

EX 9

VOL. 32
Nº 3
SETEMBRO
1986

Revista Brasileira de Cancerologia



Orgão Oficial da Sociedade Brasileira de Oncologia

*Schering**

*Pioneira na pesquisa de
Interferon Recombinante*

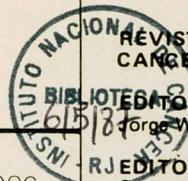
* Subsidiária da Schering/Plough

Revista Brasileira de Cancerologia

Vol. 32

Nº 3

Setembro 1986



REVISTA BRASILEIRA DE
CANCEROLOGIA

BIBLIOTECA
615745
EDITOR CHEFE:
Jorge Wanderley

EDITORES ASSOCIADOS:

Celso Werneck Ribeiro
Josélio Martins Franco
Luis Souhami
Roberto Alfonso Arcuri

COMISSÃO DE PUBLICAÇÃO:

Adalberto Broecker Neto
(Porto Alegre, RS)
Alfredo Daura Jorge
(Florianópolis, SC)
Antonio Geraldo Nascimento
(Rio de Janeiro, RJ)
Emilio Mitidieri
(Rio de Janeiro, RJ)
Haroldo Godim Juçaba
(Fortaleza, CE)
Hiram Silveira Lucas
(Rio de Janeiro, RJ)
Jacob Kligerman
(Rio de Janeiro, RJ)
José Aristodemo Pinotti
(Campinas, SP)
José Baptista da Silva Neto
(São Paulo, SP)
Juvenal Antunes de Oliveira Filho
(Campinas, SP)
Miguel Srougi
(São Paulo, SP)
Milton Rabinowits
(Rio de Janeiro, RJ)
Sergio Edgard Allan
(Rio de Janeiro, RJ)
Sergio Luiz Faria
(Campinas, SP)
Sergio Petrilli
(São Paulo, SP)
Walter Roriz de Carvalho
(Rio de Janeiro, RJ)

JORNALISTA RESPONSÁVEL:

Lêda Di Martino

SECRETÁRIA:

Rosylene Garcês Moreira Lima

SOCIEDADE BRASILEIRA DE
CANCEROLOGIA

DIRETORIA

PRESIDENTE:

Luiz Carlos Calmon Teixeira — BA

VICE-PRESIDENTES:

Hiram Silveira Lucas — RJ
Alfredo Abrão — SP
Simão Grossmann — RS
Jean Chicre Miguel Bitar — PA
João Batista Ribeiro Simões — PB

SECRETARIA PERMANENTE:

SECRETÁRIO-GERAL:

Josef Stangl — BA

SECRETÁRIOS ADJUNTOS:

Dilson José Fernandes — BA
Jairo Poggi de Carvalho — PE

TESOURARIA:

Regina Stella C. T. Dias Lima — BA

ÍNDICE

- 193 Editorial
- 195 Infecção em pacientes neutropênicos *Eduardo D. Velasco, Carlos Alberto Martins, Eraldo Vidal*
- 205 Nefrotoxicidade da cisplatina *Adalberto Broecker Neto, Sérgio Lago, Rodolfo Coutinho Radke, Ailzo José da Costa, Nelson Gustavo M. Kalil*
- 217 Tratamento combinado nos tumores avançados do rinofaringe *Luis Souhami, Milton Rabinowits, Antonio Tadeu Rodrigues*
- 223 Tratamento do câncer de cabeça e pescoço localmente avançado com quimioterapia pré-operatória ou pré-radioterapia *Mônica E. Stramare Pereira, Raphael Semchechen Filho, Marilene L. Madsen Cunha*
- 229 Determinação de receptores hormonais em lesões benignas da mama *Maria Rosa Q. Ubeda de Kastner, Ana Maria de Souza Schettino, Paulo Antonio de Paiva Rabelo, Ricardo Soraggi*
- 237 Aspectos qualitativos da reabilitação de pacientes laringectomizados *Frida M. Horovitz Helsinger, Célia Schwarz Seif*
- 245 Doença de Hodgkin: estudo epidemiológico e clínico em uma população parcial no Rio Grande do Sul *Adalberto Broecker Neto, Sérgio Lago, Rodolfo Coutinho Radke, Ailzo José da Costa*
- 251 Opinião/Atualização — Os oncogenes e a etiologia do câncer *Hector Seanez Abreu*
- 253 Temas de Revisão — Diagnóstico de infecções em pacientes com neoplasias *Luiz Eduardo M. Bermudez*
- 261 In Memoriam
- 263 Controle do câncer de colo uterino: rastreamento em saúde pública *Profa. Maria Mercês P. Lima Cunha*

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

© 1986 Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

A Revista Brasileira de Cancerologia (ISSN 0034-7116) é uma publicação da Campanha Nacional de Combate ao Câncer e da Sociedade Brasileira de Cancerologia.

É editado um volume anual dividido em quatro números.

Impresso no Brasil.

Todos os direitos de cópia (Copyright) reservados © 1986.

Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

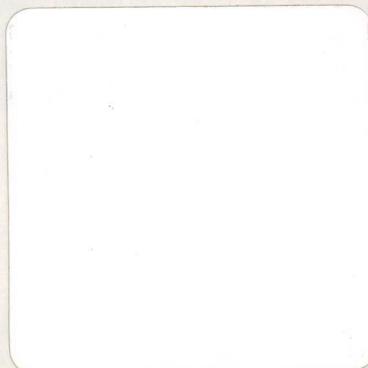
Endereço editorial: Revista Brasileira de Cancerologia
Praça Cruz Vermelha, 23, sala 320
20230 — Rio de Janeiro — RJ
Brasil

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 ao editor desde que aceito para publicação. Os direitos de cópia (Copyright) incluem os direitos exclusivos para reproduzir e distribuir o artigo, incluindo separata, 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 forma ou por qualquer meio eletrônico, eletrostático, fita magnética, mecânico, por fotocópia, gravação ou qualquer outra 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 em que eles sejam recomendados ou endossados pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer nem pela Sociedade Brasileira de Cancerologia.

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



EDITORIAL

A seção OPINIÃO/ATUALIZAÇÃO deste número traz o trabalho de Seaunez sobre "Oncogenes e a Etiologia do Câncer". O trabalho aborda de forma didática a importância dos oncogenes na tumorigênese humana e analisa o mecanismo provável pelo qual esses fatores hereditários causam a transformação maligna. O crescente interesse demonstrado por pesquisadores de todo o mundo nos oncogenes e as novas descobertas recentemente relatadas na literatura vêm aumentar o nosso entusiasmo e otimismo quanto a que brevemente novas formas de terapia estarão disponíveis no combate ao câncer.

Velasco, Vidal e Martins fazem uma análise retrospectiva dos episódios de infecção ocorridos em pacientes neutropênicos, numa instituição de câncer. Os fatores de risco de insucesso terapêutico são avaliados e discutidos em detalhes. O grau de neutropenia se apresenta como o fator mais importante. Outros fatores, como bacteriemia, infiltrado pulmonar e trombocitopenia grave ($< 30.000/\text{mm}^3$), são também considerados de importância prognóstica e devem sempre ser levados em consideração pelo médico oncologista quando da avaliação do paciente neutropênico infectado. O artigo de revisão por Bermudez vem complementar o estudo desse importante problema.

A tentativa de melhorar as taxas de cura dos pacientes com câncer tem levado os pesquisadores a estudar novas drogas ou a criar esquemas terapêuticos com associação de quimioterápicos.

A cisplatina é uma droga ativa em vários tipos de câncer, mas que carrega potencial de toxicidade importante. O seu uso deve ser sempre feito sob a orientação de um especialista. Broecker Neto e cols. analisam a toxicidade renal num grande número de pacientes, hospitalizados ou não, tratados com a droga, e tecem importantes considerações sobre o seu uso ambulatorial.

Dois trabalhos neste número relatam os resultados de tratamentos combinados (quimioterapia + radioterapia e/ou cirurgia) em tumores epiteliais da região da cabeça e pescoço. Os resultados contraditórios desses relatos, comparados com algumas recentes publicações da literatura, nos fazem concluir pela necessidade urgente de realizar estudos prospectivos e randomizados, estratificando-se os pacientes por sítio do tumor primário, estágios T e N, **status** funcional etc., para que essa importante questão seja esclarecida.

Finalmente, cabe comentar o fato de que a REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA passa a ser, doravante, órgão oficial da **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**: aqui serão realizadas suas publicações. Este vínculo novo acrescenta aos encargos que já tinha a revista mais uma responsabilidade, que constitui, ao mesmo tempo, uma honraria pela confiança depositada no trabalho que vimos tentando realizar.

Jorge Wanderley
Editor

INFECÇÃO EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS

Avaliação Retrospectiva de Fatores de Risco e da Eficácia Terapêutica

EDUARDO D. VELASCO¹, CARLOS ALBERTO MARTINS^{2,3}, ERALDO VIDAL³

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Com o objetivo de avaliar fatores de risco durante episódios infecciosos em pacientes neutropênicos, foi realizado um estudo retrospectivo onde analisamos os prontuários de 209 pacientes internados no Instituto Nacional de Câncer, que apresentaram 317 episódios febris durante um período de 36 meses. A evolução dos processos infecciosos nos pacientes neutropênicos foi profundamente alterada por fatores de risco, tais como o grau de neutropenia, a presença de bacteriemias, infiltrados pulmonares e trombocitopenias graves (menos de 30 mil células por mm³). Numa análise univariada, a ocorrência desses fatores correspondeu a uma alta taxa de mortalidade. Todas essas variáveis de risco apresentaram uma incidência significativamente aumentada em pacientes gravemente neutropênicos (menos de 100 células por mm³). Houve uma correlação expressiva entre a gravidade da neutropenia e a presença concomitante de bacteriemias, infiltrados pulmonares e trombocitopenias graves. Os pacientes que desenvolveram bacteriemias ou apresentaram um baixo número de plaquetas tiveram maior incidência de infiltrados pulmonares e, conseqüentemente, alta taxa de mortalidade. Não houve diferença estatística significativa quanto à eficácia terapêutica antimicrobiana entre as diversas associações empregadas. Porém, a presença da amicacina no esquema inicial terapêutico foi responsável por uma alta taxa de eficácia e, nos esquemas em que foi introduzida após modificações, correspondeu a um percentual adicional importante de melhora clínica do processo infeccioso.

UNITERMOS: infecção, neutropenia, fatores de risco.

INTRODUÇÃO

Com o advento de novas drogas e esquemas quimioterápicos e o desenvolvimento tecnológico no suporte hematológico aos pacientes com neutropenias malignas, a infecção tornou-se a maior causa de morbidade e mortalidade destes pacientes.

Diversos estudos têm mostrado a relação direta do número de episódios infecciosos com o número de neutrófilos circulantes, com as infecções mais graves ocorrendo a níveis de menos de 100 granulócitos por mm³^{1, 2}. A presença de neutropenia é responsável pela ausência dos sinais clássicos de inflamação. A febre, contudo, está invariavelmente presente e freqüentemente

é o sinal mais precoce da infecção. Cerca de 60% dos episódios febris em pacientes neutropênicos com neoplasias malignas são de origem infecciosa¹⁻³. Embora a neutropenia seja o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de uma infecção, certas variáveis podem alterar profundamente a evolução e o prognóstico do processo infeccioso. Pacientes neutropênicos apresentam maior freqüência de bacteriemias associadas com pneumonias, quando comparadas com pacientes neoplásicos que mantêm contagem granulocítica normal^{1, 2}. Bacteriemia por microorganismos gram-negativos é uma manifestação grave de infecção em pacientes neutropênicos, estando associada a um prognóstico mais sombrio e a uma alta taxa de mortalidade^{3, 4}.

Trabalho da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Instituto Nacional de Câncer. ¹Médico, Presidente da CCIH. ²Médico, membro da CCIH. ³Farmacêutico bioquímico, coordenador do Setor de Bacteriologia do INCA e Membro da CCIH. Agradecimentos: à Dr.^ª Margareth Jane L. de Carvalho, pela ajuda na coleta de dados; ao Dr. Joel F. Gonçalves e Sr. Delzir A. Mathias, pela orientação na análise estatística e a Mônica Georg e Arli Soares, pelos serviços administrativos. Especiais agradecimentos a Marcelle Pithon de Athayde. Endereço para correspondência: Praça Cruz Vermelha, 23. CEP 20230. Rio de Janeiro, RJ

Entre os pacientes neutropênicos com neoplasias hematológicas malignas que desenvolvem febre e infiltrado pulmonar na radiografia de tórax (Síndrome de pneumonite febril), a taxa de mortalidade é cinco vezes maior, quando comparada aos neutropênicos com febre, porém sem infiltrado pulmonar⁵. Os pacientes trombocitopênicos com síndrome hemorrágica podem apresentar hemorragia pulmonar associada a outros processos, especialmente infecciosos, alterando profundamente a evolução da doença de base e a conduta, tanto diagnóstica quanto terapêutica⁵⁻⁷. Nos últimos 10 a 15 anos, diversos centros têm usado combinações de antibióticos para o tratamento empírico dos pacientes neutropênicos febris, usando drogas de atividade preferivelmente sinérgica, de amplo espectro e baixa toxicidade, no intuito de aumentar a sobrevivência destes pacientes.

Com o objetivo de estudar os fatores de risco que poderiam alterar a evolução da doença infecciosa em pacientes neutropênicos internados no Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro (INCa), realizamos um trabalho retrospectivo, abrangendo um período de 36 meses, e estudamos a importância e o risco do grau de neutropenia, dos infiltrados pulmonares, das trombocitopenias e das bacteriemias em relação à incidência desses fatores durante os episódios febris e à eficácia da terapia antimicrobiana instituída.

MATERIAIS E MÉTODOS

Critérios para elegibilidade

Foram selecionados pacientes internados nos serviços oncológicos não-cirúrgicos do INCa que apresentaram neutropenia devido à doença de base ou induzida por quimioterapia antineoplásica associada à febre interpretada como sendo devida a um processo infeccioso e uso de antibioticoterapia endovenosa para tratamento da infecção. A neutropenia foi definida como uma contagem absoluta de neutrófilos igual ou inferior a 1.000 células por mm³. Considerou-se febre de origem infecciosa a existência de dois relatos (no mesmo dia) de temperatura axilar igual ou acima de 38°C, com duração mínima de duas horas (cada uma medida com quatro horas, no mínimo, de intervalo), ou um único relato de temperatura axilar igual ou superior a 38,6°C, sempre não-relacionado à administração de hemoderivados ou outras substâncias pirogênicas. Consideramos no estudo como episódio infeccioso ou febril o início da manifestação clínica até o término por avaliação

clínico-laboratorial do processo infeccioso. Todos os pacientes do estudo fizeram uso de antibioticoterapia sistêmica.

Critérios diagnósticos, definições e avaliação clínico-laboratorial

A febre de origem desconhecida foi considerada nos casos em que a avaliação clínica ou microbiológica não revelou um sítio ou um microorganismo indicador de infecção durante o período febril em estudo.

Na avaliação do grau de neutropenia, definiu-se neutropenia grave quando a contagem granulocítica era inferior a 100 células por mm³; neutropenia moderada de 101 a 500 células por mm³ e neutropenia leve de 501 a 1.000 células por mm³.

Bacteriemia foi definida como a presença de sinais e sintomas apropriados de infecção sistêmica, em associação a uma ou mais hemoculturas positivas. O infiltrado pulmonar, como imagem de hipotransparência pulmonar intersticial e/ou alveolar, uni ou bilateral, compatível com um processo inflamatório de acordo com interpretação do médico assistente ou laudo radiológico. Considerou-se trombocitopenia grave quando a contagem plaquetária era igual ou inferior a 30 mil células por mm³. As contagens sanguíneas leucocitárias e plaquetárias foram determinadas em intervalos de dois ou três dias em média, durante o período infeccioso. Definimos como diátese hemorrágica ou síndrome hemorrágica o sangramento espontâneo evidente por dois ou mais sítios topográficos, ou por apenas um órgão considerado como vital, tal como o trato gastrointestinal, o sistema nervoso central, o trato geniturinário e a retina.

Nos casos em que se constatou neutropenia no dia da internação, isto é, sem relato no prontuário de leucogramas prévios evidenciando granulocitopenia, consideramos esta data como dia 1, para critério de duração da neutropenia. Embora alguns pacientes tenham apresentado diversos episódios infecciosos para facilitar a apresentação do estudo, foram usados os termos "episódios infecciosos" e "pacientes com infecção", alternadamente.

Avaliação dos esquemas de antibioticoterapia endovenosa

Todos os pacientes foram avaliados clínica e microbiologicamente, de acordo com o resultado da evolução do episódio infeccioso, permitindo-nos uma interpretação da eficácia terapêutica dos antibióticos.

Os episódios febris foram classificados como **tratados eficazmente**, quando o paciente apresentava defervescência do estado febril, com recuperação clínica sem novas culturas positivas, após o tratamento instituído por dois ou mais dias consecutivos. Classificamos como **tratamento ineficaz** quando o esquema de base requereu modificação, com a substituição do aminoglicosídeo ou da cefalosporina de primeira geração ou da carbenicilina, a critério do médico assistente, devido a uma piora clínica do processo infeccioso ou após o isolamento de microorganismos resistentes às drogas inicialmente administradas.

Os antibióticos usados por um período inferior a 48 horas não foram avaliados quanto à eficácia terapêutica, devido ao tempo insuficiente de terapia antimicrobiana.

RESULTADOS

Características dos pacientes em estudo

Foram estudados retrospectivamente, por um período de 36 meses, entre 1982 e 1985, 317 episódios de neutropenia e febre manifestadas em 209 pacientes.

Em 180 episódios os pacientes eram do sexo masculino e 137 do sexo feminino. A faixa etária variou de oito meses a 89 anos, sendo a idade mediana 12 anos.

Cento e sessenta e dois episódios febris (51,1%) ocorreram em pacientes com doença hematológica maligna (Tabela 1).

TABELA 1 – Diagnóstico da doença de base – taxa de mortalidade

Doenças de base	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Leucemias lipoblásticas	70	08	11,4
Leucemias mieloblásticas	46	12	26,1
Linfomas de Hodgkin	07	01	14,3
Linfomas não-Hodgkin	39	12	30,8
Carcinomas	22	06	27,3
Tumores pediátricos	40	02	5
Sarcomas	36	03	8,3
Tumores germinativos	12	05	41,6
Outras	45	05	11,1

Quinze pacientes do estudo (7,2%) apresentaram-se na internação em estado grave, com sépsis, hipotensão arterial e diátese hemorrágica, sendo que 10 desses pacientes com doenças neoplásicas avançadas evoluíram para o óbito em menos de 72 horas de internação. Foram incluídos no estudo por preencherem todos os critérios de elegibilidade propostos no protocolo.

A maioria dos episódios de granulocitopenia foi devida à quimioterapia antineoplásica dirigida à doença maligna de base, com exceção de três episódios infecciosos em dois pacientes com diagnóstico de anemia aplásica grave, submetidos a transplantes de medula óssea; um episódio infeccioso em um paciente com doença de Hodgkin e síndrome mielodisplásica; três episódios febris em três pacientes com leucemia aguda e mais de 90% de células blásticas no sangue periférico; um episódio em um paciente com leucemia linfocítica crônica.

A Tabela 2 mostra que um maior número de episódios febris ocorreu na faixa inferior a 15 anos de idade (187 – 58,9%). A taxa de mortalidade global dos 317 episódios infecciosos em pacientes neutropênicos foi de 17%, sendo significativamente superior em pacientes acima de 50 anos (38,8% **versus** 13,0%; $\chi^2 = 19,38$; $p < 0,001$).

TABELA 2 – Número de episódios febris por faixa etária e taxa de mortalidade

Faixa etária	Nº de episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Menos de 5 anos	96	8	8,3
6 a 15 anos	91	11	12,1
16 a 50 anos	81	16	19,7
Acima de 50 anos	49	19	38,8

TABELA 3 – Grau de Neutropenia e taxa de mortalidade

Grau de Neutropenia	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	147	39	26,5 (*)
101 a 500 células	137	14	10,2
501 a 1000 células	3	1	3

(*) $\chi^2 = 12,43$; $p < 0,001$

Avaliação clínica e laboratorial e mortalidade dos episódios infecciosos

A Tabela 3 mostra que 284 episódios infecciosos (89,6%) se manifestaram em pacientes com contagem granulocítica inferior a 500 células por mm^3 . Os episódios febris ocorridos nos pacientes neutropênicos graves apresentaram uma maior taxa de mortalidade quando comparados com os de neutropenia moderada ($p < 0,001$). Cento e sessenta e seis pacientes permaneceram granulocitopênicos por um período de um a 15 dias, apresentando 269 episódios febris (84,9% dos episódios). Em 114 episódios, a duração da neutropenia antes do início da

antibioticoterapia endovenosa foi de um a três dias (Tabelas 4 e 5). Em 143 episódios febris, o tratamento empírico anti-infeccioso foi iniciado no mesmo dia da internação (45% dos episódios), sem conhecimento prévio da contagem granulocítica. Em 15 episódios febris, a antibioticoterapia foi iniciada antes dos pacientes desenvolverem neutropenia induzida pela quimioterapia antineoplásica.

TABELA 4 – Duração total da neutropenia e taxa de mortalidade

Duração da Neutropenia	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
De 1 a 6 dias	146	25	17,1
De 7 a 15 dias	123	20	16,3
Acima de 16 dias	48	09	18,7

TABELA 5 – Duração da neutropenia antes dos antibióticos – taxa de mortalidade

Duração da Neutropenia	No de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
De 1 a 3 dias	114	23	20,2
De 4 a 6 dias	24	05	20,8
Acima de 7 dias	21	04	19

TABELA 6 – Sítios de origem infecciosa

	Nº de Episódios	Percentual (*)
Pulmonar	94	24,9
Orofaringe	72	19
Sistêmico	47	12,4
Urinário	43	11,4
Cutâneo	37	9,8
Desconhecido	59	15,6
Outros	26	6,9

TABELA 7 – Grau de trombocitopenia – taxa de mortalidade

Contagem de Plaquetas	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Menor ou igual a 30.000 células	97	34	35 (*)
Acima de 30.000 células	220	20	9

(*) $\chi^2 = 32,10 - p < 0,001$

Os sítios mais comuns interpretados como de origem provável do processo infeccioso fo-

ram os pulmões (24,9%) e a região do orofaringe (19%). Em 59 episódios (15,6%) não se conseguiu identificar nenhuma topografia responsável pela infecção (Tabela 6). As Tabelas 7 e 8 mostram que as taxas de mortalidade durante os episódios febris, associados com trombocitopenias graves ou com infiltrados pulmonares, são significativamente elevadas quando comparadas com os episódios que apresentaram uma contagem plaquetária acima de 30 mil células por mm^3 , ou não evidenciaram infiltrados pulmonares.

A Tabela 9 mostra que houve 55 hemoculturas positivas em 47 episódios febris. Oito pacientes tiveram dois microorganismos gram-negativos diferentes isolados em cada episódio febril com neutropenia. Os microorganismos aeróbicos gram-negativos foram os mais isolados nas hemoculturas (69,1%), sendo a **Enterobacter sp.**, o **Escherichia coli** e a **Klebsiella sp** responsáveis por 51% dos microorganismos.

Trinta episódios febris com bacteriemias por microorganismos gram-negativos apresentaram uma alta taxa de mortalidade (53,3% – 16 óbitos), enquanto que os 14 episódios de neutropenia com bacteriemia por gram-positivos tiveram uma taxa de 28,6% (quatro óbitos), o que não representou um dado estatístico significativo ($\chi^2 = 2,35$; $p < 0,1$).

Os episódios infecciosos com bacteriemias apresentaram uma significativa taxa de mortalidade em relação aos episódios febris sem hemoculturas positivas (44,7% **versus** 12,2% – Tabela 10).

Na Tabela 11, notamos que 91,5% dos episódios infecciosos com bacteriemias ocorreram quando a contagem granulocítica era inferior a 500 células por mm^3 . Contudo, não houve grande significado estatístico ($p < 0,2$) ao se comparar a incidência de bacteriemias em relação ao grau de neutropenia de zero a 100 células, com o de 101 a 500 células por mm^3 . Existe, porém, significado estatístico quando analisamos a taxa de mortalidade dos episódios bacteriêmicos com neutropenia grave, comparados com a mortalidade das bacteriemias em pacientes com neutropenia moderada (61,5% **versus** 29,4%).

A Tabela 12 nos mostra que os episódios infecciosos com infiltrados pulmonares apresentaram uma maior incidência de bacteriemias quando comparados com os episódios sem manifestação radiológica pulmonar (24 **versus** 16). Não houve, porém, diferença significativa quanto à taxa de mortalidade entre os dois grupos (58,3% **versus** 31,2%).

TABELA 8 – Infiltrado pulmonar – taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Infiltrado pulmonar	112	37	33 (*)
Sem infiltrado pulmonar	151	10	6,6
Não-especificado	54	7	—

(*) $\chi^2 = 30,57$; $p < 0,001$

A Tabela 13 mostra que existe uma relação significativa entre a incidência de infiltrado pulmonar e a taxa de mortalidade durante os episódios febris, que apresentaram trombocitopenia grave quando comparados com os episódios infecciosos, com contagem plaquetária acima de 30.000 células por mm^3 e infiltrado pulmonar.

As Tabelas 14, 15 e 16 mostram que a incidência de infiltrado pulmonar aumenta significativamente à medida que decresce a contagem granulocítica. Do mesmo modo, quanto menor for o número de neutrófilos na presença de infiltrado pulmonar, maior será a taxa de mortalidade. As bacteriemias e trombocitopenias graves, que se manifestam ao mesmo tempo que os infiltrados pulmonares, apresentam uma incidência maior e significativa quando o grau de neutropenia é mais grave. Nestes casos, porém, ape-

TABELA 9 – Bacteriemias: microorganismos isolados

	Nº de Microorganismos	Percentual (%)
<i>Gram-negativos</i>	38	69,1
Enterobacter sp	12	21,8
E. coli	9	16,4
Klebsiella sp	7	12,7
P. aeruginosa	5	9,1
Outros	5	9,1
<i>Gram-positivos</i>	14	25,4
S. aureus	7	12,7
S. epidermidis	3	5,4
S. pneumoniae	2	3,6
Outros	2	3,6
C. albicans	3	5,4

Número total de hemoculturas positivas = 55

TABELA 10 – Número de episódios com bacteriemias – taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Bacteriemias	47	21	44,7 (*)
Sem bacteriemias	270	33	12,2

(*) $\chi^2 = 29,84$ – $p < 0,001$

TABELA 11 – Grau de neutropenia – número de bacteriemias e taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Bacteriemias	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	147	26 (1)	16	61,5 (2)
101 a 500 células	137	17	5	29,4
500 a 1000 células	33	4	0	0

(1) 26 versus 17 – $\chi^2 = 1,53$ – $p < 0,2$ (2) 61,5% versus 29,4% – $\chi^2 = 4,24$ – $p < 0,005$

TABELA 12 – Episódios infecciosos com infiltrado pulmonar – número de bacteriemias – taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Bacteriemias	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Infiltrado pulmonar	112	24 (1)	14	58,3 (2)
Sem infiltrado pulmonar	151	16	5	32,2
Não-especificado	54	7	2	–

(1) 24 versus 16 – $\chi^2 = 5,85$; $p < 0,02$ (2) 58,3% versus 31,2% – $\chi^2 = 2,82$; $p < 0,05$ **TABELA 13** – Episódios infecciosos com trombocitopenia grave – infiltrado pulmonar e taxa de mortalidade

	Nº de Episódios	Nº de Episódios com Infiltrado Pulmonar	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
Trombocitopenia Grave	97	45 (1)	22	48,8 (2)
Contagem plaquetária acima de 30000 células por mm^3	220	67	15	22,4

(1) 45 versus 67 – $p < 0,01$ (2) 48,8% versus 22,4% – $p < 0,01$ **TABELA 14** – Grau de neutropenia – infiltrado pulmonar e taxa de mortalidade

Grau de Neutropenia	Nº de Episódios	Episódios c/Inf. Pulmonar	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	147	63 (1)	27	42,8 (2)
101 a 500 células	137	42	9	21,4
501 a 1000 células	33	7	1	14,3

(1) 63 versus 42 episódios $p < 0,05$ (2) 42,8% versus 21,4% $p < 0,05$ **TABELA 15** – Grau de neutropenia e infiltrado pulmonar – número de bacteriemias e taxa de mortalidade

Grau de Neutropenia	Episódios c/Inf. Pulmonar	Nº de Bacteriemias	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	63	19 (1)	11	63,1 (2)
101 a 500 células	42	5	2	40
501 a 1000 células	7	0	0	0

(1) 19 versus 5 bacteriemias – $p < 0,05$ (2) 63,1% versus 40,0% – $p < 0,3$

TABELA 16 – Grau de neutropenia e infiltrado pulmonar – trombocitopenia grave e taxa de mortalidade

Grau de Neutropenia	Episódios c/Inf. Pulmonar	Trombocitopenia Grave	Nº de Óbitos	Taxa de Mortalidade (%)
0 a 100 células	63	38 (1)	20	52,6 (2)
101 a 500 células	42	7	2	28,6
501 a 1000 células	7	0	0	0

(1) 38 versus 7 episódios – $p < 0,001$ (2) 52,6% versus 28,6% – $p < 0,2$

sar da alta taxa de mortalidade durante os episódios febris com menos de 500 células, não existe diferença significativa entre os dois grupos de neutropênicos abaixo de 500 células por mm^3 . Não houve nenhuma bacteriemia ou caso de trombocitopenia grave quando a contagem granulocítica apresentava-se maior que 500 células por mm^3 .

TABELA 17 – Avaliação dos esquemas de antibioticoterapia

Esquemas de Antibióticos	Nº de Episódios	Percentual de Eficácia (%)
Genta + Carbenicilina	127	78,8
Genta + Carb. + Cefalosp.	73	56,2
Ami + Carb. + Cef.	36	78
Genta + Cef	35	71
Ami + Carb	14	86
Ami + Cef	10	90
Outros	22	–

Genta = Gentamicina; Carb = Carbenicilina; Amiz = Amicacina

Avaliação da evolução clínica e modificações dos esquemas de antibioticoterapia empírica instituída

A gentamicina foi o antibiótico mais usado (em 242 episódios febris), seguida pela amicacina e uma cefalosporina de primeira geração (cefalotina ou cefazolina). A Tabela 17 mostra os esquemas mais usados durante os episódios infecciosos. O esquema constituído pela gentamicina e a carbenicilina foi usado em 127 episódios, com 78,8% de eficácia havendo, porém, 27 falhas terapêuticas. Desses 27 episódios, em 10 a gentamicina foi substituída pela amicacina, com adicional eficácia terapêutica em oito episódios após a modificação inicial. O esquema gentamicina + carbenicilina + cefalosporina de

primeira geração foi usado em 73 episódios (56,2% de eficácia) com 32 falhas terapêuticas. O aminoglicosídeo inicial foi substituído pela amicacina em 23 episódios, com posterior eficácia em 17 desses episódios. No esquema gentamicina + cefalosporina houve 10 falhas terapêuticas e, após a introdução da amicacina em substituição à gentamicina, em seis episódios, houve posterior melhora clínica em todos os episódios, com defervescência completa do quadro infeccioso.

Não houve significado estatístico quanto à eficácia terapêutica entre os diversos esquemas de antibióticos utilizados durante os períodos infecciosos em estudo. Porém, a amicacina, individualmente, mostrou-se eficaz nos esquemas empíricos iniciais ou nos esquemas modificados em que substituíra a gentamicina.

DISCUSSÃO

O estudo realizado no INCa, abrangendo um período de 36 meses, revelou a importância de certas variáveis na morbidade e mortalidade dos episódios febris em pacientes neutropênicos. Quando analisados isoladamente, pacientes febris com contagem granulocítica inferior a 100 células por mm^3 , infiltrado pulmonar e trombocitopenia grave apresentaram o pior prognóstico durante a evolução dos processos infecciosos. A grande maioria dos episódios febris ocorreu em pacientes com granulocitopenia inferior a 500 células por mm^3 , com somente 10,4% em pacientes com contagem acima de 500 células por mm^3 . No estudo, 51,1% dos episódios febris se manifestaram em pacientes com doenças hematológicas malignas (leucemias agudas e linfomas), com uma taxa de mortalidade superior à taxa do grupo de pacientes não-hematológicos (20,4% versus 13,5%; $\chi^2 = 2,61$; $p < 0,1$). Em relação à faixa etária, o grupo com idade superior a 50 anos foi o de maior risco.

Diversos estudos^{2, 5, 8, 9} mostram uma maior incidência de bacteriemias em pacientes neutropênicos com contagem granulocítica inferior a 100 células por mm³. Em nosso estudo não houve diferença significativa na incidência de bacteriemias durante os episódios febris nos dois grupos com neutrófilos abaixo de 500 células ($\chi^2 = 1,53$; $p < 0,2$). Porém, os episódios infecciosos com bacteriemias no grupo com neutropenia grave apresentaram uma alta e significativa taxa de mortalidade, quando comparados com os outros dois grupos (61,5% **versus** 29,4% **versus** 0).

Infiltrados pulmonares em pacientes imunocomprometidos têm sido uma complicação grave e bastante freqüente. Diversos estudos^{3, 4, 8, 9} têm mostrado ser o trato digestivo (boca, faringe, esôfago, estômago, intestinos) e a região perirretal as fontes de origens infecciosas principais em pacientes neutropênicos, como decorrência de lesões de mucosa produzidas pela quimioterapia intensa. Os infiltrados pulmonares, na grande maioria das vezes, são manifestações secundárias do processo infeccioso e/ou da doença de base.

Em nosso estudo os pulmões foram assinalados como os sítios de origem mais provável da infecção sistêmica, provavelmente por terem sido os infiltrados pulmonares mais valorizados, clinicamente, do que a mucosite do tubo digestivo, ocasionada pela quimioterapia. O ambiente hospitalar predispõe os pacientes com o sistema imunitário alterado pela doença de base ou pelo tratamento instituído, a colonizações por microorganismos tipicamente hospitalares e posteriores bacteriemias e infiltrados pulmonares, com alto impacto na morbidade e mortalidade devido à insuficiência respiratória aguda. A apresentação clínica das infecções pulmonares pode achar-se bastante alterada devido ao estado imunocomprometido do paciente. Alguns autores têm mostrado que granulocitopenias graves modificam a sintomatologia clínica dos pacientes, por retardarem o aparecimento dos infiltrados pulmonares nas radiografias de tórax. Nestes estudos, cerca de 58% dos pacientes que foram ao óbito tiveram pneumonias não reconhecidas clinicamente, ou tratadas inadequadamente, devido ao não-diagnóstico etiológico⁵⁻⁷. Portanto, infiltrados pulmonares difusos, em pacientes imunocomprometidos, representam um desafio ao diagnóstico, incluindo técnicas invasivas e apurado estudo, tanto microbiológico quanto histopatológico, com suporte respiratório e hemoterápico intenso devido à instabilidade clínica desses pacientes^{7, 10}. As pneumonias intersticiais, que se desenvolvem nos pacientes submeti-

dos ao transplante de medula óssea após a viabilidade do enxerto, representam um exemplo da importância dos infiltrados pulmonares na evolução destes pacientes imunocomprometidos, necessitando, na maioria das vezes, de biópsia pulmonar por toracotomia para um diagnóstico etiológico mais preciso¹¹. Pacientes gravemente trombocitopênicos podem apresentar infiltrados pulmonares devido a hemorragias alvéolo-intersticiais, não-manifestadas clinicamente por hemoptise. Estes pacientes são freqüentemente submetidos a transfusões sanguíneas, podendo apresentar reações transfusionais por leucoaglutininas e uma reação de hipersensibilidade pulmonar¹². Aproximadamente 25% dos episódios febris com infiltrados pulmonares são devidos a causas não-infecciosas⁹⁻¹³. No estudo realizado no INCa, 94% dos infiltrados pulmonares se manifestaram radiologicamente nos pacientes com neutrófilos circulantes em níveis inferiores a 500 células por mm³. Os 24 episódios de bacteriemias (51,05%) e os 45 episódios infecciosos com trombocitopenias graves (46,4%), em pacientes com infiltrados pulmonares associados à contagem de neutrófilos abaixo de 500 células por mm³, apresentaram altas taxas de mortalidade.

A incidência de bacteriemias e trombocitopenias graves nestes pacientes, que apresentaram concomitantemente infiltrados pulmonares, está significativamente aumentada durante os episódios infecciosos com contagem granulocítica inferior a 100 células por mm³, porém sem diferença estatística nas taxas de mortalidade nos grupos com neutropenia moderada. Devido a este maior número de pacientes com bacteriemias e trombocitopenias graves associadas às neutropenias com menos de 100 células por mm³, as manifestações radiológicas de "pneumonites" são possivelmente hemorragias pulmonares não-diagnosticadas e/ou edema pulmonar inflamatório devido à liberação de substâncias endotóxicas bacterianas, produzindo lesões de endotélio capilar, disfunções das vias aéreas terminais e liberação de mediadores responsáveis pelas lesões pulmonares¹⁴. Em pacientes gravemente neutropênicos, a fisiopatologia da injúria pulmonar¹⁵ parece estar ligada a outros mecanismos diferentes daqueles envolvidos nos pacientes com contagem neutrofilica normal¹⁶, em que a leucoestase e a ativação do sistema de complemento são os principais causadores da Síndrome de Angústia Respiratória no Adulto (SARA). A alta taxa de mortalidade das infecções associadas a granulocitopenias tem incentivado o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas, no sentido de aumentar

a sobrevivência desses pacientes durante o período mais crítico da terapêutica química e radioterápica. Procedimentos profiláticos clássicos baseiam-se em tentativas de se suprimir a flora endógena patogênica, de se reduzir a aquisição de novos microorganismos, limitando os procedimentos invasivos e melhorando as defesas imunológicas dos pacientes. As modalidades de tratamento têm-se centralizado no uso de esquemas empíricos de antibióticos de largo espectro. Um dos esquemas mais aceitos é a combinação sinérgica de um aminoglicosídeo com uma penicilina antipseudomonas e com a adição ou não de uma cefalosporina de primeira geração, para maior cobertura contra bactérias gram-positivas, assim como um efeito aditivo contra algumas enterobactérias. Com o desenvolvimento de novas penicilinas de amplo espectro e de cefalosporinas de terceira geração, diversos estudos têm sido realizados para se conseguir melhores esquemas terapêuticos, alguns deles demonstrando a importância de associações com drogas de efeito sinérgico no tratamento das bacteriemias por microorganismos gram-negativos em pacientes com contagem granulocítica inferior a 100 células por/mm³,^{17,18}. Em nosso estudo não houve diferença estatística significativa entre os diversos esquemas de drogas administradas. Não analisamos, porém, o grau de resistência dos microorganismos isolados e as doses dos aminoglicosídeos não foram ajustadas de acordo com o nível sérico da droga, sendo empregada a dosagem máxima padronizada empiricamente para os pacientes graves neutropênicos.

O INCa apresenta uma prevalência alta de microorganismos aeróbicos gram-negativos resistentes à gentamicina. No estudo, os esquemas de antibióticos que envolveram a amicacina foram aqueles iniciados nos pacientes internados com suspeita de cepas resistentes, ou nos casos em que houve a necessidade de modificação do esquema inicial com gentamicina. Apesar do baixo número de episódios febris tratados com amicacina, notamos que estes pacientes tiveram uma melhor evolução clínica, apresentando percentuais altos de eficácia terapêutica, inclusive após a introdução dessa droga no esquema inicial, em substituição à gentamicina.

Portanto, os esquemas de tratamento empírico de pacientes neutropênicos no INCa deverão sempre ter a amicacina associada quando houver a possibilidade de microorganismos gram-negativos hospitalares.

SUMMARY

In order to try to evaluate risk factors during infection episodes in neutropenic patients, a retrospective study

was performed in 209 medical records of patients, admitted to the Instituto Nacional de Câncer, during a period of 36 months, who had 317 febrile episodes. Several factors, such as degree of neutropenia, bacteremia, lung infiltrates and severe thrombocytopenia (< 30.000/mm³) did influence the clinical evolution of the infections process. An univariate analysis demonstrated a higher mortality rate for those patients.

Patients severely neutropenic (less than 100/m³) had significant higher incidence of the studied risk factors. There was an important correlation between the severity of neutropenia and the presence of bacteremia, lung infiltrates and severe thrombocytopenia. Patients who developed bacteremia or thrombocytopenia had a higher incidence of lung infiltrates and, consequently, a higher mortality rate. There was no statistic difference in therapeutical effectiveness among drug combinations utilized. However, the use of amikacin seems to improve infection control when added to the therapy.

UNITERMS: *infections, neutropenia, risk factors*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schimpff SC: Therapy of infections in patients with granulocytopenia. *Med Clin North Am* 1977; 61: 1101-1118.
- Gickles EA, Green WH, Wiernik PH: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients, *Arch Int Med* 1975; 135: 715-19.
- EORTC — Antimicrobial Therapy Project Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infections in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J. Infectious Dis* 1978; 137 14-29.
- Love L, Shimpff. S, Wiernik PH: Improved Prognosis for Granulocytopenic patients with Gram-negative bacteremia. *Am J Med* 1980; 68: 643-48.
- Ginger C: Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: prospective study of 80 cases. *Am J Med* 1979; 66: 115.
- Fanta CH, Pennington JE: Fever and new lung infiltrates in the immunocompromised host. *Clin Chest Med* 1981; 2: 19-39.
- Rubin RH: The cancer patients with fever and pulmonary infiltrates: Etiology and diagnostic approach. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases* 1980; 288-303.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Comers JR: Fever in the pediatric and young adult patients with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-65.
- Rubin RH, Young LS: Fever and septicemia in clinical approach to infections in the compromised host. 1981; 75-122.
- Stover DE, Zamon MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D: Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Ann Int Medicine* 1984; 101: 1-7.
- Weiner RS, Bartin M, Gale RP et al: Interstitial pneumonitis after Bone Marrow Transplantation assesment of risk factors. *Ann Int Medicine*; 1986; 104: 168-74.
- Thompson JS, Severson CD, Parmely MJ, Marmorstein BL, Simmonds A: Pulmonary "hypersensitivity" reactions induced by transfusion of non HL-A leucoagglutinin. *N Engl J Med* 1971; 284: 1120-25.
- Drew WL, Finley TN, Golde DN: Diagnostic lavage and

- occult pulmonary hemorrhage in thrombocytopenic immunocompromised patients. *Am Rev Resp Dis*, 1977; 116: 215-221.
14. Brigham KL: Mechanisms of lung injury in *Clinics in Chest Medicine* 1982, January pg 9-24.
 15. Ognibene FP et al: Adult Respiratory Distress Syndrome in patients with severe neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 547-51.
 16. Brigham K, Woolverton W, Blake et al: Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia. *J. Clin Invest* 1974; 54-792.
 17. de Jongh CA, Joshi JH, Newman KA et al: Antibiotic Sinergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80: Suppl 1 80: 96-11.
 18. Klastersky J, Glauser MP, Schimpff SC, Zinner SH, Gaya H, and the European Organization for Research and Treatment of cancer. Antimicrobial therapy Project Group: Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empiric therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 263-70.

NEFROTOXICIDADE DA CISPLATINA

ADALBERTO BROECKER NETO¹, SÉRGIO LAGO², RODOLFO COUTINHO RADKE²,
AILZO JOSÉ DA COSTA², NELSON GUSTAVO M. KALIL³

Hospital São Lucas da PUCRS — Porto Alegre, RS

RESUMO

Duzentos e noventa e dois pacientes receberam 1.106 cursos de Cisplatina (DDP) com uma nefrotoxicidade de 9,7% (7,9% leve, 1,6% moderada e 0,2% grave. Duzentos e três pacientes (757 cursos) foram tratados exclusivamente a nível ambulatorial, com um método de administração do DDP sem hidratação prévia e em infusão de três horas. A toxicidade renal observada foi de 10,1% (8,4% leve, 1,4% moderada e 0,2% grave). Todos os pacientes foram avaliados em relação à presença de alterações renais prévias, métodos de administração do DDP, localização do tumor primário, dose administrada por curso, esquema de administração do DDP e dose cumulativa. O fator mais importante no desenvolvimento de maior nefrotoxicidade com o uso de DDP é a presença de alteração renal prévia ($p < 0,0001$). Não foram encontradas relações entre nefrotoxicidade e métodos de administração da droga, localização dos tumores primários, doses por curso, esquemas de administração do DDP e doses cumulativas. O método de administração do DDP em ambulatório sem hidratação prévia é seguro e apresenta toxicidade renal clinicamente aceitável.

UNITERMOS: cisplatina, nefrotoxicidade, quimioterapia, terapêutica antineoplásica

INTRODUÇÃO

Um estudo laboratorial com a finalidade de testar os efeitos de campos elétricos no crescimento celular realizado por Rosemberg mostrou uma inesperada e interessante atividade biológica dos complexos da platina. O efeito era encontrado quando capas de *Escherichia coli* se desenvolviam em um meio de cultura contínua contendo eletrodos de platina. O crescimento bacteriano continuava, porém a divisão celular era inibida e os bacilos cresciam em forma de longos filamentos. Este efeito era devido à pequena quantidade de um produto da eletrólise do eletrodo de platina formado na presença de Cloreto de Amônia do meio nutriente. Análises posteriores mostraram que o composto químico era o Cis-Diclorodiamino-platina (II) (DDP). Em 1968 intuitivamente estes compostos foram testados em tumores experimentais e demonstraram grande atividade antitumoral. Os resultados dos estudos clínicos com pacientes terminais foram

otimistas e o primeiro relatório de uma definida atividade anticâncer em seres humanos foi apresentado por Hill e col. Nos anos seguintes, vários estudos demonstraram que o DDP tinha uma interessante atividade contra tumores em pacientes considerados terminais e não responsivos às terapêuticas anteriores. Um grau de atividade particularmente alto foi observado em tumores testiculares e ovarianos. O entusiasmo pela nova droga foi diminuído pela observação da grande toxicidade renal. Enquanto as outras drogas quimioterápicas apresentavam uma grande variedade de toxicidade, nenhuma delas era tão tóxica para os rins^{1, 2}. Um grande avanço ocorreu quando Cvitkovic e cols. e Hayes e cols. descobriram que o simples truque farmacológico de hidratar o paciente reduzia drasticamente a toxicidade renal do DDP, com pouca ou nenhuma perda da atividade anticâncer^{3, 4}. Desta forma, a droga poderia ser administrada em doses até três vezes superiores aos limites prévios e sem comprometer a função renal do paciente.

Outro avanço foi feito por Merrin, quando descobriu que a administração da droga em infusão de seis a oito horas também melhorava a toxicidade renal e sem perda da função anticâncer¹. Com estes resultados confirmados, a aceitação do DDP foi rápida e o número de estudos clínicos aumentou.

A indicação de hidratação prévia e a administração da droga com diurese forçada através do Manitol e/ou Furosemida tornavam obrigatório o tratamento exclusivamente com internação hospitalar. A realização do tratamento desta forma acarretava maiores custos, aspectos psicológicos negativos pela necessidade de internação e muitos cursos eram retardados pela dificuldade de leitos. A partir de 1981, com base em experimentos clínicos de outros centros⁸, foi desenvolvido um esquema de administração do DDP em nível ambulatorial e sem hidratação prévia.

Este estudo retrospectivo tem por objetivo determinar a incidência da toxicidade renal com a utilização do DDP e verificar se o método de administração da droga a nível ambulatorial (sem hidratação prévia) apresenta maior nefrotoxicidade. Também se procurou determinar a influência de outros fatores no aparecimento da toxicidade renal com o uso do DDP como lesão renal prévia, local da neoplasia primária, doses por curso e dose cumulativa.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os prontuários médicos de 292 pacientes tratados no Serviço de Oncologia da PUC (Hospital São Lucas) no período de agosto de 1980 a março de 1985. Nestes pacientes foram realizados 1.106 cursos com DDP.

Os cursos em pacientes internados eram realizados com hidratação prévia com dois litros de soro fisiológico por um período de 12 horas. Após, o DDP era diluído em dois litros de soro fisiológico com 40g de manitol e administrado em infusão endovenosa por um período de seis horas. Geralmente, após a administração da droga, a hidratação parenteral continuava por um período variável.

Todos os pacientes tratados a nível ambulatorial não recebiam hidratação prévia. O DDP era diluído em um litro de soro fisiológico com 20g de manitol e infundido por um período de três horas.

A toxicidade renal foi avaliada, para cada curso, através das determinações de uréia e/ou creatinina séricas. Previamente, a cada curso de quimioterapia com DDP, foram realizadas determinações de uréia e/ou creatinina séricas e estes

valores serviram para avaliar a toxicidade do curso anterior. Nas situações em que foram realizadas as dosagens de uréia e/ou creatinina no intervalo entre os cursos, estes valores foram utilizados para a determinação da toxicidade renal. Os valores considerados normais em nossa instituição são: uréia de 15 a 40mg/100ml e creatinina de 0,8 a 1,5mg/100ml. O grau de toxicidade renal foi classificado em leve, moderado e grave, baseado nos resultados das determinações de uréia e/ou creatinina (a alteração de uma destas dosagens já era suficiente para classificar a toxicidade). Toxicidade leve, quando apresentava uréia de 50 a 70mg/100ml e/ou creatinina de 1,5 a 2,0mg/100ml. Toxicidade moderada, com uréia de 71 a 100mg/100ml e/ou creatinina de 2,1 a 2,5mg/100ml. Toxicidade grave, com uréia superior a 100mg/100ml e/ou creatinina superior a 2,5mg/100ml. Se o paciente apresentava alterações prévias ao início do tratamento com DDP, o grau de toxicidade era considerado de acordo com o percentual de modificações destas dosagens; toxicidade leve com modificação das dosagens de uréia e/ou creatinina de 1 a 25%, toxicidade moderada com alterações da uréia e/ou creatinina de 26 a 100%, toxicidade grave com alterações das dosagens de uréia e/ou creatinina superiores a 100%.

Os pacientes que receberam tratamento com DDP eram portadores das mais variadas neoplasias malignas, sendo as mais freqüentes carcinoma de ovário, carcinoma de cérvix uterina, carcinoma de orofaringe e carcinoma de testículo, carcinoma de língua, carcinoma de orofaringe e carcinoma do assoalho da boca.

Procurou-se estabelecer a presença de alterações renais prévias ao tratamento com DDP e os pacientes foram assim classificados: 0 — ausência de alterações renais prévias; 1 — alterações nas dosagens de uréia e/ou creatinina séricas; 2 — alterações da anatomia dos rins e vias urinárias detectáveis através da urografia excretora e/ou ultra-sonografia; 3 — associação de alterações da uréia e/ou creatinina séricas e alterações anatómicas dos rins e vias urinárias.

Para avaliação da influência do método de administração do DDP (com e sem hidratação prévia), os pacientes foram divididos em três categorias: AMBULATORIO (AMB), pacientes que receberam tratamento exclusivamente a nível ambulatorial; INTERNADO (INT), pacientes que receberam tratamento apenas a nível de internação; AMBULATORIO/INTERNADO (A/I), pacientes que receberam cursos tanto a nível de internação como ambulatorial. Duzentos e três pacientes foram tratados exclusiva-

mente a nível ambulatorial e com um total de 757 cursos. Internados foram tratados 28 pacientes e com um total de 68 cursos. Ambulatório/Internados foram tratados 61 pacientes que receberam 281 cursos (90 internados e 191 ambulatoriais). Estes grupos foram subdivididos em pacientes sem e com alterações renais prévias.

A influência da localização do tumor primário na toxicidade renal foi avaliada por grupos de patologias. O grupo de cabeça e pescoço (C & P) é formado por pacientes nos quais a localização do tumor primário pode causar problemas nutricionais importantes e conseqüente alteração renal. Neste grupo estão 78 pacientes que receberam 230 cursos. No grupo genitais (GEN) estão os pacientes que apresentam tumor com localização primária e/ou que por sua disseminação possam causar alterações nas vias urinárias com conseqüente repercussão renal. Correspondem a 155 pacientes que receberam 642 cursos. No grupo outros (OUT) encontra-se o restante dos pacientes que não apresentavam tumor primário localizado nas áreas dos grupos C & P e GEN. São 59 pacientes nos quais foram administrados 234 cursos de DDP. Estes grupos também foram subdivididos em AMB, INT e A/I para correlação do método de administração com as patologias. Também foram avaliados quanto à existência ou não de alteração renal prévia.

Cada curso de quimioterapia foi avaliado quanto à toxicidade renal pela dose de DDP administrada. As doses foram consideradas em aplicação única, que é a dose de DDP administrada em um único dia do curso, e aplicação fracionada, quando a dose a ser administrada é fracionada em vários dias consecutivos. Aplicação única foi dividida em doses de 1 a 49mg/m², doses de 50 a 99mg/m² e dose igual ou maior que 100mg/m². A aplicação fracionada foi dividida em doses de 1 a 99mg/m² e doses iguais ou acima de 100mg/m². A avaliação da toxicidade também foi realizada pela divisão dos pacientes em determinada dose com ou sem alterações renais prévias. Com aplicação única de 1 a 49mg/m² foram realizados 362 cursos; com doses de 50 a 99mg/m² foram administrados 452 cursos e com doses iguais ou superiores a 100mg/m² foram realizados 144 cursos. Em aplicação fracionada de 1 a 99mg/m² foram administrados 113 cursos e com doses iguais ou acima de 100mg/m² um total de 35 cursos.

A importância da dose cumulativa na toxicidade renal foi avaliada através da divisão dos pacientes em três grupos: pacientes que receberam uma dose total cumulativa de 1 a 200mg/m²; pacientes com dose cumulativa de 201 a 400mg/

m²; pacientes com dose cumulativa superior a 400mg/m². Cento e cinquenta e três pacientes receberam uma dose cumulativa de 1 a 200mg/m², 103 pacientes receberam uma dose cumulativa de 201 a 400mg/m² e 36 pacientes uma dose cumulativa superior a 400mg/m². Dentro de cada grupo, a toxicidade renal também foi avaliada quanto à presença de alteração renal prévia.

Em nenhum paciente o DDP foi utilizado como droga única. Foram registradas as drogas utilizadas em associação ao DDP em nível ambulatorial, internado e ambulatorial/internado. As drogas mais utilizadas em combinação foram a Bleomicina, Adriamicina, Vincristina, Mitomicina-C e VP-16.

Foi realizada avaliação estatística dos dados utilizando o teste do Qui-Quadrado, o teste exato de Fischer, partições do Qui-Quadrado (partições da tabela de contingências). Em tabelas de 2x2 foi utilizada correção de continuidade de Yates^{5, 6, 7}.

RESULTADOS

A toxicidade renal observada nos 1.106 cursos com DDP foi de 9,7%. Deste total, 7,9% correspondem à toxicidade leve, 1,6% à toxicidade moderada e 0,2% à toxicidade grave. Duzentos e vinte e três pacientes (66,3%) sem lesão renal prévia receberam 855 cursos (77,3%) e apresentaram 6,6% de toxicidade renal (5,2% leve, 1,3% moderada e 0,1% grave). Sessenta e nove pacientes (23,7%) com lesão renal prévia receberam 251 cursos (22,7%) e a toxicidade renal foi de 20,6% (17,1% leve, 2,7% moderada e 0,8% grave). A diferença de toxicidade renal em pacientes com e sem alteração renal prévia é altamente significativa ($P < 0,0001$) (Tabela 1).

Influência do método de administração da droga

Duzentos e três pacientes com idade média de 49 anos receberam 757 cursos com DDP exclusivamente a nível ambulatorial (AMB). A toxicidade renal encontrada foi de 10,1% (8,4% leve, 1,4% moderada e 0,2% grave). Deste grupo, 155 pacientes (73,3%) que não apresentavam alteração renal prévia receberam 577 cursos (76,2%), apresentando uma toxicidade de 6,9% (5,7% leve, 1,2% moderada e 0% grave). Quarenta e oito pacientes (23,7%) apresentavam alteração renal prévia e receberam 180 cursos (23,8%) e apresentaram uma toxicidade renal de 20,5% (17,2% leve, 2,2% moderada e 1,1% grave) (Tabela 1).

Vinte e oito pacientes com idade média de 44 anos receberam 68 cursos exclusivamente

TABELA 1

Toxicidade renal com o tratamento com o DDP, em todos os pacientes, em relação ao local e método de administração.

	ARP	nºP (%)	nºC (%)	nºL (%)	nºM (%)	nºS (%)	nºT (%)	
AMBULATÓRIO	0	155 (76,3)	577 (76,2)	33 (5,7)	7 (1,2)	0 (0)	40 (6,9)	p < 0,001
	1	20 (9,8)	72 (9,5)					
	2	23 (10)	99 (13)	31 (17,2)	4 (2,2)	2 (1,1)	37 (20,5)	
	3	5 (3,9)	9 (1,3)					
	total	203	757	64 (8,4)	11 (1,4)	2 (0,2)	77 (10,1)	
INTERNAÇÃO	0	18 (64,2)	42 (61,7)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	1 (2,3)	N.S.
	1	1 (3,5)	3 (4,4)					
	2	6 (21,4)	18 (26,4)	3 (11,5)	0 (0)	0 (0)	3 (11,5)	
	3	3 (10,7)	5 (7,3)					
	total	28	68	3 (4,4)	1 (1,4)	0 (0)	4 (5,8)	
AMB/INT	0	50 (82)	236 (84)	12 (5)	3 (1,2)	1 (0,4)	16 (6,6)	p < 0,001
	1	2 (3,2)	5 (1,7)					
	2	7 (11,4)	26 (9,2)	9 (20)	3 (6,6)	0 (9)	12 (26,6)	
	3	2 (3,2)	14 (5)					
	total	61	281	21 (7,4)	6 (2,1)	1 (0,3)	28 (10)	
TODOS	SEM	223 (76,3)	855 (77,3)	45 (5,2)	11 (1,3)	1 (0,1)	57 (6,6)	p < 0,0001
	COM	69 (23,7)	251 (22,7)	43 (17,1)	7 (2,7)	2 (0,8)	52 (20,6)	
	total	292	1.106	88 (7,9)	18 (1,6)	3 (0,2)	109 (9,7)	

(ARP: alteração renal prévia; nºP: número de pacientes; nºC: número de cursos; nºL: número de cursos com toxicidade leve; nºM: número de cursos com toxicidade moderada; nºS: número de cursos com toxicidade severa; nºT: total de cursos com tox.)

durante a internação (INT), apresentando uma toxicidade renal de 5,8% (4,4% leve, 1,4% moderada e 0% grave). Dezoito pacientes (64,2%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 42 cursos (61,7%), tendo uma toxicidade renal de 2,3% (0% leve, 2,3% moderada e 0% grave). Com alteração renal prévia, 10 pacientes (35,8%) receberam 26 cursos e apresentaram 11,5% de toxicidade renal (11,5% leve, 0% moderada e 0% grave). (Tabela 1).

Sessenta e um pacientes com idade média de 47 anos receberam 281 cursos a nível ambulatorial/internação e apresentaram uma toxicidade renal de 10% (7,4% leve, 2,1% moderada e 0,3% grave). Cinquenta pacientes (82%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 236 cursos (84%) com uma toxicidade renal de 6,6% (5,0% leve, 1,2% moderada e 0,4% grave). Com alteração renal prévia, 11 pacientes (18%) receberam 45 cursos (16%) e apresentaram 26,6% de toxicidade renal (20% leve, 6,6% moderada e 0% grave) (Tabela 1).

A análise estatística mostra que não existe associação entre o local de tratamento e a toxicidade renal apresentada. Nos grupos AMB e A/I a diferença entre a toxicidade apresentada pelos pacientes com ou sem alteração renal prévia é significativa ($P < 0,001$). No grupo INT, a diferença entre os pacientes com e sem alteração renal prévia mostrou-se sem significado. Este achado pode ser uma decorrência do pequeno número de cursos encontrados neste grupo, porém deve ser observado que continua a tendência de maior toxicidade no grupo com alteração renal prévia.

Comparando-se a toxicidade encontrada para os pacientes sem alteração renal prévia nos grupos AMB, INT e A/I, observa-se que não existe associação entre o local de tratamento e a toxicidade. Comparando-se os pacientes com alteração renal prévia, AMB, INT e A/I, verifica-se também que não existe associação entre o local de tratamento e a toxicidade.

TABELA 2
Grupo de patologia CABEÇA & PESCOÇO – CID 140 a 161.
Toxicidade renal em relação ao local e método de administração

	ARP	n ^o P	(%)	n ^o C	(%)	n ^o L	(%)	n ^o M	(%)	n ^o S	(%)	n ^o T	(%)
AMBULATÓRIO	0	49	(86)	146	(88)	9	(6,1)	1	(0,7)	0	(0)	10	(6,8)
	1	8	(14)	20	(12)								
	2	0	(0)	0	(0)	4	(20,0)	3	(15)	0	(0)	7	(35)
	3	0	(0)	0	(0)								
	total	57		166		13	(7,8)	4	(2,4)	0	(0)	17	(10,2)
INTERNAÇÃO	0	7	(100)	16	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	1	0	(0)	0	(0)								
	2	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	3	0	(0)	0	(0)								
	total	7		16	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
AMB/INT	0	14	(100)	48	(100)	6	(12,5)	1	(2)	1	(2)	8	(16,5)
	1	0	(0)	0	(0)								
	2	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	3	0	(0)	0	(0)								
	total	14		48		6	(12,5)	1	(2)	1	(2)	8	(16,5)
TODOS	SEM	70	(90)	210	(91)	15	(7,1)	2	(0,9)	1	(0,4)	18	(8,4)
	COM	8	(10)	20	(9)	4	(20)	3	(15)	0	(0)	7	(35)
	total	78		230		19	(8,2)	5	(2,1)	1	(0,4)	25	(10,7)

p < 0,01

ARP: alteração renal prévia; n^oP: número de pacientes; n^oC: número de cursos; n^oL: número de cursos com toxicidade leve; n^oM: número de cursos com toxicidade moderada; n^oS: número de cursos com toxicidade severa; n^oT: total de cursos com toxicidade

Influência da localização do tumor primário: Cabeça e Pescoço

Os 78 pacientes deste grupo receberam 230 cursos e ocorreram 10,7% de toxicidade renal (8,2% leve, 2,1% moderada e 0,4% grave). Setenta pacientes não apresentavam alteração renal prévia e receberam 210 cursos (91%), apresentando 8,4% de toxicidade renal (7,1% leve, 0,9% moderada e 0,4% grave). Com alteração renal prévia, oito pacientes (10%) foram tratados com 20 cursos (9%) e a toxicidade renal foi 35% (20% leve, 15% moderada e 0% grave). A diferença de toxicidade apresentada pelos pacientes de acordo com a alteração renal prévia é significativa (P < 0,01). Quando os pacientes são avaliados por local de tratamento, observa-se que a toxicidade em AMB foi de 10,2%, INT 0% e A/I 16,5%. A toxicidade renal sempre foi maior nos grupos com alteração renal prévia. No grupo de patologias C & P, a alteração renal prévia encontrada é em todos os casos do tipo 1. (Tabela 2).

Genitais

Neste grupo, 151 pacientes receberam 642 cursos e apresentaram uma toxicidade de 8,8% (7,4% leve, 1,1% moderada e 0,3% grave). Noventa e nove pacientes (63,8%) não apresentavam alteração renal prévia e foram tratados com 431 cursos (67,1%), apresentando 3,9% de toxicidade renal (3,2% leve, 0,7% moderada e 0% grave). Com alteração renal prévia, 56 pacientes (36,2%) receberam 211 cursos (32,9%) e mostraram uma toxicidade de 18,9% (16,1% leve, 1,9% moderada e 0,9% grave). A diferença nas toxicidades renais encontradas entre os pacientes com e sem alteração renal prévia é altamente significativa (P < 0,001). Quando estudados por local onde foi realizado o tratamento, observamos que em AMB a toxicidade renal foi de 9,5%, INT 0,0% e A/I 8,8%. Os pacientes com alteração renal prévia apresentam maior toxicidade com a terapêutica. No grupo de pacientes GEN, a alteração renal prévia em sua maioria é do tipo 2 e 3 (Tabela 3).

TABELA 3
Grupo de patologia GENITAIS – CID 179 a 189.
Toxicidade renal em relação ao local e método de administração

	ARP	nºP	(%)	nºC	(%)	nºL	(%)	nºM	(%)	nºS	(%)	nºT	(%)	
AMBULATÓRIO	0	69	(65)	286	(65,8)	11	(3,8)	3	(1)	0	(0)	14	(4,8)	
	1	9	(8,5)	40	(9,2)									
	2	23	(21,7)	99	(22,8)	25	(16,9)	1	(0,6)	2	(1,3)	28	(18,8)	
	3	5	(4,8)	9	(2)									
	total	106		434		36	(8,2)	4	(0,9)	2	(0,4)	42	(9,5)	
INTERNAÇÃO	0	7	(43,7)	18	(46,1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
	1	1	(6,2)	3	(7,6)									
	2	5	(31,2)	33	(33,3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
	3	3	(18,7)	5	(13)									
	total	16		39		0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
AMB/INT	0	23	(69,6)	127	(75,1)	3	(2,3)	0	(0)	0	(0)	3	(2,3)	
	1	1	(3)	2	(1,1)									
	2	7	(21,2)	26	(15,3)	9	(21,4)	3	(7,1)	0	(0)	12	(28,5)	
	3	2	(6,2)	14	(8,2)									
	total	33		169		12	(7,1)	3	(1,7)	0	(0)	15	(8,8)	
TODOS	SEM	99	(63,8)	431	(67,1)	14	(3,2)	3	(0,7)	0	(0)	17	(3,9)	p < 0,001
	COM	56	(36,2)	211	(32,9)	34	(16,1)	4	(1,9)	2	(0,9)	40	(18,9)	
	total	155		642		48	(7,4)	7	(1,1)	2	(0,3)	57	(8,8)	

(ARP: alterações renais prévias; nºP): número de pacientes; nºC: número de cursos; nºL: número de cursos com toxicidade leve; nºM: número de cursos com toxicidade moderada; nºS: número de cursos com toxicidade severa; nºT: total de cursos com toxicidade)

Outros

Neste grupo, 59 pacientes receberam 234 cursos e a toxicidade renal foi de 11,5% (8,9% leve, 2,5% moderada e 0% grave). Cinquenta e quatro pacientes (91,5%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 214 cursos (91,4%) e a toxicidade renal foi de 10,2% (7,4% leve, 2,8% moderada e 0% grave). Cinco pacientes (8,5%) com alteração renal prévia receberam 20 cursos (8,6%) e apresentavam 25% de toxicidade renal (25% leve, 0% moderada e 9% grave). A diferença da toxicidade renal encontrada para os pacientes com e sem alteração renal prévia não é significativa, porém deve ser considerado que o número de cursos nos pacientes com alteração renal prévia é muito baixo e que continua a tendência de observar-se maior toxicidade nestes pacientes. Quando estratificados por local de tratamento em AMB, a toxicidade renal foi de

11,4%, ITN 30,7% e A/I 7,7%. Quando agrupados em relação à alteração renal prévia, continuamos a observar a tendência dos pacientes portadores de alteração renal prévia apresentarem maior toxicidade (Tabela 4).

A análise estatística dos resultados mostra que não existe influência da patologia na toxicidade renal pelo tratamento com DDP. Nos pacientes sem alteração renal prévia, observa-se que no grupo GEN a menor toxicidade renal apresentada é significativa ($P < 0,01$) quando comparada com os grupos C & P e OUT. Esta diferença não é notada quando são comparados os pacientes com alteração renal prévia.

Influência da dose por curso na toxicidade renal

Novocentos e cinquenta e oito cursos foram administrados na forma de aplicação única. Com doses variando de 1 a 49mg/m², foram realizados

TABELA 4
Grupo de patologia OUTROS.
Toxicidade renal em relação ao local e método de administração

	ARP	nºP	(%)	nºC	(%)	nºL	(%)	nºM	(%)	nºS	(%)	nºT	(%)
AMBULATÓRIO	0	37	(92,5)	145	(92,3)	13	(9)	3	(2)	0	(0)	16	(11)
	1	3	(7,5)	12	(7,7)								
	2	0	(0)	0	(0)	2	(16,6)	0	(0)	0	(0)	2	(16,6)
	3	0	(0)	0	(0)								
	total	40		157		15	(9,5)	3	(1,9)	0	(0)	18	(11,4)
INTERNAÇÃO	0	4	(80)	8	(61,5)	0	(0)	1	(12,5)	0	(0)	1	(12,5)
	1	0	(0)	0	(0)								
	2	1	(20)	5	(38,5)	3	(60)	0	(0)	0	(0)	3	(60)
	3	0	(0)	0	(0)								
	total	5		13		3	(23)	1	(7,7)	0	(0)	4	(30,7)
AMB/INT	0	13	(92,8)	61	(95,3)	3	(4,9)	2	(3,2)	0	(0)	5	(8,1)
	1	1	(7,2)	3	(4,7)								
	2	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	3	0	(0)	0	(0)								
	total	14		64		3	(4,6)	2	(3,1)	0	(0)	5	(7,7)
TODOS	SEM	54	(91,5)	214	(91,4)	16	(7,4)	6	(2,8)	0	(0)	22	(10,2)
	COM	5	(8,5)	20	(8,6)	5	(25)	0	(0)	0	(0)	5	(25)
	total	59		234		21	(8,9)	6	(2,5)	0	(0)	27	(11,5)

(ARP: alterações renais prévias; nº P: número de pacientes; nº C: número de cursos; nº L: número de cursos com toxicidade leve; nº M: número de cursos com toxicidade moderada; nº S: número de cursos com toxicidade severa; nº T: total de cursos com toxicidade)

362 cursos que apresentaram uma toxicidade renal de 8,2% (6,9% leve, 1,3% moderada e 0% grave). Com doses de 50 a 99mg/m², foram administrados 452 cursos com toxicidade renal de 10,5% (8,6% leve, 1,3% moderada e 0,6% grave). Com doses iguais ou maiores que 100mg/m², foram administrados 144 cursos com toxicidade renal de 11,7% (10,4% leve, 1,3% moderada e 0% grave).

Com aplicação fracionada, foram administrados 148 cursos. Com doses de 1 a 99mg/m², foram realizados 113 cursos com uma toxicidade renal de 7,9% (5,3% leve, 2,6% moderada e 0% grave). Com doses iguais ou maiores que 100mg/m², foram realizados 35 cursos com uma toxicidade renal de 8,5% (5,7% leve, 2,8% moderada e 0% grave) (Tabela 5).

Quando a toxicidade renal é avaliada de acordo com alteração renal prévia, observam-se os seguintes resultados: aplicação única de 1 a 49mg/m²: sem alteração 5,3%, com alteração 18,7%;

aplicação única de 50 a 99mg/m²: sem alteração 6,2%, com alteração 23,2%; aplicação única igual ou maior que 100mg/m²: sem alteração 11,9%, com alteração 10%; aplicação fracionada de 1 a 99mg/m²: sem alteração 1,2%, com alteração 23,5%; aplicação fracionada igual ou maior que 100mg/m²: sem alteração 12,4%, com alteração 0%.

A análise estatística destes resultados mostra que não existe associação entre as doses administradas e a toxicidade renal. Quando as doses são avaliadas de acordo com a alteração renal prévia, observa-se que as diferenças são significativas nos grupos de aplicação única de 1 a 49mg/m² e de 50 a 99mg/m² e aplicação fracionada de 1 a 99mg/m² (P < 0,001). Nos grupos em que a aplicação única e aplicação fracionada foram iguais ou maiores que 100mg/m², as diferenças não são significativas. Quando os cursos dos pacientes sem alteração renal prévia são analisados, observamos que os grupos aplicação

TABELA 5
Toxicidade apresentada por curso em relação à dose administrada, em todas as patologias

	ARP	n°C (%)	n°L (%)	n°M (%)	n°S (%)	n°T (%)	
APLIC. ÚNICA de 1-49mg/m ²	SEM	282 (77,9)	11 (3,9)	4 (1,4)	0 (0)	15 (5,3)	p < 0,001
	COM	80 (22,1)	14 (17,5)	1 (1,2)	0 (0)	15 (18,7)	
	total	362	25 (6,9)	5 (1,3)	0 (0)	30 (8,2)	
APLIC. ÚNICA de 50-99mg/m ²	SEM	336 (74,3)	17 (5)	3 (0,9)	1 (0,3)	21 (6,2)	p < 0,001
	COM	116 (25,7)	22 (18,9)	3 (2,6)	2 (1,7)	27 (23,2)	
	total	452	39 (8,6)	6 (1,3)	3 (0,6)	48 (10,5)	
APLIC. ÚNICA de 100 ou + mg/m ²	SEM	134 (93)	14 (10,4)	2 (1,5)	0 (0)	16 (11,9)	N.S.
	COM	10 (7)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	
	total	144	15 (10,4)	2 (1,3)	0 (0)	17 (11,7)	
APLIC. FRAC. de 1-99mg/m ²	SEM	79 (69,9)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	p < 0,001
	COM	34 (30,1)	5 (14,7)	3 (8,8)	0 (0)	8 (23,5)	
	total	113	6 (5,3)	3 (2,6)	0 (0)	9 (7,9)	
APLIC. FRAC. de 100 ou + mg/m ²	SEM	24	2 (8,3)	1 (4,1)	0 (0)	3 (12,4)	N.S.
	COM	11	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	total	35	2 (5,7)	1 (2,8)	0 (0)	3 (8,5)	

(ARP: alterações renais prévias; n°C: número de cursos; n°L: número de cursos com toxicidade leve; n°M: número de cursos com toxicidade moderada; n°S: número de cursos com toxicidade severa; n°T: total de cursos com toxicidade)

única de 1 a 49mg/m² e de 50 a 99mg/m² e aplicação fracionada de 1 a 99mg/m² não apresentaram diferenças significantes entre si, bem como os grupos em que a aplicação única e aplicação fracionada foram iguais ou maiores que 100mg/m² também não apresentam diferenças entre si. Porém, quando os grupos aplicação única 1 a 49mg/m² e 50 a 99mg/m² e aplicação fracionada 1 a 99mg/m² são comparados com os grupos em que a aplicação única e aplicação fracionada foram iguais ou maiores que 100mg/m² observa-se uma diferença significativa (P < 0,01). Quando os cursos realizados em pacientes com alteração renal prévia são analisados entre si, não se observa qualquer diferença estatisticamente significativa.

Influência da dose cumulativa

Cento e cinquenta e três pacientes receberam uma dose cumulativa de DDP de 1 a 200mg/m²,

com uma dose média por paciente de 131mg/m², média de 2,4 cursos por pacientes. A toxicidade renal foi de 8,4%. Cento e oito pacientes (70,5%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 267 cursos (68,5%), com uma dose média por paciente de 129,5mg/m², de 2,7 cursos por paciente, apresentando uma toxicidade renal de 6,4%. Quarenta e cinco pacientes (29,5%) apresentavam alteração renal prévia e receberam 123 cursos (31,0%), com uma dose média por pacientes de 135mg/m², média de 2,5 cursos por paciente, apresentando uma toxicidade renal de 13,33%.

Cento e três pacientes receberam dose cumulativa de DDP de 201 a 400mg/m², com uma dose média por paciente de 267,6mg/m², média de 4,2 cursos por pacientes, e apresentando uma toxicidade renal de 8,4%. Oitenta e seis pacientes (83,4%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 369 cursos (84,0%), com uma dose média de 263,7mg/m², média de 4,1 cursos por

TABELA 6
Toxicidade renal apresentada com a administração do DDP em relação à dose cumulativa

	ARP	nºP	(%)	nºC	(%)	MC/P	DM/P	nºL	(%)	nºM	(%)	nºS	(%)	nºTC	(%)	nºTP	(%)
DDP 1-200mg/m ²	SEM	108	(70,5)	267	(68,5)	2,4	129,5	10	(3,7)	7	(2,6)	0	(0)	17	(6,3)	6,9	(6,4)
	COM	45	(29,5)	123	(31,5)	2,7	136	12	(9,7)	3	(2,4)	1	(0,8)	16	(12,9)	5,9	(13,3)
total		153		390		2,5	131	22	(5,6)	10	(2,5)	1	(0,2)	33	(8,3)	12,8	(8,4)
DDP 201-400mg/m ²	SEM	86	(83,4)	369	(84)	4,2	263,7	15	(4)	2	(0,5)	1	(0,2)	18	(4,7)	4,2	(4,8)
	COM	17	(16,6)	70	(16)	4,1	285,5	15	(21)	3	(4,2)	1	(1,4)	19	(26,6)	4,6	(27,1)
total		103		439		4,2	267,6	30	(6,8)	5	(1,1)	2	(0,4)	37	(8,3)	8,8	(8,4)
DDP > 400mg/m ²	SEM	29	(80,5)	219	(79)	7,5	615	19	(8,6)	2	(0,9)	0	(0)	21	(9,5)	2,8	(9,5)
	COM	7	(19,5)	58	(21)	8,2	552	13	(22,4)	1	(1,7)	0	(0)	14	(24,1)	1,7	(24,1)
total		36		277		7,6	602	32	(11,5)	3	(1,0)	0	(0)	35	(12,5)	4,5	(12,6)

(ARP: alteração renal prévia; nºP: número de pacientes; nºC: número de cursos; MC/P: média de cursos por paciente; DM/P: dose média por paciente; nºL: número de cursos com toxicidade leve; nºM: número de cursos com toxicidade moderada; nºS: número de cursos com toxicidade severa; nºTC: total de cursos com toxicidade; nºTP: total de pacientes com toxicidade)

paciente, e mostrando uma toxicidade renal de 4,8%. Dezesete pacientes (16,6%) tinham alteração renal prévia e receberam 70 cursos (16%), com uma média por paciente de 285,5mg/m², 4,2 cursos por paciente, e apresentando uma toxicidade renal de 27,1%.

Com dose cumulativa superior a 400mg/m², foram tratados 36 pacientes, com uma dose média por paciente de 602mg/m², 7,6 cursos por paciente, e apresentaram uma toxicidade renal de 12,6%. Vinte e nove pacientes (80,5%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 219 cursos (79,0%), com uma dose média por paciente de 615mg/m², 7,5 cursos por paciente, e toxicidade renal de 9,5%. Sete pacientes (19,5%) apresentavam alteração renal prévia e receberam 58 cursos (21%), com uma dose média por paciente de 552mg/m², 8,2 cursos por paciente, e mostrando uma toxicidade renal de 24,1% (Tabela 6).

A avaliação estatística destes resultados mostra que não existe associação entre as doses cumulativas e a toxicidade renal. Quando a avaliação é feita exclusivamente nos pacientes sem alteração renal prévia, observa-se que a dose cumulativa também não tem associação com a toxicidade renal. Isto também é observado quando os pacientes com alteração renal prévia são comparados entre si. No grupo com dose cumulativa de 1 a 200mg/m², observa-se que as diferenças entre toxicidade renal encontrada nos pacientes sem e com alteração renal prévia não são estatisticamente significantes. No grupo de pacientes com dose cumulativa de 201 a 400mg/m²,

a diferença encontrada entre pacientes sem e com alteração prévia é estatisticamente significativa (P < 0,02). No grupo de pacientes com dose superior a 400mg/m², a diferença entre os pacientes sem e com alteração renal prévia não é estatisticamente significativa, porém deve ser observado que o número de pacientes é pequeno.

Drogas associadas

O DDP sempre foi utilizado em associação com outras drogas antineoplásicas. As mais utilizadas foram a Bleomicina (50,6%), Adriamicina (25,7%), Vincristina (19,1%), Mitomicina-C (18,4%); Vinblastina (12,6%) e VP-16 (10,2%). Quando os pacientes são estudados por local de aplicação, observa-se que as drogas utilizadas em associação estão distribuídas de maneira equilibrada nos três grupos (Tabela 7).

DISCUSSÃO

A nefrotoxicidade encontrada nos estudos clínicos com DDP foi o fator mais importante na limitação da dose. Nos estudos fase 1, em que o DDP foi administrado em uma variedade de doses e esquemas sem hidratação prévia e diurese forçada, a incidência de toxicidade renal em 298 pacientes, mensurada através da determinação da uréia e creatinina séricas acima dos limites normais, variou de 26 a 36%. Na maioria dos casos, a toxicidade renal foi reversível. Em alguns estudos com doses elevadas a toxicidade chegou a 100%. A dose ótima e esquema de administra-

TABELA 7
Relação das drogas utilizadas em associação com DDP

	Todos	(%)	Amb	(%)	Int	(%)	A/I	(%)
BLEO	148	(50,6)	125	(61,5)	15	(53,5)	38	(62,2)
ADR	81	(27,7)	55	(27)	5	(17,8)	21	(34,4)
VCR	56	(19,1)	44	(21,6)	3	(10,7)	9	(14,7)
MTC	54	(18,4)	45	(22,1)	3	(10,7)	6	(9,8)
VLB	37	(12,6)	17	(8,3)	7	(25)	13	(21,3)
VP-16	30	(10,2)	19	(9,3)	3	(10,7)	8	(13,1)
CTX	24	(8,2)	15	(7,3)	2	(7,1)	7	(11,4)
MTX	20	(6,8)	17	(8,3)	0	(0)	3	(4,9)
5-FU	18	(6,1)	8	(3,9)	5	(17,8)	5	(8,1)
TMX	2	(0,6)	1	(0,4)	0	(0)	1	(1,6)
CLO	1	(0,3)	0	(0)	1	(3,5)	0	(0)
L-PAM	1	(0,3)	0	(0)	1	(3,5)	0	(0)
PDN	1	(0,3)	1	(0,4)	0	(0)	0	(0)
TOTAL	292		203		28		61	

(*todos*: todos os pacientes tratados; *Amb*: pacientes tratados exclusivamente em *AMB*; *Int*: pacientes tratados apenas em *INT*; *A/I*: pacientes tratados em *AMB* e *INT*; *BLEO*: bleomicina; *ADR*: adriamicina; *VCR*: vincristina; *MTC*: mitomicina-C; *VLB*: vimblastina; *VP-16*: etoposide; *CTX*: ciclofosfamida; *MTX*: metotrexate; *5-FU*: 5-fluorouracil; *TMX*: tamoxifen; *CLO*: clorambucil; *L-PAM*: L-fenilalanina mostarda; *PDN*: prednisona)

ção obtidos desses estudos foram de 15 a 20mg/m², como dose única. Em estudos fase 2, usando estas doses e esquemas, a incidência de nefrotoxicidade em 98 pacientes foi de 32%^{9, 10}. As alterações histopatológicas do parênquima renal consistem de necrose tubular focal com formação de cilindros nos túbulos contorcidos distais. Após a administração de DDP no homem, os níveis plasmáticos de platina filtrável diminuem exponencialmente com meia-vida inicial de 30 minutos e meia-vida terminal de 48 minutos. A nefrotoxicidade pode estar na dependência da concentração de DDP dentro dos túbulos. A demonstração de que a hidratação e diurese poderiam melhorar a nefrotoxicidade, e às vezes preveni-la, permitiu o uso de doses maiores com segurança. Em vários estudos a toxicidade encontrada foi menor que 5%. O manitol aumenta a concentração plasmática de platina livre mas diminui a média de excreção. A diminuição da exposição do túbulo renal à platina livre (não-ligada) pode ser responsável pelo efeito protetor do manitol. Estudos randomizados demonstraram a redução da nefrotoxicidade quando a diurese com manitol é comparada com a hidratação isolada^{3, 4, 9-21}.

A maioria dos autores indica que a "nefrotoxicidade" representa uma significativa deterioração na função renal, determinando elevação da uréia e/ou creatinina séricas ou significativa diminuição do **clearance** da creatinina quando comparados com determinações pré-tratamento¹⁰. Em pacientes gravemente enfermos, como os portadores de neoplasias malignas, vários fatores outros, que não a terapêutica antiblástica com DDP, podem causar alterações da uréia

e/ou creatinina séricas, como o estado nutricional, anemia, massa muscular etc. O **clearance** da creatinina é o método mais fiel para avaliação da função renal²², porém apresenta vários inconvenientes (rigorosa técnica de coleta de 24 horas do volume urinário, custo do exame etc.) que restringem a sua utilização de rotina. A maioria dos estudos sobre a nefrotoxicidade do DDP utiliza apenas as determinações de uréia e/ou creatinina séricas como avaliação do grau de toxicidade. A graduação da severidade da toxicidade renal em leve, moderada e severa é utilizada por vários autores e com parâmetros semelhantes ao deste estudo^{9, 10}. Em nossa instituição, o limite normal superior da creatinina sérica é de 1,5mg/100ml, e este valor já é considerado como nefrotoxicidade leve em nosso estudo. Desta forma, procuramos não subestimar a toxicidade renal pelo DPP e, portanto, provavelmente os episódios de toxicidade leve registrados são superiores aos realmente ocorridos.

No esquema de administração do DDP utilizado neste estudo, a furosemida não é usada como diurético, pois vários trabalhos demonstraram que não dá diferenças entre ela e o manitol na capacidade de proteger o rim da nefrotoxicidade¹¹.

A possibilidade de serem administradas grandes doses com tolerável toxicidade e associada à sua ampla atividade antitumoral tornou o uso do DDP muito freqüente na Oncologia Clínica. O esquema de hidratação prévia e infusão por várias horas obriga a internação com conseqüente elevação dos custos, efeitos psicológicos negativos, risco de adquirir infecção hospitalar e dificuldade de manter os esquemas programados por falta de leitos. Tornou-se óbvia a necessidade de buscar esquemas que possibilitassem a utilização ambulatorial com a mesma segurança clínica. Vários esquemas foram desenvolvidos e demonstraram baixos índices de toxicidade renal, permitindo o tratamento em consultórios ou setores ambulatoriais de hospitais⁸⁻¹⁰.

A incidência de 9,7% de nefrotoxicidade nos 1.106 cursos com DDP, sendo apenas 1,8% moderada e grave, está dentro dos limites aceitáveis. Não foram demonstradas diferenças na toxicidade renal entre os grupos que receberam diferentes métodos de administração do DDP, indicando que o método de administração ambulatorial sem hidratação prévia é aceitável para o uso clínico (1,6 de toxicidade moderada e grave). Em nenhum paciente ocorreu toxicidade renal irreversível ou morte pelo uso do DDP. A maioria da toxicidade encontrada foi de grau leve. O fator determinante da incidência de maior nefro-

toxicidade pelo DDP, independente do método de administração da droga, foi a presença de alterações renais prévias no início do tratamento.

O local da doença primária não tem relação com a incidência de nefrotoxicidade pelo DDP. Nos grupos de patologias, a presença de alterações renais prévias é o fator determinante de maior toxicidade. Os pacientes do grupo C & P apresentam alterações renais prévias de origem nutricional secundárias à dificuldade de ingestão pela dor e/ou trânsito. As alterações renais prévias do grupo GEN são em consequência da ação direta do tumor e/ou metástases sobre o aparelho urinário associada a alterações nutricionais pelo efeito sistêmico da neoplasia. No grupo GEN sem alterações renais prévias, a toxicidade renal observada é menor que nos outros grupos e estatisticamente significativa. Este achado pode decorrer das doses relativamente baixas de DDP ($50\text{mg}/\text{m}^2$) utilizadas nos esquemas para tratamento das neoplasias de cérvix uterina e ovário, enquanto os esquemas de C & P utilizam doses de 100 a $120\text{mg}/\text{m}^2$ por curso.

Os primeiros estudos clínicos com DDP mostraram que a toxicidade era proporcional à dose administrada e que o seu fracionamento trazia uma melhora. Com uso de hidratação e diurese forçada foi possível a administração de altas doses sem aumento da toxicidade^{1-4,9,10}. Não foi observada influência das doses de DDP administradas por cursos, da aplicação única ou fracionada na toxicidade renal quando comparados os resultados. O fator predisponente de maior nefrotoxicidade é a presença de alterações renais prévias. Os pacientes sem alterações renais prévias que receberam doses iguais ou superiores a $100\text{mg}/\text{m}^2$ apresentaram maior toxicidade renal quando comparados com os outros pacientes, também sem alterações renais prévias, que receberam doses menores.

Avaliações histopatológicas mostraram que em alguns pacientes as lesões renais produzidas pelo DDP permaneciam por longos períodos ou eram irreversíveis. Portanto, o risco do aparecimento da toxicidade com o uso da droga aumentaria proporcionalmente à dose cumulativa^{12,15-19}. Em nosso estudo não se verificou associação entre as doses cumulativas e a toxicidade renal. A existência de alterações renais prévias não aumenta a toxicidade nas doses cumulativas até $200\text{mg}/\text{m}^2$, porém, com doses cumulativas de 201 a $400\text{mg}/\text{m}^2$, a maior toxicidade é significativa. Acima de $400\text{mg}/\text{m}^2$ existe uma tendência de maior toxicidade para os pacientes com alterações renais prévias, porém o número de pacientes é pequeno e estatisticamente não é signifi-

cativo. Parece que os pacientes com alterações renais prévias têm um risco definido de apresentarem maior toxicidade renal com doses cumulativas de DDP superiores a $200\text{mg}/\text{m}^2$.

Várias drogas, como a Gentamicina e Cefalotina, utilizadas em associações com DDP, podem causar aumento da nefrotoxicidade²³⁻²⁵. Alguns pacientes receberam antibióticos concomitantemente com o DDP para tratamento de sepsis, porém este aspecto não foi avaliado no presente estudo. É descrito aumento da toxicidade pulmonar causada pela Bleomicina com o uso concomitante do DDP^{26,27}; entretanto não foi observado nenhum episódio deste tipo entre os pacientes estudados. Em todos os pacientes o DDP foi usado em combinação com outras drogas antineoplásicas. As drogas utilizadas em associação com o DDP estão distribuídas de maneira equilibrada nos grupos de acordo com o método de administração (AMB, INT, A/I).

CONCLUSÕES

O método de administração do DDP, sem hidratação prévia, em regime ambulatorial é seguro e com toxicidade clinicamente aceitável.

Método de administração, localização do tumor primário, dose por curso, aplicação única ou fracionada e doses cumulativas não têm influência no aparecimento de maior toxicidade renal. O estudo sugere que doses de DDP iguais ou superiores a $100\text{mg}/\text{m}^2$ em pacientes sem alterações renais prévias podem causar uma toxicidade renal superior à observada em doses menores. Nos pacientes com alteração prévia existe risco de desenvolver maior toxicidade renal com doses cumulativas superiores a $200\text{mg}/\text{m}^2$.

O mais importante fator predisponente no aparecimento de maior toxicidade renal é a presença de alterações renais prévias ao tratamento. Nestes pacientes está indicado melhorar as condições renais antes de iniciar a terapêutica com DDP, sendo uma exceção os pacientes com alterações renais resultantes de obstrução do trato urinário por um tumor sensível ao DDP.

SUMMARY

Two hundred and ninety two patients were treated with 1,106 courses of Cisplatinum (DDP) with nephrotoxicity of 9.7% (7.9% mild, 1.6% moderate and 0.2% severe). Two hundred and three patients (757 courses) were treated in an outpatient regimen and the DDP was

given without previous hydration and in a three-hour infusion schedule. The renal toxicity observed in this group was 10.1% (8.4% mild, 1.4% moderate and 0.2% severe). All patients were studied according to the presence of previous renal function abnormalities, methods of drug administration, primary tumor sites, dosage per course, schedule of DDP administration and cumulative doses. The presence of previous renal function abnormalities was found to be the most important factor in developing nephrotoxicity with the use of DDP ($P < 0.0001$). No relationship was found between nephrotoxicity and the method of DDP administration, primary tumor sites, dosis given per courses, schedule of administration and cumulative doses. The administration of DDP on an outpatient regimen with no previous hydration is safe and with acceptable renal toxicity.

UNITERMS: cisplatinum, nephrotoxicity, chemotherapy, antineoplastic therapy

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosenberg B: Fundamental studies with cisplatin. *Cancer* 1985, 55: 2303-2316.
- Rosenberg B: Cisplatin: Its history and possible mechanisms of action, in Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK (eds) — Cisplatin: current and new developments. New York, Academic Press, 1980, 9-20.
- Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Withmore WF. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NCS 119875): Therapeutic index in an animal model. *Cancer* 1977, 39: 1357-1361.
- Hayes DM, Cvitkovic E, Golbery RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff I: High dose cis-platinum diammine dichloride. *Cancer* 1977 39: 1372-1381.
- Fleiss JL: Statistical methods for rates and proportions. New York, Wiley 1974.
- Maxwell AE: Analisis estadístico de dados qualitativos. Mexico, Uthea, 1966.
- Kimball AW: Short cut formulas for the exact partition of chi-square in contingency tables. *Biometrics* 1954, 10: 452-458.
- Vogl SE, Zaravinos T, Kaplan BH: Toxicity of cis-diamminedichloroplatinum II given in a two-hour outpatient regimen of diureses and hydration. *Cancer* 1980, 45: 11-15.
- Prestayko AW, D'Aust JC, Issel BF, Crooke ST: Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II). *Cancer Treat Rev* 1979, 6: 17-39.
- Comis RL: Cisplatin nephrotoxicity: the effect of dose, schedule and hydration scheme, in Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK (eds): Cisplatin: current status and new developments. New York, Academic Press, 1980, 485-493.
- Weiner MN, Jacobs C: Mechanism of cisplatin nephrotoxicity. *Federation Proc*, 1983, 42: 2974-2978.
- Doboyan DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J, Weiner MN: Mechanism of cisplatin nephrotoxicity: II. Morphologic observation. *J. Pharmacol Exp Ther* 1980, 213: 551-556.
- Hardaker Jr. WT, Stone RA, McCok R: Platinum nephrotoxicity. *Cancer* 1974, 34: 1030-1032.
- Ward JM, Grabin ME, Leroy AF, Youg DM: Modification of the renal toxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) with furosemide in male F 344 rats. *Cancer treat Rep* 1977, 6: 375-379.
- Stark JJ, Howell SB: Nephrotoxicity of cis-platinum (II) dichlorodiammine. *Clin Pharmacol Ther* 1978, 23: 461-466.
- Madias NE, Harrington JT: Platinum nephrotoxicity. *Am. J. Med* 1978, 65: 307-314.
- Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rosencweig M, Youg RC et al: Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep* 1979, 63: 1527-1531.
- Krakoff IH: Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) *Cancer Treat Rep* 1979, 63: 1523-1525.
- Dentino M, Luft FC, Moo MY, Williams SD, Einhorn LH: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) renal function and structure in man. *Cancer*, 1978, 41: 1274:1281.
- Blachley JD, Hill JB: Renal and electrolyte disturbance associated with cisplatin. *Ann Inter Med* 1981, 95: 628-632.
- Frick GA, Ballentine R, Driever CW, Kramer G: Renal excretion kinetics of high — dose cis-dichlorodiammineplatinum (II) administered with hydration and mannitol diuresis. *Cancer Treat Rep* 1979, 63: 13-16.
- Jones BR, Bhalla RB, Mladek J, Kaley RN, Gralla RJ, Alcock NW, et al: Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum. *Clin Pharmacol Ther* 1980, 27: 557-562.
- Salem PA, Jabboury KW, Khalil MF: Severe nephrotoxicity: a probable complication of cis-dichlorodiammineplatinum (II) and cephalothin-gentamicin therapy *Oncology* 1982, 39: 31-32.
- Gonzales-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E, Sternberg SS: Acute renal failure after cis-dichlorodiammineplatinum (II) and gentamicin-cephalothin therapies. *Cancer Treat Rep* 1978, 62: 693-698.
- Porter GA, Bennet WM. Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs. *Am. J. Physiol* 1981, 241: 1-8.
- Van Barneveld PWV, Sleifer DT, Van Der Mark TW, Mulder NH, Donker AJM, Meijer S, et al: Influence of platinum-induced renal toxicity on Bleomycin induced pulmonary toxicity in patients with disseminated testicular carcinoma *Oncology* 1984, 41: 4-7.
- Bennet WN, Pastore L, Houghton DC. Fatal pulmonary Bleomycin toxicity in cisplatin-induced acute renal failure. *Cancer Treat Rep* 1980, 64: 921-924.

TRATAMENTO COMBINADO NOS TUMORES AVANÇADOS DO RINOFARINGE

LUIS SOUHAMI^{1,3}, MILTON RABINOWITS², ANTONIO TADEU RODRIGUES¹

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

No período entre outubro de 1982 e agosto de 1984, 30 pacientes com carcinoma epidermóide do rinofaringe, estádios III (26,5%) e IV (73,5%), receberam uma combinação de radioterapia (6.500 a 7.000cGy/7 a 7,5 semanas)¹ e quimioterapia com 5-Fluorouracil (750mg/m², por infusão contínua, dias 2 a 4), Mitomicina-C (10mg/m², endovenoso, dia 1) e Methotrexate (30mg/m², endovenoso, dia 1). A idade mediana foi de 40 anos e 20 pacientes eram do sexo masculino. Linfopitelioma foi diagnosticado em 66,5% dos casos. O seguimento mínimo foi de 24 meses. As sobrevivências global e livre de doença em 48 meses foram de 49% e 35%, respectivamente. Dos 28 pacientes avaliáveis, 75% obtiveram resposta local completa. O índice de recidiva local foi de 9,5%. Falha à distância foi observada em 31% dos casos. O número de complicações foi alta e incluiu mucosite (grave em 52%), xerostomia, infecção (dois casos fatais de septicemia). Apesar da alta taxa de respostas completas obtidas, a pouca influência que isso exerceu na curva de sobrevivência e o número elevado de complicações nos levam a contra-indicar a terapia combinada como tratamento de rotina nesses tumores. Um estudo randomizado é necessário para estabelecer essa questão.

UNITERMOS: carcinoma do rinofaringe, radioterapia, quimioterapia, complicações

INTRODUÇÃO

Apesar de ser um tumor pouco freqüente (menos de 0,5% dos tumores malignos no Brasil¹), o carcinoma do rinofaringe representa 18-25% das neoplasias malignas da região da cabeça e pescoço²⁻⁴, e em mais de 60% dos casos⁵⁻⁷ os pacientes já se apresentam com envolvimento metastático dos linfonodos cervicais. A radioterapia é o tratamento de escolha, a taxa de cura variando de 21 a 68%^{6, 8, 9} e com o prognóstico dependendo diretamente da extensão da doença no sítio primário e linfonodos cervicais. O controle local é excelente para tumores pequenos, mas inadequado nos casos mais avançados. Além disso, em mais de 40% dos pacientes que falham localmente pode-se detectar também falha à distância¹⁰.

Os resultados animadores publicados com o uso de 5-Fluorouracil e Mitomicina-C combinados à radioterapia no carcinoma epidermóide do canal anal¹¹ nos levaram a elaborar um estudo prospectivo utilizando essa combinação quimioterápica mais a adição de Methotrexate, a

droga isolada mais eficaz em tumores da região de cabeça e pescoço, concomitante à radioterapia, nos carcinomas epidermóides avançados (estádios III e IV) do rinofaringe.

Esse trabalho relata os resultados obtidos com essa combinação terapêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os pacientes com diagnósticos histopatológicos de carcinoma epidermóide do rinofaringe, estágio III ou IV, idade entre 16 e 70 anos, sem tratamento prévio, com boa reserva medular, funções renal e hepática normais no início do tratamento e sobrevivência esperada maior do que três meses foram incluídos no estudo. Os pacientes foram estadiados por exame físico completo, hemograma, bioquímica, telerradiografia do tórax, tomografia linear do rinofaringe e cintilografia óssea. O estadiamento utilizado foi o TNM, recomendado pela UICC¹².

Todos os pacientes foram tratados com radioterapia de megavoltagem.

O tumor primário recebeu uma dose de 6500-

¹ Serviço de Radioterapia. ² Serviço de Oncologia Clínica. Os autores agradecem à Srta. Tereza Cristina Cruz Gonçalves pela preparação do manuscrito. Endereço para correspondência: ³ Praça Cruz Vermelha, 23 - 20230 - Rio de Janeiro - RJ.

7.000cGy e as cadeias linfáticas receberam 5.000 cGy quando o pescoço era clinicamente negativo, 6.000cGy quando apresentavam linfonodos cervicais até 3cm de diâmetro e 7.000cGy quando os linfonodos eram maiores do que 3cm. A dose tumor/dia foi de 180cGy. O tratamento ionizante foi dividido em duas fases: na primeira, os pacientes foram tratados com um campo cujo limite superior estendia-se e englobava a base do crânio (pelo menos 1cm acima da base do crânio nos casos de tumores T4) e o limite inferior era a nível da cartilagem tireóide. O limite do campo posterior ultrapassava pelo menos de 1cm a borda do músculo esternocleidomastóideo. Um campo anterior foi utilizado para tratar os linfonodos da região cervical inferior. A laringe era bloqueada durante os tratamentos. Nessa 1ª fase, o paciente recebia uma dose/tumor de 4.400cGy (5.000cGy se o pescoço fosse clinicamente negativo), usando-se campos paralelos e opostos para tratar a região do tumor primário e região cervical superior. Telecobaltoterapia foi utilizada nessa fase.

Na 2ª fase, a região do tumor primário recebia 2.600cGy em campos reduzidos, dirigidos somente ao rinofaringe. Os pacientes eram tratados no acelerador linear com fótons de 18MeV, empregando-se campos paralelos e opostos. A dose na região cervical era completada utilizando-se campos diretos com elétrons de 9MeV.

No caso de pacientes que apresentavam extensão anterior do tumor, a técnica dos três campos foi utilizada (um anterior e dois laterais com filtro em cunha).

Os campos foram verificados radiologicamente no simulador e filmes de localização eram obtidos semanalmente nos aparelhos.

A quimioterapia consistiu de 5-Fluorouracil 750mg/m² nos dias 2 a 4 em infusão contínua, Mitomicina C 10mg/m², endovenosa, no dia 1 e Methotrexate 30mg/m², endovenoso, no dia 1.

As respostas ao tratamento foram consideradas completas, quando houve desaparecimento total da lesão primária e linfonodos comprometidos por um período mínimo de três meses, e parciais quando houve regressão de, pelo menos, mais de 50% da doença inicial. Os casos que não se enquadraram nesses critérios foram considerados falha ao tratamento.

As sobrevidas global e livre de doença foram calculadas atuarialmente pelo método de Kaplan-Meier¹³. A duração da sobrevida foi calculada a partir da data do início do tratamento. Um paciente foi perdido do seguimento aos 15 meses e a sua sobrevida foi calculada até a data da sua última avaliação.

RESULTADOS

No período de outubro de 1982 a agosto de 1984 (análise realizada em julho de 1986), 31 pacientes foram matriculados no estudo. Desses, um paciente foi excluído, pois faleceu de infarto agudo do miocárdio na 3ª semana de tratamento; um paciente recebeu quimioterapia após o término da radioterapia (violação do protocolo) e foi excluído da análise da sobrevida, mas foi incluído na análise da resposta local; dois pacientes faleceram por septicemia na 2ª semana de tratamento e foram excluídos da análise de resposta local, mas foram incluídos na análise da sobrevida global.

A idade mediana foi de 40 anos (variação 16 a 65), com 20 pacientes do sexo masculino e 10 do feminino.

O seguimento mediano dos pacientes foi de 19 meses. O seguimento mínimo dos sobreviventes foi de 24 meses, com um seguimento mediano dos pacientes em risco de 28 meses.

Vinte e dois pacientes (73,5%) eram estágio IV e oito pacientes (26,5%) eram estágio III. A distribuição dos pacientes pelo estadiamento TNM está delineada na Tabela 1.

Todos os pacientes tiveram a histopatologia revista no INCa e 10 pacientes (33,5%) foram classificados como carcinoma epidermóide e 20 (66,5%) como carcinoma indiferenciado ou linfoepitelioma.

A sobrevida atuarial global em 48 meses foi de 49% e a sobrevida atuarial livre de doença no mesmo período foi de 35% (Figura 1). Todas as falhas terapêuticas ocorreram nos primeiros 24 meses.

Dos 28 pacientes avaliáveis para resposta local, 75% (21/28) obtiveram resposta completa ao término do tratamento. O índice de recidiva local foi de 9,5% (2/21).

A grande maioria dos pacientes que permaneceu com doença ao término do tratamento apresentava tumores primários bastante avançados

TABELA 1 – Distribuição dos pacientes pelo estadiamento TNM

	T1	T2	T3	T4	TOTAL
N0	—	—	1	5	6
N1	3	3	1	2	9
N2	—	—	3	1	4
N3	4	3	3	1	11
Total	7	6	8	9	30

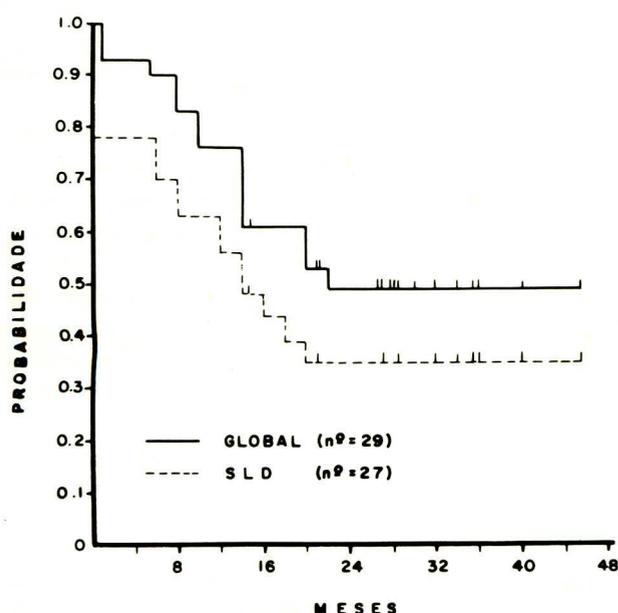


TABELA 2 — Estadiamento (TNM) dos pacientes que permaneceram com persistência de doença após término do tratamento ou que falharam localmente após resposta local completa

Persistência	Recidiva
T1 N3	T2 N3
T3 N0	T3 N2
T3 N3	
T4 N0*	
T4 N2	

*Um total de três pacientes permaneceu com doença após tratamento

(Tabela 2). Dos casos que recidivaram após uma resposta completa, um falhou na área do tumor primário, apenas (estádio inicial — T3 N2), e o outro falhou isoladamente no linfonodo cervical (estádio inicial — T2 N3).

Um total de nove pacientes (31%) falhou à distância. Os locais mais comuns de falha estão delineados na Tabela 3. Alguns pacientes vieram a falhar em mais de um sítio.

As complicações mais freqüentemente observadas estão sumarizadas na Tabela 4.

Um total de 45% dos pacientes veio a apresentar leucopenia e em quatro pacientes a contagem leucocitária foi menor do que 1.000 células por mm^3 . Dois casos fatais de septicemia ocorreram, demonstrando a gravidade da complicação. Esses dois pacientes não foram excluídos da análise da sobrevida, pois acreditamos que óbitos

TABELA 3 — Local de falha à distância

Sítio	Nº	(%)
Osso	7/9	78
Pulmão	4/9	44,5
Fígado	2/9	22
Retroperitônio	1/9	11
Mediastino	1/9	11

TABELA 4 — Freqüência das complicações do tratamento

Mucosite	Grave	52%
	Moderada	32%
Xerostomia		64,5%
Náusea/Vômitos		22,5%
Leucopenia (4pts c/ $< 100/\text{mm}^3$)		44%
Infecção (2 septicemia fatais)		13%
Trismo		13%

ocasionados por complicações terapêuticas muitas vezes representam uma diminuição real da expectativa de sobrevivência de alguns pacientes, conforme foi observado nessas duas situações relatadas. A mucosite foi a complicação aguda mais freqüentemente observada; ocorreu em 84% dos casos, sendo de intensidade importante na maioria dos pacientes (52%). Isso proporcionou a interrupção do tratamento em oito oportunidades e foi fator de desconforto importante na quase totalidade dos indivíduos tratados, levando a alterações do ritmo alimentar, perda ponderal e queda do estado geral.

DISCUSSÃO

Enquanto o controle local para tumores T1 e T2 permanece elevado⁶, os índices para os tumores mais avançados do rinofaringe não são tão satisfatórios^{5,7}. Isso, certamente, também é refletido nas curvas de sobrevida para os diferentes estágios. Bedwinek *et al*¹⁴ demonstraram que a sobrevida livre de doença em cinco anos para os tumores T₁₋₂ N₀₋₁ era de 69%, mas somente de 20% para as outras três categorias T e N. Essa reduzida sobrevida foi devida principalmente ao aparecimento de doença metastática. Esses achados foram confirmados por outros autores^{5, 10, 14}. Portanto, aumentar simplesmente a dose de radioterapia para se tentar obter um melhor controle local só beneficiaria aqueles tumores sem doença metastática em linfonodo cervical, visto

que a incidência de doença metastática não parece ter correlação com o estágio T da doença, mas sim com o estágio N^{5, 6, 8, 14}.

No presente estudo, todos os pacientes receberam tratamento combinado (radioquimioterapia) com o objetivo de avaliar o efeito dessa terapia sobre o controle local da doença e sua possível influência no índice de doença metastática.

A taxa de 75% de controle local pode ser considerada extremamente satisfatória, visto que a grande maioria dos pacientes apresentava doença nos seus estádios mais avançados. O índice de recidiva local também pode ser considerado baixo (9,5%). Esses dados devem ser analisados com cuidado, pois o estudo não foi randomizado e os resultados só podem ser comparados a controles históricos ou a outras séries da literatura. O percentual de falha à distância (31%), apesar de estar abaixo do normalmente relatado, também não nos permite chegar a nenhuma conclusão definitiva, pelo mesmo motivo exposto acima.

É importante ressaltar também que não observamos correlação entre o estágio T e N. Isso faz com que uma análise da sobrevida somente pelo estágio T, ou somente pelo estágio N, não tenha maior validade. É importante levar esse fato em consideração quando da interpretação de resultados terapêuticos ou quando da elaboração de ensaios clínicos. Numa análise de todos os pacientes T_{1,2}, esse bom efeito prognóstico do estágio inicial do tumor primário pode ser mascarado pela presença de doença avançada em região cervical (N_{2,3}). Portanto, uma análise integrada entre as categorias T e N seria o método mais correto de avaliar e relatar resultados.

A morbidade do tratamento pelas irradiações é normalmente aceitável, com cáries dentárias e xerostomia, sendo os principais problemas locais encontrados. Nessa série, as complicações foram importantes. Dois pacientes faleceram por sepsis, durante quadro leucopênico, e a incidência de mucosite foi quase universal. Em mais da metade dos pacientes ela foi grave, obrigando a suspensão temporária do tratamento em 27,5% dos casos.

A sobrevida global em 48 meses, nesse estudo, foi de 49%, e a sobrevida livre de doença, no mesmo período, foi de 35%. Hoppe *et al.*¹⁰ relataram uma sobrevida em cinco anos de 43% para os pacientes com estágio III e 0% para os estádios IV. Petrovich *et al.*¹⁵ tiveram uma sobrevida de 22% e 9% para os estádios III e IV, respectivamente. Essa diferença em sobrevida pode ser atribuída a um processo de seleção de pacientes. No entanto, os efeitos citotóxicos e sinérgicos da quimioterapia não podem ser relegados a um

2º plano. Uma ação efetiva do tratamento combinado talvez tenha contribuído para essa melhoria. O excelente controle local obtido vem corroborar essa possibilidade.

Os resultados obtidos com esse estudo não nos permitem indicar o tratamento combinado como a terapia ideal para os carcinomas do rinofaringe. A alta taxa de mortalidade e morbidade observadas e a falta de evidência concreta de que controle local e a sobrevida foram melhorados com a combinação terapêutica empregada nos fazem recomendar um estudo prospectivo e randomizado para que uma conclusão definitiva possa ser alcançada.

Como a presença de linfonodos cervicais volumosos parece prever o aparecimento tardio de doença metastática e como uma grande proporção de pacientes já se apresenta com a doença em estágio bastante avançado, torna-se imperiosa a elaboração de ensaios terapêuticos que venham responder a essa questão.

SUMMARY

From October 1982 to August 1984, 30 patients with squamous cell carcinoma of nasopharynx, stages III (26.5%) and IV (73.5%), received combined radiotherapy (6500-7000cGy/7-7.5 weeks) and chemotherapy with 5-Fluorouracil (750mg/m², continuous infusion, days 2-4), Mitomycin-C (10mg/m², E.V., day 1) and Methotrexate (30mg/m², E. V. day 1). The median age was 40 years with 20 male patients. Lymphoepithelioma was diagnosed in 66.5% of the cases. Minimal follow up was 24 months. Actuarial overall and disease free survivals at 48 months were 49% and 35%, respectively. Of 28 eligible patients, 75% achieved complete local response. Metastatic disease occurred in 31% of the cases. The number of complications was high and included mucositis (severe in 52%), xerostomia, infection (two fatal cases of septicemia). Despite the high local control rates, the little influence this played in the survival rates and the elevated number of complications lead us to not indicate the combined treatment as a routine treatment for these tumors. A randomized study to establish whether or not combined treatment is of value is urgently needed.

UNITERMS: *nasopharynx carcinoma, radiotherapy, chemotherapy, complications*

Referências bibliográficas

1. Brumini R: Câncer no Brasil. Dados histológicos 1976-1980 Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde, 1982.
2. Batsakis J D: Tumors of the head and neck: Clinical and pathological considerations. 2 nd Edition. Baltimore, Williams & Williams, 1979.

3. Cutler S J, Young J L: Third National Cancer Survey: Incidence data. Natl Cancer Inst Monog 1975; 41: 1-454.
4. Scanlon P, Rhodes R, Woolner L, Devine K, Mebean J: Cancer of the nasopharynx. Am J Roentgenol 1967; 99: 313-325.
5. Frezza G, Barbieri E, Emiliani E, Silvano M, Babini L: Patterns of failure in nasopharyngeal cancer treated with megavoltage irradiation. Radioth Oncol 1986; 5: 287-294.
6. Mesic J B, Fletcher G H, Goepfert H: Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 447-453.
7. Schabinger PR, Reddy S, Hendrickson F R, Phillips R L, Saxena V: Carcinoma of the nasopharynx: Survival and patterns of recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 2081-2084.
8. Fletcher G H, Million R R: Malignant tumors of the nasopharynx. Am J Roentgenol 1965; 93: 44-55.
9. Meyer J E, Wang CC: Carcinoma of the nasopharynx: factors influencing results of therapy. Radiology 1971; 100: 385-388.
10. Hoppe R T, Goffinet D R, Bagshaw M A: Carcinoma of the nasopharynx 18 years experience with megavoltage radiation.
11. Nigro N D, Vaitkevicius VK, Considine B: Combined therapy for cancer of the anal canal. A preliminary report. Dis Col Rec 1974; 17: 354-356.
12. TNM Classification of Malignant Tumors. U I C C. Geneva, 1974.
13. Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation for incomplete observations, J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-481.
14. Bedwinek J M, Perez C A, Keys D J: Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. Cancer 1980; 45: 2725-2729.
15. Petrovich Z, Cox J, Mackintosh R, et al: Radiotherapy in the management of advanced carcinoma of the nasopharynx. Abstract RSNA. Dallas, Texas, Nov. 1980.

Garamicina

Líder na preferência da classe médica no combate as infecções por gram-negativos

"Não ocorreu ototoxicidade em nenhum dos pacientes e nefrotoxicidade relacionada à droga foi relatada em 2% dos pacientes geriátricos."

Zaske D. et all
JAMA, Dec. 17, 1982 - Vol. 248, n° 23

"Todos os pacientes foram tratados com Gentamicina (Garamicina) de 10 a 26 dias (19,5 dias em média) e todos foram curados."

Itzhak Brook, M.D.
Chest, 79: 1981

"Uma única dose de Gentamicina (Garamicina) e Clindamicina administrada em pré-cirurgia, mostrou reduzir a incidência da infecção na ferida pós-operatória na cirurgia abdominal de emergência de 32,3% para 10,4%."

Richards, D.G. et all
J. R. Coll Surg Edinb 26:232-37, 1981

"Cura completa foi conseguida em 25 (64%)"

Eeckels, R. et all
Acta Paediatr Belg 33: 243-251, 1980

"Gentamicina mostrou ser ligeiramente superior a Tobramicina."

Melby K. et all
Chemotherapy, 25: 286-295, 1979

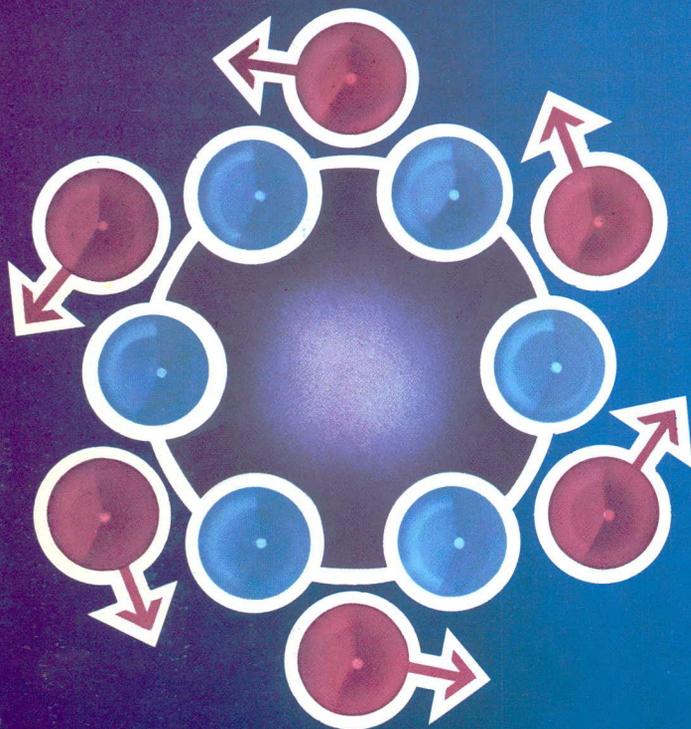
"Cerca de 66 pacientes queimados com função renal normal."

"Não foi observada ototoxicidade. Em 2 pacientes foi observada nefrotoxicidade provavelmente relacionada com gentamicina."

Zaske D. et all
JAMA 248: 2315-2318, 1982

"Uma única dose de 5 mg/kg de Gentamicina (Garamicina) é tóxica como adequada para pacientes com função renal normal, mas não é adequada para pacientes com insuficiência renal, mas é adequada para pacientes com insuficiência renal moderada com a dose de 3 mg/kg."

NOVO



Eulexin

(Flutamida)

Para o Tratamento
Paliativo do Câncer
de Próstata

O PRIMEIRO COMPOSTO NÃO ESTERÓIDE COM ATIVIDADE DE BLOQUEIO ANDROGÊNICO COMPLETO.

'EULEXIN' neutraliza a atividade dos androgênios supra-renais, os quais colaboram com 40-50% do total da atividade androgênica no tecido neoplásico e que continuam a estimular o câncer após a castração Medicamentosa ou Cirúrgica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

- Não tem Ação Androgênica
- Não tem Ação Estrogênica
- Não tem Ação sobre a Glândula Supra-renal
- Não tem Ação Progestínica
- Não interfere na Libido nem na Fertilidade
- Não provoca Inibição Gonadotrófica



APRESENTAÇÃO: Caixa contendo 20 comprimidos de 250mg.

POSOLOGIA: Um comprimido 3 vezes ao dia.

Para maiores informações consulte a
Diretoria Médica da Schering
pelo Telefone: (021) 342-7000.

Schering

NOVO

Eulexin

(Flutamide)



Locais onde EULEXIN pode ser encontrado:

RIO GRANDE DO SUL

Drobel
Av. Assis Brasil, 1930 — Porto Alegre
Av. Independência, 1200 — Porto Alegre

Droga Centro
Av. Rio Branco, 935 — Sta. Maria

Farmácia Petrópolis
Av. Brasil Leste, 890 — Petrópolis — Passo Fundo

Farmácia CEM
Rua Torres Gonçalves, 141 — Erechim

Farmácia Turis
Rua Uruguai, 1544 — Centro — Passo Fundo
Rua Teixeira Soares, 940 — Centro — Passo Fundo

PARANÁ

Farmácia Zacarias
Rua Mal. Deodoro, 4 — Curitiba

Farmácia Senador
Rua Senador Souza Naves, 464 — Londrina

Farmácia Colombo
Rua XV de Novembro, 123 — Centro — Curitiba

Drogaria e Farmácia Santa Cruz
Av. Brasil, 2717 — Centro — Cascavel

SANTA CATARINA

Drogaria e Farmácia Catarinense — Farmácia Sanitas
Rua XV de Novembro, 591 — Blumenau

Drogaria e Farmácia Catarinense — Farmácia Vitória
Pça. XV de Novembro, 27 — Florianópolis

Drogaria e Farmácia Catarinense — Farmácia Quinze
Pça. XV de Novembro, 503 — Joinville

MATO GROSSO

Drogaria Pax
Av. Generoso Ponce, 127 — Cuiabá

MATO GROSSO DO SUL

Drogaria Rui Barbosa
Rua Barão do Rio Branco, 1493 — Campo Grande

Drogaria do Povo
Rua 14 de Julho, 2604 — Campo Grande

SÃO PAULO — INTERIOR

Farmácia Campineira
Av. Campos Sales, 778 — Campinas

Drogaria Nove de Julho
Av. Nove de Julho, 553 — S. José dos Campos

Farmácia Central I
Rua Bernardino de Campos, 3568 — S. José do Rio Preto

Farmácia Central II
Rua Bernardino de Campos, 3872 — S. José do Rio Preto

Farmácia São José
Rua General Osório, 702 — Ribeirão Preto

Farmácia Ildrogas
Rua Dr. Gurgel, 162 — Presidente Prudente

Droganova Bauru
Av. Rodrigues Alves, 8 — Loja 84 — Bauru

Farmácia Noturna
Rua Nove de Julho, 1033 — Marília

Farmácia do Hosp. Amaral Carvalho
Rua Dona Silveria, 150 — Jau

Farmácia Princesa de Araçatuba
Rua General Osório, 11 — Araçatuba

Drogaria Oeste
Rua Amazonas, 928 — Votuporanga

Medisan
Rua Sete de Setembro, 54 — Santos

Farmácia Rosário
Av. Ana Costa, 197 — Santos

Farmácia Soares
Rua Domingos de Moraes, 2182 — J. Clementino

Drogaria Raul Soares
Av. Ibirapuera, 1898 — Moema

S.A.R. (Serv. Atendimento Rápido)
(011) 578-6379 — Sr. Orlando
Entregas a domicílio em todo o país

Drogaria Onofre
Praça da Sé, 170/174 — Centro

Drogasil/Farmasil
Rua Barão Itapetininga, 40 — Centro
Av. Brig. Luiz Antonio, 2064 — Bela Vista
Av. Ana Costa, 552 — Gonzaga Santos
Demais filiais — (Sob encomenda)

Drogão Campinas
Av. Francisco Glicério, 1116 — Centro — Campinas
Av. Iguatemi, 777 — Shopping Center Iguatemi — QD. 6 — Loja 7 — Campinas

SÃO PAULO — CAPITAL

Drogão Panamericana
Praça Panamericana, 28 — Pinheiros

Drogão Ibirapuera
Av. Ibirapuera, 3103 — Shopping Center
Ibirapuera — Piso Jurupis — Loja 14 — Ibirapuera

Drogão Morumbi
Av. Roque Petrone Jr., 1089 — Shopping Center
Morumbi — Nível Inferior — Loja 96 — Morumbi

Drogão Center Norte
Travessa Casabueno, 120 — Shopping Center
Norte — Loja 61/65 — Santana

Drogaria da Sé
Praça da Sé, 58 — Centro

Drogaria Nebrasca
Rua Martin Francisco, 604 — Santa Cecília

Drogaria São Paulo
Rua Teodoro Sampaio, 2399 — Pinheiros
Rua Augusta, 2699 — Cerqueira César
Rua Joaquim Floriano, 682 — Itaim
Av. Paulista, 2103 — Cerqueira César
Av. Morumbi, 8800 — Brooklin
Rua João Pessoa, 24 — Santos
Demais filiais — (Sob encomenda)

Farmácia Drogan
Rua Marechal Deodoro, 1120 — S. Bernardo do Campo
Rua Manoel Coelho, 335 — São Caetano do Sul
Rua Coronel Oliveira Lima, 236 — Santo André

Drogão Barão
Rua Barão de Itapetininga, 254 — Centro

Drogão Sete de Abril
Rua Sete de Abril, 268 — Centro

Drogão São Bento
Largo São Bento, 10 — Centro

Drogão Pompéia
Rua Turiassú, 2100 — Shopping Center Matarazzo — Lojas 12/13 — Água Branca

Drogão Lapa
Rua Cincinato Pomponet, 132 — Lapa

Drogão Saúde
Rua Domingos de Moraes, 2842/2846 — Vila Mariana

Drogão São Bernardo
Praça Samuel Sabatini, 200 — Center Shop São Bernardo — Loja 80 — São Bernardo do Campo

Farmácia da Benef. Portuguesa de Santos
Av. Dr. Bernardino de Campos, 47 — Santos

BRASÍLIA

Drogaria Santa Marta
CLS 302 — Bloco B — Loja 17 — Asa Sul
QC8 — Lote 6 — Loja 1 — Taguatinga

Rede de Drogarias Santa Monica
Rede de Drogarias São Sebastião

GOIÁS

Drogaria Santa Marta
Av. Anhangüera, 3290 — Goiânia

Drogaria Goiás
Rua Três, esquina com Rua Oito — Centro — Goiânia

Drogaria Nacional
Av. Anhangüera, 3511 — Centro — Goiânia

Rede de Drogarias Santa Monica — Anápolis
Rede de Drogarias São Sebastião — Anápolis

MINAS GERAIS

Drogaria Silva
Rua Rio de Janeiro, 842 — Belo Horizonte

Drogaria Araujo
Rua Curitiba, 327 — Belo Horizonte

Drogaria Santa Maria
Rua Henrique Kruger, 30 — Uberaba

Drogaria Líder
Av. Floriano Peixoto, 31 — Uberlândia

Drogaria Minas-Brasil
Rua Dr. Santos, 50 — Montes Claros

Drogaria São Lucas
Rua Ismael Pinheiro, 2767 — Governador Valadares

Drogaria São José
Av. Castelo Branco, 582 — Ipatinga

Farmácia Barbacense
Praça Pedro Teixeira, 86 — Centro — Barbacena

Drogaria Queiroz
Praça Senador José Bento, 148 — Pouso Alegre

RIO DE JANEIRO

Drogaria Manhães
Estrada dos Três Rios, 74 — Freguesia
Av. Suburbana, 5474 — Pílares
Estrada do Timbó, 2204-A — Taquara
Av. Amaral Peixoto, 103 — Nova Iguaçu
Av. Mirandela, 106/110 — Nilópolis

Farmácia Carlos Silva
Rua Voluntários da Pátria, 277 — Botafogo

Casa Granado
Rua 1º de Março, 14/16 — Centro
Rua Conde de Bonfim, 300 — Tijuca

Drogaria Romeiros
Rua dos Romeiros, 111 — Penha

Farmácia do Leme
Av. Prado Júnior, 257-A — Leme

Drogaria Cruzeiro
Av. N. Sra. Copacabana, 1212-B — Copacabana

Farmácia Piauí
Rua Ataulfo de Paiva, 1283 — Leblon
Rua Barata Ribeiro, 646 — Copacabana

Farmácia Vita
Rua do Matoso, 101-A — Pça. da Bandeira

NITERÓI
Drogaria Itaboraí
Rua Fróes da Cruz, 93 — Centro

Drogaria São José
Rua Cel. Gomes Machado, 35/39 — Centro

VOLTA REDONDA
Drogaria Volta Redonda
Rua 16, 290

Drogaria Isalvo Lima
Boulevard Francisco de Paula Machado, 10

ESPÍRITO SANTO
Rede Santa Lúcia de Farmácias
Rua Aleixo Neto, 417 — Vitória
Tel.: (027) 225-3111

BAHIA

Drogaria Santana
Filial Piedade — Salvador
Largo da Piedade — Salvador

Drogaria Santana
Filial Largo do Porto da Barra
Largo do Porto da Barra — Salvador
Obs.: Central de Informações das Drogarias
Santana: Tel.: (071) 231-5765 — Sr. Hélio

Farmácia Silva
Av. Senhor dos Passos, 1064 — Feira de Santana

SERGIPE

Drogaria Confiança
Rua João Pessoa, 149 — Aracaju

PERNAMBUCO

Farmácia dos Pobres
Praça do Carmo, 30 — Sto. Antonio — Recife

Farmácia Guararapes
Av. Guararapes, 86 — Loja 1 — Sto. Antonio — Recife

ALAGOAS

Drogaria Globo
Rua do Comércio, 338 — Centro — Maceió

PARAÍBA

Farmácia Dia e Noite
Rua Visconde de Pelotas, 289 — João Pessoa
Rua Maciel Pinheiro, 170 — Centro — Campina Grande

CEARÁ

Drogajafre
Rua Nogueira Acioly, 1385 — Fortaleza

Farmácia e Drogaria José de Alencar
Rua Liberato Barroso, 381 — Fortaleza

Farmácia Pague Menos
Rua Senador Pompeu, 1493 — Fortaleza

Droga Vera
Rua 24 de Maio, 410 — Fortaleza

Drogaria e Farmácia São Pedro
Rua São Pedro, 534 — Juazeiro

BELÉM

Farmácia Droganossa
Conselheiro João Alfredo, 273

Farmácia Moderna
Av. Nazareth, 1103

MARANHÃO

Drogaria São Pedro
Pça. João Lisboa, 53 — São Luís

AMAZONAS

Drogaria Povão
Av. Sete de Setembro, 851 — Centro — Manaus

Drogaria São Paulo Ltda.
Av. Sete de Setembro, 617 — Centro — Manaus

Drogaria Avenida
Boulevard Alvaro Maia, 774 — Centro — Manaus

Soger
Rua Silva Ramos, 420 — Centro — Manaus

RONDÔNIA

Drogamidas Dois
Av. Sete de Setembro, 582 — Porto Velho

Drogamidas Um
Av. Sete de Setembro, 935 — Porto Velho

Farmácia Mifarma
Av. Sete de Setembro, 893 — Porto Velho

Honda
Rua Surubim, 350 — Lagoa — Porto Velho

ACRE

Droga Amiga
Av. Ceará — Galeria do Estádio José de Mello — Centro — Rio Branco

Dimel
Av. Ceará, 1222 — Rio Branco

RIO GRANDE DO NORTE

Farmácia Guararapes
Rua Amaro Barreto, 1287 — Natal

Netromicina

Sulfato de netilmicina injetável

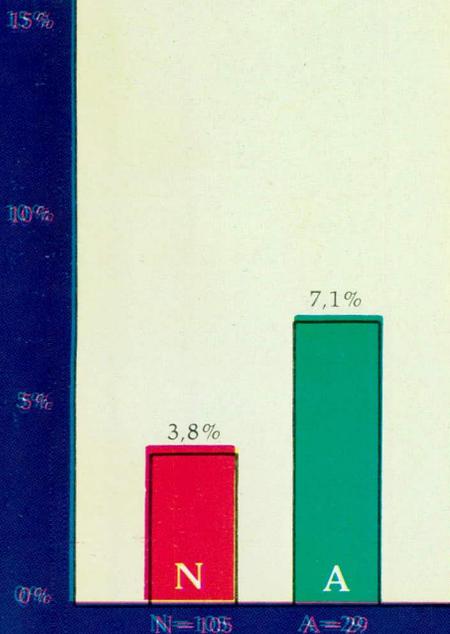
**Significativamente menos
nefro e ototóxico que
os demais aminoglicosídeos**

Estudo comparativo com Netromicina e amicacina

Infecção das Vias Urinárias

INCIDÊNCIA
DE NEFROTOXICIDADE
MEDICAMENTOSA

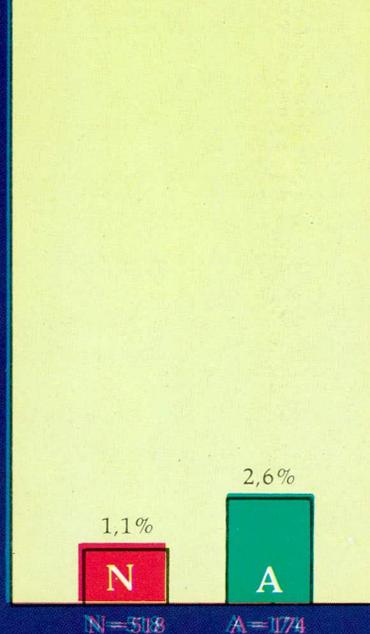
Reações Nefrotóxicas*



Infecção Sistêmica

INCIDÊNCIA DA DISFUNÇÃO
VESTIBULAR ALTERAÇÃO
AUDIOMÉTRICA

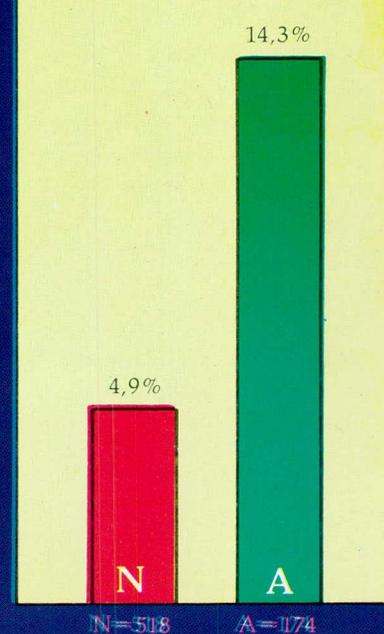
Reações Vestibulares**



Infecção Sistêmica

INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÃO
AUDIOMÉTRICA ASSOCIADA
A MEDICAMENTOS

Reações Audiométricas**



A nefrotoxicidade foi definida como um aumento de 0,5 mg/dl dos níveis de creatinina plasmática, a um valor \geq 1,3mg/dl.

** Audiograma revelando perda auditiva \geq 15 dB em 2 ou mais frequências.

* Inclui pacientes neutropênicos e não neutropênicos



Incidência de reações apresentadas.

TRATAMENTO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO COM QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA OU PRÉ-RADIOTERAPIA

MÔNICA E. STRAMARE PEREIRA¹, RAPHAEL SEMCHECHEN FILHO²,
MARILENE L. MADSEN CUNHA³

Hospital Evangélico e Centro de Oncologia – Curitiba, PR

RESUMO

Os autores analisam os 25 casos considerados avaliáveis, dos 51 incluídos no estudo, nos quais se utilizou quimioterapia com **cisplatino**, **mitomicina-C** e **bleomicina**, em esquema ambulatorial, em pacientes virgens de tratamento. Obteve-se 4% de resposta completa (RC), 64% de resposta parcial (RP), 20% de estabilização da doença (ED) e 12% de sem resposta (SR). A sobrevida média dos casos que obtiveram resposta objetiva (RC+RP) foi de 8,2 meses, que foi igual à encontrada no grupo que não respondeu satisfatoriamente (ED+SR). A sobrevida de um grupo-controle histórico submetido apenas à radioterapia e/ou cirurgia foi de 8,8 meses. A diferença não foi significativa.

UNITERMOS: *câncer de cabeça e pescoço, quimioterapia*

INTRODUÇÃO

Para os casos de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço localmente avançados, o tratamento com cirurgia e radioterapia não proporciona controle tumoral adequado, ocorrendo recidivas locais em mais de 60% dos casos, com metástases à distância em 20 a 30% dos casos e uma sobrevida não satisfatória (0 a 40%)¹⁻².

Até há pouco tempo, a quimioterapia estava reservada apenas para os casos avançados e recidivados. Respostas com drogas isoladas, como o **methotrexate**, a **bleomicina** e a **cisplatino**, têm sido obtidas em aproximadamente 40% dos casos³⁻⁵, porém são de pequena duração (dois a três meses)⁶⁻⁷.

Recentemente, tem sido bastante estudada a quimioterapia combinada prévia ao tratamento definitivo (cirurgia ou radioterapia) nos estádios III e IV da doença, devido aos seguintes fatores: a) as drogas chegam melhor ao tecido tumoral ainda não-tratado, com vascularização intacta, do que naqueles previamente operados e/ou irradiados, onde há fibrose abundante; b) há melhor tolerância ao tratamento quimioterápico, em pacientes sem tratamento prévio, com bom **perfor-**

mance status; c) há melhores condições locais para o tratamento definitivo após citorredução no tumor primário e nas metástases ganglionares; d) ocorre erradicação de metástases subclínicas⁸.

Com o presente estudo objetivamos avaliar a resposta dos pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, localmente avançados e virgens de tratamento, atendidos em nosso Serviço, a um esquema utilizado ambulatorialmente, com toxicidade tolerável e com intenção pré-operatória ou pré-radioterapia. Visamos também comparar a sobrevida deste grupo de pacientes com um grupo controle histórico, com características semelhantes, tratado de modo convencional: radioterapia com ou sem cirurgia.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre dezembro de 1982 e junho de 1986, 51 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, virgens de tratamento, foram incluídos no presente estudo. Todos os casos foram submetidos à biópsia para comprovação anatomopatológica de carcinoma epidermóide. Previamente, os casos foram analisados pelo cirurgião

^{1, 3}Oncologista Clínico. ²Cirurgião de Cabeça e Pescoço. Agradecimentos: ao Dr. Celso Aramis Polowski, radioterapeuta da Clínica Paranaense de Tumores e à Prof.^a Zélia Milleo Pavão, bioestatística da Universidade Federal do Paraná. Endereço para correspondência: ¹Rua Alfredo Angelo Sampaio, 2338 – Curitiba, PR

de cabeça e pescoço do Serviço e estadiados pelo sistema TNM⁹, como estádios III e IV, sem comprometimento à distância (Mo).

Clinicamente, foram avaliados da seguinte forma: anamnese e exame físico completos, exame hematológico, provas de funções hepática e renal, eletrocardiograma, radiografia de tórax e outros exames, quando estes se fizeram necessários. O **performance status** deveria ser maior que 50%.

O tratamento consistiu de três ciclos de quimioterapia com **cisplatinum**, na dose de 50mg/m² no D₁, mitomicina-C na dose de 6mg/m² no D₁ e bleomicina na dose de 15mg nos D₁, D₈ e D₁₅, realizados ambulatoriamente, sendo que, para a administração do **cisplatinum**, foram realizadas hidratação e diurese com manitol. Cada ciclo foi repetido a cada 21 dias.

Duas ou três semanas após o término do 3º ciclo, os pacientes foram reavaliados loco-regionalmente para a observação da resposta obtida. Resposta completa (RC) foi considerada como a regressão total de toda a doença clinicamente detectável; resposta parcial (RP) foi admitida quando houve regressão do tumor em 50% ou mais; estabilização da doença (ED) consistiu em uma regressão menor que 50% ou a própria estabilização da doença, sendo que a progressão da doença foi considerada sem resposta (SR).

Dependendo da ressecabilidade do tumor e da aceitação do paciente, os casos foram encaminhados à cirurgia e/ou radioterapia.

Seguindo-se à cirurgia e/ou radioterapia os pacientes foram reavaliados quanto aos resultados do tratamento definitivo e, então, seguidos a cada três meses.

O grupo-controle consistiu de 15 casos, tratados entre 1970 e 1980, com características semelhantes ao grupo submetido à quimioterapia, porém tratado conforme o protocolo da época, ou seja, com radioterapia exclusiva ou radioterapia pré e/ou pós-operatória. Foram considerados avaliáveis os casos que completaram o tratamento proposto e que permaneceram em seguimento por um tempo mínimo de seis meses.

As características dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

A sobrevida foi considerada desde o diagnóstico até o óbito ou até a última consulta.

A técnica radioterápica usada para o câncer de cabeça e pescoço não variou desde 1970 até nossos dias, abrangendo, portanto, o controle histórico e o grupo estudado. O aparelho usado foi um Acelerador Linear de 4MeV. A dosagem em questão de 4000-5000cGy — cervicofacial, sendo destes 4.000cGy em campo abrangente e

TABELA 1 — Características dos pacientes

	Quimioterapia	Controle Histórico
Número de casos	29	15
Idade média (anos)	55,8	56,1*
SÍTIO PRIMÁRIO (nº de casos)		
Cavidade oral	10	6
Orofaringe	10	2
Laringe	—	3
Hipofaringe	8	2
Outro	1	2
TUMOR PRIMÁRIO		
T _x **	1	—
T ₃	28	15
T ₄	—	—
T ₀	5	2
N _{1b}	17	8
N _{2b}	4	4
N ₃	3	1

* A média de idade foi considerada em 14 casos (em um caso não se obteve a idade do paciente)

** Tumor primário não-determinado, T_x

mais 1.000cGy com proteção de medula cervical. No local do tumor primário aplicaram-se 2000 cGy tendo-se recorrido ainda, em casos específicos, ao reforço de mais 1000 cGy no foco primitivo. Os campos utilizados para este tipo de lesão corresponderam à área do tumor primário e suas drenagens. O tempo de irradiação foi de quatro a seis semanas, com doses/dia de 200cGy, tendo-se usado ainda a técnica de irradiação mais intensa no lado comprometido, conforme cada indicação em separado.

O teste estatístico utilizado para o estudo da significância da sobrevida foi o do **U de Mann-Whitney**.

RESULTADOS

No grupo submetido à quimioterapia, dos 51 pacientes incluídos no estudo, foram considerados avaliáveis 29. Treze pacientes abandonaram o tratamento antes de completar os três ciclos; três pediram transferência do tratamento para outra localidade; seis pacientes não chegaram a iniciar o tratamento. Dos 29 pacientes avaliáveis, 26 (89,7%) eram do sexo masculino e três (10,3%) do feminino.

Após os três ciclos de quimioterapia foram reavaliados quanto à resposta 25 pacientes (qua-

tro pacientes não retornaram após completarem os três ciclos do tratamento). Destes 25 pacientes, um paciente (4%) obteve RC; 16 (64%) obtiveram RP; em quatro pacientes (16%) a resposta foi de 90% ou mais de regressão tumoral; cinco (20%) obtiveram ED ou resposta menor que 50% de regressão tumoral e em três (12%) não ocorreu resposta (SR).

TABELA 2 – Resposta relacionada às características dos pacientes

CARACTERÍSTICA	RESPOSTA			
	RC	RP	ED	SR
SÍTIO TUMOR PRIMÁRIO				
desconhecido		1		
cavidade oral	1	5	1	1
orofaringe		4	3	1
hipofaringe		6	1	1
ESTADIAMENTO TUMOR PRIMÁRIO				
T _x		1		
T ₃	1	15	5	3
N ₀		2	1	
N _{1a}	1			1
N _{1b}		10	3	2
N _{2b}		2		
N ₃		2	1	

*25 casos foram avaliados quanto à resposta ao tratamento

A Tabela 2 relaciona o tipo de resposta com as características tumorais.

O paciente que obteve RC foi encaminhado à radioterapia, porém na ocasião da reavaliação, após o tratamento irradiante, apresentava progressão da doença, com posterior evolução para óbito. A sobrevida alcançada foi de 11 meses.

Dos 16 pacientes que obtiveram RP, um caso foi a óbito por infecção pulmonar, antes de realizar o tratamento cirúrgico proposto; dois casos abandonaram o tratamento antes de iniciar a radioterapia; três casos foram submetidos à cirurgia, sendo que em um destes o estudo anatomopatológico da peça cirúrgica revelou ausência de tumor residual. Este paciente realizou mais três ciclos de quimioterapia após a cirurgia e se encontra sem evidência de doença, com sobrevida maior que 12 meses. O segundo caso foi a óbito no pós-operatório por broncopneumonia bilateral. O terceiro caso foi submetido a ressecção tumoral não-radical com posterior radioterapia, evoluindo para óbito, com sobrevida igual a

12 meses. Dos 10 casos irradiados entre aqueles que obtiveram RP, quatro pacientes apresentaram progressão tumoral logo após o término da radioterapia, com sobrevida média de cinco meses (três-nove meses). Quatro pacientes encontram-se ainda em tratamento radioterápico. Um paciente obteve RC após a radioterapia e encontra-se vivo com sobrevida maior que seis meses. Um paciente abandonou o seguimento após a radioterapia.

Entre os cinco pacientes cuja resposta foi classificada como ED, um paciente abandonou o tratamento e quatro foram submetidos a tratamento radioterápico, dos quais um foi a óbito por broncopneumonia; dois encontram-se vivos com sobrevida média de 6,5 meses e um paciente foi a óbito por progressão tumoral após 22 meses.

Os três pacientes SR foram a óbito após o tratamento radioterápico, com sobrevida média de 6,6 meses (cinco a oito meses).

A Tabela 3 discrimina o tipo de resposta após o tratamento cirúrgico ou radioterápico.

Quanto à sobrevida dos casos que obtiveram resposta objetiva (RC+RP) à quimioterapia e que completaram o tratamento proposto (radioterapia e/ou cirurgia) – 13 pacientes – obteve-se uma sobrevida média de 8,2 meses (quatro a 12 + meses). Neste grupo, seis pacientes permanecem vivos.

TABELA 3 – Resposta ao tratamento local após a radioterapia ou cirurgia (25 casos)

TRATAMENTO	RESPOSTAS*			
	RC	RP	ED	SR
Radioterapia	4			8
Cirurgia	1	1		

*11 casos não foram avaliáveis

Entre o grupo que não respondeu satisfatoriamente (ED+SR) mas que completou o tratamento proposto, a sobrevida média foi de 8,2 meses (três a 22 meses). Este grupo foi de sete pacientes e todos foram a óbito.

No grupo-controle histórico, a sobrevida média entre os 15 casos selecionados foi de 8,8 meses (um a 20 meses).

A diferença na sobrevida entre os dois grupos não é significativa ($\alpha = 0,05$).

Quanto à toxicidade ao tratamento, não se observou grande intolerância na maioria das vezes. Apenas dois pacientes apresentaram vômitos moderados e a maioria queixou-se de mal-estar

discreto. Não foi registrada toxicidade pulmonar pela bleomicina, nem renal pelo **cisplatinum** que obrigasse à suspensão do tratamento. A toxicidade que mais chamou a atenção foi uma hipersensibilidade cutânea, com prurido e lesões de pele, provavelmente relacionados com a bleomicina, o que obrigou à suspensão da droga em três casos. Em nenhuma ocasião houve leucopenia ou plaquetopenia que obrigasse a prorrogação do intervalo entre as doses nos três ciclos realizados com mitomicina-C, com três semanas de intervalo.

DISCUSSÃO

Na tentativa de melhorar os resultados no tratamento do câncer localmente avançado de cabeça e pescoço e com o conceito multidisciplinar, utilizando-se a quimioterapia de indução antes do tratamento definitivo, têm-se utilizado mais comumente esquemas com **cisplatinum**, metotrexate e bleomicina. Na maioria dos trabalhos publicados, a resposta tem variado entre 40 e 100%. Esta ampla variação pode ser justificada pelas diferentes combinações de drogas e doses utilizadas, sítio do tumor primário, extensão da metástase e diferenciação tumoral.

Em relação à resposta objetiva (RC+RP) obtida neste estudo (68%), ela foi inferior aos 90% obtidos por Israel **et al**, que utilizaram a mesma combinação de drogas¹⁰, porém dentro da média de respostas obtidas para a quimioterapia de indução: 70%¹¹, 65%¹², 53%¹³, 48%¹⁴, e 52%¹⁵.

O que tem sido questionado, principalmente em nosso meio, é o real benefício, em termos de sobrevida, que tratamentos economicamente dispendiosos têm proporcionado a este tipo de pacientes.

Quanto à sobrevida nos casos estudados, não obtivemos diferença estatística significativa ($\alpha = 0,05$) entre o grupo tratado que respondeu, o grupo tratado que não respondeu e o controle histórico. Este resultado está de acordo com a maioria dos estudos publicados⁸. Entretanto, alguns autores, utilizando esquemas semelhantes, conseguiram obter, claramente, vantagens na sobrevida em relação à radioterapia isolada¹⁶.

Recentemente, Al-Sarraf e cols.¹⁷ têm obtido resposta objetiva maior que 90%, com uma resposta completa de 54% utilizando **cisplatinum** e fluorouracil, em infusão contínua por 120 horas, três ciclos pré-cirurgia ou radioterapia, com significativa vantagem na sobrevida em 18 meses.

Frente a estes resultados, pensamos que esteja estabelecido o uso da quimioterapia combinada como tratamento de indução antes do trata-

mento definitivo, para os casos localmente avançados.

Chamou-nos a atenção especialmente a dificuldade de manter os pacientes em tratamento, fazer com que aceitassem a fase seguinte (cirurgia ou radioterapia), ou mesmo que retornassem para reavaliação, após terminados os três ciclos de tratamento, principalmente naqueles casos em que a melhora subjetiva foi significativa.

SUMMARY

Twenty-five patients were considered suitable for assessment among 51 included in the study which used chemotherapy with cis-platinum, mitomycin-C and bleomycine in the outpatient department. The patients had not undergone any previous treatment. The results obtained were as follows: 4% of complete response, 64% of partial response, 20% of stable disease and 12% of no response. Survival in cases which presented an objective response (CR+PR) was of 8.2 months, which is the same found in the group which did not show a satisfactory response (DS+AR). Survival in a group of historical control which had undergone only radiotherapy and/or surgery was of 8.8 months. The difference was not significative.

UNITERMS: head and neck cancer, chemotherapy

Referências bibliográficas

1. Cachin Y, Eschwege F: Combination of radiotherapy and surgery in the treatment of head and neck cancers. *Cancer treat. Rev.* 1975; 2: 177-91.
2. Probert JC, Thompson RW, Bagshaw MA: Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. *Cancer.* 1974; 33: 127-33.
3. Leone LA, Albala MM, Rege VB: Treatment of carcinoma of the head and neck with intravenous methotrexate. *Cancer.* 1968; 21: 828-37.
4. Carter SK: The chemotherapy of head and neck cancer. *Semin. Oncol.* 1977; 4: 413-24.
5. Hong WK: Schaefer S, Issel B, et al. A prospective randomized trial of Methotrexate versus Cisplatinum in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1982; 1: 202. (Abstract)
6. Blum RH Carter SK, Agre K: A clinical review of Bleomycin-A new antineoplastic agent *Cancer.* 1973; 31: 903-914.
7. Woods RL, Foy RM, Tatter Sall, MHN: Methotrexate treatment for squamous cell head and neck cancer: dose response evaluation. *Brit. Med. J.* 1972; 282: 600-602.
8. Hong WK, Bromer R: Chemotherapy in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 75-79.
9. UICC (Union Internationale Contre le Cancer). TNM - Classification of Malignant Tumors, 3^a ed, M.H. Harmer, Geneva; 1978; 17-38.
10. Israel L, et al: Head and Neck Cancers - 57 Patients treated with Cisplatinum and continuous Bleomycin; 53 patients treated with Cisplatinum, Mitomycin-C and continuous Bleomycin. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1982; 1: C-779.
11. Kraut M, et al: Cisplatinum, Bleomycin and Methotrexate therapy prior to surgery and radiation in advanced squamous

- cell carcinoma of the head and neck. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1982; 1: C-760.
12. Glick JH, et al: The adjuvant treatment of inoperable stage III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck with platinum and Bleomycin infusions prior to definitive radiotherapy. *Cancer*. 1980; 46 (9): 1919-1924.
 13. Wolf GT, Makuch RW: Preoperative Cis-diamine Dichloride Platinum (II) and Bleomycin in patients with head and neck squamous carcinoma: toxicity and tumor response. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1980; 21: 400.
 14. Glick JH, et al: Adjuvant treatment of inoperable stage III and stage IV epidermoid carcinoma of the head and neck with Platinum and Bleomycin infusions prior to definitive radiotherapy; a Radiation Therapy Oncology group Pilot Study. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1980; 21: 473.
 15. Al-Sarraf et al: The adjuvant use of Cis-Platinum, Oncovin and Bleomycin (COB) prior to surgery and/or radiotherapy in untreated epidermoid cancer of the head and Neck. Adjuvant Therapy of Cancer II, Proceedings of the Second International Conference on the adjuvant Therapy of Cancer Held in Tucson, AZ, 28-31 March, 1979. Jones SE, Salmon S.E. ed New York, Grune and Stratton, 674 p.p., 1979.
 16. Penacchio TL et al: Combination of cisplatinum and Bleomycin prior to surgery and/or radiotherapy alone for treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head neck, *Cancer*. 1982; 59: 2795-2801.
 17. Rooney M, et al: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three course induction therapy with 120-ham, S/FU infusion and cis-Platinum. *Cancer*. 1985; 1123-1128.

DETERMINAÇÃO DE RECEPTORES HORMONAIS EM LESÕES BENIGNAS DA MAMA

Importância do Ciclo Menstrual

MARIA ROSA Q. UBEDA DE KASTNER¹, ANA MARIA DE SOUZA SCHETTINO²,
PAULO ANTONIO DE PAIVA RABELO³, RICARDO SORAGGI⁴

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

RESUMO

Realizou-se uma análise de receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PgR) em lesões benignas de mama, mediante técnica citoquímica de fluorescência. Os resultados em fibroadenoma e mastopatia fibrocística foram similares entre si, apresentando capacidade variável de ligação estrogênica e progesterônica citoplasmática. A correlação ciclo menstrual/níveis de receptores foi determinada com conhecimento do dia exato de início do último ciclo e sua regularidade. Nossos resultados sugerem que a mensuração na fase folicular inicial, mais que nas outras, previne a ocorrência de níveis falso-negativos de ER e PgR. Outrossim, o uso prévio de contraceptivos orais apresentou-se associado a valores decrescentes de ER e PgR.

UNITERMOS: patologias benignas de mama, receptores de estrogênio e progesterona, método citoquímico de fluorescência, ciclo ovariano, uso de anovulatório

INTRODUÇÃO

A determinação dos receptores de estrogênio e progesterona (ER e PgR) já está bem estabelecida como exame indicador de uma possível resposta clínica ao tratamento hormonal, ablativo ou aditivo nas pacientes com câncer de mama.

Dessa forma a investigação quantitativa destes receptores passa a ser um componente obrigatório de qualquer esquema terapêutico desta neoplasia maligna.

O seu objetivo prático é estabelecer, antes de iniciar a terapia, a hormônio-dependência do tumor, identificando-o, não só como ER e PgR positivos, como também situá-lo quantitativamente, para assim poder defini-lo de acordo com o seu maior ou menor controle endócrino¹.

Tanto as técnicas bioquímicas como as citoquímicas usadas são de fácil realização. Utilizam como ponto de partida fragmentos de tumor, em finos cortes criostáticos ou macerados para obtenção de soluções proteicas (citosol).

Adotamos em nosso laboratório o método citoquímico pela fluorescência que, junto com

a vantagem de apresentar intactas as características morfológicas do espécime, permite observar a presença de ER e do PgR *in situ* tanto no citoplasma como no núcleo dos elementos celulares².

Observações realizadas em vários laboratórios assinalam que os valores de ER e PgR são freqüentemente mais positivos em pacientes com câncer de mama pós-menopáusicas do que nas pré-menopáusicas. Quando Heuson³ procurou explicar este fato, sugeriu que nas mulheres pré-menopáusicas, o hormônio endógeno, ao se ligar aos receptores específicos, seria o responsável pelo impedimento da detenção de parte destas proteínas pelas técnicas disponíveis. Assim, visto que existe um suporte clínico indicativo de uma variação hormonal no tecido mamário durante o ciclo menstrual, acreditamos ser de grande importância avaliar sua influência em pacientes na menacme.

Com este objetivo, analisamos os receptores hormonais em pacientes apenas com lesões benignas (fibroadenoma e mastopatia fibrocística), cujos dados anamnésicos informavam o dia do ciclo menstrual no momento da biópsia, sua regularidade e a utilização ou não de qualquer hormônio.

^{1,2}Serviço de Anatomia Patológica — Seção de Pesquisa Aplicada. ³Centro de Documentação Científica e Informática. ⁴Serviço de Mastologia. Agradecimentos: os autores agradecem à Dr.^ª Marise Souto Rabelo e à engenheira de métodos Maria Francinette Pereira da Silva a colaboração prestada na análise dos dados. Endereço para correspondência: Praça da Cruz Vermelha, 23 — 5º andar. 20230 — Rio de Janeiro — RJ

MATERIAL E MÉTODOS

Duzentas e vinte e seis biópsias de pacientes com idade compreendida entre 13 e 50 anos, com diagnóstico histopatológico de lesão benigna de mama, realizado pela equipe de patologistas do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Nacional de Câncer, foram processadas imediatamente para a determinação dos receptores hormonais, de acordo com a técnica citológica de fluorescência já descrita em trabalho anterior².

Para conseguir documentar um mesmo detalhe histológica e histoquimicamente, passamos a fixar o corte logo após a leitura dos receptores pela fluorescência. Utilizamos fixação pelo álcool metílico-acetona em partes iguais, durante 30 minutos, seguida de coloração convencional (HE) e reestudo.

A quantificação dos receptores foi realizada sempre sem prévio conhecimento dos fatos clínicos, só posteriormente considerados.

Julgamos relevante o preenchimento obrigatório, para cada paciente, de um formulário contendo informações referentes à idade, menarca, ciclo hormonal e uso de anovulatórios.

Quanto ao ciclo ovariano, optamos pela divisão em: fase folicular inicial (dias 1 a 7), folicular final (dias 8 a 15), luteínica inicial (dias 16 a 22) e luteínica final (dias 23 a 28).

Finalmente, procedeu-se análise estatística, empregando-se o teste do qui-quadrado (χ^2), apresentada em forma de tabelas.

RESULTADOS

Para melhor compreensão dos dados analisados e computados, elaboramos um resumo prático dos principais itens:

Número de pacientes

De um total de 226 pacientes, foram excluídas 16, pela impossibilidade de determinação da fase do ciclo, devido à menopausa ou histe-

rectomia, restando, assim, uma população de 210.

Tipos histopatológicos

No grupo estudado, 156 mulheres (74,3%) eram portadoras de fibroadenoma e 54 (25,7%) de mastopatia fibrocística, dando uma relação de 3:1.

Histologicamente, tanto os fibroadenomas como mastopatias apresentaram diferentes gamas de celularidade, proliferação epitelial e estromal.

Idade cronológica e da menarca

Analisando a idade média das pacientes por patologia, observamos uma ligeira superioridade naquelas com mastopatia fibrocística; no entanto, a diferença não foi estatisticamente significativa devido ao grande desvio padrão (Tabela 1) :

TABELA 1 — Idade cronológica e da menarca

Diagnóstico	IDADE	
	Cronológica	Menarca
Fibroadenoma	25,2 ± 7,6	12,7 ± 1,1
Mastopatia Fibrocística	31,3 ± 9,5	12,7 ± 2,0
Total	26,8 ± 8,5	12,8 ± 1,8

Em relação à idade da menarca, não houve diferença em termos absolutos, nem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

A ocorrência de grande desvio padrão na idade média mostrou a conveniência de análise por faixa etária dos dois grupos, visando identificar variações setoriais (Tabela 2). Houve uma concentração de mastopatia fibrocística da 3ª à 5ª décadas e de fibroadenoma da 2ª à 4ª décadas. Vale ressaltar que não foram apreciados casos com idade superior a 50 anos, nem inferior a 13 e que 45,2% do total estavam na terceira década de vida.

TABELA 2 — Faixa etária

Diagnóstico	FAIXA ETÁRIA				
	10 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 50	Total
Mastopatia	4 (7,4%)	21 (38,9%)	18 (33,3%)	11 (20,4%)	54 (100%)
Fibroadenoma	39 (25%)	74 (47,4%)	34 (21,8%)	9 (5,8%)	156 (100%)
Total	43 (20,5%)	95 (45,2%)	52 (24,8%)	20 (9,5%)	210 (100%)

TABELA 3 – Lateralidade da lesão

Diagnóstico	LATERALIDADE			
	Mama Direita	Mama Esquerda	Bilateral	Total
Mastopatia fibrocística	72 (46,2%)	74 (47,4%)	10 (6,4%)	156 (100%)
Fibroadenoma	20 (37%)	31 (57,4%)	3 (5,6%)	54 (100%)
Total	92 (43,8%)	105 (50%)	13 (6,2%)	210 (100%)

TABELA 4 – Uso de anovulatório

Diagnóstico	Nunca	Sim	Sim/Suspensão	Total
Mastopatia Fibrocística	27 (50%)	7 (13%)	20 (38%)	54 (100%)
Fibroadenoma	93 (59,6%)	17 (10,9%)	46 (29,5%)	156 (100%)
Total	120 (57,2%)	24 (11,4%)	66 (31,4%)	210 (100%)

TABELA 5 – Determinação de receptores hormonais x patologia

Diagnóstico	RECEPTOR							
	ESTROGÊNIO				PROGESTERONA			
	+	±	-	Total	+	±	-	Total
Mastopatia Fibrocística	14 (25,9%)	1 (1,9%)	39 (72,2%)	54 (100%)	16 (29,6%)	3 (5,6%)	35 (64,8%)	54 (100%)
Fibroadenoma	33 (21,1%)	21 (13,5%)	102 (65,4%)	156 (100%)	44 (28,2%)	18 (10,9%)	95 (60,9%)	156 (100%)
Total	47 (22,4%)	22 (10,5%)	141 (67,1%)	210 (100%)	60 (28,6%)	20 (9,5%)	130 (61,9%)	210 (100%)

Lateralidade da lesão

Em relação à lateralidade (Tabela 3), constatou-se pequena incidência de bilateralidade (6,2%) e pequena predominância de acometimento da mama esquerda (50%), em comparação à direita (43,8%).

Regularidade do ciclo menstrual

Não houve significado estatístico entre as patologias, no que se refere à regularidade do ciclo, ocorrendo 75% de ciclos regulares e 25% de irregulares.

Uso de anovulatórios

Na população considerada, 57,2% nunca haviam utilizado anovulatórios; 31,4% tinham

história progressiva e 11,4% história atual de uso (Tabela 4).

As variações observadas entre as portadoras de mastopatia e naquelas de fibroadenoma não possuem significância estatística.

Determinação dos receptores

A pesquisa dos receptores de estrogênio e progesterona evidenciou em relação ao estrogênio 67,1% de resultados negativos, 22,4% de positivos e 10,5% de intermediários (Tabela 5). Para progesterona, ocorreram 61,9% de negatividade, 28,6% de positividade e 9,5% de intermediários.

Como os grupos de mastopatia fibrocística e de fibroadenoma não apresentam diferenças significativas a nível de 95 e 99% em relação à idade média, menarca, lateralidade da patologia,

TABELA 6 — Determinação de receptores hormonais

	RESULTADO						
	ER+ PgR+	ER+ PgR+	ER- PgR-	ER± PgR+	ER- PgR+	ER- PgR±	ER± PgR-
Número de pacientes	46 (21,9%)	14 (6,6%)	130 (61,9%)	7 (3,3%)	6 (2,6%)	6 (2,9%)	1 (0,5%)

regularidade do ciclo e mensuração de receptores, passamos a considerá-los homogêneos e, para fins de cálculo, considerá-los como um só grupo. Nessas circunstâncias, evidenciamos (Tabela 6) que 21,9% são ER e PgR positivas; 61,9% ER e PgR negativas; 2,9% ER negativas e PgR positivas; e não observamos nenhum caso ER positivo e PgR negativo.

Localização dos receptores

O estudo histopatológico dos receptores pela fluorescência mostrou diferenças nítidas entre as células epiteliais-alvo e as estromais e mioepiteliais não-alvo. Porquanto as primeiras exibiram escala espectral, variando do negativo ao intensamente positivo; as demais foram negativas ou apenas ligeiramente fluorescentes.

A presença concomitante de ductos totalmente negativos e positivos, de segmentos e/ou de células isoladamente positivos nos ductos resultou em ampla gama de espectro fluorescente, comprovante da heterogeneidade celular, não só entre os ductos, como dentro de um mesmo ducto.

Em relação à localização celular, ocorreu predomínio de fluorescência em forma de casquete no pólo apical das células luminares, seguida de presença no pólo basal das células externas, em contato com a membrana basal.

Observamos, também, fluorescência citoplasmática difusa comumente em áreas de maior proliferação epitelial.

O envoltório de células mioepiteliais, bem nítido quando hipertrofiado, apresentou contorno celular corado, mas nunca fluorescente.

Dosagem de receptores x ciclo hormonal

A análise de receptores hormonais de estrogênio e progesterona por fase de ciclo hormonal mostrou, na fase folicular inicial, uma correspondência de 100%; na fase folicular final, de 89,8%; na fase luteinizante inicial, de 84,4% e na fase luteinizante final de 83,3% dos casos.

Devido ao número insuficiente de pacientes e ao grande número de possibilidades quando da associação de três variáveis, não foi possível agrupar separadamente os casos de uso atual e progresso de anovulatório.

Um exame mais detalhado foi feito na distribuição das pacientes por tipo de receptor, segundo as fases do ciclo ovariano (Tabela 7). Aplicamos aqui o teste do qui-quadrado cercado, para saber se a distribuição por fase era proporcional à global, tendo sido esta hipótese rejeitada com 99% de certeza.

TABELA 7 — Determinação de receptores hormonais x ciclo ovariano

Ciclo Ovariano	Receptor					
	Estrogênio			Progesterona		
	+	±	-	+	±	-
Fase folicular inicial	31	1	26	31	1	26
Fase folicular final	6	4	49	10	3	46
Fase luteinizante inicial	2	9	34	8	7	30
Fase luteinizante final	7	8	33	12	7	29

Aplicamos em seguida o mesmo teste, para verificar se a distribuição por fase seria uniforme. A hipótese foi igualmente rejeitada a nível de 99% de certeza para determinação de receptores com valores positivos; a nível de 95% para valores intermediários; a nível de 90% para estrogênio negativo e a nível de 75% para progesterona negativo.

Finalmente, para testar se o fato da distribuição não ser uniforme nas fases do ciclo poderia estar associado ao comportamento apresentado por uma delas, procedemos a um estudo comparativo de cada uma em relação às demais, e observamos que realmente não existe uniformidade entre elas, sendo que na fase folicular esta evidência é mais forte, com nível de certeza acima de 90%.

Dosagem de receptores x uso de anovulatórios

Em relação a anovulatório, as pacientes foram subdivididas em dois grupos: um, daquelas com história atual ou pregressa de utilização e outro daquelas que nunca fizeram uso deles (Tabela 8). Observamos diferença estatisticamente significativa a nível de 95% de certeza entre os dois grupos, para resultados positivos, negativos e intermediários de estrogênio e progesterona.

TABELA 8 – Determinação de receptores x uso de anovulatório

Anovulatório	Receptor					
	Estrogênio			Progesterona		
	+	±	-	+	±	-
Usa/usou	10	4	76	17	3	69
Nunca usou	36	18	66	44	15	62

DISCUSSÃO

A mama normal humana, assim como suas lesões, é influenciada pelo meio hormonal, sendo fato demonstrativo a resposta obtida em várias pacientes com câncer avançado de mama, submetidas à hormonioterapia aditiva ou ablativa cirúrgica. Para estes casos, o valor da determinação de receptores de estrogênio e progesterona no citosol ou no próprio corte do tecido passou a ser um procedimento **standard** na seleção para o tratamento.

De um modo geral, se admite que as patologias benignas apresentam receptores esteróides em quantidades muito mais baixas que as obtidas em tumores malignos. Entretanto, existem consideráveis controvérsias quanto à frequência desta positividade.

Assim, para Johanson e col.⁴, o tecido normal e os tumores benignos são, salvo raras exceções, sempre negativos; já outros relatos citam positividade variável de 7 a 85%⁵⁻¹³.

Outro ponto relevante é sua localização tissular. Segundo Rosen¹², o receptor estaria situado preferencialmente nas células epiteliais e menos nas estromais. E vários autores^{7, 8, 14} têm assinalado a importância da proliferação epitelial na quantificação dos receptores.

Em nossa experiência, através de metodologia citoquímica de fluorescência, a presença de ambos os receptores foi praticamente exclusiva de células epiteliais ductais e acinares, com fluorescência predominando nos seus pólos apical e

basal, e ausente nas células mioepiteliais e estromais. Verificamos também que quanto mais acentuada a hiperplasia epitelial, maior tende a ser o grau de positividade. Porém, sempre persistindo uma heterogeneidade celular, não só entre os vários ductos e/ou ácinos, como até dentro da mesma estrutura. O fator responsável desta heterogeneidade da população epitelial com respeito ao receptor deve residir, em parte, nas propriedades intrínsecas das células¹, uma vez que todas estão expostas a meio hormonal idêntico.

Apesar de a idade média das pacientes, quando decomposta por faixa etária, mostrar que o fibroadenoma acomete mulheres mais jovens que a mastopatia, os outros itens estudados não apresentaram diferenças estatísticas entre as duas patologias, o que nos permitiu considerá-las como um só grupo homogêneo para fins de cálculos posteriores.

Assim, na quantificação dos receptores hormonais, verificamos que em 90,4% do total de casos havia coincidência de ER e PgR, sendo os resultados duplo-negativos os mais freqüentes (61,9%), seguido dos duplo-positivos (21,9%) e dos duplos-intermediários (6,6%); uma falta de concordância entre ER e PgR foi menos freqüente como assinalado na literatura.

Quando esta mensuração é abordada em relação às fases do ciclo, encontramos na folicular inicial uma concordância de 100%, na folicular final de 89,8%, na luteinizante inicial de 84,4% e na luteinizante final de 83,3%.

Devido a esta diferença de resposta nas quatro fases, realizamos novo estudo que mostrou existir um predomínio de positividade para ER e PgR somente na fase folicular inicial e de negatividade para as outras, sendo que esta mudança de padrão é maior na folicular final. Todas estas alterações possuem significado estatístico e demonstram uma diferença mais acentuada da fase folicular inicial em relação às outras, principalmente a folicular final.

Visto que existe um critério endocrinológico unânime que admite uma atividade rítmica de produção de estrogênio e progesterona endógenos durante o ciclo menstrual, é fácil concluir que isto poderá ter efeito apreciável na determinação dos receptores. Assim, resultados negativos obtidos em pacientes na menacme poderão ser devidos à ausência ou à saturação dos receptores específicos pela quantidade elevada de hormônio circulante. De fato, Meyer¹⁴ aconselha muito cuidado na interpretação de casos receptor-negativos em câncer de mama de mulheres na menacme, quando a concentração de estradiol no sangue apresenta valores superiores a

300pg/ml, e assinala a existência de uma relação inversa entre ambos.

A nosso ver, devem existir, na fase folicular inicial das pacientes que nunca usaram anovulatórios, uma ausência de estrogênio e progesterona endógenos e, conseqüentemente, uma elevação dos receptores específicos livres. Mais tarde, e em decorrência de um início gradual da presença de estrogênio, os receptores passam a ser ocupados e translocados para o núcleo, havendo concomitantemente formação de novos receptores, mas que também são imediatamente ocupados. No início da fase luteínica, pelo aparecimento da progesterona endógena, iniciar-se-á um efeito antiestrogênico, prolongando a retenção do complexo receptor-estradiol e inibindo a produção de novos receptores estrogênicos e progesterônicos. Finalmente, na fase luteínica tardia existirá um decréscimo tanto de estrogênio como de progesterona, e este sinergismo possibilitará o início de uma nova elevação de receptores livres.

Esta distribuição não se apresenta tão nítida quando há história atual ou pregressa de uso de anovulatórios. Nossos resultados mostram uma maior negatividade neste grupo, com uma diferença estatisticamente significativa a nível de certeza de 95%.

Uma possível explicação para este fato seria que os hormônios exógenos, ao se ligarem aos receptores específicos, impediriam a detecção de pelo menos uma parte dos mesmos e/ou não permitiriam o desencadeamento de formação de novos receptores.

Assim sendo, tanto a fase do ciclo (exceto a folicular inicial), como o uso de anovulatório, poderão ser os responsáveis por parte de algumas mensurações negativas de receptores hormonais e, portanto, resultados obtidos nestas condições poderão não estar representando a quantificação real dos mesmos.

CONCLUSÕES

1 — São considerados homogêneos, para fins de cálculo, os dois grupos estudados (mastopatia e fibroadenoma) uma vez que as diferenças observadas não têm significância específica em relação à idade média, menarca, lateralidade de patologia mamária, regularidade do ciclo, frequência no uso de anovulatório e pesquisa de receptores hormonais.

2 — Existe uma significância estatística de 99% de certeza de que o fibroadenoma acomete mulheres mais jovens que a mastopatia.

3 — São realmente as células epiteliais dos

ductos e ácinos as que caracterizam a positividade e negatividade para ER e PgR.

4 — O número de células receptor-positivas varia em quantidade e qualidade entre as estruturas epiteliais e, por vezes, até dentro das mesmas, devido à distribuição heterogênea do receptor.

5 — Existe uma tendência específica na localização dos receptores, no citoplasma das células epiteliais, para o pólo apical e em forma de casquete.

6 — Na avaliação dos receptores hormonais, 90,4% dos casos mostram coincidência no resultado do receptor para estrogênio e progesterona, sendo os duplo-negativos mais freqüentes.

7 — A mensuração dos receptores mostrou diferentes respostas de significado estatístico nas quatro fases do ciclo ovariano. A diferença mais acentuada é da fase folicular inicial em relação às outras, principalmente da folicular final.

8 — As quantidades de hormônios circulantes, quando elevadas, podem interferir na determinação dos receptores, saturando as ligações específicas ou interferindo na formação de novos receptores.

9 — A fase do ciclo (exceto a folicular inicial) e o uso de anovulatório podem ser responsáveis pela negatividade de receptores hormonais, principalmente de estrogênio.

10 — Devido às variações cíclicas da presença de estrogênio e progesterona que ocorrem na menarca e a interrelação entre estes hormônios e o crescimento dos tecidos-alvo, os dados referentes ao **status** mensal e ao uso de anovulatórios devem ser sempre computados quando da determinação das células hormônio-dependentes.

11 — Uma vez que a fase folicular inicial apresentou o comportamento mais homogêneo e devido ao seu menor nível de estrogênio endógeno não tender a apresentar resultados negativos, consideramos ser esta a fase ideal para a determinação dos receptores.

SUMMARY

A fluorescent cytochemical assay for the estrogen and progesterone receptors (ER, PgR) has been used to analyze the receptor content in benign human mammary lesions. The findings in fibroadenoma and fibrocystic mastopathy were similar, and showed varying degree of estrogen — and progesterone-binding capacity of the cellular cytoplasm. The relationship between menstrual cycle and receptor levels was studied, knowing exactly the day of the beginning of the last menses and the regularity of the cycle. Our results suggest that the mea-

surements in the early follicular phase, rather than in other phases, prevent the occurrence of false low ER and PgR levels. Moreover, previous oral contraceptive use was positively associated with a decreased frequency of ER and PgR levels.

UNITERMS: *benign breast pathology, estrogen and progesterone receptor, fluorescent cytochemical method, ovarian cycle, oral contraceptive*

Referências bibliográficas

1. Kastner M R Q, Schettino A M S et al: Heterogeneidade celular nos tumores malignos de mama. Implicação clínica do estudo de receptores hormonais. *Rev. Bras. Cancerol.* 1984; 30 (4): 12-16.
2. Kastner MRQ, Schettino AMS et al: Determinação de receptores hormonais em câncer de mama: Método histoquímico. *Rev. Bras. Cancerol.* 1983; 29 (3): 31-39.
3. Heuson JC, Leclercq G et al: Estrogen receptors: Prognostic significance in breast cancer. In: Estrogen receptors in human breast cancer, pp 57-72. Eds. McGuire WL, Carbone PP, Vollmer EP. Raven Press NY, 1975.
4. Johansson H, Terenius L et al: The binding of estradiol-17 B Human breast cancers and other tissues 'in vitro'. *Cancer Res.* 1970; 30: 692-698.
5. Allegra J, Lippman ME et al: Estrogen receptor values in patients with benign breast disease *Cancer.* 1979; 44: 228-231.
6. Buell RH, Tremblay G: Autoradiographic demonstration of H³-Estradiol incorporation in benign human mammary lesions. *Am J. Clin. Pathol.* 1984; 81: 30-34.
7. Jacquemier JD, Rolland PH et al: Relationships between steroid receptor and epithelial cell proliferation in benign fibrocystic disease of the breast. *Cancer* 1982; 49: 2534-2536.
8. LeClerq G, Heuson JC et al: Oestrogen receptors in breast cancer. A changing concept. *Br. Med. J.* 1975; 1: 185-189.
9. Martin PM, Kuttenn F et al: Studies on clinical hormonal and pathological correlations in breast fibroadenomas. *J. Ster. Biochem.* 1978; 9: 1251-1255.
10. Martinac P, Romic-Stojkovic R et al: Estrogen and progesterone receptors in fibrocystic breast disease *Breast. Diseases of the breast.* 1983; 9: 24-25.
11. Menendez-Botet CJ, Nisselbaum JS et al: Correlation between Estrogen Receptor Protein and CEA in normal and carcinomatous human breast tissue. *Clinic. Chem.* 1976; 22: 1366-1371.
12. Rosen PP, Menendez-Botet CJ et al: Pathological review of breast lesions analysed for ERP. *Cancer Res.* 1975; 35: 3187-3194.
13. Terenius I, Johansson H et al: Malignant and benign human mammary disease: Estrogen binding in relation to clinical data. *Cancer* 1974; 33: 1364-1368.
14. Meyer JS, Stevens SC et al: Estrogen receptor assay of mammary carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1979; 72: 564-570.

ASPECTOS QUALITATIVOS DA REABILITAÇÃO DE PACIENTES LARINGECTOMIZADOS

FRIDA M HOROVITZ HELSINGER¹, CÉLIA SCHWARZ SEIF²

Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro — RJ

RESUMO

O presente trabalho visa apresentar os resultados obtidos na pesquisa realizada no Instituto Nacional de Câncer — RJ, para verificar fatores que influenciam na reabilitação de pacientes submetidos à laringectomia total.

Tal objetivo deve-se, por um lado, à compreensão de que a cirurgia desencadeia, além da perda da fala, reações psicológicas que necessitam de assistência adequada dirigida para a posterior adaptação do paciente à sua nova condição. Por outro, deve-se a observações empíricas, colhidas através da assistência psicológica, que demonstraram a existência de um grupo de fatores que podem servir como indicadores prévios da futura reabilitação dos pacientes.

Pretende, portanto, responder às questões referentes à possibilidade de planejamento terapêutico e preventivo, facilitadores da obtenção de resultados positivos na assistência global prestada aos pacientes e indicar dados precisos que possam contribuir para a avaliação da qualidade de vida posterior ao tratamento.

UNITERMOS: *psicologia, câncer, reabilitação; laringectomia*

INTRODUÇÃO

Pesquisas desenvolvidas por diversos autores¹⁻² demonstraram haver uma íntima relação entre o êxito no tratamento do câncer e as reações psicológicas dos pacientes. Certamente tais reações transcendem uma regra geral, porém, alguns trabalhos³⁻⁴ já conseguiram organizar um quadro relativamente homogêneo sobre a configuração da personalidade pré-mórbida dos pacientes portadores de neoplasias malignas.

Atualmente, com o avanço das possibilidades de tratamento desta patologia, o que se constata é uma freqüente necessidade de se avaliar a qualidade de vida e, por sua vez, a personalidade, o ambiente familiar, os elementos de ordem social e profissional que influenciam no processo de reabilitação dos laringectomizados. Contudo, apesar de inúmeras consultas às publicações específicas das áreas de cancerologia, psicologia e reabilitação, não foram encontradas pesquisas similares que avaliassem em que medida tais fatores são determinantes na posterior readaptação do paciente laringectomizado à sua nova condição.

É fundamental, entretanto, salientar que o conceito de reabilitação aqui mencionado remete à possibilidade de retorno do paciente à rotina de vida mais próxima da que possuía antes de ser submetido à cirurgia em pauta. Este tipo de enfoque difere daquele que pretende, de algum modo, proporcionar mudanças substanciais, quer na personalidade, ou em qualquer outra área de vida.

A principal proposta em nossa abordagem é procurar formas que possam proporcionar harmonia entre as possibilidades reais do paciente e sua melhor utilização durante o tempo de vida que possui.

Por sua vez, é muito comum atribuir-se, como principal seqüela dos laringectomizados, a perda da voz a ser "restituída". Entretanto, esta conseqüência cirúrgica necessita ser compreendida e trabalhada em toda a sua extensão.

É também através da aquisição da linguagem nos primeiros tempos de vida que a criança adquire maior autonomia e condições de adaptação ao meio ambiente. Além de constituir-se em instrumento precioso de comunicação, a fala re-

¹Serviço de Psicologia. ²Serviço de Reabilitação, Setor de Fonoaudiologia. Trabalho apresentado no X Congresso Brasileiro de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Rio de Janeiro, setembro 1985. Endereço para correspondência: ¹Praça Cruz Vermelha, 23 — 20230 — Rio de Janeiro — RJ

presenta a possibilidade de manifestação de pensamentos e emoções peculiares. Assim, auxilia de modo inequívoco na construção do sentimento de identidade, ou seja, na capacidade de cada um sentir-se singular, simultaneamente igual e diferente de todos os demais, havendo, porém, a permanência das características individuais durante todo o tempo de vida, apesar das mudanças externas.

Deste modo, quando empreendemos realizar um levantamento sobre os principais fatores que contribuem para a futura reabilitação do paciente laringectomizado, tomamos, como ponto de referência, o êxito na aprendizagem da voz esofágica, por ser este recurso já um primeiro indicador da busca de adaptação do sujeito à sua nova condição.

Procuramos, portanto, demonstrar em nosso trabalho, realizado com 54 pacientes submetidos à laringectomia total, fatores que podem ser considerados facilitadores ou não da sua posterior adaptação às rotinas de vida anteriores à cirurgia.

Para tal, separamos a amostragem em dois grupos: **1** — Os que obtiveram êxito na aprendizagem da voz esofágica; e **2** — Os que não obtiveram tal êxito. A apuração dos dados será realizada separadamente em ambos os grupos, para que a comparação dos resultados possa evidenciar diferenças significativas que servirão de base para a análise e conclusões apresentadas.

MATERIAL E MÉTODO

Foram convocados, através de correspondência, 86 pacientes escolhidos aleatoriamente, dentre os que foram submetidos à laringectomia total, no período de 1982-1985, e ainda separados em dois grupos, ou seja: os que se submetem à aprendizagem da voz esofágica e os que não retornaram para a aprendizagem. A amostragem final ficou com 27 pacientes em cada grupo, num total de 54.

O instrumento utilizado foi um questionário seguido de entrevistas, cujas questões foram construídas com a finalidade de avaliar as seguintes áreas:

- história pregressa;
- relações entre as formas de reação psicológica anterior e posterior à cirurgia, diante de situações de vida conflituosas;
- relacionamento social, familiar, afetivo e profissional anterior e atual;
- relações entre o aparecimento do câncer e reações psicológicas desencadeadas durante todo o processo de tratamento;

- relações entre as seqüelas do tratamento e o comportamento atual do paciente.

A apuração dos resultados de ambos os grupos foi realizada separadamente, para tornar viável a comparação entre as proporções dos fatores obtidas em cada grupo e suas relações com posterior reabilitação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fator idade pareceu ser um bom indicador da aprendizagem da voz esofágica. Assim, nas faixas onde se encontravam o maior número de incidência da patologia (76% dos pacientes estão compreendidos nas faixas de 50-59 e 60-69 anos) constata-se que aqueles situados na faixa de 50-59 anos tiveram maior possibilidade de aprendizagem do que os da seguinte, 60-69 anos. Tais resultados parecem compatíveis com a questão da aprendizagem em seu sentido mais amplo, isto é, à medida que a idade cronológica avança, alguns fatores de ordem psicológica, orgânica e até social dificultam a aquisição de novos conhecimentos. Por sua vez, a adaptação à nova situação e busca de recuperação também se encontram prejudicadas.

Em relação à escolaridade, os resultados não demonstraram diferenças significativas. Há, contudo, que se assinalar a interferência direta na amostragem com a qual trabalhamos, pois 77% dos sujeitos tinham apenas o 1º grau. Seria necessária uma amostra mais heterogênea para melhor discussão da influência da escolaridade sobre a aprendizagem da voz esofágica e possível reabilitação.

O intervalo entre o aparecimento dos sintomas da doença e a busca de tratamento médico adequado é um importante indicador de valorização pessoal, ou seja, da auto-estima e preservação dos instintos de vida.

Como mostra a Tabela 2, aqueles que posteriormente aprenderam a voz esofágica (74%) já manifestavam interesse em buscar tratamento médico especializado. Por sua vez, a maioria daqueles que demonstraram uma tendência a protelar o tratamento (44%) demonstrou impossibilidade na questão da aprendizagem da voz esofágica. Este resultado reafirma a importância da compreensão da atitude prévia do paciente, em relação à cirurgia, denotadora de pouca auto-estima, que vem influenciar sua posterior reestruturação.

A reação frente ao diagnóstico de câncer e conseqüentemente perda da fala mostrou-se como um elemento de grande valia para a avaliação da futura qualidade de vida do paciente, após a cirurgia.

TABELA 1 — Faixa etária

Idade	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
30-39	2	7,4	—	—
40-49	—	—	3	11,2
50-59	12	44,4	5	18,5
60-69	10	37	18	51,8
70 ou mais	3	11,2	3	18,5

TABELA 2 — Intervalo entre o aparecimento dos sintomas e a busca de tratamento

Intervalos	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Imediato	18	66,6	13	48,1
Até 6 meses	2	7,4	2	7,4
1 ano ou mais	6	22,2	10	37
Indefinido	1	3,7	2	7,4

A Tabela 3 mostra que os pacientes que reagem com um aparente conformismo tendem a ter resultados menos satisfatórios do que os que reagem de forma depressiva. A explicação da diferença entre estas formas de reação e a posterior recuperação situa-se em fatores de ordem psicológica, isto é, conformidade é uma atitude passiva, de aceitação, não da doença, mas de uma "imposição" externa, similar a um castigo. A vivência do sentimento de estar recebendo uma punição pelas "más ações" de sua vida torna-se, na maioria das vezes, um agente impedidor do desejo de melhora.

Por sua vez a depressão é uma reação esperada mediante a notícia de gravidade e mutilação desta natureza. Podemos chamar esta forma de manifestação como "depressão reativa à situação emergente" e, assim sendo, pode ser expressa em toda a sua extensão. Na proporção que as reações são manifestadas, claramente diminui a ne-

cessidade de reprimir comportamentos vistos socialmente como negativos, e são "ressuscitados" também os desejos intimamente relacionados com o instinto de vida para "burlar" a morte.

Já na Tabela 4 observam-se diferentes tipos de reações desencadeadas em situações de perdas vivenciadas pelos pacientes bem anteriores, contudo, ao aparecimento do câncer.

Foi possível observar novamente que os índices mais elevados concentraram-se na depressão (29,6%), seguido do item referente a não respostas (29,6%). Tais resultados reforçam a observação anterior sobre a depressão reativa como fator que contribui para a resolução de problemas e que, ao invés de possuir uma conotação negativa, é, contrariamente, uma forma de reação favorável. Por sua vez, a dificuldade apresentada pelos pacientes em responder a esta questão, cujo sentido era "como se sentiram" diante de perdas

TABELA 3 — Reação ao diagnóstico

Tipos de reações	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Conformidade	4	14,8	14	51,8
Choque	6	22,2	1	3,7
Medo	3	11,1	3	11,1
Depressão	9	33,3	2	7,4
Revolta	2	7,4	2	7,4
Normal	3	11,1	4	14,8
Não responderam	—	—	1	3,7

TABELA 4 – Reações às perdas anteriores à laringectomia

Reações	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Conformidade	6	22,2	4	14,8
Controle emocional	2	7,4	1	3,7
Choque	1	3,7	3	11,1
Depressão	8	29,6	7	25,9
Revolta	2	7,4	3	11,1
Superação	3	11,1	1	3,7
Não responderam	5	18,5	8	29,6

TABELA 5 – Atribuição de causalidade em relação ao aparecimento do câncer

Causas	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Internas	7	25,9	6	22,2
Externas	11	40,7	11	44,4
Nenhuma	9	33,3	9	33,3

anteriores na vida, demonstrou que os conteúdos ligados a estas perdas estavam ainda presentes em toda a sua extensão, sendo ainda difícil, portanto, verbalizá-los, i.é., a negação, como defesa psicológica, não permitia a emergência dos sentimentos ligados à situação dolorosa desencadeante.

Entretanto, através da comparação da distribuição heterogênea de resultados obtidos nos itens relativos à REAÇÕES FRENTE AO DIAGNÓSTICO e REAÇÕES FRENTE ÀS PERDAS ANTERIORES, foi possível constatar que não é direta a correlação entre os dados, o que pode ser traduzido como: perdas de pessoas próximas, de bens materiais, perdas de natureza emocional são vividas de forma diferenciada das perdas que envolvem mutilação física. Estas últimas parecem provocar sentimentos ímpares, que conjugam simultaneamente a impossibilidade real (perda da fala) e as implicações envolvidas nas perdas simbolizadas psicologicamente (autonomia, identidade, capacidade de relacionamentos sociais, familiares e de expressão de seus sentimentos).

A atribuição de causalidade, em relação ao aparecimento do câncer, demonstra que a maioria dos pacientes assinala, como elementos desencadeadores do processo de adoecimento, os determinantes externos a si próprio. Assim, vários pacientes responderam que sua doença havia surgido por: "castigo desejado por outrem:; "por excesso de trabalho imposto pela sua condição

social"; "por problemas que a vida lhe trouxe"; "por "injustiça divina" etc.

Na Tabela 5 foram consideradas as causas acima relacionadas como externas ao paciente, isto é, sem que houvesse a sua participação como agente, mas sim como receptor de situações. As internas são as que claramente demonstraram participação ativa, por exemplo: "descuido pessoal"; "tensão excessiva" etc.

Verifica-se que a maior concentração de resultados em causas externas seguida pela resposta de nenhuma causa indica a presença de defesa psicológica chamada de NEGAÇÃO. Tal mecanismo é, até certo ponto, saudável, pois, de fato, se quer "afastar" algo que é desagradável e constitui-se num processo coerente de preservação do equilíbrio emocional. Entretanto, este fator, se exacerbado, acarreta obstáculos para o transcurso do tratamento e posterior adaptação do paciente à sua realidade após a cirurgia.

A título de investigação, foi verificado também como os pacientes reagem frente a situações de realidade cotidiana, que apresentavam algum tipo de conflito a ser solucionado. Frequentemente, os pacientes demonstravam grande dificuldade em responder a tais questões. Procurou-se então verificar que tipos de hábitos possuíam e que recursos eram utilizados em estado de tensão. Constatou-se que ambos os grupos faziam uso de álcool e fumo associados, denotando, deste modo, uma propensão, anterior ao aparecimento do câncer, a apresentar dificulda-

TABELA 6 – Informação prévia sobre a cirurgia e tratamento

Informações	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Compreenderam	23	85,1	20	74
Não compreenderam	2	7,4	2	7,4
Não foram informados	2	7,4	5	18,5

TABELA 7 – Tipos de apoio recebido após a cirurgia

Tipos de apoio	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Esposa (o)	10	37	10	37
Família	12	44,4	14	51,8
Outros	1	3,7	—	—
Não receberam	4	14,8	3	11,1

TABELA 8 – Tipos de motivação

Tipos	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Pessoal	13	48,1	3	11,1
Pelos profissionais	9	33,3	21	77,7
Outros	5	18,5	1	3,7
Não responderam	—	—	2	7,4

des de enfrentar diretamente estruturas sociais, afetivas e outras que se apresentassem conflituosas. Desta forma, os resultados colhidos indicaram que cerca de 54% dos pacientes ingeriram grande quantidade de álcool e fumaram descontroladamente durante períodos conturbados de suas vidas.

A compreensão da informação do diagnóstico e suas conseqüências pareceu ser um dado fundamental para todo o processo de tratamento. Contudo, a amostra não permitiu avaliar precisamente toda a extensão da importância do conhecimento prévio do paciente sobre sua doença, uma vez que a maioria dos pacientes (85%) foi assistida pelos profissionais da cabeça e pescoço do INCa, que costumam, em sua rotina de atendimento, dar as informações necessárias, de acordo com os resultados descritos na Tabela 6. Todavia, acredita-se haver correlações que, com nova amostragem, devam ser avaliadas.

As questões analisadas a seguir possuem entre si uma intrínseca relação. É interessante verificar que o apoio externo recebido pelo paciente após

a cirurgia não é considerado tão fundamental quanto esperávamos. Tal leitura nos remete à constatação de outro fator, anterior ao apoio pós-cirúrgico, e que é essencial para a reabilitação psicológica, orgânica e social do paciente, ou seja, sua motivação pessoal.

Pode-se verificar na Tabela 7 que não foram obtidas diferenças significativas entre os resultados de ambos os grupos (reabilitados e não-reabilitados). Os apoios dados pela esposa, família e outros mostram-se importantes; contudo, a MOTIVAÇÃO PESSOAL (Tabela 8) é que parece ser o elemento determinante e discriminativo influenciador de forma direta no tratamento e na recuperação. Havendo a disponibilidade interna, o desejo contínuo do paciente, há manifestamente a ação que contribui de modo incisivo durante todo processo terapêutico. Caso contrário, as tentativas externas não alcançam o objetivo de obter alguma influência positiva no desejo de reestruturação do paciente. Muitas vezes tais tentativas podem, inclusive, enveredar por formulações comparativas e manifestações

TABELA 9 — Modificação nos relacionamentos conjugais

	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Houve alteração	8	29,6	4	14,8
Não houve	14	51,8	19	70,3
Não responderam	5	18,5	4	14,8

TABELA 10 — Modificações nos relacionamentos

	Sexual		Social		Familiar		Profissional	
	+ %	- %	+ %	- %	+ %	- %	+ %	- %
Sim	22,2	22,2	22,2	18,5	18,5	14,8	14,8	7,4
Não	77,7	77,7	77,7	81,4	81,4	85,1	85,1	92,5

+ Usam voz esofágica; — Não usam voz esofágica

TABELA 11 — Retorno às atividades após a cirurgia

	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Sim	21	77,7	19	70,3
Não	6	22,2	8	29,6

eufóricas que na realidade prejudicam sensivelmente a reabilitação.

Avaliaram-se ainda as possíveis modificações ocorridas nos relacionamentos sexual, social, familiar e profissional. Observam-se maiores concentrações de resultados da seguinte forma: os pacientes relataram, na sua maioria (51,8% e 70,3% respectivamente — vide Tabela 9), que não houve modificação no relacionamento com o cônjuge após a cirurgia. Afirmaram que o tipo de entrosamento entre os casais é estabelecido durante a vida em comum; por conseqüência, as queixas situavam-se em pontos cegos, não-resolvidos desde as suas uniões.

Certamente, momentos críticos de vida não geram, mas trazem à tona uma série de antigos conflitos, culpas e sentimentos outros, que se encontravam obscurecidos. Diante do impacto da cirurgia eclodem muitas vezes ansiedades inespecíficas, que têm sua origem nas mais remotas vivências pessoais,

Por sua vez, a afirmação de que não houve alterações em suas forma de vida após a cirurgia relaciona-se ao desejo dos pacientes em sentir a "garantia" de que suas identidades estão preser-

vadas, e que continuarão a ser aceitos por aqueles com quem convivem, além de por si próprios. Neste sentido, tendem a negar a existência de modificações nos seus relacionamentos, principalmente os da esfera sexual. Considerando, inclusive, que a maior parte da amostra é constituída por homens (80%), pudemos verificar que apenas as mulheres conseguiram verbalizar dificuldades nesta área. Houve uma forte tendência dos homens a não admitir problemas que intervissem, de algum modo, em suas "virilidades", o que podemos traduzir como medo de perda da identidade chamada masculina em seu sentido abrangente — capacidade de sentir-se ativo, potente e capaz (Tabela 10).

A avaliação do retorno às atividades após a cirurgia pareceu, a princípio, ser relevante indicador da readaptação do paciente. Contudo, verificou-se, de acordo com a Tabela 11, a falta de diferenças significativas, o que se deve a uma importante variável interveniente: a realidade política, social e econômica nacional não permite ao paciente receber benefícios financeiros suficientes que sejam, de fato, subsídios para sustento próprio e de sua família. Deste modo, o retorno

TABELA 12 – Modificação na auto-estima

Tipos	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Depressão	6	22,2	5	18,5
Medo	—	—	1	3,7
Revolta	3	11,1	—	—
Tensão	3	11,1	9	33,3
Rejeição	1	3,7	—	—
Melhora	1	3,7	1	3,7
Não houve	13	48,1	11	40,7

TABELA 13 – Valorização da comunicação

	Usam voz esofágica		Não usam voz esofágica	
	nº	%	nº	%
Valorizam	20	74	10	37,7
Não valorizam	7	25,9	17	62,9

às atividades deve-se mais à necessidade real do que ao desejo interno.

A modificação na auto-estima e a valorização da comunicação antes da mutilação parecem possuir entre si uma correlação, e ambas constituem fatores indicadores de reestruturação posterior dos pacientes. Conforme os resultados da Tabela 12, os sentimentos de tensão e depressão são os mais evidentes dentre aqueles que não alcançaram êxito na aquisição da voz esofágica. Demonstraram que a impossibilidade de expressão gera uma ansiedade exacerbada que não encontra forma de manifestação imediata. A depressão não expressa nestes casos difere do tipo reativo que já citamos, podendo ser considerada, ao contrário, inibidora da motivação. No entanto, a maior concentração de resultados no item "não houve modificação na auto-estima após a cirurgia" nos leva a crer que processos anteriores à laringectomia permaneceram presentes, fazendo com que a cirurgia apenas denotasse sentimentos de inferioridade e castração sempre dissimulados.

Por último, a verificação das respostas obtidas em relação à questão da valorização prévia do paciente para a comunicação verbal como instrumento prioritário de relacionamento e adaptabilidade ao meio mostrou-se fundamental para a reabilitação futura (Tabela 13). Tais resultados nos remetem à afirmação de que a fala para estes pacientes está relacionada a possibilidades de contato, independência e expressão de sentimentos e desejos. Faz-se necessário, contudo, comen-

tar que nos índices obtidos (Tabela 13) há a interferência de um dado curioso na categoria dos que não fazem uso da voz esofágica e valorizam a comunicação: cinco mulheres, embora saibam tecnicamente usar a voz esofágica, não fazem uso deste recurso por julgarem o timbre grosso e não adequado às características de feminilidade.

CONCLUSÕES

A partir da avaliação dos resultados encontram-se fatores que incidem diretamente na posterior qualidade de vida dos pacientes submetidos à laringectomia total.

É de extrema importância que tais fatores possam ser observados no paciente, desde o momento do diagnóstico da patologia, a fim de que, após detectados, possam ser assistidos adequadamente. A possibilidade de planejamento terapêutico adequado e preventivo tornou-se fundamental, tendo em vista que atualmente há uma visível ampliação da possibilidade de assistência médica e, em consequência, do tempo de vida de cada doente.

Como conclusão, destacamos que os principais indicadores da reabilitação de pacientes laringectomizados são:

- idade;
- intervalo entre o aparecimento da doença e busca de tratamento;
- reação frente ao diagnóstico;
- auto-estima;
- motivação pessoal;
- valorização prévia da comunicação.

SUMMARY

It is well known that laryngectomy, besides producing loss of laryngeal speech, causes important psychological reactions that need adequate assistance in order to adapt the patient to his new condition. On the other hand, from learned empirical observations, there is a number of factors that may aid in defining those patients who will benefit from voice rehabilitation programs. This study analyses possible ways of organizing therapeutic and preventive plans that may help in improving rehabilitation and, consequently, quality of life. The results obtained in the study of these factors are presented.

UNITERMOS: *psychology, cancer, rehabilitation, laryngectomy*

Referências bibliográficas

1. Holland J F: Host effects in cancer, in Holland, J F, Frei E III: Cancer Medicine, Philadelphia, Lea and Febiger, 1973, pp 991-1021.
2. Schmale A H: Principles of psychosocial oncology — Clinical Oncology for Medical Students and Physicians, a Multidisciplinary Approach: Fourth Edition N Y — American Cancer Society, 1974.
3. Le Shan L L, Worthington R E: Personality as a factor in the pathogenesis of cancer. Br J Med Psychol. 1956; 29: 49-56.
4. Bahnson C B: Emotional and personality characteristics of cancer patients. In: Sutnick A J, P F Engstrom: Oncologic Medicine; Clinical topics and practical management. University Park Press, Baltimore, 1976.
5. Booth G: General and organ specific object relationships in cancer. Ann N Y Acad Sci. 1969; 164.

DOENÇA DE HODGKIN: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO EM UMA POPULAÇÃO PARCIAL NO RIO GRANDE DO SUL

ADALBERTO BROECKER NETO¹, SÉRGIO LAGO², RODOLFO COUTINHO RADKE³,
AILZO JOSÉ DA COSTA⁴

Hospital São Lucas da PUCRS – Porto Alegre, RS

SUMÁRIO

Sessenta e nove pacientes, diagnosticados no período de 1979 a 1983, foram estudados em relação à idade, sexo, tipo histológico, estágio clínico e sintomas sistêmicos da doença de Hodgkin. A doença foi mais comum no sexo masculino; a histologia de celularidade mista foi mais freqüente no sexo masculino e de esclerose nodular e celularidade mista no feminino. Na ocasião do diagnóstico, a maior parte dos pacientes encontrava-se em estágio clínico intermediário (III) e apresentava sintomas sistêmicos. Os tipos histológicos, apresentações clínicas e sintomas constitucionais foram correlacionados.

UNITERMOS: *Doença de Hodgkin, tipos histológicos, apresentação clínica, sintomas sistêmicos*

INTRODUÇÃO

A Doença de Hodgkin foi pela primeira vez descrita em 1832, por Thomas Hodgkin. Por suas características clínicas e patológicas, é reconhecida como uma forma de neoplasia linforreticular distinta dos outros linfomas (linfomas não-hodgkin), sendo ainda de etiologia desconhecida.

No período de 1976 a 1980, no Brasil, foram diagnosticados 11.850 casos de linfoma, correspondendo a 3,5% das neoplasias no sexo masculino e a 1,7% das neoplasias no sexo feminino. Um terço destes linfomas era Doença de Hodgkin. Neste mesmo período, no Rio Grande do Sul, foram diagnosticados 355 casos de Doença de Hodgkin¹. Devido à baixa idade média dos pacientes com Doença de Hodgkin, esta neoplasia tem um grande impacto psicológico e econômico, pois atinge uma população em uma fase de grande atividade no trabalho e organização de suas famílias. Diferenças são detectadas na idade do diagnóstico, tipos histológicos e apresentações clínicas da Doença de Hodgkin entre diversos estudos realizados²⁻⁸.

Este estudo procura determinar dados a respeito da idade, incidência por sexo, tipos histológicos, estágios clínicos no diagnóstico, relação dos estágios clínicos com os tipos histológicos e os sintomas sistêmicos em pacientes com Doença de Hodgkin provenientes de diversas regiões do Estado do Rio Grande do Sul, no período de 1979 a 1983.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisados 69 pacientes portadores de Doença de Hodgkin atendidos no Serviço de Oncologia da PUCRS, no período de 1979 a 1983, oriundos das mais diversas localidades do estado. O diagnóstico destes pacientes foi realizado neste mesmo período. Sessenta e dois pacientes eram virgens de tratamento e sete apresentavam doença recidivada, tratados anteriormente em outros locais. Para efeito da determinação da idade no diagnóstico e incidência por sexo, foram considerados tanto pacientes virgens de tratamento, bem como os recidivados, desde que o diagnóstico fosse feito no quinquênio em estudo. A idade do diagnóstico é a da data em

Trabalho realizado no Serviço de Oncologia da PUCRS. ¹ Chefe, Serviço de Oncologia. Regente de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina da PUCRS. ² Oncologista. Auxiliar de ensino da Faculdade de Medicina da PUCRS. ³ Oncologista. Endereço para correspondência: ¹ Avenida Ipiranga, 6690 – sala 320 – 90610 – Porto Alegre – RS.

que houve confirmação histológica da presença de Doença de Hodgkin. A avaliação do tipo histológico, presença de sintomas sistêmicos e o estágio clínico da doença foram considerados apenas em pacientes virgens de tratamento. Considerando-se o total de pacientes diagnosticados no Rio Grande do Sul no período de 1976 a 1980¹, o número de pacientes deste estudo deve representar aproximadamente 20% da população com Doença de Hodgkin em nosso estado, no período de 1979 a 1983.

A classificação histológica foi baseada na classificação de Lukes-Butler, simplificada no Simpósio de Rye, onde a Doença de Hodgkin é dividida em quatro categorias: predominância linfocitária, celularidade mista, depleção linfocitária e esclerose nodular. As três primeiras categorias diferem primariamente na proporção relativa de mononucleares neoplásicos e células de Reed-Sternberg para os elementos reativos, especialmente linfócitos. A história natural indolente e sobrevida prolongada parecem estar diretamente relacionadas com a proporção de linfócitos e células anormais encontradas nas biópsias de diagnóstico. O tipo esclerose nodular tem características clínicas e morfológicas distintas. No tipo predominância linfocitária, a proliferação celular é composta de linfócitos de aparência benigna com ou sem histiócitos benignos. Frequentemente, é necessário examinar múltiplas secções para identificar as células diagnósticas de Reed-Sternberg. A maioria dos pacientes tem clinicamente doença localizada, são assintomáticos e o prognóstico geralmente é favorável. O grupo de celularidade mista ocupa uma posição intermediária entre a predominância linfocitária e a depleção linfocitária com respeito à proporção de células neoplásicas e o prognóstico. Este tipo histológico é frequentemente associado com sintomas sistêmicos e ocorre em todos os estágios clínicos. Na depleção linfocitária, em contraste com os outros, existe uma predominância de células anormais e células de Reed-Sternberg. A maioria dos pacientes é sintomática e a doença usualmente disseminada no momento do diagnóstico. A categoria de esclerose nodular é distinta, tanto morfológica como clinicamente. Do ponto de vista histológico, duas características distinguem esta forma da Doença de Hodgkin dos outros tipos: a presença de uma variante particular da célula de Reed-Sternberg, chamada de célula lacunar, e a proliferação ordenada de bandas de colágeno que dividem o tecido linfóide em nódulos circunscritos. Este tipo histológico da doença é mais comum no sexo feminino^{2, 5}.

Os pacientes foram estagiados de acordo com a classificação de estagiamento de Ann Arbor para Doença de Hodgkin⁴. Estágio I: envolvimento de uma única região linfática; estágio II: envolvimento de duas ou mais regiões linfáticas do mesmo lado do diafragma; estágio III: envolvimento de regiões linfáticas em ambos os lados do diafragma; estágio IV: envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos extralinfáticos com ou sem associação do envolvimento de linfonodos. Os estágios ainda são classificados em A ou B, referindo-se à ausência ou presença de sintomas sistêmicos. Os sintomas sistêmicos na Doença de Hodgkin são: febre superior a 38°C por três dias consecutivos, suores noturnos e perda de peso inexplicável de mais de 10% do peso corporal⁵. Para o processo de estagiamento, foram realizados exame físico, uma cuidadosa história, investigações laboratoriais e radiológicas e biópsias de medula óssea. Estudos de medicina nuclear não eram rotina, sendo utilizados quando as circunstâncias clínicas indicavam. Laparotomia exploradora como processo de estagiamento só foi indicada e realizada quando os achados cirúrgicos pudessem modificar a terapêutica a ser empregada².

Para o tratamento estatístico dos dados deste estudo foram utilizadas apenas estatísticas simples de percentagem, média e mediana.

RESULTADOS

Idade

Em nosso meio, a Doença de Hodgkin ocorre em todas as idades, sendo que na população a idade mínima foi de quatro anos e a máxima de 75 anos. Para os homens, a idade mediana foi de 30 anos e para as mulheres de 27,5 anos (Figura 1).

Sexo

A incidência de Doença de Hodgkin foi levemente superior no sexo masculino, com uma relação homem para a mulher de 1, 3: 1.

Tipos histológicos

No total dos pacientes houve uma predominância do tipo de celularidade mista (49,1%) seguido de esclerose nodular (27,8%), predominância linfocitária (14,7%) e depleção linfocitária (8,2%). Quando analisamos estes dados por sexo vemos que as características de incidência são bastante diferentes. No sexo masculino, a ce-

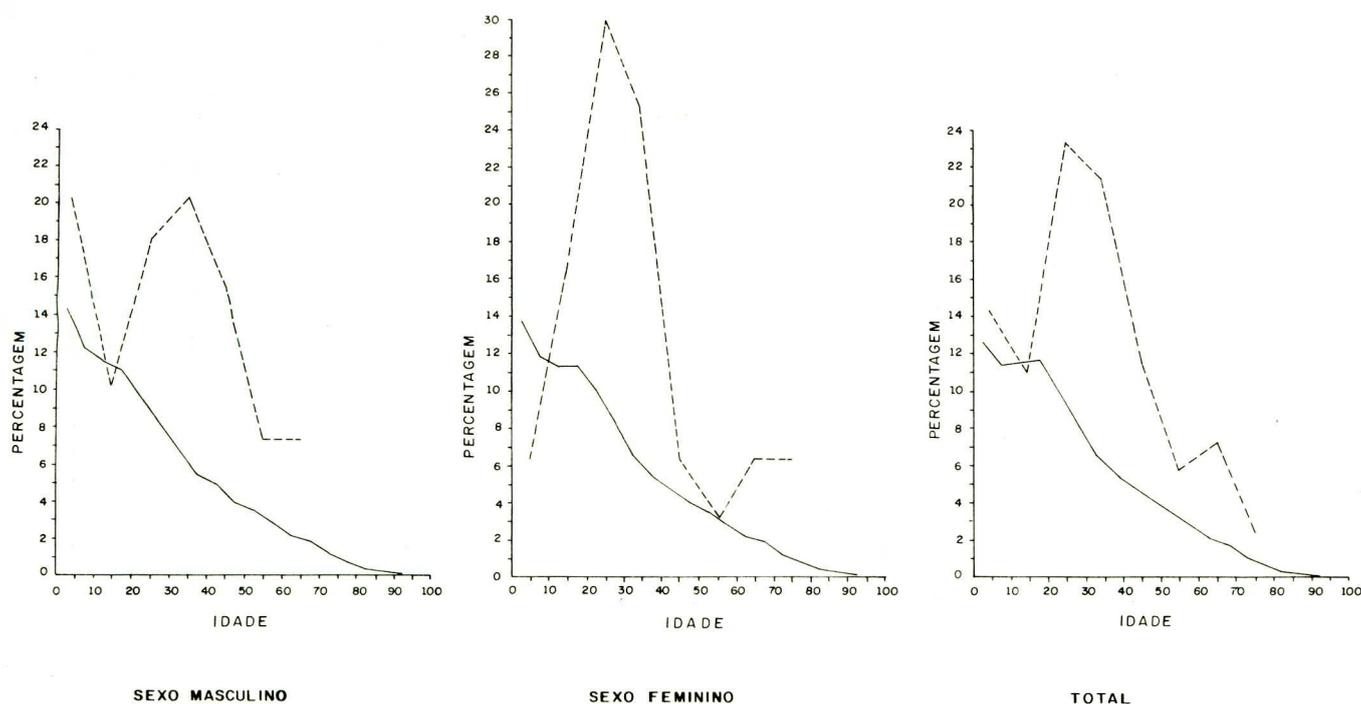


FIGURA 1 — Incidência de Doença de Hodgkin por idade no sexo masculino, sexo feminino e no total dos pacientes. A linha tracejada (---) representa a percentagem de pacientes diagnosticados na faixa etária. A linha contínua (—) representa a percentagem da população na faixa etária. Nos gráficos dos sexos masculino e feminino, a linha contínua (—) representa a pirâmide populacional brasileira por sexo e, no gráfico total, a pirâmide populacional do sul do país. No sexo masculino, a idade foi de quatro anos e a máxima de 65 anos, com a média de 29,9 anos e mediana de 30 anos. No sexo feminino, a idade mínima foi de quatro anos e a máxima de 75 anos, com a média de 32,7 anos e mediana de 27,5 anos. No total dos pacientes, a idade mínima foi de quatro anos e a máxima de 75 anos, com a média de 31,5 anos e mediana de 29,5 anos.

lularidade mista continua predominando (54,2%), seguida da esclerose nodular (17,1%) e predominância linfocitária (17,1%) e, por último depleção linfocitária (11,4%). No sexo feminino, são mais encontrados os tipos histológicos de esclerose nodular (42,3%) e de celularidade mista (42,3%), seguidos da predominância linfocitária (11,5%) e depleção linfocitária (3,8%) (Figura 2).

Estágios

A maioria dos pacientes, no momento do diagnóstico, apresentava uma doença com extensão intermediária. 43,5% apresentavam estágio III, 24,1% estágio II, 22,5% estágio IV e apenas 9,6% estágio I (Figura 3). Cada tipo histológico da Doença de Hodgkin tem apresentações clínicas diferentes. Nos pacientes com tipo predominância linfocitária, a maior parte se apresenta com doença inicial. Aproximadamente 78% dos pacientes são estágios I e II, isto é, com doença localizada. No tipo celularidade mista, a tendência é para doença intermediária, sendo

que a metade dos pacientes (53,3%) encontra-se no estágio III. No tipo depleção linfocitária, os pacientes apresentam-se com doença avançada, estando 80% nos estágios III e IV. No grupo de esclerose nodular, a apresentação foi de doença intermediária, com aproximadamente a metade dos pacientes (47%) em estágio III, salientando-se não ter sido encontrado nenhum com estágio I (Figura 4).

Sintomas sistêmicos

Trinta e sete de 62 pacientes apresentavam sintomas sistêmicos, o que corresponde a 59,6% da população estudada (Figura 5). Destes pacientes com sintomas, 19/37 (51,3%) apresentavam apenas um sintoma, e os mais freqüentes foram perda de peso e suores noturnos. 15/37 pacientes (40,5%) apresentaram dois sintomas sistêmicos concomitantes, sendo que a associação mais freqüente foi de suores noturnos e febre. Apenas três de 37 pacientes (8,1%) apresentaram os três sintomas sistêmicos. Quando analisamos os sin-

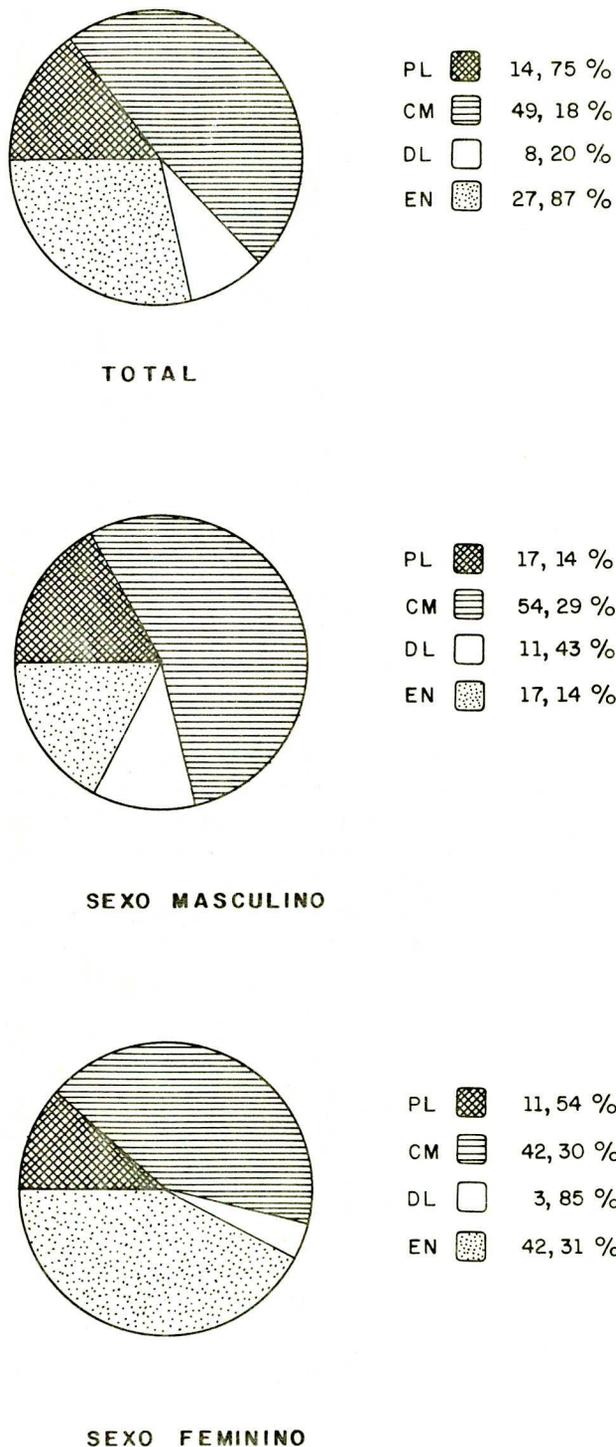


FIGURA 2 – Distribuição dos tipos histológicos da Doença de Hodgkin no total dos pacientes, no sexo masculino e no sexo feminino (PL: predominância linfocitária; CM: celularidade mista; DL: depleção linfocitária; EN: esclerose nodular).

tomas isoladamente, observamos que as suas frequências foram aproximadamente iguais, com febre ocorrendo em 21/37 pacientes, perda de

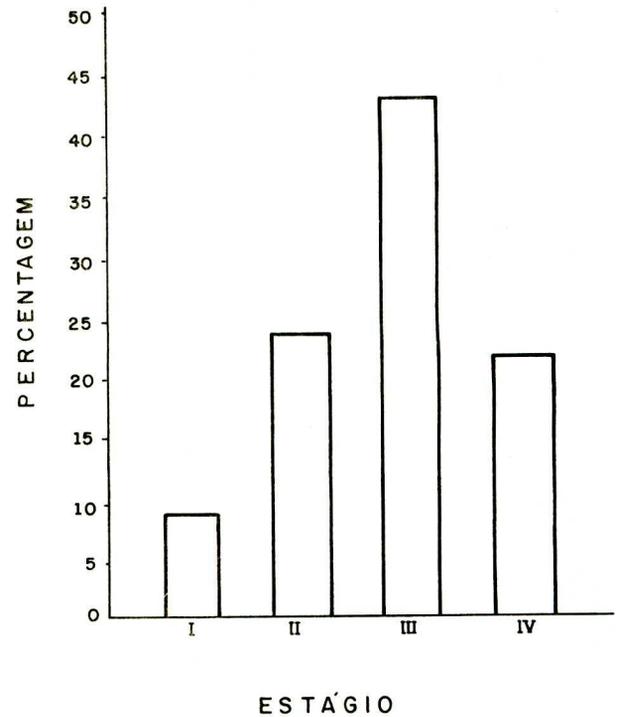
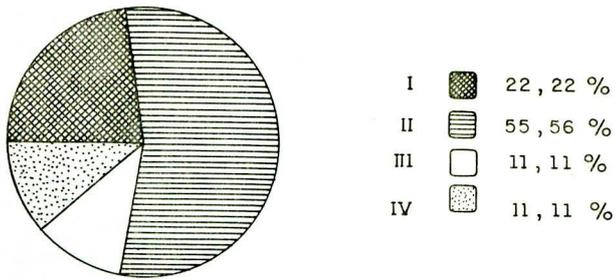


FIGURA 3 – Distribuição por estágios clínicos no total de pacientes com Doença de Hodgkin.

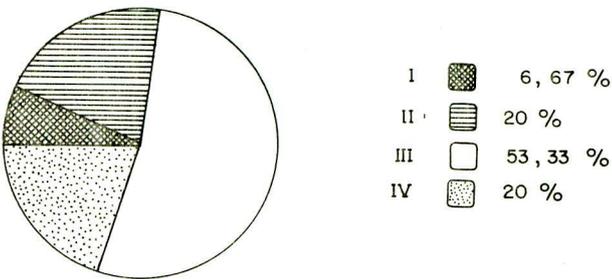
peso em 17/37 pacientes e suores noturnos em 20/37 pacientes. A ocorrência de sintomas sistêmicos foi diretamente proporcional ao estágio da doença. No estágio I, apenas 1/6 pacientes (16,6%) apresentou sintomas sistêmicos; no estágio II, 3/15 pacientes (20%); no estágio III, 21/27 pacientes (77,7%) e no estágio IV, 12/14 pacientes (85,7%) (Figura 6). Também existe uma correlação da presença de sintomas sistêmicos com os tipos histológicos; nos tipos histológicos mais 'benignos' houve menor presença de sintomas sistêmicos. No tipo predominância linfocitária não houve nenhum paciente com sintomas sistêmicos (0%); no tipo celularidade mista, 22/30 pacientes (73,3%) e no tipo depleção linfocitária em 5/5 pacientes (100%) com sintomas sistêmicos. No tipo esclerose nodular, a maioria dos pacientes também apresentava sintomas sistêmicos, tendo ocorrido em 10/17 (58,8%) (Figura 7).

CONCLUSÕES

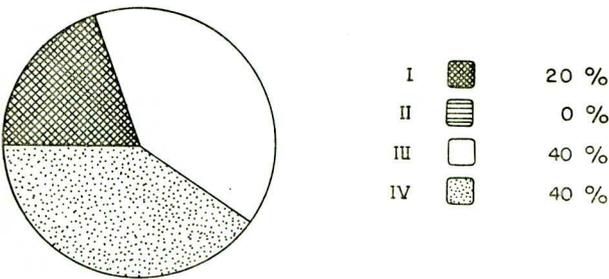
A amostra de pacientes neste estudo representa aproximadamente 20% dos casos de Doença de Hodgkin no Rio Grande do Sul, diagnosticada no quinquênio 79 a 83. A idade mediana é de 30 anos para o sexo masculino e 27,5 anos para o sexo feminino. Há leve preponderância no sexo masculino, com uma relação 1,3: 1. O tipo



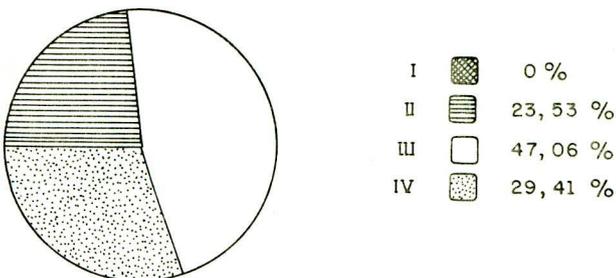
PREDOMINÂNCIA LINFOCITÁRIA



CELULARIDADE MISTA



DEPLEÇÃO LINFOCITÁRIA



ESCLEROSE NODULAR

FIGURA 4 – Distribuição dos estágios clínicos em relação aos tipos histológicos da Doença de Hodgkin.

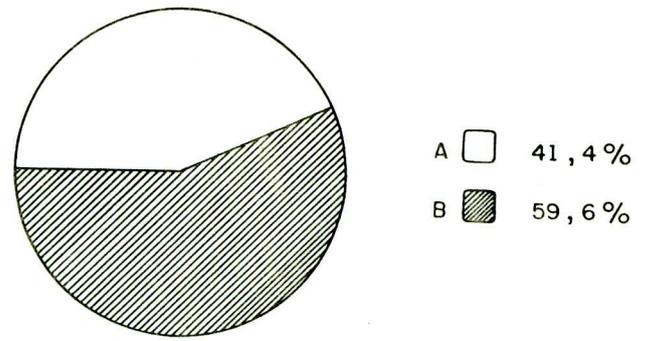


FIGURA 5 – Sintomas sistêmicos no total dos pacientes (A: ausência de sintomas sistêmicos; B: presença de sintomas sistêmicos).

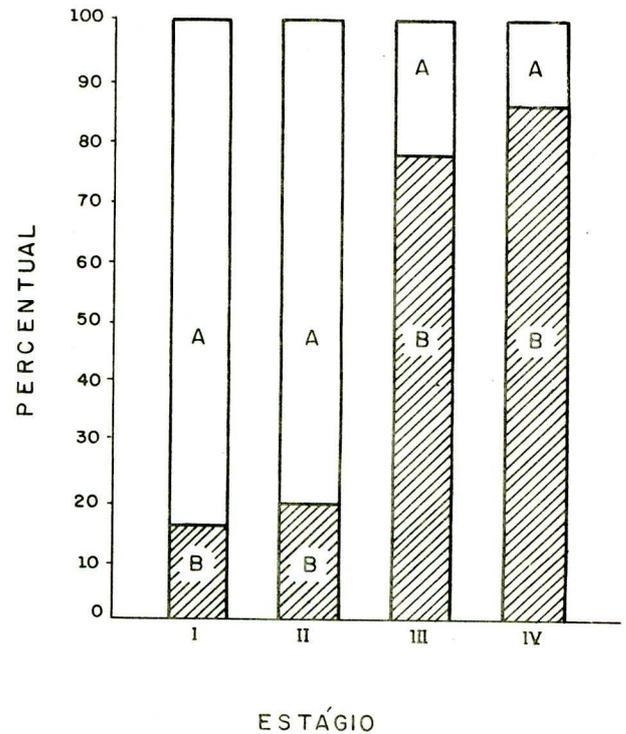


FIGURA 6 – Ocorrência de sintomas sistêmicos em relação aos estágios clínicos da Doença de Hodgkin. (A: ausência de sintomas sistêmicos; B: presença de sintomas sistêmicos).

de celularidade mista é o mais freqüentemente encontrado quando os tipos celulares são analisados globalmente. Porém, quando a análise é feita por sexo, observa-se que na mulher o tipo histológico esclerose nodular tem alta incidência. Existe maior freqüência de sintomas sistêmicos e 2/3 de todos os pacientes se apresentaram com os estágios III e IV, o que demonstra demora na busca do tratamento médico por parte dos pacientes ou atraso no reconhecimento da patologia por partes dos médicos.

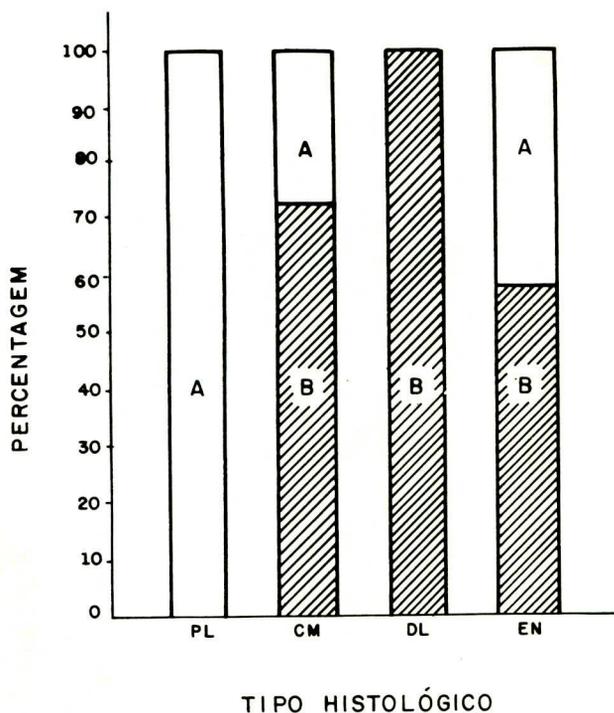


FIGURA 7 — Ocorrência de sintomas sistêmicos em relação ao tipo histológico da Doença de Hodgkin (PL: predominância linfocitária; CM: celularidade mista; DL: depleção linfocitária; EN: esclerose nodular; A: ausência de sintomas sistêmicos; B: presença de sintomas sistêmicos).

Devemos levar em conta que a nossa realidade em relação à doença de Hodgkin é diferente da encontrada na literatura mundial, oriunda principalmente de países desenvolvidos. Esta cautela deve ser redobrada quanto aos resultados terapêuticos esperados, pois estes são indiretamente proporcionais ao estágio no diagnóstico e presença de sintomas sistêmicos. Os dados epidemiológicos e clínicos obtidos neste levantamento são de importância para o planejamento de futuros trabalhos prospectivos quanto à terapêutica da Doença de Hodgkin, quando deverão

ser consideradas a nossa população de doentes e as respectivas estratificações referentes aos fatores prognósticos.

SUMMARY

Sixty-nine patients with Hodgkin' Disease, all with diagnosis made from 1979 to 1983, were evaluated according to age, sex, pathology, clinical stage and constitutional symptoms. The disease was more common in males; mixed cellularity was more frequently seen in males, and nodular sclerosis and mixed cellularity in females. The majority of patients had clinical stage III disease and constitutional symptoms at diagnosis. Correlation was made with pathological groups, clinical stages and presence of symptoms.

UNITERMS: *Hodgkin's disease, histological types, clinical presentation, sistemic symptoms*

Referências bibliográficas

1. Brumini R et al: Câncer no Brasil: dados histopatológicos, 1976/80. Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982.
2. Broecker Neto A, Lago S, Radke RC, Costa AJ, Peruchim P, Macalós EC: Doença de Hodgkin. Acta médica. Porto Alegre. 1984; 230-241.
3. Caçado JC: Doença de Hodgkin. Incidência em Hospital de Câncer. Rev. Ass. Med. Minas Gerais. 1980; 32-24-35.
4. Carbone P et al: Report at the committee on Hodgkin's staging classification. Cancer Res. 1971; 31: 1860-1861.
5. Devita Jr. VT, Hellmann S: Hodgkin Disease and the Non-Hodgkin's Lymphomas. In: Devita Jr. VT, Hellmann S, Rosenberg SA. Câncer. principles and Practice of Oncology. Philadelphia, J.B. Lippincot Company, 1982; cap. 35: 1331-1401.
6. Machado JC et al: Lymphoreticular tumors in São Paulo — Brazil. J. Natl. Cancer Inst. 1973; 50: 1651-1655.
7. Gutensonh N, Cole P: Epidemiology of Hodgkin's Disease. Sem. Oncol. 1980; 2: 92-102.
8. Kirchhoff LV et al: A case control study of Hodgkin's Disease in Brazil Am J. Epidemiol, 1980; 112: 595-608.
9. Roech et al: Doença de Hodgkin no Rio Grande do Sul, classificação e incidência. Rev. Bras. Cancerol. 1978; 28: 33-39.

OPINIÃO/ATUALIZAÇÃO

OS ONCOGENES E A ETIOLOGIA DO CÂNCER

HECTOR SEAUNEZ ABREU

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

As neoplasias malignas caracterizam-se por uma descontrolada diferenciação e da capacidade de proliferação celular, o que somente pode se explicar por alterações substanciais a nível genético nos tecidos malignos. Em 1964, isto foi claramente demonstrado pelo descobrimento de uma anomalia cromossômica específica (o cromossomo de Filadélfia) numa doença tumoral caracterizada (a leucemia mielóide crônica). Porém, nestes momentos, a associação entre fatores hereditários e câncer permite chegar muito além do nível cromossômico para analisar, a nível gênico, as causas e os mecanismos da transformação tumoral. Neste trabalho, desejo comentar a importância dos oncogenes e explicar sua relevância nas pesquisas atuais.

Os oncogenes são aqueles fatores hereditários responsáveis pelo aparecimento do câncer, cujos produtos anormais alterariam o metabolismo normal das células. Porém, não poderíamos explicar a função dos oncogenes sem analisar primeiramente um conjunto de vírus compostos de RNA (ácido ribonucléico), descobertos em tecidos tumorais de vários animais e do homem. Estes vírus apresentam certas particularidades — eles podem ser isolados a partir de tecidos tumorais e provocar malignidade por infecção. Porém, eles podem, também, infectar uma célula normal sem produzir necessariamente malignidade; neste caso, o material hereditário do vírus é capaz de se integrar àquele da própria célula e, deste modo, passar a formar parte do acervo genético (genoma) da célula normal. Isto é possível porque o vírus, cujo material genético é o RNA, é capaz de sintetizar DNA mediante uma enzima viral, a

transcriptase inversa. Esta enzima permite que o RNA seja usado como matriz na síntese do DNA e que o DNA viral seja logo incorporado àquele da célula. Os retrovírus apresentam poucos genes funcionais: um para as proteínas internas (gag), outro para a transcriptase inversa (pol) e outro para a envoltura protéica externa (env). Porém, o DNA viral apresenta, de ambos os lados destes três genes, segmentos chamados LTR = long terminal repeats (segmentos compridos de unidades repetidas). Imagine o leitor uma seqüência de DNA viral inserida composta de LTR — gag-pol-env-LTR. Nestes LTR existem, porém, seqüências de importante capacidade funcional chamados promotores (regiões do DNA onde começa a síntese de RNA ou transcrições). Deste modo, um vírus inserido aleatoriamente em qualquer região de nosso genoma pode, mediante seus promotores, ativar genes celulares próximos. Muitos de nossos genes, normalmente ativos sob mecanismos estritos de controle, podem passar a se comportar de uma forma errada e anormal ocasionando, deste modo, a transformação maligna. Mas, quais são, precisamente, os genes capazes de produzir esta transformação oncogénica? Até agora, a evidência mais provável sugere que os oncogenes celulares (c-onc) são seqüências de DNA, que normalmente codificam para fatores de crescimento celular como, por exemplo, o fator de crescimento plaquetário humano (PDGF) ou o fator de crescimento epitelial (EGF), cuja regulação e atividade são transportadas pelos promotores dos LTR virais.

Porém, se a inserção retroviral é aleatória no genoma, como é possível que determinados tipos

de tumores malignos sejam sempre produzidos por infecção viral? Se os retrovírus são capazes de se inserir aleatoriamente, as LTR virais nem sempre estariam próximas dos oncogenes celulares. A resposta a esta pergunta é surpreendente: os próprios retrovírus podem conter seqüências oncogenéticas de origem celular (chamadas (v-onc), reguladas pelos próprios promotores virais. Estas seqüências celulares têm sido incorporadas ao genoma viral por mecanismos claramente explicados pela biologia molecular. Imaginemos que um retrovírus inserido perto de um oncogene celular perdesse o gene env; seu DNA será LTR-gag-pol-LTR. Perto dele teremos um oncogene celular, com seus exons e introns (os exons são segmentos de DNA que são transcritos a RNA mensageiro e mantidos durante o processamento do RNA; os introns correspondem a segmentos de DNA que são transcritos, porém o RNA complementar a estes segmentos será removido durante o processamento). Imaginemos agora que o conjunto de DNA viral e do oncogene celular é transcrito em um RNA complementar e logo o RNA mensageiro é processado (**spliced**, em inglês). Teremos agora um RNA viral com uma seqüência gag-pol-(v-onc), porém sem o gene viral env. Se env forma a cápsula protéica externa, a falta de env não permitirá a formação destas proteínas por este tipo de RNA. Porém temos que ter em conta que a infecção viral é múltipla, e que teremos, deste modo, muitos outros retrovírus, na mesma célula, originando um produto normal (gag-pol-env-), o que permitirá a formação da cápsula. Deste modo, o RNA do vírus gag-pol-(v-onc) poderá ser encapsulado e transmitido.

Vemos deste modo que existem dois tipos de oncogenes: os transportados por retrovírus, que não possuem introns (eles foram removidos por processamento do RNA) e aqueles que normalmente existem na células (c-onc), com introns e exons. Logicamente que os v-onc são derivados dos c-onc pela infecção retroviral e pelo processamento do RNA. Os v-onc formam um conjunto sumamente curioso de genes celulares transportados por vírus. Eles atuam, de certa forma, como elementos de transposição gênica, são, deste modo, genes que "pulam" de um indivíduo a outro.

Finalmente, como atuariam os oncogenes na transformação maligna? Se eles são, na realidade, seqüências que normalmente regulariam fatores de crescimento celular, sua disfunção explicaria as anomalias de proliferação. É possível, por outro lado, que um alto estágio de diferenciação celular seja incompatível com uma alta taxa de proliferação; já as células normalmente bem especializadas são incapazes de se dividir. Por outro lado, os oncogenes parecem estimular a atividade celular das kinases das proteínas, especialmente no aminoácido tirosina (uma kinase e uma enzima que catalizam a transferência de um resíduo fosfato). É interessante destacar que a fosforilação da tirosina ocorre na membrana celular, nos receptores de superfície do fator de crescimento epitelial (EGF), que induziria os epitélios a se dividirem. Deste modo, a ação dos oncogenes poderia não somente afetar diretamente os fatores de crescimento celular mas, indiretamente, facilitar sua ação mediante fosforilações protéicas.

TEMAS DE REVISÃO

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM NEOPLASIAS

LUIZ EDUARDO M. BERMUDEZ

Kuzell Institute for Arthritis and Infectious Diseases Research – San Francisco, USA

RESUMO

O aparecimento de febre deveria levar a uma avaliação exaustiva do paciente imunocomprometido, a fim de determinar a fonte de infecção e posteriormente o diagnóstico definitivo da mesma. Este trabalho visa formular uma rotina para o diagnóstico diferencial das infecções nesses pacientes.

UNITERMOS: *diagnóstico, infecção, paciente imunossuprimido, neoplasia*

INTRODUÇÃO

A essência de um rápido diagnóstico está na compreensão de quais infecções são mais prováveis de estar ocorrendo em um dado paciente ou em uma dada população hospitalar, de tal forma que as medidas diagnósticas mais apropriadas possam ser instituídas. Isto requer a compreensão dos fatores predisponentes às infecções e o reconhecimento desses fatores, os quais devem representar a essência do diagnóstico inicial.

Em primeiro lugar, nós podemos perguntar: o que faz um indivíduo tornar-se um paciente imunocomprometido? Embora exista uma grande variedade de possíveis fatores predisponentes entre pacientes com doenças neoplásicas, os fatores listados abaixo predominam: 1 – Granulocitopenia, freqüentemente acompanhada de extenso dano mucoso do trato gastrointestinal; 2 – Alterações da imunidade celular; 3 – Alterações da imunidade humoral; 4 – Obstrução de "passagens naturais"; 5 – Alterações do sistema nervoso central e 6 – Procedimentos iatrogênicos inevitáveis, os quais acompanham os avanços da medicina.

O segundo ponto importante a ser considerado no processo diagnóstico diz respeito a que o indivíduo doente, qualquer que seja a causa, possui modificações na sua flora microbiana, modificações estas secundárias à mudanças nos

mecanismos de ligação entre as bactérias colonizadoras e as células epiteliais dos tratos digestivo e respiratório. Este fenômeno tem sido amplamente demonstrado na orofaringe, onde a perda de fibronectina pela célula epitelial leva a alterações na ligação célula-bactéria, com conseqüente substituição da flora local por bacilos gram-negativos. Esta modificação na flora é principalmente observada após trauma, doenças clínicas graves (infarto do miocárdio, neoplasias etc.), ou idade avançada^{1, 2, 3}. A hospitalização, por si só, não parece levar a mudanças na flora microbiana, porém, modificações da flora observadas em pacientes hospitalizados são mais prováveis de incluir novos patógenos, os quais representam a população bacteriana das enfermarias do hospital. Além disso, o paciente que recebe antimicrobianos, como profilaxia ou terapia, seguramente apresentará modificações posteriores na flora microbiana, devido à pressão exercida pela presença dos antibióticos^{4, 5}. Estes, então, representam pacientes ainda mais prováveis de tornarem-se colonizados por bacilos gram-negativos resistentes, leveduras ou fungos. O problema é agravado se o paciente possui lesões das barreiras mucosas, como, por exemplo, do trato gastrointestinal, ou diminuição da função mucociliar do trato respiratório, resultado da quimioterapia antineoplásica e/ou invasão tumoral ou, ainda, lesões da pele secundárias a punções venosas ou biópsias de medula óssea.

Granulocitopenia

Neutropenia permanece como o principal fator de risco, responsável por infecções bacterianas e fúngicas em pacientes com câncer⁶. A duração da neutropenia depende primariamente da doença maligna e do seu tratamento. Os pacientes possuem maior risco de adquirirem infecções, particularmente as causadas por bacilos gram-negativos, quando o número de granulócitos cai abaixo de 100 células por milímetro cúbico e quando a granulocitopenia profunda prolonga-se por mais de cinco-seis dias. Geralmente, os pacientes que cursam com granulocitopenia profunda por tempo prolongado são aqueles com leucemia submetidos à terapia de indução ou reindução ou, ainda, aqueles pacientes submetidos a diversos cursos de quimioterapia por período de anos. Pacientes portadores de tumores sólidos, os quais recebem quimioterapia, permanecem granulocitopênicos por períodos mais curtos de tempo do que aqueles com leucemia.

Como dito anteriormente, pacientes granulocitopênicos tendem a tornar-se infectados com bacilos gram-negativos (as espécies variam de hospital para hospital, porém, a maioria dos Centros refere que **Escherichia coli**, **Pseudomonas aeruginosa** e **Klebsiella pneumoniae** são os mais freqüentemente isolados), **Staphylococcus aureus** e **Staphylococcus epidermidis**, sendo estes últimos responsáveis por grande número de infecções em diversos centros^{7,8}. O reaparecimento dos cocos gram-positivos como causa de infecção hospitalar em pacientes graves e, principalmente, em pacientes com câncer, parece ser secundário ao uso em larga escala de cateteres venosos profundos. Os fugos tendem a causar infecção em pacientes que permanecem granulocitopênicos por longos períodos de tempo e, principalmente, naqueles que fizeram uso de antibióticos.

Os pacientes com granulocitopenia e dano da mucosa intestinal têm, como regra, infecções ao longo do canal alimentar, especialmente exacerbações de periodontites crônicas, faringites, esofagites (principalmente do terço distal do esôfago), colites e lesões perianais. Outros locais comuns de infecções incluem o pulmão, provavelmente como resultado do dano mucociliar, episódios ocasionais de sinusites e lesões cutâneas em áreas lesadas da pele. Desde que há modificação da flora oral, havendo substituição da mesma por bacilos gram-negativos, não é surpresa que a maioria das pneumonias, faringites e episódios de esofagite seja causada por baci-

los gram-negativos. Menos freqüentemente eles podem ser causados por fungos ou vírus. Na presença de lesões mucosas e ausência de granulócitos, a bacteremia representa uma ocorrência comum e se não tratada imediata e apropriadamente a mortalidade é elevada⁹.

TABELA 1 — Bacteremia em leucemias/linfomas versus tumores sólidos.
(Maryland Cancer Center, EUA)

Leucemia/linfoma		Tumores sólidos	
%		%	
E. coli	25	E. coli	12
P. aeruginosa	50	S. aureus	22
Klebsiella	66	Bacteroides	4
S. aureus	14	Klebsiella	29
Candida sp.	70	Candida sp.	42

Infelizmente, a diminuição da resposta inflamatória faz com que os sinais e sintomas normais de infecção desapareçam, fazendo da febre a primeira e única evidência adequada para o início de uma antibioticoterapia de amplo espectro. Pacientes granulocitopênicos freqüentemente desenvolvem febre durante os períodos de granulocitopenia. Em um estudo, tais pacientes tinham febre documentada em, aproximadamente, 50% do período de internação. Inicialmente foi pensado que esta febre poderia ser proveniente da presença da doença maligna de base. Porém, diversos outros estudos mostraram que aproximadamente 20% destes episódios febris são secundários à bacteremia, 20% devido a infecções documentadas microbiologicamente e outros 20% associados a infecções documentadas apenas clinicamente, tais como pneumonia com raios X de tórax positivo e sem escarro disponível para o exame microbiológico^{10,11}.

A despeito da resposta inflamatória diminuída, uma história clínica bem feita, procurando por sintomas de infecção nas áreas mais comumente acometidas, deverá levar ao diagnóstico, principalmente se a história clínica for repetida em bases diárias ou duas vezes ao dia, durante os primeiros três-quatro dias de febre. Da mesma forma, um bom exame físico, repetido duas vezes ao dia, irá geralmente revelar alguma evidência mínima, porém definitiva, de inflamação, quando alguma infecção estiver presente. Por razões similares, os raios X de tórax em pacientes com pneumonia raramente são anormais durante as primeiras 24 horas de infecção e, portanto, os raios X devem ser repetidos diariamente nos primeiros dias, a fim de documentar a presença e

TABELA 2 – Organismos isolados por local de infecção nosocomial em pacientes com câncer.
City of Hope Medical Center, EUA. 1979-1981.

	percentagem do total ^S			
	urinária %	cirúrgica %	bacteremia %	respirat. %
Gram-pos. aeróbicos	31	51	40	24
Gram-neg. aeróbicos	58	33	38	59
anaeróbicos	0	12	10	?
fungos	11	4	13	7
vírus	0	0	?	8
parasitos	0	0	?	2

^S considerando cada sítio de infecção

progressão de um processo inflamatório pulmonar. A infecção do trato urinário é rara, a menos que o paciente possua história clínica prévia de anomalia, obstrução por cálculo ou uso prévio de cateter vesical. De qualquer forma, o médico deverá examinar a urina, de preferência pessoalmente, procurando por bacteriúria (piúria deverá ser ausente) como uma medida diagnóstica precoce. Hemoculturas devem ser colhidas imediatamente, e, embora bactérias anaeróbicas representem uma causa rara de infecção, é essencial realizar culturas apropriadas para anaeróbicos. Da mesma forma, meios de culturas apropriados para fungos deveriam ser incluídos na rotina. Como regra geral, as hemoculturas não devem ser obtidas através dos cateteres venosos, e sim por punção venosa. Uma cultura positiva após colheita do material através do cateter venoso levantará a questão da contaminação do cateter. Pelo menos, duas hemoculturas devem ser obtidas, não-somente para aumentar a probabilidade de detecção de uma bacteremia, mas também para ajudar na definição se o isolamento de germes, que podem ocorrer como contaminantes (por exemplo **Staphylococcus epidermidis**), pode de fato ser a causa da bacteremia. Não se deve ignorar uma hemocultura positiva com um pequeno número de bactérias por um desses microorganismos, pois eles são reconhecidos cada vez mais freqüentemente como causa de infecção nesses pacientes. No que diz respeito ao volume de sangue a ser colhido para uma hemocultura, pelo menos 10ml devem ser obtidos, uma vez ser sabido que esta quantidade de sangue aumenta de forma significativa as chances de isolamento de uma bactéria do sangue¹². Uma cultura de urina, apesar da relativa raridade das infecções urinárias, também deve ser obtida.

Outras culturas também devem ser obtidas de locais presumíveis de infecção, se conhecidos, e também é recomendável que culturas sejam obtidas das fossas nasais, orofaringe e reto, para proposta de avaliação da flora colonizante do paciente. O Laboratório de Microbiologia deve ser alertado para a proposta dessas culturais, de forma que não sejam referidas como "flora normal" ou "ausência de patógeno entérico". Além disso, também é útil saber se o paciente está colonizado com grande número de **Pseudomonas aeruginosa** ou **klebsiella pneumoniae**, ou, talvez, com uma **Escherichia coli** resistente aos aminoglicosídeos. Esta observação é comum em pacientes internados por mais de sete dias, ou ainda em pacientes que estão sob curso de quimioterapia antileucêmica e tiveram diversas admissões hospitalares nesse período¹³. A colonização nasal com **S. aureus** ou **Aspergillus flavus** pode ser, da mesma forma, uma informação útil. Alguns estudos relacionam o isolamento de ambos os patógenos das fossas navais com maiores chances de infecções pelos mesmos¹⁴. Estas informações podem ser de particular utilidade quatro ou cinco dias mais tarde, em um paciente no qual uma infecção é fortemente suspeitada, porém outros dados de cultura encontram-se negativos.

Alguns problemas especiais podem ocorrer, como, por exemplo: a despeito de uma avaliação cuidadosa, alguns pacientes deverão permanecer persistentemente febris e neutropênicos, sem evidências de infecção. Acredita-se que a maioria desses pacientes possa ter sua antibioticoterapia empírica retirada se, na verdade, todos os dados de culturas, a história clínica, o exame físico e os Raios X de tórax foram negativos. Contudo, alguns pacientes terão sinais e sintomas equívocos que levarão à suspeita da presença de infecção por um

TABELA 3 — Infecções bacterianas e fúngicas em pacientes com câncer

Primária	Secundária
Enterobactéria	Enterobactéria (resistente)/ Pseudom.
Pseudomonas	Pseudomonas/Acinetobacter (resistentes)
Anaeróbios	Anaeróbios (<i>Clostridium</i>)
?	<i>Legionella</i>
<i>Candida albicans</i>	outras espécies de <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>
<i>Pneumococo</i>	?
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> resistente à <i>methicilina</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i> resistente à <i>methicilina</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Corynebacterium</i>
<i>Enterococo</i>	<i>Enterococo</i>

microorganismo desconhecido. E nesta situação que a revisão das culturas de rotina pode mostrar-se extremamente útil. Paralelamente, a revisão da história clínica recente do paciente pode ser de uso substancial. Esteve o paciente em uso de antimicrobianos de amplo espectro por tempo prolongado? As culturais de rotina demonstraram a colonização por um bacilo gram-negativo resistente a diversos antibióticos? Ou, ainda, existe colonização importante em diversos orifícios por *Candida tropicalis*? Este tipo de informação pode ser útil em determinar possíveis alterações na terapia antimicrobiana, ou, ainda, na adição de terapêutica antifúngica.

O segundo problema especial no paciente neutropênico é o infiltrado pulmonar. Como dito anteriormente, infiltrados pulmonares são raramente presentes quando o paciente torna-se primeiramente febril, e, então, o paciente deverá, quase indubitavelmente, estar sob uso de antimicrobianos de largo espectro no momento em que o infiltrado pulmonar é reconhecido pela primeira vez. Aqui, outra vez, as culturas de rotina, realizadas no momento do início da terapêutica, podem ser úteis, desde que a maioria dos infiltrados pulmonares por infecção é causada pela flora de orofaringe ou nasofaringe¹⁵. Raramente existe produção de escarro, devido à supressão da resposta inflamatória e a ausência de granulócitos no material colhido torna difícil o exato julgamento sobre a presença de um agente patogênico. Por esta razão, é necessária a utilização de um procedimento que ultrapasse a flora oral,

tal como a aspiração transtraqueal. Contudo, este procedimento pode também não ser diagnóstico, e é freqüentemente necessário se lançar mão de procedimentos mais invasivos^{16,17}. Existem, atualmente, novos tipos de cateteres telescópicos para uso em fibroscopia. Esses cateteres parecem ser efetivos para ultrapassar a flora de orofaringe e obter uma amostra, que representa a flora da área inflamada. Contudo, freqüentemente é necessário diferenciar entre infecção, hemorragia, invasão tumoral ou toxicidade induzida por droga. Tal diferenciação requer, na maioria das vezes, avaliação histológica. Então, uma broncoscopia deve incluir ambos, esfregaço e biópsia, de preferência realizada sob controle fluoroscópico, a fim de certificar-se do local da biópsia. Atualmente, a lavagem broncopulmonar começa a ocupar um lugar importante no diagnóstico dos infiltrados pulmonares nesses pacientes, uma vez que pode ser realizada de forma segura mesmo em pacientes graves, e o material colhido propicia, nas mãos de indivíduos treinados, uma alta freqüência de diagnóstico. Este representa um dos desenvolvimentos mais gratificantes no diagnóstico rápido de um infiltrado pulmonar¹⁸. Assim como muitos outros procedimentos, este não é inteiramente novo, já que foi utilizado por alguns pneumologistas há mais de 15 anos, para o diagnóstico de proteinose alveolopulmonar. Nas mãos de indivíduos experientes, a lavagem broncoalveolar tem se tornado extremamente útil, principalmente no diagnóstico de infecções pulmonares em pacientes com trombocitopenia importante. Infelizmente, a lavagem broncoalveolar tem sido freqüentemente mal interpretada e realizada de maneira imprópria.

Ao realizar a broncoscopia, alguns médicos introduzem 20 a 30ml de solução salina. A verdadeira lavagem broncoalveolar requer a introdução de 200-250ml com rápida aspiração através do cateter. A introdução de grande volume e a rápida aspiração provavelmente propiciam a obtenção de uma boa amostra de lavado pulmonar. A despeito desses procedimentos, ocasionalmente é necessário se realizar uma biópsia a céu aberto a fim de obter um diagnóstico definitivo.

Outra situação especial nesses pacientes é a esofagite. Os sintomas geralmente são leves e pouco definidos, porém, um questionamento cuidadoso deverá ser importante no diagnóstico. A esofagite geralmente envolve o terço distal do esôfago, presumivelmente como o resultado de uma combinação, dano da mucosa pela quimioterapia associada ao refluxo ácido do estômago. Essencialmente, qualquer microorganismo pode

causar infecção nesta área e, portanto, um raio X contrastado, embora possa demonstrar uma mucosa lesada, não irá definir o agente etiológico. É essencial a realização de uma endoscopia com biópsia, a fim de detectar se a infecção está sendo causada por um bacilo gram-negativo, um coco gram-positivo, **candida**, **citomegalovirus**, ou **Herpes simples**, todas causas comuns de infecção nesta área e todas requerendo uma forma diferente de terapia¹⁹.

Disfunção da Imunidade Celular

Pacientes com deficiência da imunidade celular incluem aqueles com Doença de Hodgkin, linfomas não-hodgkin, leucemia linfocítica aguda, mantidos sob terapêutica ao longo período, ou pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Este grupo de pacientes apresenta um grande risco de adquirir infecções disseminadas por bactérias intracelulares, tais como **Salmonella sp.**, **Listeria monocytogenes**, **Brucella sp.**, e **Nocardia sp.** Além disso, estão sujeitos a infecções disseminadas por **Mycobacteria**, principalmente **Mycobacterium tuberculosis** e **Mycobacterium avium complex**^{20,21}. Somadas a estas, infecções virais por **Varicella-zoster**, **Herpes simplex** e **citomegalovirus**, infecções localizadas ou disseminadas por fungos tais como **Cryptococcus neoformans**, **Histoplasma capsulatum**, **Coccidioides immitis** e por parasitos, assim como **Pneumocystis carinii**, **Toxoplasma gondii** e **Strongyloides stercoralis**, também podem ser observadas. É atualmente conhecido que a defesa do hospedeiro contra este grupo de patógenos é dependente das células T **helper**, células NK e dos macrófagos²². Para algumas destas infecções, o diagnóstico é relativamente fácil de ser feito, como, por exemplo, as manifestações características na pele de pacientes com **Herpes zoster**, identificação e isolamento de **Listeria monocytogenes** no líquor, e a detecção de **Cryptococcus** pela coloração da tinta da Índia, ou pela positividade no teste do látex para a detecção do antígeno capsular. Porém, para outras infecções, o diagnóstico é extremamente difícil, além de requerer indivíduos treinados e muitas vezes técnicas sofisticadas para ser realizado. Muitas vezes, esta dificuldade acarreta um atraso irrecuperável para o início da terapêutica efetiva. Exemplos de infecções associadas a difíceis diagnósticos são aquelas causadas por **Mycobacteria**, **Legionella**, **P. carinii** e **Strongyloides**. Muitas vezes, mesmo com a realização de procedimentos invasivos, como biópsia hepática, biópsia de medula óssea, ou biópsia pulmonar a céu aberto, fa-

ham em fornecer um diagnóstico definitivo. Para muitos desses pacientes, a terapia empírica representa a única chance de sobrevivência.

No caso das bactérias (**Salmonella**, **Mycobacteria**) e fungos, progressos têm sido obtidos após a introdução de técnicas que envolvem a determinação radiométrica do crescimento microbiano. A incorporação de substratos radioativos no caldo de cultura resulta na geração de gases radioativos (geralmente CO₂) quando a bactéria respira. Sistemas comerciais permitem a determinação radiométrica do crescimento microbiano, mesmo antes que qualquer turvação do meio seja observada. Quando a combinação de técnicas, como lise dos fagócitos com conseqüente liberação do parasito intracelular, tais como fungos, **Mycobacteria** e **Salmonella**, e detecção radiométrica do crescimento, é utilizada, o resultado final é uma melhora significativa na detecção e uma diminuição no espaço de tempo para o isolamento²³.

Além disso, diversas técnicas de radioimunoensaio, counter-imunoeletroforese, ELISA e detecção de antígenos em papel de nitrocelulose têm sido desenvolvidas a fim de detectar antígenos bacterianos ou fúngicos que estejam presentes na maioria das cepas de uma espécie. Metodologia semelhante também está em fase de desenvolvimento para a detecção de antígenos de **P. carinii**. Toda esta dificuldade na obtenção de métodos reprodutíveis para a detecção de antígenos dos agentes invasores decorre da inconsistência e incredibilidade dos métodos para detecção de anticorpos (muito mais simples de serem desenvolvidos) em pacientes imunossuprimidos. Como é sabido, a maioria desses pacientes tem produção deficiente ou tardia de anticorpos contra agentes invasores.

Obviamente, o diagnóstico de um microorganismo agressor é essencial para a terapia, uma vez que esta difere na dependência do agente invasor. Uma vez considerado, é crítico que o procedimento diagnóstico seja completo, constando, por exemplo, de biópsia de medula óssea ou biópsia hepática, requeridas para reconhecer uma tuberculose disseminada. A falha em completar os estudos necessários pode levar à progressão da infecção para além de um estágio tratável.

Alterações da Imunidade Humoral

O melhor exemplo de pacientes com alterações na imunidade humoral é o do paciente com mieloma múltiplo. Essa doença cursa com uma grande produção de anticorpos por plasmócitos tumorais, porém estes são desprovidos da

capacidade de opsonização e, portanto, da capacidade de proteção contra bactérias invasoras. Associado a isto, sabe-se atualmente que estes pacientes possuem importante deficiência no sistema do complemento²⁴. Portanto, na maioria das vezes, esses pacientes possuem grande risco para a aquisição de bacteremia por microorganismos encapsulados, como **Streptococcus pneumoniae**, **Haemophilus influenza** e **Neisseria meningitis**. Apesar de fáceis de serem suspeitadas e reconhecidas, as bacteremias por organismos encapsulados, nestes pacientes, representam risco de vida imediato, muitas vezes com evolução para o óbito em quatro-seis horas, e uma vez suspeitadas devem ser tratadas imediatamente²⁵.

Outras formas de linfomas que não Doença de Hodgkin podem cursar com deficiências significativas na imunidade humoral. Pacientes com leucemia linfocítica crônica, freqüentemente uma doença primária do linfócito B, produzem células B em demasia, porém incapazes de sintetizar anticorpos normais. Como conseqüência, esses pacientes se tornam hipogamaglobulinêmicos, particularmente em etapas avançadas da doença, e apresentam os mesmos riscos de infecção encontrados em pacientes com mieloma múltiplo.

Obstruções de Passagens Naturais

Infecções secundárias ao efeito local do crescimento tumoral são extremamente comuns em pacientes com neoplasias dos tratos respiratório, urinário e gastrointestinal. Esta pode ser uma pneumonia que ocorre distalmente a uma obstrução ureteral ou uretral, uma colangite ascendente secundária a uma obstrução das vias biliares, ou uma infecção de ouvido médio secundária ao aumento de gânglios linfáticos, ou mesmo à obstrução da trompa de Eustáquio. O crescimento tumoral pode também estar associado à compressão vascular, com necrose secundária do tumor ou de áreas adjacentes.

Obstruções parciais da árvore brônquica podem resultar em pneumonias, abscessos pulmonares e, posteriormente, em fístulas broncopleurais com subseqüente empiema. Obstrução parcial da árvore brônquica pode também acarretar o risco aumentado de pneumonias de aspiração. Organismos que mais comumente são isolados causando estas infecções são **Bacteroides melanogênicus** e outros anaeróbios habitantes da cavidade oral.

Obstruções causadas por tumores na cavidade peritoneal podem resultar em estase do conteú-

do intestinal, supercrescimento bacteriano subseqüente. Se a luz intestinal for completamente obstruída, o aumento da pressão intraluminal pode levar a perfuração intestinal, com peritonite, abscesso intra-abdominal e bacteremia, todos causados pelas bactérias predominantes na flora intestinal (**E. coli**, anaeróbios e possivelmente algum bacilo gram-negativo de origem hospitalar).

Obstruções do trato urinário podem levar à hidronefrose, hidropionefrose ou hidroureter infectado. Pionefrite e bacteremia secundária, geralmente causada por bacilos gram-negativos ou enterococos, pode ser uma complicação de tumores do trato urinário.

Essas infecções são freqüentemente fáceis de serem diagnosticadas, e bacteriemia secundária representa a principal complicação. Porém, são difíceis de serem tratadas, a menos que o fator causal, no caso a obstrução, seja retirado.

Alterações do Sistema Nervoso Central(SNC)

Alterações do SNV, principalmente distúrbios do comportamento ou perda da consciência, podem ser secundárias à presença de tumores metastáticos, anormalidades metabólicas, leucemia meníngea e muitas vezes levam à infecção. A compressão de pares nervosos cranianos pode levar à perda do reflexo de deglutição, resultando em pneumonia de aspiração. Anormalidades da micção com formação de urina residual e infecção do trato urinário também podem ocorrer como conseqüência de distúrbios do sistema nervoso autônomo.

Infecções Relacionadas a Procedimentos Iatrogênicos

Finalmente, cateteres urinários, cateteres endovenosos, cateteres intra-arteriais, assistência ventilatória e outros procedimentos próprios do progresso médico podem ser freqüentemente implicados como fatores predisponentes para infecções nesses pacientes. Freqüentemente, microorganismos habitantes da pele, como **S. epidermidis**, **Corynebacterium sp.** e, mais raramente, **Streptococcus**, ou mesmo microorganismos da flora hospitalar, são os responsáveis por essas infecções²⁶.

O processo diagnóstico, portanto, deve iniciar-se com uma procura cuidadosa do uso atual ou recente de alguns desses procedimentos. Além disso, deve-se considerar infecções as quais podem estar associadas a infusões endovenosas. A contaminação bacteriana de soluções represen-

ta fato incomum, porém, algumas epidemias têm sido descritas, relacionadas a **Pseudomonas cepacia** em albumina preparada comercialmente ou **Pseudomonas stutzeri** em sabão líquido usado para a preparação de punção venosa. Mais freqüentemente, se detectam infecções relacionadas a transfusões de sangue ou produtos do mesmo, principalmente hepatite não-A não-B para a qual não existe forma de diagnóstico e que pode ser observada em 50 a 75% dos pacientes com leucemia aguda que recebem múltiplas transfusões de sangue ou produtos do mesmo^{1, 5}. Em muitos dos casos, o único sinal presente é febre associada à astenia.

CONCLUSÃO

É difícil a análise das mudanças nos padrões de infecção em pacientes hospitalares com câncer. Diferentes definições do que constitui infecção, diferentes distribuições referentes à doença primária e, especialmente, diferentes padrões de antibioticoterapia tornam difícil uma melhor comparação entre diversas instituições, ou mesmo comparações na mesma instituição durante períodos diferentes. Porém, como um termo geral, combinando os dados obtidos em diversos estudos, pode-se chegar a conclusões sobre as causas mais comuns de infecção em pacientes com câncer e como realizar-se o diagnóstico.

É de valia observar-se que os padrões de infecção sofrem variações em relação ao tempo, e algumas observações podem ser retiradas dos assuntos mais recentes:

1 — infecções polimicrobianas têm sido encontradas com maior freqüência, até mesmo em bacteriemias, e são associadas com um pior prognóstico; **2** — Com o melhor suporte terapêutico, os pacientes têm apresentado maior número de episódios de infecção no decorrer da doença; **3** — Ressurgimento das infecções por **S. Aureus**, principalmente por cepas resistentes à methicilina; **4** — Infecções graves por componentes da flora endógena, como **S. epidermidis** e **Corynebacterium**; **5** — aumento na freqüência de infecções causadas por enterococos, aparentemente secundário à introdução dos novos antibióticos betalactâmicos; **6** — Contínua importância das Enterobactérias como causa de infecções severas; **7** — O surgimento de *Pseudomonas* não-aeruginosa como causa de infecção nesses pacientes e de bactérias gram-negativas não-fermentadoras, assim como *Acinetobacter* como causa de infecção hospitalar em pacientes graves; **8** — Documentação do papel dos anaeróbios; **9** — Acentuado aumento no papel dos fungos, possivelmente

secundário ao uso de melhores métodos diagnósticos, antibióticos mais potentes e de largo espectro, maior sobrevivência dos pacientes e maior uso de catéteres venosos; **10** — Aumentada importância para o papel de outros microorganismos, como **Legionella**, vírus, *Mycobacteria* atípica e novos parasitos.

Concluindo, o diagnóstico de infecções em pacientes com câncer continua a representar um dos maiores desafios clínicos para o médico, e somente o avanço da tecnologia científica e um contínuo estudo clínico-epidemiológico poderão proporcionar formas mais rápidas e precisas de diagnóstico para as infecções nesses pacientes, o que poderá levar a um aumento na incidência de cura para os tumores primários (secundária ao uso de maiores doses de quimioterápicos) e maior sobrevivência.

SUMMARY

In the immunocompromised patient the onset of fever should immediately trigger an exhaustive evaluation to determine its etiology. This paper suggests an orderly approach to differential diagnosis whereby the most likely causes of signs or symptoms referable to an organ system or a physical finding are most expeditiously considered and then ruled in or out.

UNITERMS: *diagnosis, infection, immunosuppressed patient, neoplasia*

Referências bibliográficas

1. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP: Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N. Engl. J. Med.* 1969. 281: 1137, 1142.
2. Meyer DV, Winston D, Young LS et al. Surveillance cultures in immunosuppressed patients. *Curr. Chemother. Infect. Dis.* 1980, pg 1436.
3. Schwartz SN, Dowling JN, Benkovik C, et al. Sources of gram-negative bacilli colonizing the trachea of intubated patients. *J. Infect. Dis.* 1978. 138: 227-233.
4. Bermudez LE, Panza M, Velasco E Vidal E. Efeito da antibioticoterapia sistêmica sobre a flora microbiana do aparelho gastro-intestinal do paciente hematológico. *Rev. Paulista Med.* 1984. 102: 256-259.
5. Hahn DM, Schimpff SC, Fortner SL. Infection in acute leukemia patients receiving oral non-absorbable antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1978. 13: 958-962.
6. Bodey GP, Buckley M, Satle YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1966. 64: 328-340.

7. Bermudez LE, Vidal E, Panza M, Velasco E, Nascimento MC, Medeiros Vaz AM. Controle de infecção hospitalar: Experiência de dois anos. Rev. Bras. Cancerol. 1984. 30: 6-13.
8. Young LS. Nosocomial infection in the immunocompromised adult. Am. J. Med. 1981. 70: 398-341.
9. Bodey GP. Epidemiological studies of Pseudomonas sepsis in patients with leukemia. Am. J. Med. Scien. 1970. 260: 82-87.
10. Gurwith MJ, Bruton JL, Lank BA, et al. Granulocytopenia in hospitalized patients. I - Prognostic factors and etiology of fever. Am. J. Med. 1978. 64: 121-126.
11. Zinner SH for the EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Review of amikacin usage in the EORTC trials. Am. J. Med. 1985. 79 (Suppl 1A): 17-20.
12. Armstrong D, Young LS, Meyer RD et al. Infectious complications of neoplastic diseases. Med. Clin. North Am. 1971. 55: 729-742.
13. Bermudez LE. Bacteremia em pacientes imunocuprimidos. Rev. Paulista Med. 1986. 104: 87-92.
14. Schimpff SC, Young VM. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In Rubin R.H. and Young L.S. (eds): Clinical Approach to infection in the compromised host. Plenum Publishing, New York, 1981, pg 5-34.
15. Rubin R.H. The cancer patients with fever and pulmonary infiltrates; Etiology and diagnostic approach. In Remington J.S. and Swartz M.N. (eds), Current Clinical Topics in Infections Diseases vol. 1, New York, McGraw-Hill, 1980, pg 288-303.
16. Mathay RA, Farmer WC, Otero D. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in the immunocompromised host with pulmonary infiltrates. Thorax 1977. 32: 539-544.
17. Wimberley N, Faling LJ, Bartlett JG. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. Am. Rev. Resp. Dis. 1979. 119: 337-342.
18. Stover D, Zaman A, Hajdu S, Lange H, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Ann. Intern. Med. 1984. 101: 1-7.
19. Bodey G.P, Fainstein V. Infections of the gastrointestinal tract in the immunocompromised patient. Ann. Rev. Med. 1986. 37: 271-281.
20. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease: A review of 201 cases. Cancer 1974. 33: 850-859.
21. Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant diseases. Arch. Intern. Med. 1976. 136: 67-74.
22. Sharma SD, Remington JS. The role of cell-mediated immunity in resistance to infection in the immunocompromised host. In Infections in Immunocompromised host - Pathogenesis, Prevention and Therapy; J. Verhoef et al. (ed), Elsevier, New York, 1980, pg 59-73.
23. Kiehn TE, Wong B, Edwards FF, Armstrong D. Comparative recovery of bacteria and yeasts from lysis centrifugation and a conventional blood culture system. J. Clin. Microbiol. 1983. 18: 300-304.
24. Cheson BD, Plass RR, Rothstein G. Defective opsonization in multiple myeloma. Blood 1980. 55: 602-606.
25. Johnson JE. Cell-mediated immunity - acquired deficiency states. In Waldman RH (ed); Clinical Concepts in Immunology. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979, pg 24-38.
26. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. Staphylococcus epidermidis: An increasing cause of infection in granulocytopenic patients. Ann. Intern. Med. 1982. 97 503-508, 1982.



IN MEMORIAM

ÁLVARO SARAIVA PONTES
* 1930 † 1986

ÁLVARO ALBERTO SARAIVA PONTES nasceu no Rio de Janeiro, em 20 de fevereiro de 1930, filho de Francisco Ision Pontes e Adélia Dias Saraiva Pontes. Morador da Tijuca, fez curso primário no Instituto Menino Jesus e o ginásio e o científico no Instituto Rabelo. De uma família de médicos renomados, mas sobretudo por influência do tio e grande amigo Dr. Alberto Ision Pontes, optou pela medicina, entrando em 1950 para a Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro.

Em 1951, tem um primeiro contato com a oncologia, freqüentando o "Curso de Câncer" realizado pelo Centro de Estudos Anatômicos Benjamim Baptista no Hospital Gaffré Guinle. Durante sua vida acadêmica, divide-se entre a cardiologia e a cancerologia. Freqüenta o serviço de clínica médica do Instituto Nacional de Câncer em 1953 e 1954. Como estagiário, participa do Serviço de Cardiologia do Professor Luiz Feijó, em 1955 e 1956. Forma-se em 1956.

Trabalha inicialmente como médico do Jockey Club Brasileiro, e em 1957 é efetivado como médico do INCa, passando a trabalhar com o Dr. Félix Gollo, por quem tem grande amizade e admiração. Mostra grande interesse pelo estudo dos linfomas malignos, chefiando, entre 1960 e 1962, a Seção de Linfomas do Instituto. Nesta época, participa da "II Jornada Brasileira de Cancerologia com o tema "Valor do Mielograma no Diagnóstico e Orientação nos Linfomas e Leucemias".

Muito respeitado e reconhecido no Instituto, Alvaro Saraiva era avesso a apresentações em público. Durante 11 anos, participa com brilhantismo em congressos, simpósios e jornadas, evitando, entretanto, proferir palestras. Em abril de 1972, promove um curso sobre "Tratamento dos Linfomas", no Instituto Nacional de Câncer. Seguem-se então diversas apresentações em diversos locais do país.

Em 1974, é designado pelo Dr. Murilo Montes, diretor do Hospital de Oncologia — INPS-RJ, Chefe Titular da Clínica de Quimioterapia. Desenvolve vários programas de tratamento. Homem de grande capacidade criativa, não se limita a copiar protocolos e esquemas de outros centros e, sempre dentro da racionalidade oncológica, cria protocolos para tratamento de tumores de pulmão e da cabeça e pescoço. Escreve em 1980 o "Manual de Diagnóstico e Tratamento da Doença de Hodgkin", publicado pelo H. de Oncologia.

Em 1978, é nomeado para a chefia da Seção de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer, e 10 meses depois assume também a responsabilidade pela Seção de Medicina Interna do Instituto. Participa de diversas comissões inter-institucionais para normatização do tratamento do câncer. Colabora efetivamente na criação dos protocolos dos "Programas Especiais de Câncer e Pro-câncer II" no IX Congresso Brasileiro de Cancerologia, em 1979.

Sempre interessado no estudo dos linfomas, publica, na REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, o trabalho "Clinical studies of VM26 in drug associations schedules in treatment of leukemia, lymphoma and solid tumours" (nº 4/77 pág. 47).

Em 1980, durante ato de solenidade de posse do Dr. Ary Franzino como Diretor do INCa, sofre um primeiro IAM. Afasta-se das chefias dos serviços, mas permanece trabalhando com amor e entusiasmo pela oncologia. Freqüenta o "Grupo de Linfoma do INCa", criado em 1983, e no Hospital de Oncologia desenvolve um "Ambulatório de Linfomas Malignos". Trabalha como médico do corpo clínico do Hospital São Vicente de Paula. Sempre dedicado e prestativo, estava sempre disposto a ajudar os outros, cuidando pouco de si mesmo. Em junho de 1986, sofre novo e fulminante infarto, vindo a falecer no Hospital São Vicente de Paula. Deixa viúva a Srª Elza Perrotta Pontes, com quem era casado desde 1957, e com que teve dois filhos: Álvaro César Perrotta Saraiva Pontes (médico) e Júlio César Perrotta Saraiva Pontes (dentista). Deixa também muitos amigos, pois com seu espírito alegre conquista a todos. Amante de música clássica, gostava de ler, de pescar com os amigos, de criar cães de raça e de compor músicas.

Sem dúvida alguma, a oncologia perdeu um de seus mais brilhantes nomes. Cabe-nos, a seus admiradores e discípulos, continuar seu trabalho com o mesmo amor e entusiasmo.

ROBERTO DE ALMEIDA GIL
Chefe do Serviço de Oncologia Clínica
Instituto Nacional de Câncer

INFORMES

CONTROLE DO CÂNCER DE COLO UTERINO: RASTREAMENTO EM SAÚDE PÚBLICA*

PROFA. MARIA MERCÊS P. LIMA CUNHA

Universidade Federal de Pernambuco — Recife, PE

INTRODUÇÃO

Dentre as conclusões da Conferência Mundial, promovida pelas Nações Unidas na "Década das Mulheres", em Nairobi, 26.6.85, salientou-se que as "mulheres de baixa renda têm saúde precária".

A situação econômica da população brasileira está muito aquém da desejada, e a mulher, em relação ao homem, apresenta acentuada dispari-

dade. As mulheres, dentre as pessoas economicamente ativas, contribuem com 33% para o setor referente à prestação de serviços, sem vínculos trabalhistas, atividades sociais com 17,9, 14,4% reservados para agropecuária, extração vegetal e pesca, e 13,9% para a indústria de transformação. O restante, 17,5%, refere-se às demais atividades com insignificante participação. Soma-se, ainda, que nos 4,3% das pessoas que procuram trabalho, 2,4% cabem à mulher (Tabela 1).

TABELA 1 — Pessoas economicamente ativas, por sexo, segundo o Setor de Atividades, Brasil — 1980

Setor de Atividade	População Economicamente Ativa por Sexo				
	Total	Homens N.A.	%	Mulheres N.A.	%
TOTAL	43.796.763	31.757.833	100,0	12.038.930	100,0
Atividades Agropecuárias, Extração Vegetal e Pesca	13.109.415	11.376.454	35,8	1.732.961	14,4
Ind. de Transformação	6.858.598	5.180.545	16,3	1.678.053	13,0
Ind. de Construção	3.151.094	3.095.756	9,8	55.338	0,5
Outras Ativ. Industriais	665.285	609.651	1,9	55.634	0,5
Comércio de Mercadorias	4.111.307	2.941.586	9,3	1.169.721	9,7
Transportes e Comunic.	1.815.541	1.670.831	5,3	144.710	1,2
Prestação de Serviços	7.089.709	3.113.769	9,8	3.975.940	33,0
Atividades Sociais	3.044.909	886.998	2,8	2.157.911	17,9
Administração Pública	1.812.152	1.430.058	4,5	382.094	3,2
Outras Atividades	1.255.815	861.326	2,7	394.489	3,2
Pessoas Procurando Trabalho	882.938	590.859	1,9	292.079	2,4

Fonte: Tabulações avançadas do Censo Demográfico de 1980 — FIBGE

*Trabalho apresentado na 1ª Jornada do Programa de Prevenção do Câncer da Mulher

Em relação ao rendimento mensal, a mulher recebe valores mais baixos, e à medida que os salários aumentam, as chances diminuem.

“A grande maioria da população brasileira, qualquer que seja a idade ou sexo, recebe remuneração excessivamente baixa pelo trabalho. O preço do trabalho é aviltado, em geral, e pior para as mulheres. Em 1980, 2,5 milhões (21%) ganhavam menos de 1/2 salário mínimo, 5 milhões (42%) ganhavam até 1,5 salário mínimo, 8 milhões de mulheres (69%) recebiam até 2 salários mínimos” (Tabela 2).

A mulher, na sua curta trajetória de vida, desempenha vários papéis; dentre estes, o de ser mãe, e, quando adulta, a pressão de vida leva-a à procura da ampliação da renda familiar, com severos desgastes. É imperiosa a sua afirmação, tanto do ponto de vista profissional, como social, acrescida do papel de “dona-de-casa”

mente 10% das queixas são psíquicas e mal-definidas (Tabela 4).

Por que buscam tanto os serviços de saúde? É de se esperar que, face a tantas pressões, sociais, econômicas, culturais e outras, a “somatização” dos problemas ocorra.

E as principais causas de óbitos da população feminina de 15 anos e mais apresentam valores altos para as neoplasias malignas, sendo consideradas a segunda causa de óbito (Tabela 5).

Se, por um lado, a mortalidade por neoplasia maligna apresenta taxas altas para a população feminina, por outro lado a morbidade, doença, tem índices de incidência também bastante elevados (Tabela 6).

A Tabela 7 demonstra que as neoplasias malignas de colo, 23,7%, e de mama, 16,5%, não só apresentam os percentuais elevados em relação às demais localizações, 1^o e 3^o lugares, respecti-

TABELA 2 – População economicamente ativa por rendimento médio mensal, sexo e setor de atividade

BRASIL 1980											em %
POPULAÇÃO ECONOMICAMENTE ATIVA											
RENDIMENTO MÉDIO MENSAL EM SALÁRIOS MÍNIMOS (SM)											
Sexo	Total %	Até ¼	Mais de ¼ a 1	Mais de 1 a 2	Mais de 2 a 3	Mais de 3 a 5	Mais de 5 a 10	Mais de 10	Sem Rend.i	Sem Decl.	
Homens	100,0	8,2	19,2	28,3	12,9	11,3	7,0	5,3	6,9	0,3	
Mulheres	100,0	20,8	21,2	27,2	8,5	7,0	4,2	1,6	9,1	0,4	

Fonte: Tabulações Avançadas do Censo Demográfico de 1980 – FIBGE.

Obs.: Salário Mínimo utilizado no censo demográfico de 1980 = 4.148,60.

Saliente-se que 25% das mulheres brasileiras são responsáveis pela manutenção de seus dependentes, quer na condição de viúvas, quer como mães-solteiras e outras situações. Resta para ela não só o compromisso financeiro, bem como também aquele assumido na orientação e condução da família sob sua responsabilidade.

Por outro lado, a qualidade de vida de um povo é medida por um indicador: “Esperança de vida ao nascer.” Na Tabela 3, a esperança de vida ao nascer do brasileiro é de 57,9 anos; entretanto, ao se analisar por regiões socioeconômicas, há uma grande variação, ficando o nordeste com 49 anos enquanto que o Rio de Janeiro e São Paulo ficam em torno de 65 anos.

Um estudo de demanda ambulatorial quanto às causas de consulta, no Rio de Janeiro, evidenciou que 33,4 da clientela feminina procuram o serviço por queixas ginecológicas e que pratica-

TABELA 3 – Esperança de Vida ao Nascer – segundo Regiões Socioeconômicas

Região Socioeconômica	Esperança de Vida ao Nascer		
	Ambos Sexos	Homem	Mulher
BRASIL	57,90	54,86	61,12
I RJ	65,08	61,76	68,64
II SP	64,51	61,23	68,06
III PR, SC, RS	63,75	60,50	67,24
IV MG, ES	61,19	58,04	64,57
V NE	49,16	46,41	52,06
VI DF	63,39	60,15	66,87
VII MT, GO	61,80	58,62	65,20

Fonte: Ernesto Gonçalves – Administração de Saúde no Brasil, 1977

TABELA 4 – Principais causas de consulta médica, faixa 15 – 49 anos

Causas	Consulta				
	1ª consulta	Subseqüente	Total	%	Concentração
Ginecológica	140	136	276	33,4	1,9
Ap. Respiratório	51	24	75	12,2	1,5
Pele e Mucosas	35	11	46	8,4	1,3
Gravidez	33	37	70	7,9	2,1
Sadio	25	5	30	5,9	1,2
Psíquicas	21	5	26	5	1,2
Síntomas mal-definidos	20	8	28	4,8	1,4

Fonte: Estudo de demanda – 1983 – Unidade de Treinamento-Germano Sinyal Farias – FIOCRUZ – Rio de Janeiro

• **TABELA 5** – Principais grupos de causas de óbito entre mulheres de 15 anos e mais: Valores absolutos e relativos, Brasil, 1980

Grupos de Causas	Nº	%
Ap. Circulatório	86.734	50,3
Neoplasias Malignas	26.188	15,2
Ap. Respiratório	13.317	7,7
Causas Externas	10.918	6,3
Glândulas Endócrinas, Nutrição, Metabolismo, Transtornos Imunitários	8.136	4,7
Todas as outras causas	27.189	15,8
Total	175.515	100

Fonte: Estatísticas de Mortalidade, Brasil, 1980 MS
Excluídos os óbitos classificados em 'Sintomas, Sinais e Afecções mal-definidos'.

• **TABELA 6** – Distribuição do percentual das 10 primeiras localizações do câncer primário, Brasil 1976-80

Local	%
Colo Uterino	23,7
Pele	23,4
Mama	16,5
Intestino Grosso	4,3
Estômago	3,9
Corpo do Útero	3
Boca	2,3
Ovário	1,8
Ganglios Linfáticos	1,7
Gândula Tireóide	1,7
Outros	17,7

Fonte: Câncer no Brasil, 1982

vamente, bem como constituem um grupo de neoplasias que apresenta impacto nas taxas de mortalidade e morbidade, reduzindo-as, se espe-

• **TABELA 7** – Distribuição por percentuais dos casos de câncer de colo uterino e de mama nas grandes regiões do Brasil, 1980*

Regiões	Câncer	
	Colo %	Mama %
Norte	45,2	9,6
Nordeste	36,1	15,1
Centro-Oeste	36,4	12,5
Sudeste	19,6	17,1
Sul	17,8	17,3
Brasil	23,7	16,5

* Fonte: Câncer no Brasil, 1982, Ministério da Saúde

cificamente as ações preventivas fossem desenvolvidas.

Observa-se que o Nordeste apresenta índices mais elevados, ao lado da Região Norte e da Centro-Oeste, para o câncer de colo uterino, em relação às demais regiões, Sudeste e Sul. Em contrapartida, nestas regiões, os índices para câncer de mama são mais representativos do que naquelas, Centro-Oeste, Nordeste e Norte.

Atualmente, as informações epidemiológicas analisadas pelos organismos nacionais e internacionais permitem afirmar que o câncer de colo uterino e de mama constituem um problema de tal importância que deve ser inserido nas ações da Saúde Pública. Assim, a mortalidade e morbidade elevadas, com ações preventivas praticamente inexistentes, em torno de 2% para o Brasil, condição socioeconômica precária, mudanças de padrões sexuais, estado nutricional e qualidade de vida aquém do desejado, conduzem à implantação das ações preventivas, não de forma isolada, mas associada às demais de saúde comunitária.

CONTROLE DO CÂNCER DO COLO UTERINO: RASTREAMENTO EM SAÚDE PÚBLICA

No relatório final dos grupos de trabalho do "Seminário de Integração do Setor de Saúde para o Controle do Câncer Cérvico Uterino", realizado em Brasília, 1986, concluiu-se que:

- É uma atividade a ser desenvolvida conjuntamente com as demais das Ações Básicas na Assistência Integral à Saúde da Mulher, programação esta que tem como objetivo maior a melhoria de níveis de saúde, incorporada em todos os níveis de atenção do Sistema de Saúde de forma integral, hierárquica e harmônica;
- Objetiva a diminuição das taxas de mortalidade por câncer de colo uterino e da incidência dos processos invasivos;
- Expandir a cobertura da população de "risco" para esta patologia, considerando a epidemiologia do câncer de colo uterino, fatores de riscos, comportamento biológico das lesões, a fim de "priorizar" o grupo a ser beneficiado;
- A técnica de exame escolhida para o rastreamento da "população alvo" é a citologia esfoliativa;
- A periodicidade do exame se dá de acordo com o diagnóstico:
 - no controle da população com resultados negativos, foi consenso do grupo admitir que:
 - duas citologias negativas com intervalo de um ano permitem espaçar para intervalos de três anos;
 - nos casos de citologia negativa, com alterações inflamatórias, merecem ser objeto de tratamento de acordo com a etiologia. A evolução do processo inflamatório deverá ser acompanhada pelo exame clínico ginecológico.

Planejamento

A implantação de uma ação em saúde pública implica necessariamente na motivação comunitária.

O planejamento envolve as informações epidemiológicas, fatores de "riscos", nível de atuação (nacional, estadual ou municipal), tipo de registro (hospitalar ou de base populacional), os custos e eficácia, apoio de diagnóstico, disponibilidade de recursos (humanos, financeiros, materiais e físicos) e compromisso na garantia de continuidade.

Treinamento do Pessoal

No treinamento, entende-se que deve acontecer a partir da sensibilização global e específica; o papel em relação ao Ministério da Saúde deve também ser motivo de discussão, com definição das Normas Técnicas a fim de assegurar o treinamento uniforme; definições claras do papel do participante, suas atribuições, responsabilidades, e a educação continuada, com supervisão de apoio, tornando mais rica a vivência de cada um.

Seguimento

O seguimento sistemático se orienta segundo a "História Natural da Doença", no caso, o câncer de colo uterino, seu comportamento biológico, a busca ativa não só de clientes inscritas na atividade, mas sobretudo daquela clientela que nunca realizou exame citológico. Implica também, nesta fase, a garantia do tratamento dos casos detectados. A periodicidade dos exames é extremamente importante, sua definição, de forma que possibilite aumentar a cobertura sem diminuir a qualidade da atividade.

O registro das informações deve ser centralizado, rápido e de fácil manuseio. Atualmente, a utilização dos computadores tem propiciado excelente trabalho.

O registro de dados assume importância a partir do momento em que os indicadores são reproduzidos, os quais levam à decisão, recomendação e intervenção: vigilância epidemiológica.

Avaliação

A avaliação e o controle de qualidade são fundamentais. A primeira, avaliação, de forma contínua, utilizando o sistema estatístico de câncer para estabelecer estudos das taxas, mortalidade e morbidade, no país, entre as regiões geográficas, e em relação a outros países. Para tal, utilizam-se os Registros Hospitalares, de base populacional, de patologia tumoral e inquéritos.

É fundamental, especificamente, estudar os casos quanto aos diagnósticos:

- insatisfatórios;
- inadequados;
- clinicamente diagnosticados;
- da rubrica negativa à neoplásica, bem como o estudo da demanda em relação com a capacidade operacional, da evasão da população inscrita na atividade, do cumprimento de meta e dos resultados obtidos frente aos tratamentos realizados.

Controle de Qualidade

O controle de qualidade da atividade acontece em todos os níveis: Rede Básica, Laboratório, Serviços de Apoio e Correlação Cito-histopatológica. Os indicadores de evasão do seguimento e dos critérios de riscos constituem os instrumentos adequados ao controle.

CRITÉRIOS DE RISCO/ESTRATÉGIA

Recentemente, a OPS/OMS, em novembro de 1985, promoveu uma reunião em Genebra para redefinir os critérios de riscos para o câncer de colo uterino.

A mortalidade por câncer de colo uterino diminuiu aproximadamente de 30% em 28 países, no período de 1960-1980, face ao diagnóstico precoce através do rastreamento (**Cancer in developed countries: assessing the trends**, WHO Chronicle 39 (3), 1985). A prevenção primária voltada para reduzir a exposição dos fatores de riscos tem sido proposta como estratégia:

- Comportamento sexual, tanto masculino como feminino, e multiplicidade de parceiros, constituem no momento fatores de grande importância. A intervenção em saúde pública deve ocorrer a nível de ações educativas, do tipo informativa;
- A infecção viral assume importante papel na prevenção primária:
 - herpes vírus, tipo II: os estudos que se voltaram desde 1968 para associação herpes vírus / câncer de colo atualmente não têm sido valorizados;
 - o Papiloma vírus^{16, 18, 31, 35} desempenha papel importante no câncer de colo uterino e nas lesões que antecedem as neoplasias (NIC I, II, III). Espera-se muito das pesquisas no setor de imunologia;
 - outros fatores potencialmente carcinógenos têm sido apontados, como o fumo, os produtos metabólicos das bactérias, protozoários etc;
 - hábitos de higiene e uso de contraceptivos mostram que o diafragma e o condom têm efeito protetor, face às doenças sexualmente transmissíveis;
 - os fatores nutricionais, como avitaminoses, deficiência de ácido fólico, merecem estudos aprofundados.

Estas informações levam a admitir que novos conceitos estão surgindo na prevenção do câncer de colo uterino.

Reflexões sobre alguns "fatores de riscos"

No Brasil, algumas informações sugerem que o início da atividade sexual em nossa população acontece de uma forma geral nos grupos etários mais novos (Tabela 8).

TABELA 8 — Início da atividade sexual, quanto à faixa etária, Rio de Janeiro e Recife, em amostra aleatória

Faixa Etária	Rio de Janeiro*		Recife**	
	nº	%	nº	%
10 – 14	54	10,5	202	7,6
15 – 17	156	30,3	687	26,1
18 – 20	150	29,1	816	31
21 – 30	142	27,6	880	33,4
+ 30	12	2,3	43	11,6
Total	514	100	2628	100

* Programa de Atendimento Ginecológico, Fiocruz, 1985

** IMIP/Recife — Laboratório de Cito-histopatologia

Por outro lado, dentre as neoplasias malignas, a incidência de câncer de pênis somente aparece entre as 10 primeiras localizações, nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. É importante assinalar este achado desde que o câncer de colo uterino apresenta os percentuais mais elevados nestas regiões. Tem sido motivo de estudo e pesquisa esta associação câncer de pênis e colo (Tabela 9).

TABELA 9 — Percentuais das neoplasias, colo e pênis, por grandes regiões do Brasil, 1980

Regiões	Colo %	Pênis %
Norte	45,2	5,3
Nordeste	36,1	5,7
Centro-Oeste	36,4	3,8
Sudeste	19,6	—
Sul	17,8	—
Brasil	23,7	—

*Fonte: Câncer no Brasil, 1982

Na região nordeste, os percentuais destas neoplasias, colo e pênis, por estado justificam as pesquisas que ora se iniciam. Os Registros do Hospital do Câncer de Pernambuco notificam uma média de quatro casos por mês, e estes casos apresentam estadiamento avançado, sendo, em sua maioria, provenientes da clientela da zona rural (Tabela 10).

TABELA 10 — Percentuais das neoplasias malignas, colo, mama e pênis nos Estados da Região Nordeste, Brasil *

Estado	Localização		
	Colo	Mama	Pênis
Maranhão	65,5	10,1	17,0
Piauí	39,9	9,3	8,2
Ceará	23,8	19,0	3,8
R.G. do Norte	30,4	13,3	4,0
Paraíba	31,3	16,5	4,2
Pernambuco	37,3	17,0	6,2
Alagoas	42,2	11,9	6,6
Sergipe	40,3	12,3	6,9
Bahia	37,5	14,9	5,7

*Câncer no Brasil, 1982

Outro aspecto de importância a se considerar para o rastreamento do controle do câncer de colo uterino é o conhecimento do comportamento biológico das lesões, a história natural do câncer.

Na Tabela 11, a distribuição dos percentuais das lesões com o diagnóstico de neoplasia cervical intra-epitelial, I, II, III e carcinoma invasivo por regiões geográficas, é apresentada. As lesões iniciais apresentam os percentuais significativamente mais baixos do que os das lesões invasivas, quando o ideal seria a situação inversa. Este perfil merece um estudo aprofundado no momento da discussão sobre a priorização do grupo de "risco".

Na Tabela 12, observa-se a distribuição do percentual quanto à idade, nos casos de Câncer de Colo e Mama.

TABELA 11 — Distribuição percentual dos diagnósticos histopatológicos, neoplasia cervical intra-epitelial e carcinoma invasivo

Regiões Geográficas	Neoplasia Cervical Intra-epitelial			
	I	II	III	Ca. Invasivo
Norte	12,7	10,1	16	61,2
Nordeste	15,8	12	19,4	52,7
Centro-Oeste	21,3	16,1	24,9	37,7
Sudeste	24,2	15,7	25	35,1
Sul	15,1	9,9	22	53
Brasil	20,5	14,0	23	42,5

Fonte: Câncer no Brasil, 1982

Face à apresentação deste material na I Jornada do Programa de Prevenção do Câncer da Mulher, os percentuais das neoplasias de localização primária de colo e mama, da Região Sudeste, quanto aos estados, são apresentados na Tabela 13.

TABELA 12 — Faixa etária e câncer do colo e mama

Grupo Etário	Colo %	Mama %
15 – 44	39,3	17,9
45 – 64	23,6	18,7
65 +	10,5	12,4

Fonte: Câncer no Brasil, 1982

TABELA 13 — Câncer do colo e mama na Região Sudeste

Estados	Câncer	
	Colo %	Mama %
Minas Gerais	23,5	16,1
Espírito Santo	23,5	12,7
Rio de Janeiro	21,2	19,9
São Paulo	17,8	17,3

Fonte: Câncer no Brasil, 1982/MS

CONCLUSÕES

É reconhecido que o rastreamento da população de "risco" para câncer de colo uterino pela citologia esfoliativa reduz a mortalidade e morbidade por esta patologia. Aspectos ressaltados são os relativos a:

- atividade de saúde integrada com as demais do PAISM (MS);
- incorporação em todos os níveis de atenção do Sistema de Saúde;
- expansão da clientela, considerando-se que dos 47.174 casos diagnosticados de câncer de colo, localização primária, obtidos em 306 laboratórios de anatomia patológica do país, obteve-se:
 - 23,7% dos casos de neoplasia maligna na mulher foram de colo uterino;
 - a idade média de 48 anos, a mediana de 47 anos e 05% dos casos situaram-se entre 26 e 75 anos.
- a periodicidade do exame citológico deve ser espaçada para cada três anos, após dois exames negativos com o intervalo de um ano, uma vez que os programas que obedecem a esta sistemática têm apresentado excelentes resultados;
- definição da "população alvo", sendo analisadas as informações epidemiológicas locais, fa-

tores de riscos, potencial evolutivo da neoplasia cervical in tra-epitelial, NIC, carcinoma invasivo, que é de nove a 12 anos;

- escolha do grupo de risco por faixa etária, sendo consideradas as informações epidemiológicas, não só de nível nacional, bem como regional e local;
- as definições assumidas em relação ao programa não estejam dissociadas da disponibilidade de recursos financeiros, a fim de garantir uma cobertura expressiva com a continuidade da atividade.

Bibliografia recomendada

1. Brumini R: Câncer no Brasil — Dados Histopatológicos, 1976-80, Rio de Janeiro CNCC/MS 1982 480p.
2. Cancer in developed countries: assessing the trends. WHO Chronicle. 1985; 39 (3).
3. Cervical Cancer Screening Program, 1982 Report of a Task Health Services and Promotion Branch — Ottawa, 1982.
4. Crum PC Levine RU: Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: New Perspectives — Int. J. Gynecol Pathol, 1984; 3 (4).
5. Estudo de Prevalência do HPV no Nordeste Brasileiro — Recife: Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer. São Paulo (pesquisa em andamento), 1986.
6. Faerstein E et al: Alguns dados sobre a mortalidade e morbidade por câncer cérvico uterino e de mama no Brasil. INCa, 1984. S.n.t.

7. Grupo de Apoio do Programa Ampliado de Imunização (PAI) e Atenção Primária de Saúde (PAS) — ENSP — Fiocruz — Módulo "A Mulher e os Serviços de Saúde". 1986.
8. Manual de Normas y Procedimientos para el Control del Câncer de Cuello Uterino. PXE 06 YSBN 9215/710082 OPS, 1983.
9. McCance DJ et al: Human papillomavirus type 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. Int. J. Cancer. 1986; 37: 55-59.
10. Primary Preventions of Cervical Cancer — Geneva, October, 1985 OMS.
11. Revista Brasileira de Cancerologia — 1985; 31: 3.
12. Saurel J. Marsen J. Mottot C: Interêt et Limites de la Cytologie dans l'Orientation Diagnostique des lesions à HPV DES Neoplasies Intraepiteliales — Citologie Vol III Supplement, 1985.
13. Screening Intervals and Identification Meeting on Prevention and Control of Cancer of the Cervix Uteri — Geneva, 4-8, November, 1985 — OMS.
14. Seminário de Integração do Setor de Saúde para o Controle do Câncer Cérvico Uterino DND/CD/OPS/MS, Brasília, 1976.
15. Silva MGC: Sistema de Informações para o Controle de Câncer Cérvico Uterino. Trabalho apresentado no Seminário de Integração do Setor de Saúde para o Controle do Câncer Cérvico Uterino, Brasília, abril 1986.
16. Syrjänen KJ: Laboratory of Pathology Cancer Research Finnish Cancer Society Kuopio, Finland. Citologia III Supplement, 1985.
17. WHO/IARC: Cancer Incidence in Five Continents Vol III, 1976. Scientific Publication, nº 15.
18. WHO/IARC: Cancer Incidence in Five Continents Vol IV, 1982. Scientific Publication, nº 42.
19. Zunzunegui MV et al: Male Influence on Cervical Cancer Risk. Am. J. Ep. 1986; 123 (2): 302-307.

A APLICAÇÃO DO COMPUTADOR EM SAÚDE

Não existe, hoje, atividade em que o computador não possa ser utilizado, mas para que se faça uma aplicação correta e eficiente, são necessários alguns conhecimentos básicos, os quais serão apresentados a seguir. A primeira dúvida do leigo é: o que são Hardware e Software?

Hardware é a máquina propriamente dita com seus circuitos físicos, mecânicos, eletroeletrônicos, suas unidades periféricas. Todo microcomputador apresenta, do ponto de vista de **hardware**, três elementos funcionais básicos: a Unidade Central de Processamento, a Memória e Dispositivos de Entrada e Saída.

1 — Unidade Central de Processamento

A Unidade Central de Processamento (UCP), também conhecida por CPU (**Central Processing Unit**), é o "cérebro" ou o "coração" do microcomputador. Ela é formada de dois componen-

tes fundamentais: a Unidade de Controle (UC) e a Unidade Aritmética e Lógica (UAL).

A Unidade de Controle tem por função monitorar a operação automática do microcomputador. Ela verifica as instruções que estão na memória, transmitindo sinais aos outros setores da máquina, que deverão executar as instruções. O sinal a ser transmitido depende do tipo de instrução que deve ser realizada. Se a instrução envolve alguma operação aritmética ou lógica, os sinais são transmitidos ao outro componente da UCP, a Unidade Aritmética e Lógica, que, como o nome sugere, executa operações aritméticas e lógicas.

No microcomputador, a UCP é implantada num único **chip** de circuito integrado, que é o microprocessador.

O **chip** é uma pequena peça retangular de silício, com circuitos integrados em larga escala (**large scale integration** — LSI). Existem **chips** com circuitos de 50 mil transistores e outros que chegam a 500 mil transistores (**super large scale integration** — SLSI).

As placas de circuitos impresso que constituem um microcomputador têm uma determi-

nada arquitetura que difere nos vários tipos de microcomputadores. O que determina, em grande medida, a arquitetura da placa é o microprocessador usado e as instruções que serão implementadas. Há vários tipos de microprocessadores e diferentes modelos para cada tipo. Há microprocessadores de oito **bits**, 16 **bits**, 32 **bits** etc. Os mais comuns são os microcomputadores de oito **bits**, embora mais recentemente esteja em expansão o mercado de microcomputadores de 16 **bits**.

Dentre os microcomputadores de 8 **bits** mais usados estão:

- Intel 8080 e 8085
- Zilog Z80
- Motorola 6800
- MOS Technology 6502

Os microcomputadores de 16 **bits** mais conhecidos são:

- Intel 8088
- Zilog Z8000
- Motorola 68000

2 – Memória

A memória principal ou residente é a parte de UCP que tem por função armazenar programas e dados com os quais se vai operar.

Por dados entendemos as informações compostas de números, palavras etc, que vão ser processados. Os programas consistem de um conjunto de instruções para que o processamento de dados se efetue.

Existem dois tipos básicos de memória residente: memória RAM e memória ROM.

A memória RAM, do inglês **random access memory**, ou memória de acesso aleatório, é caracterizada por ser uma memória de uso temporário, ou seja, ela só é utilizada durante a seção de processamento. Assim que se desliga o equipamento o que está armazenado nela é "destruído". Ela é chamada por isso de memória "volátil". Nela armazenamos dados e programas temporariamente.

A memória ROM, do inglês **reading only memory**, ou memória só de leitura, armazena informações básicas para o funcionamento do microcomputador. O seu conteúdo é exclusivo para cada tipo de equipamento. É uma memória que já vem gravada de fábrica e o usuário não tem acesso a ela para introduzir alterações. Ela é "não-volátil".

Quanto maior for a memória ROM, maior será o espaço deixado para a RAM, na qual o usuário pode trabalhar.

A memória, é medida em **kilobytes (Kbyte** ou K), que representa 1024 **bytes**. A memória

é um item a ser considerado na escolha de um equipamento. Em algumas máquinas pode-se ampliar a memória que vem de fábrica através de módulos conectáveis à unidade principal até um limite máximo característico de cada equipamento.

Ao lado da memória principal ou residente temos ainda a memória auxiliar ou secundária, também chamada de "memória de massa", que tem capacidade muito maior de armazenamento do que a memória principal. A memória auxiliar permite que se mantenham dados e programas armazenados por tempo indefinido. Ela será tratada no próximo item.

3 – Periféricos

Na grande maioria dos casos, o microcomputador não pode ler os dados para serem processados diretamente dos documentos onde estão contidos (cartões de loteria esportiva e cheques com caracteres magnetizados são uma exceção). Assim sendo, os dados precisam passar por dispositivos que transfiram para o microcomputador, numa forma legível pela máquina, os dados existentes nos diversos tipos de documento. Por outro lado, também depois de processados, os dados precisam se apresentados numa forma que permita sua leitura pelo usuário.

Os periféricos são, pois, os meios que permitem uma comunicação do microcomputador com o meio externo, captando ou devolvendo ao usuário dados e informações. Os periféricos se encarregam de transformar os dados de entrada em sinais eletrônicos inteligíveis pela máquina, ou de "traduzir" os sinais de saída do microcomputador, de forma que possam ser entendidos pelo usuário ou pelo dispositivo que constitui seu "mundo exterior".

Podemos distinguir três categorias de periféricos: periféricos de entrada, periféricos de saída e periféricos de armazenamento.

Os periféricos de entrada são utilizados no microcomputador para introduzir dados que serão objeto de processamento. Devem ser legíveis pela máquina. O teclado é o periférico de entrada mais utilizado.

Os periféricos de saída são os que o microcomputador usa para fornecer os resultados das operações realizadas. Devem ser legíveis pelo homem. Nessa categoria se enquadram o vídeo e a impressora, entre outros.

Os periféricos ou unidades de armazenamento são aqueles nos quais o microcomputador se apóia em seu trabalho, utilizando-os como arquivo de dados. Aí encontramos gravador de fita cassete, unidades de discos rígidos e flexíveis.

Convém lembrar que algumas unidades podem se enquadrar em mais de uma categoria. O disquete, por exemplo, embora seja essencialmente utilizado para armazenamento de dados, pode funcionar também como meio de entrada e saída de dados. Nesse caso, os dados não podem ser lidos pelo usuário, mas certamente se constituirão numa saída temporária, para serem posteriormente impressos ou servirem de entrada para novos programas.

Entre outros periféricos existentes, enquadrados em uma ou mais das categorias apontadas, podemos citar modem, leitoras óticas, sintetizadores de voz, **joystick**, **paddle**, digitalizador (lousa magnética), **plotter** etc.

Explicaremos com detalhes alguns dos periféricos mais importantes.

— Teclado

É um dispositivo de entrada de dados. O teclado, conforme o microcomputador, está ou não integrado na mesma caixa que contém a Unidade Central de Processamento.

O teclado é composto de teclas numéricas, alfabéticas e de caracteres especiais. O número de teclas é importante porque permite uma maior ou menor flexibilidade no manejo da máquina. Os teclados ditos profissionais têm uma parte numérica destacada da parte alfanumérica; esse recurso é de grande utilidade quanto se tem entradas com grande volume de dados numéricos. Existem também teclados com teclas funcionais, que quando acionadas executam diretamente ou escrevem nos programas um conjunto de instruções mais ou menos complexas, dando, portanto, mais recursos ao programador.

Existem dois tipos básicos de teclado: o **QWERTY** e o **AZERTY**: o primeiro corresponde ao teclado de uma máquina de escrever, seu nome está relacionado à ordem em que as teclas estão dispostas na primeira fileira à esquerda. O **AZERTY** tem disposição diferente. As diferenças entre eles não interferem no seu funcionamento. Usuários de microcomputadores reclamam da falta de uniformidade entre os teclados, quando trabalham alternadamente com equipamentos de um e outro fabricante com teclados diferentes.

— Vídeo

O vídeo é o dispositivo mais usado para que os microcomputadores apresentem dados e respostas ao usuário. É um dispositivo típico de saída. Dois tipos são utilizados: uma televisão doméstica comum, adaptada, colorida ou em

branco e preto, ou um monitor com apresentação de saída em fósforo de cor verde, azul ou amarela.

Uma característica importante na tela é seu formato, definido pelo número máximo de linhas e colunas de caracteres que podem aparecer simultaneamente sobre ela. Os tamanhos de tela mais comuns são 25 linhas por 40 colunas, 25 linhas por 80 (25x80) e 16 linhas por 64 colunas (16x64).

Outro recurso importante a considerar na tela é sua alta ou baixa resolução.

— Impressora

A impressora é um periférico de saída que imprime em papel os resultados do processamento executado pelo microcomputador.

As impressoras mais usadas em microcomputadores são: matriciais, de linhas e **daisy wheel** (margarida).

Uma outra possibilidade para impressão em microcomputadores é o uso de uma máquina de escrever elétrica (IBM, Olivetti etc.) com uma interface de venda corrente no mercado.

Nas impressoras matriciais, todos os caracteres se formam a partir de uma matriz de pontos (7x5 ou de 9x7, por exemplo): Quando maior for a densidade de pontos da matriz, melhor a qualidade da letra impressa.

As impressoras de linhas em lugar de escreverem caracter por caracter, imprimem linha a linha, conseguindo alta velocidade de impressão.

O mecanismo das impressoras **daisy-wheel** se compõe de uma roda formada de "pétalas", como as de uma margarida, contendo o conjunto de caracteres alfanuméricos. Para imprimir, a margarida se posiciona de forma que o caracter desejado fique de frente para a área do papel em que será reproduzido. Esse tipo de impressora proporciona alta qualidade de impressão (**letter quality**), permitindo, inclusive, modificar o tipo de letra, simplesmente pela substituição da margarida que atua como fonte.

Dentre as características técnicas que temos de observar numa impressora estão: densidade de caracteres por linha, velocidade de impressão, tipo interface, possibilidade de imprimir caracteres especiais e capacidade gráfica.

A densidade de caracteres por linha indica o número de caracteres que podem ser impressos em cada linha. As densidades mais comuns são 80 e 132 caracteres por linha.

A velocidade de impressão é expressa em caracteres por segundo (cps) ou em linhas por minuto (lpm). Os ritmos mais comuns são: 40 a

80cps para as impressoras de margarida, 100 a 250cps para impressoras matriciais e 300 a 1000cpm para as impressoras de linhas.

No que se refere ao tipo de interface, as padronizações mais freqüentes são: **Centronics** (paralelo) e RS 232 (**serial**). As impressoras seriais recebem os caracteres, codificados segundo a tabela ASCII, da CPU, de forma serial, isto é, **bit a bit**; as paralelas recebem, de forma paralela, isto é **byte a byte**.

A impressora deve ser compatível com o microcomputador, pois há microcomputadores que só transmitem dados em forma serial ou então só em forma paralela, para a impressora. O usual é se comprar equipamentos compatíveis ou adaptadores, interfaces, como as que acabamos de mencionar (**Centronics** e RS-232).

A possibilidade de impressão de caracteres especiais deve ser rigorosamente considerada se a aplicação assim o exigir. Os caracteres do português ("ç"), assim como a acentuação (acentos agudo, grave, circunflexo), não são universalmente apresentados como padrão.

Quanto à capacidade gráfica, algumas impressoras de matriz de pontos podem também executar gráficos e desenhos. As impressoras que permitem essa possibilidade caracterizam-se pela resolução dos gráficos, isto é, pela maior densidade dos pontos de impressão.

— *Unidade de Fita Cassete*

O gravador de fita cassete é um dispositivo que serve de memória auxiliar e de entrada e saída de dados. O gravador é o periférico, enquanto a fita cassete é o meio, o portador dos dados.

Na fita, os dados são gravados e acessados seqüencialmente. Essa característica contra-indica esse dispositivo para armazenamento de grande volume de dados, porque a operação é sempre muito lenta. Sua maior vantagem é o seu baixo custo.

— *Unidade de Disco Magnético*

Os discos são meio de tipo magnético, utilizados como dispositivo de memória auxiliar, funcionando como meio de entrada e saída de dados. É preciso distinguir os discos em flexíveis (**floppy disks**), ou disquetes e os discos rígidos (**hard disks**).

O disquete flexível é atualmente o meio mais usado para armazenar dados em microcomputadores. É feito de um material plástico, recoberto por uma capa de óxido magnético. Possui um orifício central, que serve para encaixá-lo em um mecanismo de rotação e um pequeno orifício de controle próximo ao central, que ser-

ve de índice para referenciar o começo de cada trilha. O disco é protegido por um envelope de papelão, cujo interior é antiestático e autolimpador. Uma abertura nesse envelope de proteção permite o acesso à cabeça de leitura dos dados.

Os programas que se adquirem com os microcomputadores vêm geralmente em fita cassete ou disquete. Alguns programas também vêm gravados em cartucho, que funciona como um bloco de memória ROM, que é acoplado ao equipamento.

Os tamanhos mais usualmente encontrados de disquetes são o de 5 1/4" e o de 8", medidas essas referentes ao seu diâmetro. O disquete de 5 1/4" permite o armazenamento de até 300 mil caracteres, enquanto o de 8" chega a 1 milhão de caracteres.

O disquete é formatado por programas, de modo a organizar o seu espaço em trilhas concêntricas e setores. Numa das trilhas fica gravado o diretório ou catálogo do disquete com informações para o próprio microcomputador, de onde estão gravados os seus arquivos.

Os discos rígidos são construídos a partir de uma base de alumínio recoberta por um material magnético sobre os quais são gravados os dados. Os tamanhos padronizados são de 8, 12 e 14 polegadas de diâmetro.

Os discos podem ser fixos ou removíveis. Os discos fixos já vêm embutidos em sua unidade de leitura e gravação e não podem ser extraídos dela. A tecnologia **Winchester** (lançada pela IBM em 1973) é a mais utilizada para esse dispositivo nos microcomputadores. Os discos removíveis vêm normalmente em um invólucro especial, denominado **disk pack**.

Os discos rígidos têm grande capacidade de armazenamento (5, 10, 20, 40 e mais **megabytes**) e maior rapidez de acesso que as unidades de disco flexível. Em geral não são utilizados com microcomputadores de uso pessoal, pelo seu custo.

— *Modem*

O modem é um dispositivo que permite a comunicação entre dois microcomputadores ou entre um microcomputador e outro computador de médio ou grande porte, ou ainda com um periférico distante, através de uma linha telefônica.

O termo modem vem de MOdulador/DEModulador. Os sinais digitais que o computador emite, zeros e uns, são transformados em sinais audíveis para serem transmitidos. Ao serem recebidos pelo modem do outro lado, têm que ser novamente transformados em sinais digitais.

As informações também são transmitidas na forma de códigos ASCII. Eles transferem informações a uma velocidade variável de 300 **bauds** ou **bits** por segundo até 9600 **bauds** ou mais.

A transmissão pode se fazer de maneira síncrona ou assíncrona. Na transmissão síncrona existe um padrão fixo de tempo: cada **bit** é transmitido como parte de uma mensagem; é esperado pelo equipamento que recebe a mensagem, a intervalos de tempo limitados e fixos. Na transmissão assíncrona, os dados são transmitidos a intervalos de tempo arbitrários, um caracter de cada vez.

— Outros periféricos

Entre outros periféricos usados com menor frequência ou usados para aplicações específicas descreveremos alguns sucintamente.

A caneta eletrônica permite que se tocando na tela transmitam-se informações ao microcomputador ou mesmo que se desenhe na tela. Essas canetas são usadas também na automação comercial para leitura de códigos de barras dos produtos.

O digitalizador, tablete gráfico, lousa eletrônica ou lousa magnética, é um tablete no qual podem-se fazer desenhos e gráficos que serão transmitidos para a tela através de informações das coordenadas dos seus traços.

O **plotter** é um dispositivo para impressão de gráficos mais sofisticados, fazendo linhas de espessuras reguláveis, retas ou curvas, em diferentes cores.

O **joystick** e **paddle** são mais usados em jogos eletrônicos. O **joystick** permite que se movimente o cursor na tela, em direções determinadas, através de um bastão.

O **paddle** tem o formato de uma direção de carro e permite a movimentação do cursor na tela em um contínuo de posições.

SOFTWARE

— Funções

O **software** num computador tem por função direcionar o tipo de uso que vai ser feito da máquina. O **software** é o intermediário entre o homem e a máquina. Ele consiste no conjunto de programas que permite a utilização do **hardware**.

Por programa entende-se a seqüência de instruções que o computador deve seguir para executar uma tarefa.

Podemos dividir o **software** em dois grupos distintos: o **software** básico e o **software** aplicativo.

O **software** básico pode ser considerado como uma extensão da máquina. Nele se incluem linguagem e utilitários. Normalmente, ele já é fornecido de fábrica com o equipamento, seja incorporado à memória ROM, em disquetes ou fitas cassetes. O sistema operacional que faz parte do **software** básico é um programa especial que controla e coordena todas as operações de um sistema de computação.

O **software** aplicativo, como o nome já indica, é voltado para a solução de problemas específicos.

— Linguagens

As instruções que compõem um programa para serem entendidas pelo computador precisam estar escritas em "linguagem de máquina". Essa linguagem consiste numa combinação de dígitos binários (zeros e uns), que difere de fabricante a fabricante, pois está ligada à construção do computador. É uma linguagem extremamente complexa e trabalhosa para ser escrita, mas foi de uso obrigatório para os primeiros programadores.

O baixo índice de simplificação da "linguagem de máquina" fez com que fosse denominada de "linguagem de baixo nível".

O **Assembly** foi a primeira linguagem simbólica a ser utilizada, facilitando um pouco o trabalho dos programadores.

Com o passar do tempo, foram surgindo, pouco-a-pouco, inúmeras outras linguagens mais próximas do linguajar humano, de maior facilidade de uso e, portanto, denominadas de "linguagem de alto nível".

Um programa escrito em linguagem de alto nível precisa ser traduzido para a linguagem de máquina. Para isso são usados programas tradutores, que podem ser compiladores ou interpretadores.

O programa, ao ser escrito numa linguagem de alto nível, fica armazenado na memória RAM. Antes de passar para a CPU, o programa simbólico, chamado de PROGRAMA FONTE, é tratado por um compilador que gera um programa em linguagem de máquina, chamado de PROGRAMA OBJETO. Esse é colocado na memória e executa a tarefa.

Os interpretadores recebem o programa fonte e executam diretamente as instruções sem produzir um programa objeto intermediário.

As primeiras linguagens de alto nível que foram desenvolvidas atendiam mais a problemas de natureza científica (FORTRAN, ALGOL,

PASCAL, APL etc.) Outras aparecem para atender a área comercial (COBOL PL/1, RPG, etc.). O LOGO, de aparecimento mais recente, é usado na educação para crianças. Para uso na área médica foi desenvolvido por uma equipe do **General Hospital de Massachussets** o MUMPS (**Massachussets General Utility Multi Programing System**). Atualmente, existem catalogadas mais de uma centena de linguagens, cada uma delas mais adequadas para um ou outro tipo de aplicação. Para utilização em microcomputadores, o BASIC (**Beginners All-purpose Symbolic Instruction Code**), desenvolvido na década de 60, por **John Kemeny** e **Thomas Kurtz**, é atualmente a linguagem de uso mais generalizado.

A verdadeira invasão de profissionais não-ligados especificamente à área de processamento de dados no uso de microcomputadores propiciou o aparecimento de **software** aplicativo de propósitos gerais. Nesse tipo de **software**, o usuário não precisa codificar instruções de forma a detalhar como o sistema executará a tarefa; o usuário deve indicar apenas, dentre as funções já definidas no **software**, "o que" o programa deve realizar, através de comandos simples. É o que geralmente se denomina de linguagem de 4ª geração.

— *Aplicativos genéricos*

Os aplicativos de uso genérico conhecidos e de maior utilização são: processadores de texto, gerenciadores de banco de dados e planilhas eletrônicas.

— *Processadores de texto*

(Os programas processadores de texto, também chamados de processadores de palavra ou editores de texto, permitem o uso do microcomputador como uma máquina de escrever sofisticada, com inúmeros recursos e facilidades.

A configuração mínima exigida para se utilizar um processador de textos típicos é composta pelos seguintes dispositivos: uma tela de vídeo, memória auxiliar (disquete ou cassete) e impressora. Este último dispositivo é da maior importância para a utilização e qualidade de um processamento de texto.

O processador de texto é um programa que geralmente está armazenado em discos flexíveis ou cartuchos. Após "carregado" na memória, o programa oferece opções de criar um documento, editar (imprimir) um documento já gravado no disco, deletar (apagar) um documento do disco, além de dar informações para a operação do sistema.

O sistema oferece recursos para:

- fazer automaticamente separação silábica no final das linhas;
- fazer tabulação e margemamento especificado pelo usuário;
- inserir caracteres, palavras, frases e parágrafos em qualquer ponto do texto;
- transferir parágrafos de um lugar para outro do texto;
- buscar no texto determinada palavra;
- imprimir em negrito;
- imprimir em vários tipos de letras;
- imprimir várias cópias de um texto;
- imprimir o documento em vários formatos;
- fazer correção ortográfica;
- fazer correção gramatical.

Nem todos os processadores de texto oferecem todos os recursos apontados acima. As facilidades e recursos são variáveis, segundo os diversos tipos de processadores de texto existentes no mercado.

O programa mais conhecido mundialmente para processar textos é o **Wordstar**, que, entretanto, para os brasileiros, apresenta a desvantagem de não ter os caracteres em português (cedilha e acentos) :

— *Gerenciadores de Banco de Dados*

O Banco de Dados ou Base de Dados é um conjunto de arquivos com dados inter-relacionados. Sua função é armazenar informações.

O sistema Base II é o **software** mais conhecido dessa linha para microcomputadores.

Para utilização desse **software**, deve-se organizar um arquivo do tipo relacional. Nesse tipo de arquivo, os dados ficam organizados como se estivessem numa tabela de dupla entrada, com colunas homogêneas e identificadas por rótulos descritivos (campos). As linhas da tabela são registros lógicos organizados na memória e equivalem às fichas de um arquivo.

Por exemplo, pode-se ter um arquivo de cliente, onde cada cliente será um registro ou um caso; para cada um deles serão discriminados os campos (variáveis) que se quer registrar: endereço, telefone, diagnóstico etc. Deve-se definir o tipo de dado que forma cada campo (numérico ou alfanumérico), assim como o tamanho que cada um desses campos ocupa.

Monta-se arquivo, inserindo-se uma a uma das variáveis para cada caso, e, em seguida, pode-se recuperar as informações da forma que nos interessa, através do vídeo ou da impressora. Por exemplo, num arquivo de clientes podemos recuperá-los por ordem alfabética, por idade, por diagnóstico etc.

— Planilhas eletrônicas

Planilhas eletrônicas são essencialmente destinadas à manipulação de dados numéricos. Elas se constituem basicamente de matrizes, composta de linhas e colunas, identificadas por números e letras, respectivamente. A junção linha e coluna forma uma célula da planilha.

Para cada célula define-se o seu conteúdo: informações alfanuméricas (títulos), dados, fórmulas etc.

As fórmulas nos permitem relacionar um elemento com outros elementos da mesma matriz ou com resultados obtidos por meio de uma expressão matemática.

Nesse tipo de programa, o **Visicalc (visible calculator)** foi um dos primeiros a ser desenvolvidos e é um dos mais utilizados.

A grande vantagem da planilha é que, quando fazemos a alteração de uma célula, todas as outras que se relacionam com ela são alteradas automaticamente.

— Sistema para a área médica/odontológica

Alguns dos sistemas específicos para a área médica, assim como para a área odontológica, podem ser desenvolvidos utilizando-se de **software** aplicativo genérico, como os já descritos anteriormente.

Para a parte administrativa de clínicas, existem sistemas já desenvolvidos para empresas e que se ajustam também a essas aplicações.

— Pacotes estatísticos

A utilização de pacotes estatísticos para pesquisa de modo geral facilita muito o trabalho de apuração de dados, possibilitando um tratamento mais sofisticado para os mesmos.

Para microcomputadores existem, entre outros, SL-MICRO, uma simplificação do SPSS (**Statistical Package for the Social Sciences**), que foi amplamente utilizado em equipamento de grande porte.

APLICAÇÕES MÉDICAS

A informática tem penetrado em todos os setores de nossa sociedade. Na Medicina, a presença do computador e mais especificamente do microcomputador, quando pensamos em clínicas e consultórios, também é sentida cada vez com mais intensidade.

Basicamente, a Informática trata da informação, colocada sob uma forma racional e automática.

O ciclo de uma informação, de modo geral, tem uma etapa de aquisição de dados seguida de uma decisão e de uma ação, que por sua vez pode gerar novos dados, que ocasionam uma reatualização na mesma seqüência.

A prática médica também obriga a uma coleta, armazenamento, recuperação e processamento da informação. Podemos pensar no computador propiciando o seguinte ciclo. Dados advindos de uma anamnese, exames clínicos e laboratoriais e observações que levam a uma decisão médica, um diagnóstico, que por sua vez recomendam um tratamento, uma terapia ou uma cirurgia, seguida de acompanhamento (**follow up**), que pode levar a um outro diagnóstico e assim sucessivamente. A medicina clínica é, portanto, eminentemente uma atividade de processamento de informações, onde o médico é o responsável pela tomada de decisões.

Na prática médica existe uma infinidade de aplicações da Informática.

Para fins didáticos, o universo de aplicações médicas distribui-se por áreas de aplicação, ou seja, aplicações administrativas, clínicas e de apoio ao ensino e pesquisa. A rigor, algumas aplicações administrativas também podem ter um conteúdo clínico ou ainda registros clínicos podem dar lugar a informações administrativas. As aplicações desse tipo foram incluídas na área administrativa para efeito de apresentação, embora sejam, em realidade, aplicações médico-administrativas. Tal fato será assinalado quando for pertinente.

— Aplicações Administrativas

Na área administrativa, agrupamos as aplicações para uso em hospitais e em consultórios.

A direção dos hospitais desde há muito tempo se utiliza do computador para seus serviços administrativos, tais como folha de pagamento, controle de estoque, controle financeiro etc. Isso está muito ligado às primeiras aplicações dos computadores, que em geral se prendiam ao campo numérico. A palavra computador vem do verbo computar, que quer dizer calcular. Durante muito tempo, a computação ficou confinada a um grupo de poucos eleitos que usavam aquelas "máquinas monstruosas", para fazer cálculos complicadíssimos. Portanto, em grandes organizações, o computador era utilizado em áreas que necessitavam de cálculos complicados ou em volume muito grande.

Por outro lado, o computador teve também maior uso na área administrativa, porque na parte financeira, pelo menos, o computador se paga-

va. Esperava-se o retorno do capital investido, seja pelo aproveitamento mais racional dos recursos, seja pela possibilidade de implantação de controles mais rigorosos nas contas a receber, no controle de estoques etc.

Atualmente, as aplicações hospitalares extrapolam as áreas puramente administrativas.

A crescente complexidade nas necessidades de atendimento aos pacientes, bem como a maior complexidade do corpo médico, fizeram com que essas organizações sentissem que as informações não só administrativas, mas também aquelas relativas ao próprio atendimento médico do paciente, deviam ser consideradas como um recurso vital para a instituição, e, em vista disso, ter um tratamento mais cuidadoso.

A informação é um elemento básico para a tomada de decisão do hospital, seja a nível operacional, tático ou estratégico. A qualidade das decisões estará, portanto, intimamente vinculada à qualidade das informações.

Todavia, não basta ter a informação fechada ou circunscrita a poucos. O valor da informação aumenta diretamente com a sua exatidão, clareza, oportunidade e disponibilidade a todos os que precisam conhecê-la.

Os hospitais estão entre as organizações mais complexas que se conhece. O processo de assistência aos pacientes exige um elevado grau de interdependência e coordenação entre todos os departamentos do hospital.

Tradicionalmente, os hospitais brasileiros vêm empregando métodos manuais para suportar suas necessidades de informação, no que se refere à parte médica. Tais métodos, geralmente, contemplam o registro de informações em formulários de papel, seu armazenamento em fichários e arquivos de vários tipos e sua transmissão através de portadores humanos.

Entretanto, na medida em que o tamanho do hospital aumenta, os métodos manuais se tornam cada vez mais complexos, dispendiosos e sujeitos a erros, prejudicando, de forma significativa, a produtividade e qualidade dos serviços, deteriorando a imagem do hospital.

O volume de dados a ser transferido de um departamento a outro passa a ser tão grande que a partir de certo ponto torna-se imprescindível a utilização da tecnologia de computação eletrônica de dados, com vistas à construção de sistemas de informação hospitalar mais eficientes.

Felizmente, o custo da tecnologia da computação vem diminuindo consideravelmente ao longo dos anos, tornando-se acessível a um número cada vez maior de hospitais.

Atualmente, se pensa com maior freqüência em um completo sistema computacional de informações hospitalares que estabeleça uma rede de comunicação entre os diversos setores do hospital, quer a nível administrativo, quer a nível de atendimento médico ao paciente.

Quando se trata de aplicações hospitalares, raramente se pode pensar em microcomputadores, a não ser para aplicações isoladas, muito específicas, e que envolvam pequenos volumes de dados. Via de regra, sistemas integrados modernos exigem equipamentos computacionais de médio ou grande porte.

Existem, já desenvolvidos para a área hospitalar, grandes "pacotes" que integram toda a necessidade de informação nessas instituições. Entre eles citamos o **Patient Care System (PCS)** da IBM, o **Burroughs Hospital Information System** e **Hospital Management System (HMS)**, ambos da **Burroughs**, o **ADDHOS**, da Labo e um **software** da Biodata, que é processado em equipamento de vários fabricantes.

— Aplicações em hospitais

Vejamos algumas aplicações específicas para um hospital: registro (cadastramento) de pacientes, prontuário médico, gerência de ambulatório, censo hospitalar (controle de leitos e internações), comunicações intra-hospitalares, controle de estoque, controle financeiro, controle de convênios, laboratório de análises clínicas, controle de infecções hospitalares e bancos de dados especiais.

— Cadastramento de pacientes

O cadastramento ou registro de pacientes constitui-se no núcleo central e no primeiro sistema a ser ativado quando se pensa numa informatização mais ampla de uma organização hospitalar.

Ele consiste basicamente em registrar, atualizar e exibir os dados do paciente. Por ocasião do primeiro contato com o hospital, dados demográficos básicos (nome, endereço, filiação, sexo, cor, data de nascimento, naturalidade etc.) são colhidos diretamente via um terminal. Ao paciente é atribuído um número de registro com um dígito verificador que o acompanhará em qualquer serviço de que se utilize no hospital.

Um cartão de matrícula pode ser emitido, na ocasião da matrícula, pelo próprio computador.

Os dados demográficos básicos são registrados de forma permanente num banco de dados. Quando do retorno do paciente ao hospital, re-

cupera-se a informação já existente sobre ele e faz-se as alterações, se isso se fizer necessário.

— *Prontuário médico*

Complementando o registro médico do paciente, no ambiente hospitalar, todos os seus dados clínicos vão sendo acrescentados ao registro de modo a servir, não só para uso médico, mas indiretamente para alimentar o Sistema Contábil, o Controle de Estoques, o Sistema de Controle de Infecções Hospitalares etc.

Como se vê, esta é uma das aplicações não puramente administrativas; mais propriamente, ela se enquadraria num grupo de aplicações médico-administrativas.

O problema da confiabilidade do prontuário médico tem sido levantado quando se trata de um registro centralizado e disponível a muitas pessoas através de terminais de um computador central. Isso é contornado instituindo-se senhas de acesso aos dados, conforme a categoria dos dados. Assim, o pessoal da contabilidade não terá acesso aos dados do registro do paciente, no que diz respeito às informações clínicas, assim como o médico não deverá ter acesso a informações contábeis.

— *Gerência de ambulatório*

Um sistema de gerência de ambulatório objetiva sistematizar a programação de atendimento, redução do tempo de espera do paciente e otimização do uso dos recursos.

Ele vai permitir marcar consulta por especialidade e/ou médico em agendas definidas por tipo de atendimento e tempo necessário para a consulta, conforme seja uma consulta de primeira vez, retorno, parecer, etc.

Deve-se ter para isso um calendário de recursos. A definição desses recursos é a base do sistema. Deve-se organizar um cadastro de especialidade, os nomes dos médicos, dias e horários de atendimento, as salas que serão ocupadas, os tipos de atendimento etc.

O sistema prevê também o cancelamento de consultas. Fornece informações sobre quais são as consultas marcadas por tipo de recursos (especialidades médicas, por médicos, por sala etc.) ou por paciente; confirma a realização de atendimento, imprime diariamente listas de consultas marcadas por recurso, para que o Serviço de Documentação Médica (SAME) possa selecionar os prontuários para uso do ambulatório, fornece periodicamente relatório de utilização dos recursos com informações sobre capacida-

de, porcentagem de uso, consultas marcadas, consultas canceladas, realizadas, número de faltas etc.

— *Censo Hospitalar*

O sistema de Censo Hospitalar permite um controle sobre os leitos hospitalares. Através dele tem-se otimização na ocupação dos leitos, de modo a não deixá-los vagos, quando existirem pacientes à espera de lugar.

Faz-se a reserva do leito para pacientes que vão ser hospitalizados, aloca-se um leito quando um paciente é admitido por vias normais ou numa emergência e libera-se o leito quando há uma alta. Desse forma, tem-se continuamente um espelho da situação do recurso leito.

O sistema registra ainda a movimentação do paciente dentro das enfermarias do próprio hospital.

Com o sistema de Censo Hospitalar podemos ter:

- mapas diários de ocupação de leitos;
- mapas diários de pacientes admitidos e/ou transferidos;
- relatórios de pacientes internados por clínicas, por diagnóstico de saúde, por médico etc.;
- relatórios de tempo de permanência, também por clínica, por diagnóstico, por médico;
- relatórios de alta e condições de alta;
- relatórios de óbitos, com diagnóstico principal e secundário.

— *Comunicações intra-hospitalares*

Esse sistema tem por objetivo estabelecer uma ampla rede de comunicações entre as enfermarias, ambulatórios e pronto-socorro e todos os serviços auxiliares do hospital.

Isso é feito através da entrada das ordens dos médicos, por meio de terminais alocados em postos de enfermagem. As ordens são transmitidas aos departamentos auxiliares adequados e acrescentadas ao registro do paciente no Banco de Dados.

As informações sobre débitos referentes aos serviços prestados ao paciente são automaticamente coletadas e colocadas à disposição do Sistema Contábil.

— *Controle de Estoque*

Um sistema de Controle de Estoque gerencia todo o processo de aquisição, armazenagem e

distribuição de materiais de consumo (medicamento, material de limpeza, de laboratório, filmes de raio X, etc.) :

Numa aplicação para a farmácia, por exemplo, tem-se um cadastramento de todos os medicamentos em uso no hospital. Na medida em que as diversas unidades solicitantes fazem requisições de medicamentos, vai-se fazendo uma atualização do estoque. Quando se alcança um determinado nível de estoque, o sistema emite uma lista de reposições a serem feitas de modo a dar início a um processo de compra. Muitos sistemas podem fazer uma emissão automática de uma licitação ou de qualquer outro procedimento que seja a rotina estabelecida para se processar a compra de medicamento.

Ao se receber um medicamento comprado, soma-se a quantidade recebida ao estoque já existente; enfim, o sistema controla todas as movimentações feitas com os medicamentos.

O sistema permite ainda um controle sobre o preço dos medicamentos na última compra, a média do preço das últimas compras etc.

Ao longo do tempo, pode-se saber quanto se gasta mensalmente, semestralmente ou anualmente de cada um dos medicamentos utilizados no hospital. Pode-se ainda controlar que departamentos usam qual tipo de medicamento e em que quantidade. Essas informações são vitais para a administração do hospital.

Nesse sistema, mais do que qualquer outro, a informação disponível a curtíssimo prazo é fundamental para que tenha valor. O ideal são sistemas que operam em tempo real (**real time**), quando as transações são informadas ao sistema automatizado no instante em que ocorrem.

Sistemas de Controle de Estoque em **batch**, ou seja, processados em lotes, em equipamentos de grande porte, após codificação de planilhas e perfuração de cartões, em geral apresentam um tempo de resposta muito alto, e, portanto, estão condenados ao fracasso.

— Controle Financeiro

Um sistema de Controle Financeiro tem por fim o controle de contas dos pacientes. Todas as transações referentes ao uso de serviços hospitalares pelo paciente são lançadas na sua conta.

Num sistema totalmente integrado, os lançamentos são feitos a partir de outros sistemas automatizados (laboratório, farmácia, etc.).

Tendo-se um arquivo atualizado de contas correntes, o sistema permite, a qualquer instante, a emissão de nota fiscal; para o paciente a pedido ou quando de sua alta possibilita ainda o

controle de contas a receber, das notas fiscais emitidas e canceladas, do volume de ISS a receber, da receita diária etc.

— Controle de Convênios

Muitos hospitais mantêm diversos tipos de convênios. Cada um deles pode ter suas próprias tabelas de reembolso e, portanto, administrá-los é uma atividade extremamente complexa, trabalhosa, demorada e sempre sujeita a erros, quando feita manualmente.

No caso de convênios com o INAMPS, até há certo tempo, o hospital gastava com o paciente quanto achasse necessário e mandava a conta ao convênio. Atualmente, o INAMPS paga por procedimento, ou seja, por tipo de nosologia atendida. Dessa forma, o hospital tem extrema necessidade de exercer um controle continuado e automático dos gastos de cada paciente (contas correntes). Quando o gasto do paciente atingir o limite fixado de ressarcimento pelo convênio, a administração do hospital deve tomar alguma medida, para que ao longo do tempo não venha a ter grandes prejuízos.

Quando existe um sistema de Controle Financeiro automatizado, o Controle de Convênios está, geralmente, embutido nele.

Nesse caso, o sistema seleciona os pacientes de convênios de modo a tratá-los separadamente e com as normas do Convênio a que pertencem. Também vai emitir, segundo tempos determinados, a nota fiscal relativa a um ou a todos os convênios que o hospital mantém. Registra ainda os pagamentos das notas fiscais emitidas para os diferentes convênios.

— Laboratório de análises clínicas

Para a parte organizacional em laboratórios de análises clínicas no hospital, um sistema computadorizado pode prever o agendamento dos exames, um planejamento de consumo do material para exames, assim como um gerenciamento do fluxo de trabalho.

Nesse gerenciamento do fluxo de trabalho, faz-se uma identificação dos espécimes (paciente/exames) com etiquetas de identificação, produz-se uma lista de trabalho com os nomes dos pacientes e os exames que serão feitos. Após os resultados obtidos, que podem ser medidas simples ou já interpretadas, digita-se no computador essas informações, gerando-se relatórios que podem ter ou não interpretações.

Quando existem sistemas integrados e o paciente encontra-se internado no hospital, o labo-

ratório pode remeter os resultados dos exames diretamente para as fichas individuais do paciente, via terminalis.

O arquivamento dos resultados permite que se elaborem estatísticas dos exames realizados.

Ao lado da parte organizacional existem muitos equipamentos laboratoriais que têm internamente microprocessadores ou são acoplados diretamente a computadores, fazendo um processamento automático de vários exames. Entre eles citamos os contadores de radiação, contadores celulares, SMA (**auto-analyser**) etc. No **auto-analyser** coloca-se uma determinada amostra de sangue que irá sofrer simultaneamente 12 diferentes tipos de reação (glicose, albumina, ácido úrico etc.). Os resultados obtidos são impressos em formulários especiais, onde já se encontram assinaladas as faixas de normalidade. A interpretação fica, portanto, bastante facilitada para o médico.

Essa última utilização do computador em laboratório extrapola os limites administrativos e cai também no grupo de aplicações médico-administrativas.

— *Controle de Infecções Hospitalares*

Também essa aplicação de computador seria melhor classificada num grupo de aplicações médico-administrativas.

Esse sistema prevê a coleta de dados especiais para fazer um acompanhamento sistemático das infecções detectadas nos pacientes por sexo, idade, tempo de permanência no hospital, localização da infecção, diagnósticos, terapias, evolução etc. Esses dados são coletados por pessoal especializado junto às diversas enfermarias ou através de formulários especiais preenchidos na alta do paciente.

Quando existem sistemas integrados onde se registram automaticamente todos os dados de diagnósticos, laboratório etc., a aquisição de dados para o controle de infecções hospitalares é mais facilitado.

Um sistema de Controle de Infecções Hospitalares também fornece informações sobre a origem da infecção, se adquirida no hospital ou se advinda da comunidade, ou seja, se o paciente já foi internado com a infecção.

Um acompanhamento de perto dessas informações permite uma atuação imediata da administração do hospital. Regulamentação recente do Ministério da Saúde obriga que todo hospital constitua uma Comissão de Controle de Infecções Hospitalares, para ficar atenta a esse problema, que atinge em nosso meio taxas muito acima

dos parâmetros fixados pela Organização Mundial de Saúde.

— *Banco de dados especiais*

Existem hospitais que mantêm sistemas que cadastram doadores/receptores de órgãos (olhos, rins etc.), para que se possa mais facilmente acessar os receptores potenciais, quando aparecerem os doadores. O sistema analisa as compatibilidades de características entre doadores e receptores.

Existem ainda sistemas que controlam o estoque de bancos de sangue. Quando os estoques chegam a níveis mínimos de reserva, a administração deverá tomar medidas de emergência.

— *Aplicações em consultórios*

As aplicações administrativas nos consultórios repetem em alguns aspectos as aplicações referenciadas para os hospitais. Todavia, dado o volume significativamente menor de informações a ser processado nos consultórios, os microcomputadores têm conquistado um grande mercado.

Dentre as aplicações administrativas em consultórios, são de uso mais freqüente: cadastro de clientes, planejamento de tratamento, agendamento, controle de estoque, controle financeiro, controle de convênios, relatórios e laudos, impressão de receitas, correspondência, impressão de formulários.

— *Cadastro de clientes*

Esse cadastro de clientes, da mesma forma que para os hospitais, conterà registros dos pacientes com seus dados básicos. Além dos dados básicos, pode-se também pensar no arquivamento de informações mínimas de acompanhamento de toda história clínica do paciente, tais como diagnósticos principais, resultados de exames, terapias, cirurgias, etc. A aquisição desses dados pode ser feita diretamente pela entrada dos dados pelo teclado ou pela transcrição deles a partir de formulários impressos (ver exemplos de aquisição de dados diretamente — exemplo de tela, ou através de formulário).

Um arquivo automatizado com informações cadastrais e médicas irá permitir pesquisas com finalidades estatísticas e/ou científicas. Esse tipo de arquivo se constitui num manancial de conhecimento médico que pode ser utilizado amplamente.

Tanto o dentista como o médico podem fazer uso desse tipo de registro. No que se refere ao

médico mais particularmente, dificilmente haverá a substituição do prontuário como um todo pelo computador, muitas vezes um desenho, uma radiografia etc. serão de muito maior utilidade que muitas palavras. O armazenamento de um número muito grande de informações implica também em computadores de maior capacidade e custo que talvez não se justifique, conforme o porte do consultório.

— *Planejamento de tratamento*

Essencialmente voltado para a prática odontológica, o dentista pode ter armazenado no computador o plano de tratamento para o cliente.

Quando da primeira consulta do paciente, o dentista preenche um formulário que contém dados cadastrais e também dados específicos ao tratamento que deverá ser feito. Nele está contido um odontograma, no qual o profissional assinala para cada dente o tipo de trabalho (extração, restauração etc.) a ser executado. Colocados esses dados no computador por programa, serão emitidas informações sobre o custo do tratamento, a partir de tabelas de preços já definidas; um sistema desse tipo controla, dentro dessa mesma linha, os pagamentos que vão sendo feitos e altera o odontograma na medida em que o serviço vai sendo realizado.

— *Agendamento*

Para essa aplicação, deve-se ter inicialmente um levantamento de todos os recursos disponíveis: nome e/ou número dos médicos, dentistas, salas de atendimento, dias e horários de atendimento, tempo dedicado a cada cliente etc. Sistemas dessa natureza apresentam a disponibilidade para a marcação de consultas; imprimem relatórios diários para os profissionais médicos e/ou dentistas e para as atendentes que devem selecionar os prontuários.

— *Controle de Estoque*

Funciona de forma semelhante ao já relatado para hospitais e só se justifica se o volume e o número de itens a se processar não puderem ser controlados manualmente com eficiência. Temos visto, com bastante êxito, aplicações de controle de estoque em clínicas que fazem tratamento de quimioterapia. Nesse caso, o alto valor das drogas justifica que se façam controles rigorosos de estoque, para que não falem drogas, mas que também não se fique com um ativo imobilizado durante muito tempo.

— *Controle Financeiro*

Esse sistema calcula os gastos efetuados pelos pacientes em função dos serviços recebidos, levando em conta diferenças nos preços cobrados quando existem ou não convênios ou cortesias, controla os pagamentos efetuados, emite recibos, armazena dados para fins de imposto de renda etc.

Complementando, em sistemas desse tipo pode-se ter um controle de despesas através das emissões de cheques, por exemplo. Classificam-se por itens as fontes de gastos, codifica-se cada cheque emitido por categoria de gasto (aluguel, luz, água, material de consumo, pagamento de pessoal, benefícios, combustível etc.) e periodicamente emitem-se relatórios sobre os gastos de cada item.

— *Controle de Convênios*

Fazendo parte, em geral, do controle financeiro, esse módulo cadastra os tipos de convênios mantidos, os valores pagos para cada procedimento, emite as faturas, controla os recebimentos, emite relatórios de faturamento etc.

— *Relatório/Laudos*

Além do diagnóstico oralmente transmitido ao paciente pelo médico, pode-se entregar-lhe, após uma consulta, um relatório impresso sobre suas condições de saúde (ver exemplos de formulários e relatórios em anexo).

Além desse tipo de relatório, outros podem ser emitidos, como os referentes a resultados de exames feitos. Além de terem uma boa apresentação, relatórios dessa natureza podem ser facilmente obtidos, se forem incluídas no computador frases-padrão que o relatório pode conter. O médico seleciona as frases através de códigos e o relatório é impresso automaticamente.

— *Impressão de Receitas*

Utilização do computador nesse tipo de aplicação tem como principal vantagem a emissão de receitas legíveis a um tempo muito reduzido. Monta-se um arquivo no computador com as receitas de maior frequência de indicação para os pacientes, contendo inclusive doses e forma de administração dos medicamentos. O médico, após diagnóstico, faz a prescrição e anota no prontuário; se dispuser de terminal em sua própria sala, indica através de teclado, por códigos, quais serão as receitas selecionadas. Após a saí-

da da receita impressa, o médico confirma a prescrição assinando-a.

– *Correspondência*

Para a correspondência habitual feita num consultório, o uso de **software** de processador de texto é muito útil. Tal utilidade fica ainda maior quando se tem que emitir cartas padronizadas a um número muito grande de pessoas. Nesse caso, faz-se uma carta padrão e em paralelo um arquivo de dados com os nomes das pessoas e com dados específicos para cada um. O computador faz um "merge", uma combinação da carta padronizada com os dados individuais. Nesse tipo se enquadram cartas de cobrança, cartas de informação de mudança de endereço, de ampliação dos serviços do consultório, de mensagem de boas-festas e uma infinidade de outras situações. Ao mesmo tempo, pode-se imprimir também etiquetas para os envelopes.

– *Impressão de formulários*

Uma utilidade marginal do uso do computador, mas também economicamente não desprezível, é a impressão de formulários que são usados de rotina. Para isso também o processamento de textos é o **software** utilizado.

Além do custo menor que a impressão por gráfico, a emissão desses formulários no próprio consultório permite uma padronização, assim como também facilita as alterações que eventualmente se façam necessárias.

– *Aplicações Clínicas*

Para as aplicações do computador na área estritamente clínica, ou seja, nas atividades decorrentes da prática médica ou odontológica, separamos dois grupos bem diferenciados, conforme se trate de uma aplicação restrita à prática médica ou odontológica.

– *Aplicações médicas*

Nas aplicações clínicas médicas incluímos o histórico clínico automatizado, detecção de fatores de risco de saúde, diagnósticos médicos assistidos por computador e equipamentos computarizados de auxílio diagnóstico.

– *Histórico clínico automatizado*

O histórico clínico, ou anamnese, refere-se a um conjunto de questões colocadas ao paciente no início de uma consulta. Tradicionalmente,

essas questões relativas a antecedentes familiares, condições de saúde pregressa, cirurgias feitas, hábitos de vida (fumar, beber etc.) e condições atuais de saúde são feitas oralmente pelo médico. Esse relacionamento inicial médico-paciente é extremamente importante dentro de uma consulta. Porém, nesses casos o conteúdo da anamnese fica muito variável. Não existe, em princípio, um fio condutor para a conversa; o médico é seletivo no que pergunta, nem sempre questiona sobre todos os aspectos de saúde do paciente e anota suas observações de forma a ser o único a poder utilizá-las, na maior parte dos casos. Acrescente-se a esses inconvenientes a relativa demora em se obter um grande número de informações sobre o paciente.

Para substituir a anamnese feita através da entrevista médico-paciente, muitas clínicas têm-se utilizado de questionários impressos (fichas) que podem ser respondidos pessoalmente pelos pacientes ou através de auxílio de pessoal paramédico. Também aí alguns inconvenientes se apresentam: o questionário não é flexível, isto é, ele é feito pensando-se num paciente médio, ficando pouco flexível para se aprofundar em questões pessoais importantes; também o paciente pode não responder a certas questões e, então, o médico terá que fazê-las de qualquer forma.

Mais modernamente, tem-se feito a anamnese utilizando-se de microcomputadores em clínicas e consultórios. É o que chamamos de anamnese automatizada. As questões são colocadas uma a uma no vídeo para o paciente que vai pessoalmente ou com auxílio de uma atendente respondendo às questões que lhe são colocadas. Em função das respostas dadas, o computador direciona a próxima pergunta a ser feita.

Como vantagens nessa forma de obter o histórico clínico, podemos citar: a flexibilidade, isto é, permite-se uma ramificação do questionamento, um aprofundamento em questões que mereçam ser melhor exploradas, em função da resposta dada; o questionário também pode ser delineado para diversos tipos de pacientes, segundo sexo, idade etc; as respostas podem ser armazenadas diretamente no computador para estudos posteriores; a impressão das respostas pode ser feita de forma legível e arquivável; pode-se fazer triagem, encaminhamento, educação de pacientes e o que acreditamos ser a grande vantagem, pode-se fazer a detecção de fatores de risco de saúde.

– *Deteção de fatores de riscos de saúde*

Por fatores de risco entendemos determinadas características de um paciente que o tornam

mais ou menos susceptível a determinadas enfermidades.

Para cada doença que se quer detectar a condição dos fatores de risco, selecionamos variáveis que isoladamente ou associadas se constituem em fatores de risco. Todas as variáveis estão incorporadas na anamnese automatizada, sob a forma de questões. O esquema mental que o médico utilizaria para direcionar as suas ações é transferido por programa à máquina, de modo que o computador fica depositário de um conjunto de "regras de produção". Através delas, classificam-se os pacientes em alto, médio ou baixo risco, em função de suas características e indicam-se as ações médicas que devem ser tomadas.

Essas indicações serão de auxílio para o médico. A última palavra será sempre o médico que dará. Quando se trata de atendimento de serviços de saúde pública, onde a massa de pacientes a ser atendida é muito grande e também quando não se pode contar com número de profissionais altamente qualificados, a utilização de programas dessa natureza é de grande valia.

— *Diagnósticos médicos assistidos por computador*

Esta é uma aplicação bastante controvertida em Medicina e nem sempre muito bem aceita pelos médicos, que sentem-se ameaçados pelo computador, que viria a substituí-los. Isto certamente não ocorrerá. Mais uma vez, o computador servirá de instrumento para ajudar o médico.

Se pensarmos no inventário de doenças e síndromes que deveriam ser do conhecimento médico para sua atuação, veremos que isso chega a um número muito grande (30.000 títulos em 1975), segundo Martinez. Acrescentando-se a isso as drogas a serem usadas, esse número aumenta ainda mais. Sem querermos menosprezar o médico, devemos ser realistas quanto aos limites da memória humana. O médico usará sempre sua intuição clínica, mas o computador poderá se igualar a um homem do ponto de vista da análise lógica nela embutida, a partir da lógica elaborada pelo próprio homem; o computador poderá ultrapassar o homem no armazenamento e na recuperação de vasta quantidade de "experiências" clínicas sob forma de dados a respeito de casos anteriores.

Constrói-se um grande banco de dados com informações a respeito das doenças e seus sintomas com as probabilidades associadas aos diversos sintomas apresentados. Ao se introduzir no computador os dados de um doente em particular, o computador seleciona as doenças de

maior probabilidade de estar ocorrendo, em função dos sintomas descritos.

As críticas a essas bases de dados são feitas em função de sua validade para países diferentes ou mesmo para regiões diferentes, principalmente para países com grande extensão territorial.

Dado o grande número de doenças, não existem até hoje muitos estudos para diagnósticos assistidos por computador que cubram todas elas. São conhecidos estudos para diagnósticos assistidos por computador para doença cardíaca congênita, icterícia, diabetes, dor abdominal aguda, entre outros.

Uma grande vantagem para diagnósticos assistidos por computador seria a de propiciar a regiões desprovidas de elemento humano capacitado um recurso mais eficiente para um diagnóstico preliminar.

— *Equipamentos computarizados de auxílio ao diagnóstico*

De grande aceitação entre os médicos é a aplicação da computação em equipamentos que ajudam o clínico em seu diagnóstico. Basicamente, podemos falar nos equipamentos que se utilizam de processamento de sinais e os de processamento de imagens.

— *Processamento de sinais*

Variáveis fisiológicas, tais como temperatura, pulso, pressão sangüínea, atividade cerebral etc., produzem sinais elétricos que podem ser medidos através de equipamentos especiais (eletrocardiógrafo, eletroencefalógrafo etc.).

Os sinais produzidos nessas variáveis são sinais analógicos, isto é, representam grandezas físicas contínuas. Para que essas variáveis possam ser analisadas por computador, faz-se necessária a sua conversão para sinais digitais, isto é, numa seqüência de números binários separados, inteligíveis pelo computador. Para essa conversão são utilizados dispositivos eletrônicos chamados de conversores analogodigitais, mais simplesmente conhecidos como conversor A/D.

Existem equipamentos para uso em unidades de terapia intensiva que fazem simultaneamente o processamento de vários sinais fisiológicos. Esses monitores fisiológicos são destinados a detectar ou prever alterações no estado de um paciente, para se tomar de imediato medidas corretivas ou preventivas.

Alguns desses monitores, ditos de sistemas de controle de alça fechada, não só monitoram o es-

tado do paciente, como também estão equipados para corrigir quaisquer desvios a partir de valores normais. Por exemplo, na monitoração da produção de urina, se a quantidade de urina produzida cair abaixo de determinado valor, o computador ativará uma injeção de diurético para aumentar o fluxo; se a atividade cardíaca se mostrar abaixo de padrão tolerável, o computador aciona um dispositivo para administração de choque elétrico etc.

— *Processamento de imagens*

Com relação ao processamento de imagens, temos, para auxílio diagnóstico, vários aparelhos. Os aparelhos que fazem processamento de imagens transmitem uma imagem digital, isto é, codificada sob forma aceitável pelo computador. A ultra-sonografia, a radiografia digital, a gama-câmara, a tomografia axial, a tomografia emissiva e a tomografia de ressonância nuclear magnética são os dispositivos principais do processamento de imagens.

Essas técnicas "não-invasivas" de diagnóstico são recentes em Medicina. Por técnicas "não-invasivas" entende-se aquelas que não exigem cirurgia para que o paciente seja examinado: Todas elas foram possíveis com a evolução da eletrônica, principalmente na área de vídeo e na de miniaturização de componentes (microprocessadores e memória). Cada um desses métodos é mais ou menos eficiente para campos específicos de exploração do corpo humano.

A tomografia tem uma posição de destaque dentre esses exames, uma vez que permite individualizar as menores anormalidades do corpo humano. Consegue-se detectar através de tomografias tumores de formação ainda incipiente, de modo a fazer uma detecção precoce, com maiores probabilidades de cura.

Atualmente, muitas cirurgias não são feitas sem que o médico tenha em mãos um ou mais exames.

O primeiro tomógrafo surgiu em 1972. Ele apresenta uma vista em corte transversal e não longitudinal, como estamos acostumados a ver

em radiografias convencionais, de alguma seção do corpo humano. A tomografia é feita através de uma varredura com um feixe de raio X, sob vários ângulos, cobrindo 360 graus. O computador reconstrói a imagem de modo a convertê-la numa imagem única.

Soraia Calil Dib
Softmed

REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA TUMORAL/MS/DNDCD/CNCC

O Registro Nacional de Patologia Tumoral RNPT informa que encontram-se em processamento pela DATAPREV/MPAS os dados fornecidos pelos laboratórios de anatomia patológica, citopatologia e hematologia do Brasil, desde 1981.

Este atraso foi decorrente da falta de manutenção de convênio para elaboração dos dados, resolvido recentemente com a incorporação ao projeto da DATAPREV.

Fecharemos, impreterivelmente, a recepção de fichas dos anos 1981-2 em 31.5.87, visando sua imediata publicação.

Estamos realizando a última revisão do DIRETÓRIO DE PARTICIPANTES do RNPT, o qual será distribuído brevemente.

Esperamos editar em março o primeiro número da Série 1 dos Cadernos Científicos Técnicos do RNPT: "Lesões malignas de glândulas salivares", de autoria de Antônio Nascimento e Ana Lúcia P.M. do Amaral.

Os laboratórios participantes do Programa do RNPT recebem cópia computadorizada de todos os seus relatórios, bem como se beneficiam de todas as publicações do RNPT. Solicitamos que todos aqueles que estiverem interessados em informações não-convencionais nos escrevam.

COORDENADOR
REGISTRO NACIONAL DE PATOLOGIA
TUMORAL — Rua do Rezende, 128 — 3º andar
20231 — Rio de Janeiro — RJ
Telefone (021) 232.2020

AVISOS

1º CURSO AVANÇADO EM ONCOLOGIA: CÂNCER DE MAMA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - RJ
HOSPITAL A.C. CAMARGO - SP
HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS - RS
EUROPEAN SCHOOL OF ONCOLOGY - MILAN

Temos o prazer de anunciar o 1º CURSO AVANÇADO EM ONCOLOGIA: CÂNCER DE MAMA, em colaboração com a European School of Oncology. Depois de sua criação em 1981, a European School of Oncology tem alcançado um sucesso cada vez maior, promovendo cursos que reúnem os maiores oncologistas europeus, que representam as diretrizes da oncologia européia. É a primeira vez que a

European School of Oncology promove um curso fora dos limites da Europa, colocando sua experiência em conjunto com uma participação multiinstitucional pioneira no Brasil. O objetivo deste curso é reunir especialistas brasileiros e estrangeiros que terão a ocasião de um intercâmbio de idéias e experiências possibilitando um profundo relacionamento científico e humano.



14-16 MAIO 1987
COPACABANA PALACE
RIO DE JANEIRO

EUROPEAN SCHOOL OF ONCOLOGY

PRESIDENTE: UMBERTO VERONESI (ITÁLIA)

LOCAL DO CURSO:

Hotel Copacabana Palace
Salão Nobre
Av. Atlântica, 1702
Copacabana
22.021 Rio de Janeiro - RJ

INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES:

Instituto Nacional de Câncer
Centro de Estudos
Praça Cruz Vermelha - 23
Fone (021) 292-4110 - Ramal 242
232-2079
20.230 - Rio de Janeiro - RJ

APOIO:

Campanha Nacional de Combate ao Câncer
Vagas Limitadas (150)
Haverá Tradução Simultânea

SECRETÁRIO CIENTÍFICO:

M. Froimtchuk (RJ)

PROGRAMA

14 MAI 1987 – QUINTA-FEIRA

- 08:45** Abertura U. VERONESI (ITÁLIA)
- 09:00** Câncer de Mama no Brasil:
Epidemiologia e Screening.
E. FAERSTEIN (RJ)
- 09:30** Mesa-redonda: Cirurgia no Câncer de Mama.
Coordenador: U. VERONESI (I)
Participantes:
R. L. AMARAL (RS)
J. BAPTISTA DA S. NETO (SP)
J. L. C. SOARES (RJ)
- 10:30** Discussão.
- 11:15** Intervalo.
- 11:30** Estágios Iniciais do Câncer de Mama.
U. VERONESI (ITÁLIA).
- 12:30** Discussão.
- 13:00** Almoço.
- 15:30** Cirurgia Conservadora do Câncer de Mama. Vídeo.

- 16:00** Radioterapia no Tratamento Conservador do Câncer de Mama.
J. C. VILCOQ (FRANÇA).
- 17:00** Radioterapia no Tratamento Conservador. Vídeo.
- 17:30** Discussão.
- 18:00** Tratamento Adjuvante no Câncer de Mama.
H. M. PINEDO (HOLANDA).
- 19:00** Discussão.

15 MAI 1987 – SEXTA-FEIRA

- 09:00** Metodologia na Investigação Clínica.
M. STAQUET (BÉLGICA).
- 10:15** Intervalo.
- 10:30** Tratamento Cirúrgico do Câncer de Mama. U. VERONESI (ITÁLIA).
- 11:10** Mastectomia Radical. Vídeo.
- 11:30** Discussão.
- 13:00** Almoço.
- 15:30** Mesa-redonda: Estágios Avançados do Câncer de Mama.

U. VERONESI (ITÁLIA)
H. M. PINEDO (HOLANDA)
J. C. VILCOQ (FRANÇA)
A. BROECKER NETO (RS)
VANIA M. CABRAL (RJ).

- 17:30** Intervalo.
- 17:45** Reconstrução Mamária.
J. KOGUT (RJ).
- 18:30** Vídeo: Reconstrução Mamária.
Discussão.

16 MAI 1987 – SÁBADO

- 09:00** Estágios Avançados do Câncer de Mama.
H. M. PINEDO (HOLANDA).
- 10:00** Discussão.
- 10:30** Intervalo.
- 10:45** Radioterapia nos Estágios Avançados do Câncer de Mama.
J. C. VILCOQ (FRANÇA).
- 11:30** Discussão.
- 12:00** Discussão de Protocolos.
M. STAQUET (BÉLGICA)
- 13:00** Encerramento.

**5º CONGRESSO BRASILEIRO DE
ONCOLOGIA CLÍNICA
CENTRO DE CONVENÇÕES DA UNICAMP
6-7-8-9 DE JUNHO DE 1987
CAMPINAS – SP**

Secretaria: Rua Alberto de Salvo, 311 - 13.083 -
Campinas, SP - Fone: (0192) 39-1225

Prezado Colega,

A Oncologia Clínica vive numa constante atualização, portanto nos sentimos bastante motivados para realizarmos o 5º Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica, na certeza de estarmos contribuindo para uma troca de informações importantíssimas entre os colegas brasileiros e estrangeiros.

Promoção: Sociedade Brasileira de Oncologia
Clínica

Patrocínio: Departamento de Radiologia – UNI
CAMP
Instituto Affonso Ferreira
Centro de Oncologia Campinas

COMISSÃO ORGANIZADORA:

Juvenal A. de Oliveira Filho – Presidente
Orlando S.A. Ratto – Vice-Presidente
Gilson L. Delgado – Secretário
Fernando Medina Cunha – Tesoureiro
Alice H.R. Garcia
José Carlos Barbi Gonçalves
Honório Chiminazzo Jr.
Adilson Prando

COMISSÃO CIENTÍFICA:

Adalberto Broecker Neto
Sebastião Cabral Filho
Sérgio Simon
Sérgio Lago
Wagner Brant Moreira
Eriberto Queiroz Marques
Geraldo Andrade
Alfredo Daura Jorge
Cláudio Petrilli
José Carlos do Valle

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

RELAÇÃO DE PRÊMIOS QUE SERÃO DISTRIBUÍDOS PELA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA EM 1987:

1. ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA (trabalho inédito sobre "Imunologia") assinado pelo autor.
2. ALVARENGA (tema livre) inédito e assinado sob pseudônimo.
3. AUSTREGÉSILO (Clínica, Patologia e Experimentação Neurológica ou Neurocirúrgica) inédito e assinado sob pseudônimo.
4. ANA GUIMARÃES PORTO (Qualquer aspecto médico ou pesquisa da Ginecologia) inédito e assinado pelo autor. O autor deverá ter no mínimo 5 anos de formado.
5. AZEVEDO SODRÉ (Clínica Médica ou Fisiologia Experimental) inédito ou publicado pela 1ª vez, de 1º de maio a 30 de abril — assinado pelo autor.
6. CARLOS CHAGAS (Doenças Tropicais e Infecciosas) individual, inédito ou publicado pela 1ª vez, de 1º de maio a 30 de abril — assinado pelo autor.
7. CARDOSO FONTES (Tuberculose) individual, inédito e assinado pelo autor.
8. CASTRO PEIXOTO (Ginecologia e Obstetrícia) inédito e assinado sob pseudônimo.
9. COSTA JÚNIOR (Cancerologia) inédito e assinado pelo autor.
10. DIÓGENES SAMPAIO (Química) inédito e assinado sob pseudônimo.
11. DOMINGOS NIOBEY (Ciências Aplicadas à Medicina) inédito e assinado sob pseudônimo.
12. MME DUROCHER (Obstetrícia, Ginecologia ou Puericultura Intra-uterina) individual e assinado pelo autor. O candidato deverá

apresentar relação de títulos e trabalhos publicados.

13. EDUARDO DE MORAES (Otorrinolaringologia) inédito e assinado sob pseudônimo.
14. FERNANDO VAZ (Cirurgia Geral) inédito e assinado pelo autor.
15. GUSTAVO SOARES DE GOUVÊA (Urologia) assinado sob pseudônimo.
16. ISMAEL MONIZ FREIRE (Proteção à maternidade e infância) inédito e assinado pelo autor.
17. JORGE SOARES DE GOUVÊA (Cirurgia Geral) inédito e assinado sob pseudônimo.
18. MIGUEL COUTO (Patologia Clínica ou Experimental) inédito e assinado pelo autor.
19. OSOLANDO MACHADO (Radioterapia) inédito ou publicado nos dozes meses anteriores à data da entrega do trabalho e assinado pelo autor.

O prazo de inscrição, para todos os Prêmios, encerrar-se-á às 18:00 horas do dia 15 de março de 1987.

Nos trabalhos não assinados, deverá constar apenas o pseudônimo. O nome completo, endereço e telefones dos candidatos deverão ser enviados, à parte, em envelopes lacrados, juntamente com o respectivo trabalho.

Os nomes dos autores e co-autores deverão ser escritos por extenso.

Para maiores esclarecimentos, os interessados devem dirigir-se à Secretaria da Academia Nacional de Medicina, à Avenida General Justo, 365 — 7º andar, Cx. Postal, 459 — CEP 20021, Rio de Janeiro, RJ ou Telefone: 240-8673.

V CONGRESSO DA ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE MEDICINA DO TRABALHO

A Associação Nacional de Medicina do Trabalho realizará, de 27 de abril a 1º de maio de 1987, o seu V Congresso, na cidade de Florianópolis — SC.

O evento reunirá médicos que exercem a Medicina do Trabalho e que, em sua grande maioria, possuam outras especialidades médicas.

Assim, o Congresso terá característica multidisciplinar, fato que tem auxiliado o desenvol-

vimento da Medicina do Trabalho, pela contribuição desses profissionais.

SECRETARIA:

ASSOCIAÇÃO CATARINENSE DE
MEDICINA DO TRABALHO
Rua Jerônimo Coelho, 359
88000 — Florianópolis — SC — BRASIL

PROGRAMA CIENTÍFICO PRELIMINAR

CONFERÊNCIAS

Tumores do Testículo
Tumores Ósseos
Câncer do Pulmão
Linfomas
Câncer Ginecológico
Câncer da Cabeça e do Pescoço
Dor
Análogos e Novas Drogas
Novas Modalidades Terapêuticas
Câncer da Mama — Avançado
Câncer da Mama — Adjuvante
Tratamentos Combinados — Radioterapia
Radiodiagnóstico em Oncologia
AIDS — Diagnóstico e Tratamento

MESAS-REDONDAS

Medicamentos Essenciais
Dor
Aspectos Psicológicos
Ensino em Oncologia
Recentes Avanços em Pediatria
Enfermagem em Oncologia
Informática em Oncologia
Alfa-Interferon

SIMPÓSIOS SATÉLITES

IFOSFAMIDA/MESNA
MITOXANTRONA
EPIRUBICINA

TRABALHOS ORIGINAIS E PAINÉIS

Linfomas
Cabeça e Pescoço
Mama Avançado/Adjuvante
Tumores Ginecológicos
Tumores Urológicos
Tumores Ósseos
Câncer do Pulmão

CURSO DE ONCOLOGIA ORTOPÉDICA

Tumores Ósseos

CONVIDADOS ESTRANGEIROS

Dr. Gerald Rosen — Los Angeles CA
Dr. Ralph Marcove — New York NY
Dr. Andrew Huvos — New York NY
Dr. F.A. Greco — Nashville TN

TEMAS LIVRES

O prazo para a entrega dos trabalhos encerrar-se-á, irrevocavelmente, no dia **31.3.87**.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Centro Nacional de Transplante de Medula
Óssea (CEMO)

O CEMO oferece pós-graduação em Transplante de Medula Óssea abrangendo conhecimentos na área de Infecção em Imunossuprimidos, Hematologia, Hemoterapia, Terapia Intensiva, Oncologia etc., com duração de 1 ano.

O pré-requisito exigido é de 2 anos de residência médica em Hematologia ou Oncologia.

Para maiores informações contactar:

Dr. Daniel Tabak
Praça Cruz Vermelha, 23/7º andar
Rio de Janeiro — RJ — CEP 20230
Tel.: (021) 292-4110 Ramais 212/255
(021) 231-2121

PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMOPATIAS MALIGNAS INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

O Serviço de Hematologia Clínica do INCa oferece programa de pós-graduação, com duração de 1 ano, em hemopatias malignas.

O programa envolve treinamento nas áreas clínica e laboratorial e rodízio pelo Centro de Transplante de Medula Óssea.

O pré-requisito exigido é de residência completa em hematologia em serviço reconhecido pela CNRM.

Para maiores informações contactar:

Dr. Luiz Carlos Famadas
Serviço de Hematologia
Instituto Nacional de Câncer
Praça Cruz Vermelha, 23
Rio de Janeiro — RJ
Tel.: (021) 292-4110 Ramal 216
(021) 231-2121 - direto

EX-RESIDENTES DO INCa

Em 1988, o Instituto Nacional de Câncer completará 50 anos de fundação e estamos elaborando extensa programação científica e social para celebrar a data.

A participação dos ex-residentes da Instituição é fundamental. Entretanto, nossos arquivos estão desativados e vários endereços perdidos.

Gostaríamos de contactar o máximo de colegas para compartilharmos juntos dessa festivi-

dade. Por favor, encaminhe ao Centro de Estudo e Ensino Amadeu Fialho (Praça da Cruz Vermelha, 23/4º andar) seu nome, endereço e ano de residência no INCa para que possamos iniciar esse contato.

Aguardamos sua resposta.

Miguel Froimtchuk

Presidente

Centro de Estudos.

SIMPÓSIO SOBRE CÂNCER DE MAMA FUNDAÇÃO DAS PIONEIRAS SOCIAIS

CENTRO DE GINECOLOGIA LUIZA GOMES DE LEMOS

Rua Visconde de Santa Isabel, 274
20560 — Rio de Janeiro — RJ

23-25 DE JULHO DE 1987
NÚMERO LIMITADO DE VAGAS

INFORMAÇÕES: NO ENDEREÇO ACIMA
E/OU PELO TELEFONE
(021) 258.9292 e 208.7442 — ramal 122
COM DEOLINDA OU MÔNICA

CONFERENCISTAS CONVIDADOS:

- Prof. Ivo Pitanguy — Rio de Janeiro — RJ
- Prof. J.A. Pinotti — Campinas — SP
- Prof. David Kinne — Nova York — USA.
- Prof. Hayward, J.L. — Londres — Inglaterra

CURSO DE INFORMÁTICA EM SAÚDE-APLICAÇÃO PRÁTICA

Data: 29 a 30 de Maio de 1987

Promoção: Softmed — Softwares Médicos

Colégio Brasileiro de Cirurgiões

Regional Ribeirão Preto - Centro Médico de
Ribeirão Preto

Informações: Rua João Penteado, 532 — Ribeirão
Preto — SP

HEMOTERAPIA

Curso: Teórico-Prático

Período: Abril e Maio de 1987

Local: Instituto Nacional de Câncer

Patrocínio: INCa- PUC- INAMPS- IEHASC- IFF

Informações: Centro de Estudos e Ensino Ama-
deu Fialho — Praça Cruz Verme-
lha, 23/4º andar — Tel.: 292.4110
Ramal 242 com Andréa

Número de vagas: 20

XI CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

08 a 12 de Novembro de 1987

Local: Florianópolis — Santa Catarina
Temas Livres — Inscrições até 31/07/87

Informações: Dr. Alfredo Daura Jorge
Rua Tenente Silveira, 56 — Sala 411
Florianópolis — Santa Catarina

I CURSO ANUAL DE RECICLAGEM DE CIRURGIA DIGESTIVA — 1987

Data: de Março a Novembro de 1987
Promoção: Regional de Ribeirão Preto do Capí-
tulo de São Paulo do Colégio Brasileiro de
Cirurgiões

Informações: Centro Médico de Ribeirão Preto
Tel.: (016) 615.16.56 com Neusa ou Solange

INFORMAÇÕES AOS COLABORADORES

A Revista Brasileira de Cancerologia tem por finalidade publicar artigos originais que contribuam para o conhecimento sobre o câncer e ciências afins. Publica também artigos para as seções de Atualização, de Revisão e de Notas e Informações. Aceitam-se também matérias encaminhadas como Cartas ao Editor.

Os textos devem ser inéditos e destinar-se exclusivamente à Revista Brasileira de Cancerologia, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da Revista e da decisão do corpo Editorial. Os manuscritos não aceitos serão devolvidos. Os trabalhos aceitos e publicados são de propriedade da Revista, vedada tanto a reprodução, mesmo que parcial em outros periódicos, como a tradução para outro idioma, sem a autorização da Comissão de Publicações.

Os trabalhos aceitos para publicação poderão sofrer pequenas modificações redatoriais no seu texto, para adequação do estilo editorial da Revista. No caso do trabalho incluir informações previamente publicadas (tabelas, figuras, etc.) é da responsabilidade do autor fornecer comprovante de autorização de reprodução, assinado pelos responsáveis pelo *copyright*.

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

EDITOR
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
PRAÇA CRUZ VERMELHA, 23 – sala 320
20230 – RIO DE JANEIRO – RJ – BRASIL

Devem ser escritos em língua portuguesa, em inglês ou espanhol. Devem limitar-se a 15 páginas datilografadas em uma só face, com máquina de tipo "standard", com espaço duplo, em folha de papel tamanho ofício, mantendo margens laterais de 3cm. Na página de rosto devem constar o título, nome(s) do(s) autor(es), qualificação profissional e docente de cada um, o local de realização do trabalho e seu endereço. Se o trabalho tiver sido apresentado em reunião científica, isto deve ser indicado no rodapé da página; se for subvencionado, indicar o patrocinador e o número do processo.

Cada componente do trabalho deve ser iniciado numa nova página, na seguinte seqüência:

- . Página de Rosto
- . Sumário com Unitermos
- . Texto
- . Agradecimentos
- . Referências Bibliográficas
- . Tabela – Cada tabela completa com título e legenda numa folha separada
- . Legendas para figuras

Cada página deverá incluir um cabeçalho com título em forma reduzida de não mais de 40 caracteres (incluindo letras e espaços) e o sobrenome do autor responsável.

Numerar as páginas consecutivamente começando pela página de rosto.

RESUMOS – Devem ser apresentados dois resumos, um em português e o outro em inglês, no máximo com 300 palavras. Unitermos devem acompanhar os resumos, até o máximo de 10.

TEXTO – O texto dos artigos originais deverá ser, se possível, dividido nas seguintes seções: Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – Devem ser apresentadas de acordo com os exemplos abaixo:

– *Artigos de Revista* (listar todos os autores quando sejam seis ou menos; se forem sete ou mais, listar somente os três primeiros e acrescentar *et al.*).

Ex.: Kroeft M. Câncer e Gravidez. Sarcoma da parede abdominal com várias recidivas ligadas a gestações. Rev. Bras. Cancerol. 1947; 1: 31-41.

Hersh EM, Mavligit GM, Gutterman JU. Immunodeficiency in cancer and the importance of immune evaluation of the cancer patient. Med. Clin. North Am. 1976; 60: 623-639.

– *Livros*

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

– *Capítulo de livro*

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-72.

Numerar as referências consecutivamente na ordem nas quais elas são citadas no texto. Use o estilo dos exemplos acima. Os títulos dos jornais deverão ser abreviados de acordo com o estilo utilizado no Index Medicus. A exatidão das referências bibliográficas é da responsabilidade dos autores.

Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e inéditos não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citados em nota de rodapé.

TABELAS – Deverão ser datilografadas em espaço duplo e em folhas separadas. Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos seguidas de um título específico. As informações contidas devem ser suficientemente claras e devem suplementar, e não duplicar, o texto.

FIGURAS – Devem ser remetidos os originais e não fotocópias. As fotografias devem ser em preto e branco e em papel brilhante, de pelo menos, 12 x 9cm suficientemente claras para permitir uma boa reprodução. Os desenhos devem ser feitos a nanquim preto e as letras traçadas por normógrafo. As legendas para as figuras deverão ser datilografadas em espaço duplo em folhas separadas.

SEPARATA – De cada trabalho são tiradas 15 separatas, entregues ao autor responsável.

A RBC segue as orientações elaboradas pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicadas sob o nome Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Annals of Internal Medicine 1982; 96 (part. 1): 766-771) e sugere aos autores sua consulta em caso de dúvida.

INCa. BIBLIOTECA

Este periódico deve ser devolvido
na última data carimbada

9/7/88

22/10/88

25/5/90

Clássico, mas... atual METICORTEN
PADRÃO EM CORTICOTERAPIA

Schering

Diprospan

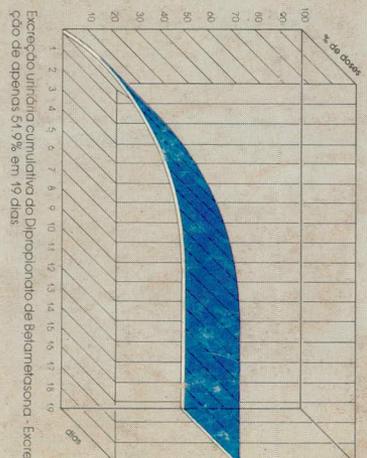
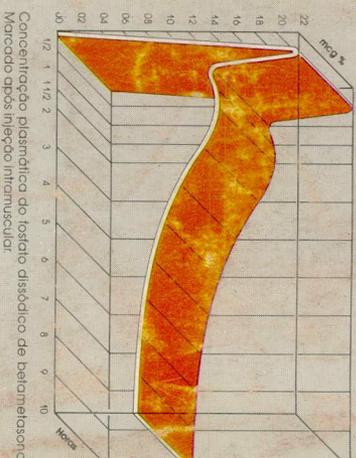
Apenas 1 injeção de Diprospan assegura ao seu paciente um pronto alívio, que perdura por 4 semanas.

Ação imediata.

Proporcionado pelo Fosfato Dissódico de Betametasona, sal solúvel, imediatamente absorvido, dando início à sua ação.

Efeito prolongado.

Assegurado pelo Diprospanato de Betametasona, de baixa solubilidade que tem como característica ser absorvido lentamente, garantindo a manutenção do efeito por 4 semanas ou mais.



- ### Vantagens
- Baixo custo de tratamento
 - Injeção praticamente indolor, face ao pequeno tamanho dos cristais dos ésteres de Betametasona.
 - Maior comodidade e segurança para o paciente
 - Versatilidade de indicações e de vias de administração



Apresentação
Estilo com 1 ampola de 1 ml e seringa descartável.

Schering
Pesquisa e Qualidade
Segurança Terapêutica

Um novo tempo de tratamento.

