO-ONCO. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro, 1991.
45. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. The radiological accident in Goiânia. Viena (Áustria): AIEA, 1988.
46. JABLON S et al. Cancer in Japanese exposed as a children to atomic bombs. Lancet 1971; 1: 927-932.
47. JOHNSON CC, SPITZ M. Childhood nervous system tumors: An assessment of risk associated with paternal occupations involving use, repair or manufacture of electrical and electronic equipment. Int J Epidemiol 1989; 18: 762-765.
48. JOHNSON ML. Human effects following exposure to ionizing radiation. The accident at Chernobyl - The data from Hiroshima and Nagasaki. Arch Dermatol 1986: 122.
49. JONES RR. Ozone depletion and cancer risk. Lancet 1987; 22: 443-446.
50. KIRCHHOFF VWJH, AZAMBUJA SO. Camada de ozônio: Um filtro ameaçado. Ciência Hoje 1987; 5(28): 29-33.
51. KIRCHHOFF VWJH et al. Ozone climatology at Natal, Brazil, from in situ ozone-sonde data. J Geophysical Research 1991; 96: 10899-10909.
52. KIRKPATRICK CS et al. Melanoma risk by age and socio-economic status. Int J Cancer 1990; 46: 1-4.
53. KNET P et al. Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. Am J Epidemiol 1991; 134(5): 471-479.
54. KOCIBA RJ et al. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1978; 46: 279-303.
55. KOCIBA RJ. Long-term toxicologic studies of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in laboratory animals. Ann NY Acad Sci 1979; 320: 397-404.
56. KRAUSE MV, MAHAN LK. Alimentos, nutrição e dietoterapia. 6a edição. São Paulo: Roca, 1985: 1052.
57. LEDERER J. Alimentação e Câncer. 3a edição. São Paulo: Editora Manole Dois, 1990: 280.
58. LIN RS et al. Occupational exposure to electromagnetic fields and the occurrence of brain tumours: An analysis of possible associations. J Occup Medicine 1985; 27: 413-419.
59. MACKIE RM et al. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. Lancet 1989; 26: 487-493.
60. MARKS R et al. Non-melanocytic skin cancer and solar keratoses in Victoria. Med J Aust 1983; 10(24): 619-622.
61. MARKS R. Non-melanocytic skin cancer and solar keratoses: The quiet 20th century epidemic. Int J Dermatol 1987; 4: 201-205.
62. MENDONÇA GAS. Mortalidade por câncer no estado do Rio de Janeiro, 1979-1986. Dissertação de Mestrado. Rio de Janeiro 1990.
63. MILHAN SJR. Increased mortality in amateur radio operators due to lymphatic and hematopoietic malignancies. Am J Epidemiology 1988; 27: 50-54.
64. MILNER JA. Selenium and the transplantable tumor. J Agric Food Chem 1984; 32(3): 436-442.
65. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estatísticas de Mortalidade - Brasil. Brasília, 1977-1985.
66. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Pesquisa Nacional sobre o Estilo de Vida. Divisão de Doenças Crônicas-Degenerativas, 1988.
67. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer no Brasil: A magnitude do problema/Medidas de controle - Diretrizes para o quinquênio 1990-1994. Comissão de elaboração da política de câncer no Brasil.

68. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer no Brasil: Dados dos Registros de Base Populacional. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 1991.
69. MINISTÉRIO DA SAÚDE. A organização da luta contra o fumo no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer.
70. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Um profissional de saúde fala sobre o tabagismo, Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 1992b.
71. MUNN JI. Carcinogênicos dietéticos do meio ambiente e seus riscos. In AF Montoro, DP Nogueira. Meio Ambiente e câncer - TA. Queiroz. São Paulo, 1983.
72. MUSICCO M et al. Gliomas and occupational exposure to carcinogens: Case-control study. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 782-90.
73. MUSICCO M et al. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: The risk to farmers. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 778-85.
74. NAKAGIMA H. World no Tobacco Day. World Health Organization, 1990.
75. NIEVES JW, SUSSER M. Cancer near the Three Mile Island Nuclear Plant: Radiation emissions. *Am J Epidemiol* 1990; 132(3): 397-412.
76. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. World no tobacco day, 31 may, Advisory kit, 1992.
77. OSTERLIND A et al. The danish case-control study of cutaneous malignant melanoma, II. Importance of UV light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42: 319-324.
78. PAGE HS, ASIRE AJ. Cancer rates and risks". National Institute of Health Publication 1985; 85: 691.
79. PEREZ MDCG. Erosión y practicas agrícolas en cuenca del Rio Pradinho, RGS, Brasil. Tese de Doutorado: Geografia. Zaragoza.
80. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 7781, de 27 de junho de 1989. Brasília, DF, 1989.
81. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 8080, de 19 de dezembro de 1990. Brasília, DF, 1990.
82. QUESADA et al. Necessidades anuais lenha, para produção agropecuária, município gaúcho de pequenas propriedades. *Rev Econ Sociol Rural* 1989; 27(1): 5359.
83. RAMOS AR. Alimentos em gastroenterologia. Imprensa de la Fuerza Aerea del Peru, 1985.
84. RHODES RA. Melanocytic precursor of cutaneous melanoma estimated risks and guidelines for management. *Med Clin North Am* 1986; 70(1): 3-37.
85. RHODES AR et al. Risk factors for cutaneous melanoma: A practical method of recognizing predisposed individuals. *JAMA* 1987; 285(21): 3146-3154.
86. ROSEMBERG J. Poluição Tabágica Ambiental e Câncer, 1990.
87. ROSEMBERG J. Tabagismo e câncer. Brasília, DF: Cegraf, 1990.
88. RYCROP MJ. Health and ozone layer: Skin cancers may increase dramatically. *Br Med J* 1988; 297: 369-370.
89. SAVITZ DA et al. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60 hz magnetic fields. *Am J Epidemiology* 1988; 128: 21-38.
90. SAVITZ DA et al. Magnetic field exposure from electrical appliances and childhood cancer. *Am J Epidemiology* 1990; 131: 763-773.
91. SCANLAN RA. Formation and occurrence of nitrosamines in food. *Cancer Research*, 1983; 43: 2435s-2440s.
92. SCHEUPLEIN RJ. Perspectives on toxicological risk: An example: Food-borne carcinogenic risk. AAAS meeting presentation. Food and Drug Administration, Washington DC.
93. SCHOTTENFELD D, FRAUMENI JF (eds.). *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: NB Saunders, 1982.
94. SEGURANÇA. Infortúnio no campo. *Revista Proteção* 1991; 2(9): 172-191.
95. I SEMINÁRIO REGIONAL DE ALTERATIVAS À CULTURA DO FUMO. Brasil, RGS, 1991.
96. SHEKELLE RB. Dietary cholesterol and incidence of lung cancer: The Western Electric study. *American Journal of Epidemiology* 1991; 134(5): 480-484.
97. SLATTERY ML et al. Nutrient intake and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130(3): 497-502.
98. SOUZA CRUZ. A cultura do fumo, instalação e condução da lavoura. Departamento de Fumo, 1984.
99. SQUEEZE HR. Unprecedented threat to ozone layer. *ENDS Report* 1991; 198: 2-3.
100. STAHELIN HB et al. Plasma antioxidant vitamins and subsequent cancer mortality in the 12-year follow-up of the prospective Basel study. *Am J Epidemiol* 1991; 133(8): 766-775.
101. SUGIMURA T. Mutagens, carcinogens, and tumor promoters in our daily food. *Cancer* 1982; 49(10): 1970-1984.
102. THOMPSON HJ. Selenium as an anticarcinogen. *J Agric Food Chem* 1984; 32(3): 422-425.
103. THORN M et al. Trends in the incidence of malignant melanoma in Sweden, by anatomic site, 1960-1984. *Am J Epidemiol* 1990; 132(6): 1066-1077.
104. TOMATIS L et al. Diet. In *Cancer: Causes, occurrence and control*. Lyon: IARC Scientific Publication, 1990; 100: 201-228.
105. TOMATIS L et al. *Cancer: Causes, occurrence and control*. Lyon: IARC Scientific Publication 1990: 100.
106. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION. Sources, effects of ionizing radiation. New York: United Nations, 1977.
107. UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION. Sources, effects of ionizing radiation, New York: United Nations, 1988.
108. VAN WAMBEKE A. Management properties of oxisols in savanna ecosystems. In Bornemiza and Alvarado (eds.). *Soil management in tropical America*. North Carolina State University, Raleigh NC 1975: 364-371.
109. VICTORIA CG et al. Hot beverages and oesophageal cancer in southern Brazil: A case-control study. *Int J Cancer* 1987; 39: 710-716.
110. WANG JX et al. Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985. *Int J Cancer* 1990; 45(5): 889-895.
111. WATERHOUSE J et al. *Cancer incidence in five continents*, V. Lyon: IARC Scientific Publication, 1987: 88.
112. WEINSTOCK MA, SOBERAJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 1987; 116(3): 303-310.
113. WEINSTOCK MA et al. Melanoma and the sun: The effect of swimsuits and a "healthy" tan on the risk of nonfamilial malignant melanoma in women. *Am J Epidemiol* 1991; 134(5): 462-470.
114. WERTHEIMER N, LEEPER E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 273-284.
115. WERTHEIMER N, LEEPER E. Adult cancer related to electrical wires near the home. *Int J Epidemiology* 1982; 11: 345-355.
116. WILLIAMS DE et al. Anticancerogens and tumor promoters in food. In SL Taylor, RA Scanlan (eds). *Food toxicology: A perspective on the relative risks*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1989: 101-135.

CARTAS AO EDITOR

Senhor Editor:

A propósito da preocupação crescente dos Dermatologistas e Oncologistas brasileiros sobre o aparente aumento do número de casos de melanoma, desejo comentar o seguinte:

Melanoma é o tumor de pele mais grave, sendo que, até recentemente, a grande maioria dos casos eram fatais, devido a sua alta malignidade. Hoje sabe-se ser um tipo de câncer potencialmente curável, se diagnosticado e tratado adequadamente em fase precoce.

A incidência de melanoma tem aumentado em vários países como Austrália, Estados Unidos, Canadá, Suécia e Itália, nos últimos quarenta anos, o que vem preocupando as autoridades de saúde pública destes países. Muitas campanhas de prevenção e diagnóstico precoce vêm sendo realizadas nos últimos anos, e em alguns lugares já se espelha uma diminuição da mortalidade por este tipo de câncer.

A incidência de melanoma de pele no Brasil pode ser analisada a partir dos dados dos seis Registros de Câncer de Base Populacional existentes em Recife, Fortaleza, São Paulo, Porto Alegre, Goiânia e Belém. Nossas taxas situam-se num padrão que pode ser considerado intermediário se comparado às regiões de incidência mais alta (Austrália, Havaí, Nova Zelândia e Estados Unidos). Em Porto Alegre, capital que apresentou as maiores cifras, é possível observar que entre o período de 1979-1982 e 1987 houve um aumento de 38% entre homens e de 11% entre mulheres.

Muitos estudos epidemiológicos mostram que exposições solares intermitentes e algumas características relacionadas à pigmentação da pele são os principais fatores de risco para o melanoma cutâneo. Em muitos casos houve relato de queimaduras solares intensas durante a infância. A relação entre o melanoma e a exposição solar ainda não foi totalmente esclarecida, não parecendo ser tão direta como no caso dos outros tumores de pele não-melanocíticos. Outros fatores devem estar envolvidos dentro da etiologia do melanoma cutâneo, mas, inegavelmente, este aumento de casos nos últimos anos tem a ver com uma maior exposição ao sol, principalmente nas atividades de lazer.

A proximidade com o Equador, a grande extensão litorânea, o trabalho rural e os hábitos populares no Brasil favorecem a exposição aos raios ultravioleta. A grande miscigenação no país, porém, dilui em parte o risco de se ter pele clara.

Não há dúvida de que os indivíduos de origem européia que vivem em clima tropical ou temperado apresentam um risco potencializado de desenvolver melanoma. A tomada de medidas eficazes em nosso meio, principalmente entre os indivíduos de pele clara, se faz necessária, e as ações devem estar voltadas para a prevenção e detecção de casos em estágios precoces.

Gulnar Azevedo e Silva Mendonça
Serviço de Epidemiologia/Pró-Onco/Instituto Nacional de Câncer

INCaRegistro

Instituto Nacional de Câncer

REGISTRO HOSPITALAR DE CÂNCER - RHC DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Dos pacientes com diagnóstico de tumor primário de mama feminina, 61,6% tiveram como primeiro tratamento no INCa uma única modalidade terapêutica, sendo que 24,3% foram tratados somente com cirurgia, 14,9% com quimioterapia, 13,6% com radioterapia e 8,3% com hormonioterapia.

Dos pacientes submetidos unicamente a cirurgia, 63,7% esta foi curativa completa.

O primeiro tratamento com combinado de duas modalidades terapêuticas foi ministrado à 25,0% dos pacientes com tumor mamário; 13,9% dos pacientes foram tratados com esquema terapêutico triplo.

Dos pacientes tratados, ao final do primeiro tratamento, 41,6% não apresentavam evidência da doença; 5,5% foram a óbito e em 30,6% não havia informação disponível.

Dos pacientes com tumor mamário, que chegaram ao INCa sem tratamento, 33 (2,2%) não realizaram nenhum tratamento na Instituição no 1º ano de acompanhamento.

Distribuição dos casos com diagnóstico de tumor primário de mama feminina por 1º esquema terapêutico segundo o estado da doença ao final do 1º tratamento 1986- 1989.

TRATAMENTO	ESTADO DA DOENÇA								
	Sem evidência da doença	Remissão parcial	Doença estável	Doença em progressão	F P T	Obito	Sem informação	T O T A L	%
CIRURGIA (CIR.)	225	6	1	2	0	5	114	353	(24.3)
RADIOTERAPIA (RXT)	89	2	3	6	0	4	94	198	(13.6)
QUIMIOTERAPIA (QT)	19	8	23	44	10	20	92	216	(14.9)
HORMONIO (HT)	6	3	17	40	0	3	52	121	(8.3)
CIRURGIA + RXT	72	3	0	1	0	2	2	80	(5.5)
CIRURGIA + QT	28	1	0	2	1	2	3	37	(2.5)
CIRURGIA + HT	28	0	0	2	0	0	0	30	(2.1)
RADIOTERAPIA + QT	3	0	0	1	1	2	8	15	(1.0)
RADIOTERAPIA + HT	3	0	1	0	0	0	3	7	(0.5)
QUIMIOTERAPIA + CIR.	22	1	1	1	0	2	21	48	(3.3)
QUIMIOTERAPIA + RXT	9	0	0	14	0	7	5	35	(2.4)
QUIMIOTERAPIA + HT	0	0	9	13	0	7	6	35	(2.4)
HORMONIO + CIR.	2	0	0	1	0	0	3	6	(0.4)
HORMONIO + RXT	0	0	2	9	0	1	10	22	(1.5)
HORMONIO + QT	1	1	3	19	1	6	19	50	(3.4)
COMBINADO DE TRÊS	98	3	9	59	1	19	13	202	(13.9)
TOTAL	605	28	69	214	14	80	445	1455	(100.0)
	(41.6)	(1.9)	(4.7)	(14.7)	(1.0)	(5.5)	(30.6)	(100.0)	

* Nos anos de 1986 e 1987 os pacientes fpt estão incluídos naqueles com doença em progressão.

INFORMES

A Escola Européia de Hematologia publicou seu calendário de eventos para o ano de 1992. De acordo com sua diretoria, a instituição tem por interesse reunir pesquisadores e médicos especialistas para discutir assuntos referentes aos campos da hematologia, imunologia, oncologia, genética e biologia molecular, entre outros. A seguir, destacamos alguns cursos programados:

- metodologia para os protocolos clínicos de investigação (24 a 26/2/92);
- fatores de crescimento hematopoiéticos (6 a 10/4/92);
- plaquetas e trombozes (11 a 15/5/92);
- transfusões (1 a 5/6/92);
- leucemias, fatores de risco e tratamento (9 a 13/11/92).

Os cursos acima serão realizados em Château de Maffliers, distante 20 km de Paris, França.

- hematologia pediátrica (7 a 10/9/92) em Moscou, Rússia;
- tipagem HLA e biologia molecular (20 a 24/4/92) em Paris, França;
- hemostase e trombose (20 a 25/6/92) em Paris, França;
- carência nutricional e câncer (14 a 16/6/92) em Creteil, França;
- imunotecnologia do endotélio vascular (14 a 17/9/92) em Marseille, França;
- investigação clínica e laboratorial no lúpus (16 a 18/3/92) em Walles, Inglaterra;
- hematologia e informática (maio 1992) em Barcelona, Espanha;
- Leucemia e linfoma (5 a 8/10/92) em Paris, França.

Para maiores informações:

European School of Haematology
Centre Hayem. Hôpital Saint-Louis. Avenue
Claude Vellefaux 1
75475 Paris Cedex 10, France.
Tel: (1) 42066540 - Fax.: (1) 42411470.

...

A União Internacional de Combate ao Câncer (UICC) está organizando em Gênova, Itália, de 3 a 5/12/92, um encontro internacional sobre oncologia cirúrgica (Special International Columbus Meeting on Surgical Oncology). Maiores informações com:

Italiana Congressi (phone 0039 10 2470857, fax 0039 10 299382)
Via P.E. Bensa 2/6 a - 16124
Genoa - Italy.

O Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro de Genova, Itália, associado à Europe Against Cancer, International Union Against Cancer e a International Agency for Research on Cancer estão organizando para 7 a 10/6/92 um congresso internacional sobre câncer do esôfago. Deverão ser abordados temas referentes a pesquisa básica, epidemiologia, prevenção, lesões pré-malignas, estadiamento, tratamento cirúrgico conservador e radical, bem como tratamento adjuvante e paliativo.

Maiores informações:

E 92 Italia
Via R Benini 7, 00191 Rome, Italy
Phone: 0039 6 3288150, Fax: 0039 6 3294684.

...

Deverá se realizar em Buenos Aires, Argentina, entre os dias 30/3 e 3/4/92, a 8ª Conferência Mundial sobre Tabaco ou Saúde. Esta conferência deverá abordar, entre outros, os seguintes tópicos: fumo e saúde, controle do fumo e ações preventivas contra o tabagismo na adolescência.

Maiores informações:

8th World Conference on Tobacco OR Health
Secretariat.
c/o American Cancer Society
1599 Clifton Road, NE.
Atlanta, GA 30329-4251, USA

...

O Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e a European School of Oncology deverão patrocinar, entre 2 e 4 de abril de 1992, um encontro sobre dor em pacientes com câncer. Este encontro terá por objetivo discutir o que há de atual sobre avaliação clínica e tratamento da dor, além de outros sintomas do paciente oncológico. Serão abordados temas importantes, tais como: aspectos éticos, legais, psicológicos e médicos, a respeito dos métodos terapêuticos antiálgicos disponíveis e utilizados nos hospitais de câncer.

Local: Rockefeller Laboratory Auditorium
430 East 67th Street
New York, NY, 10021, USA

Informações:

CME Office
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center
1275 York Avenue
New York, NY, 10021, USA

O Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro de Genova, Itália, vai realizar, entre 13 e 15 de abril de 1992, um encontro sobre "interação de quimioterapia e radioterapia nos tumores sólidos". O objetivo deste simpósio é discutir os avanços recentes no tratamento combinado dos tumores de cabeça e pescoço, pulmão, bexiga, colo de útero, esôfago e sarcomas.

Informações:

Comitato Organizzatore IV Congresso
Internazionale IST
Banca Passadore 3C
Via E. Vernazza 27 - Genova - Italy

...

A European Association for Palliative Care promoverá seu segundo congresso internacional entre os dias 19-22 de outubro de 1992. Neste congresso serão abordados todos os aspectos relacionados à reabilitação e tratamento paliativo de pacientes com câncer e com AIDS; as múltiplas formas de ajuda podem ser prestadas, quer a nível domiciliar ou a nível ambulatorial e hospitalar; o desenvolvimento de serviços ou clínicas especializadas para tratamento da dor, treinamento de médicos e enfermeiras para este tratamento de suporte, e o informe ao público.

Informações:

Prof. C. Deckers
Centre des Tumeurs. Cliniques Universitaires
St. Luc.
Avenue Hippocrate 10. B-1200 - Brussels - Belgium.

...

O New York Medical College e o National Institute for Cancer Research de Genova, entre outros, deverão patrocinar entre 12 e 15 de abril de 1992 em Genova, Itália, um simpósio internacional sobre as novas gerações de anticorpos monoclonais no diagnóstico e no tratamento do câncer. Serão discutidos: pesquisa básica e aplicada dos anticorpos monoclonais humanos e daqueles feitos por engenharia genética; imunodiagnóstico e imunoterapia do câncer; imunodeficiências; desenvolvimento da biotecnologia na Europa; aplicações práticas das pesquisas laboratoriais recentes.

Informações:

Clas International
Via Pace 8
25122 - Brescia - Italy

...

A Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Minas Gerais vai realizar, entre 2 e 6 de agosto de 1992, o IX Congresso Brasileiro de Mastologia. Entre os objetivos deste encontro destacam-se a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento do câncer da mama.

Maiores informações para:

IX Congresso Brasileiro de Mastologia
Centro de Convenções - Minascentro,
2 a 6 de agosto de 1992
Belo Horizonte - MG
Congress Ltda.
Av. Francisco Sales, 555 - 1º andar
30150 - Belo Horizonte - MG
Tel.: (031) 273-1121
Fax.: (031) 273-4770

NOSSOS AGENTES ESPECIAIS.



FARMITALIA CARLO ERBA

GRUPO ERBAMONT