

V
Ex. 2

ISSN 0034-7116

VOL. 31
Nº 2
JUNHO
1985

Revista Brasileira de Cancerologia





Clássico, mas... atual METICORTEN
PADRÃO EM CORTICOTERAPIA

Schering

Revista Brasileira de Cancerologia



Vol 31

Nº 2

Ex. 2

Junho 1985

- 101 Editorial
- 103 Carcinoma primário de vesícula biliar. *Antonio Ziliotto Júnior, Johann Eugen Kunzle e Emilio Carlos Sgarbi.*
- 107 Tratamento da dor abdominal de origem neoplásica: bloqueio neurolítico do plexo celíaco. *Antônio Bento de Castro e Sebastião Gusmão.*
- 115 Citologia aspirativa no carcinoma da mama. *Luiz Henrique Gebrin, Odair Ferraro, Fausto F. Baracat, Hartmut Grabert e Geraldo R. de Lima.*
- 119 Quimioterapia adjuvante no câncer da mama. *Adalberto Broecker Neto, Sérgio Lago, Rodolfo Coutinho Radke, Ailzo José da Costa e Iara A. Hudson.*
- 125 Análise do carcinoma bucal. Casuística do Hospital Napoleão Laureano João Pessoa. *Maria Carméli C. Sampaio, Fernando G. Birman, Moacyr D. Novelli e Esther G. Birman.*
- 131 O tratamento de infecções por bacilos gram-negativos em pacientes imunossuprimidos. *Luiz Eduardo M. Bermudez.*
- 137 Avaliação do potencial cardiotoxico do VP-16 através de um modelo experimental utilizando ratas albinas: Discussão de achados anátomo-patológicos. *Gilberto Schwartzmann, Carmem Lúcia Oliveira da Silva, Lucas P. Teixeira, Luiza Rangel, Richard R. Gurski, Fábio Segal, Lígia B. Coutinho e Maria Marques.*
- 143 Estudo sobre os efeitos de antiinflamatório não esteróide sobre a carcinogênese química na pele de camundongos BALB/C. *Maria Suely Fernandes Reymão.*
- 149 Componente psíquica da síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica. *Gilson L. Delgado.*
- 157 Apoio emocional a pacientes com doença de Hodgkin: notas sobre uma experiência. *Sérgio Luis Farias e Sérgio Silveira Camargo.*
- 161 Management of laryngeal carcinoma. *Andrew R. Harwood.*
- 169 Síndrome de imunodeficiência adquirida e sarcoma de Kaposi do reto em homossexual. A propósito de um caso no Rio de Janeiro. *José Carlos do Valle e Armando da Rocha Nogueira.*
- 174 Informes — Ensino da cancerologia no curso de graduação em medicina.

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

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 Juacaba
(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:
João Ferreira Santos Neto

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

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

© 1985 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 © 1985

Instituto Nacional de 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 aceite 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

Planejamento visual, gráfico e editorial
— Editora Científica Nacional Ltda.
Av. Almirante Barroso, 97 — Grupo 701/703
Tels.: (021) 262-2825 — 262-2149 e 262-2247

EDITORIAL

O presente número da Revista Brasileira de Cancerologia reúne uma variedade de temas e instituições colaboradoras que retrata a amplitude pretendida pela publicação no circuito da cancerologia brasileira. Provenientes das mais diversas regiões do país, os trabalhos aqui apresentados mostram também os mais variados interesses de pesquisa. Assim, o leitor encontrará no texto de Ziliotto Jr. e colaboradores, o relato de sua experiência com 22 casos de câncer da vesícula biliar, uma patologia que pode sempre surpreender o cirurgião oncologista. O trabalho de Castro e Gusmão sobre a dor abdominal de origem neoplásica focaliza uma condição cuja frequência faz salientar mais ainda o interesse do texto. O carcinoma de laringe é TEMA DE REVISÃO, num texto de Harwood, de Toronto, Canadá. E aspectos da psicologia relacionada ao câncer são objeto de estudos de Delgado e de Farias e Camargo.

Pela menção a apenas alguns dos estudos aqui reunidos, desejamos salientar o caráter abrangente que norteia a orientação editorial da RBC. Ademais — e o que nos parece merecer destaque — colaborações de pontos distanciados da concentração sudeste se inscrevem na possível e necessária integração comum de esforços do país: é o caso do texto de Maria Carméli Sampaio e colaboradores, de João Pessoa. Aí são analisados aspectos da patologia da boca e a partir de suas considerações se salienta o fato de que hábitos culturais e de costumes, variando de região a região, podem inscrever marcas específicas na história natural de determinadas lesões. Este aspecto das variações regionais na biologia de entidades nosológicas específicas merecerá espaço cada vez maior, parece justo esperar, em publicações especializadas.

Jorge Wanderley
Editor

CORRIGENDA

O trabalho "Granuloma eosinófilo do osso: o papel da radioterapia", publicado no último número da Revista Brasileira de Cancerologia, deixou de registrar entre seus autores o nome da Dra. Lúcia de Fátima M. da Cunha. Assim, a referência correta do mesmo é

Granuloma eosinófilo do osso: o papel da radioterapia.
Maria Izabel Pinel, Luís Souhami, Lúcia de Fátima M. da Cunha, Antônio Tadeu Rodrigues e Sérgio Lannes Vieira.

Rev. Bras. de Cancerol., 1985, 31 (1): 5-10.

CARCINOMA PRIMÁRIO DE VESÍCULA BILIAR.

ANTONIO ZILLOTTO JÚNIOR¹, JOHANN EUGEN KUNZLE², EMILIO CARLOS SGARBI³.

Serviço de Cirurgia — Ribeirão Preto, S.P.

RESUMO

Foram analisados 22 pacientes portadores de neoplasia maligna primária de vesícula biliar, sendo 16 mulheres e 6 homens, com idades entre 52 e 85 anos, média de 64,7 anos.

Todos foram operados, 11 (50%) submetidos a colecistectomia, simples ou associada a ressecção hepática, 4 (18,1%) à cirurgia paliativa e 7 (31,8%) apenas à biopsia. A associação entre câncer e litíase biliar foi encontrada em 40,9% dos pacientes.

Pela classificação de Nevin e col.^{1,3} havia um paciente em estágio I, dois em estágio II, um em estágio III e 18 em estágio V.

A mortalidade operatória foi de 13,6%, a sobrevida média global de 3,4 meses e, nos submetidos a ressecção, de 4,3 meses, excluídos 2 pacientes vivos por ocasião do último seguimento, um com 7 meses (estádio I) e outro com 13 meses (estádio II).

UNITERMOS: Neoplasia da vesícula biliar; tratamento cirúrgico; litíase

INTRODUÇÃO

Dentre os tumores malignos do aparelho digestivo, aqueles da vesícula biliar, considerados outrora como excepcionais⁷, não são na realidade tão raros⁴, ocupando o 5.^o lugar dentre os tumores gastrintestinais e compreendendo 1 a 4% de todas as neoplasias malignas^{4, 7}.

Os sintomas deles decorrentes freqüentemente se sobrepõem aos de uma doença benigna e é comum o diagnóstico ser feito apenas à laparotomia⁹. Os exames complementares são em geral de pouco auxílio^{7, 10, 17}.

O prognóstico dessa neoplasia é muito pobre¹⁰ e os pacientes quase sempre são encontrados em estádios avançados da doença. Poucos sobrevivem além dos 5 anos e a maioria morre dentro de um ano^{7, 19}. O prognóstico melhora quando existe possibilidade de ressecção ainda em estádios precoces. Nessas circunstâncias, a colecistectomia simples fornece bons resultados e as operações alargadas, englobando estruturas vizinhas comprometidas não têm melhorado a sobrevida; ao contrário, acarretam uma maior mortalidade operatória^{3, 6, 12}.

Como terapia adjuvante, muito poucos dados existem sobre o real benefício da quimioterapia,

enquanto a radioterapia tem sido indicada, tanto isoladamente, como tratamento paliativo, como associada à cirurgia^{15, 18}.

No presente trabalho, apresentamos nossa casuística de 22 pacientes, enfocando principalmente os aspectos de tratamento e sobrevida.

CASUÍSTICA E RESULTADOS

Foram atendidos em nosso Serviço, entre 1961 e 1984, 22 pacientes portadores de neoplasia maligna de vesícula biliar. Eram 16 mulheres e 6 homens, 19 brancos e 3 pretos, com idades entre 52 e 85 anos, média de 64,7 anos.

O tempo de história variou de 15 dias a 17 meses. A dor foi o sintoma mais freqüente, sendo em 12 pacientes tipo cólica, localizada em quadrante superior direito do abdome e em 8 tipo contínua, localizada em epigástrico. Em um doente, a icterícia foi o único sinal clínico e em outro, não havia queixa relativa à afecção da via biliar, tendo sido operado por megacólon de etiologia chagásica, encontrando-se à laparotomia o tumor de vesícula biliar. A icterícia fazia parte do quadro clínico em 10 pacientes. Em anamnese dirigida, a perda de peso foi uma constante, variando de dois a 20kg. Ao exame físico,

¹ Chefe no Serviço de Cirurgia em Cirurgia Geral e Gastroenterologia. ² Doutor em Medicina pela UNICAMP, Chefe de Serviço de Cirurgia. ³ Residente do Serviço de Cirurgia. Endereço para correspondência: ¹ Rua Garibaldi 1271, Ribeirão Preto, S.P.

havia hepatomegalia em 4 doentes, vesícula biliar palpável em 3 e massa palpável em hipocôndrio direito em 5.

Dos exames complementares valorizados no pré-operatório, 11 colecistografias orais foram negativas, 10 colangiografias venosas mostraram vesícula excluída e uma foi sugestiva de cálculo biliar. Em nenhum caso houve diagnóstico radiológico de neoplasia. O exame ultrassonográfico foi realizado em um doente, mostrando somente litíase biliar. A colangiografia endoscópica retrógrada realizada em 3 pacientes ictericos, foi conclusiva para o diagnóstico em 2, mostrando em 1 deles ectasia da árvore biliar intra-hepática com lesão expansiva na transição do hêpato-colédoco; no outro, evidenciou estenose neoplásica do hêpato-colédoco com exclusão da vesícula biliar. No terceiro, houve demonstração apenas de colelitíase.

Todos os pacientes foram operados e o diagnóstico pré-operatório foi de neoplasia de vias biliares em 10, colecistite calculosa crônica em 6, colecistite aguda em 5 e megacôlon chagásico em um. Dois pacientes tinham concomitantemente úlcera duodenal. A litíase biliar estava presente em nove pacientes.

A conduta cirúrgica foi orientada pelo achado à laparotomia. Foi realizada colecistectomia em 11 pacientes, associando-se a ela outros procedimentos quando pertinentes como gastrectomia parcial com reconstituição do trânsito à Billroth II em um caso, por perfuração de duodeno junto a abscesso, hepatectomia parcial de lobo direito e ressecção intestinal em outro paciente, por invasão loco-regional e colectomia num terceiro doente por megacôlon. Biopsias de gânglios linfáticos e/ou de fígado foram associadas para documentação histopatológica. Nos 11 tumores irressecáveis, além das biopsias realizamos colecistogastrotomia em um paciente e hepatogastrotomia em outro; dois outros necessitaram gastrojunoanastomose por obstrução tumoral do duodeno.

Foi constatada extensão do tumor além da vesícula em 18 oportunidades: em 11 casos para o fígado apenas e em 7 também para estruturas vizinhas, 5 deles com metástases múltiplas.

Histologicamente eram 19 adenocarcinomas, 2 adenoacantomas e um carcinoma "in situ". Um dos adenocarcinomas era polipóide, pediculado, e a vesícula apresentava áreas de carcinoma "in situ".

Pela classificação de Nevin e col.¹³, encontramos um único paciente no estágio I (invasão de mucosa), dois no estágio II (invasão de mucosa e muscular), um no estágio III (invasão de todas as camadas do órgão), nenhum que pudesse ser do-

documentado no estágio IV (invasão de todas as camadas com metástase em nódulo cístico) e 18 no estágio V (extensão de metástases para fígado ou sítios distantes).

A mortalidade operatória foi de 13,6%, correspondendo a 3 doentes, todos com icterícia e colestase: um no 3º dia de pós-operatório por desvio metabólico e falência de múltiplos órgãos, outro por choque hipovolêmico no primeiro dia e o terceiro por insuficiência cardíaca no terceiro dia de pós-operatório. Ocorreram complicações imediatas em 7 doentes: uma deiscência de sutura de parede abdominal e evisceração; reoperado no 8º dia; dois abscessos de parede, uma fístula duodenal, uma obstrução intestinal por aderências, reoperada no 8º dia e duas pneumonias.

A quimioterapia foi realizada em 11 pacientes. Em 3 empregamos oncotitepa, na dose total de 55mg/m² de superfície corporal, dividida por 5 dias e realizada a cada 90 dias. Em 8 usamos séries de poliquimioterapia com 5-fluoruracil (550mg/m² de superfície corporal/dia) e methotrexate (5,5mg/m²/dia), durante 5 dias. Após 1 dia de intervalo, aplicamos enduxan numa só dose de 80mg/m² de superfície corporal. Estas séries são realizadas a cada 30 a 40 dias e nos valem de parâmetros hematológicos para seu controle (leucócitos acima de 3.000/mm³ e plaquetas acima de 100.000/mm³).

Dois pacientes de nossa casuística encontravam-se vivos por ocasião do último seguimento, um com 7 meses e outro com 13 meses. O primeiro era portador de carcinoma "in situ" e o segundo de adenocarcinoma polipóide pediculado com áreas de carcinoma "in situ" no restante do órgão. A sobrevida média dos demais 20 pacientes foi de 3,4 meses. Três faleceram no pós-operatório imediato, 9 até 3 meses, 2 até 6 meses e 6 até 1 ano. Todos os óbitos no pós-operatório tardio foram atribuídos ao câncer.

DISCUSSÃO

O câncer de vesícula biliar é uma afecção que raramente aparece antes dos 40 anos de idade. A maioria dos pacientes encontra-se na faixa etária entre 50 e 70 anos^{1, 5, 19}. É duas a quatro vezes mais freqüente em mulheres^{1, 6, 8, 17}, mais comuns em brancos que em negros^{11, 19}. Em nossa casuística, todos os pacientes tinham mais de 50 anos e encontramos a proporção de 5,3 mulheres para cada homem, proporção esta que acompanha a da litíase vesicular.

Dos tumores primários da vesícula biliar, o carcinoma é o mais comum e 90% são adenocarcinomas^{2, 11, 16}. A transformação maligna dos

tumores benignos pode ocorrer mas é um fenômeno raro⁸, assim como o são os tumores metastáticos^{1, 19}. De nossos pacientes, 18 tinham adenocarcinomas, 2 adenoacantomas, 1 carcinoma "in situ" e 1 adenocarcinoma associado a carcinoma "in situ".

O tempo de história desses pacientes é geralmente muito curto, a maioria entre 3 e 6 meses^{4, 8, 17}. O menor tempo encontrado por nós foi de 15 dias e o maior de 17 meses. Contudo, as queixas de longa duração podem ser decorrentes não do câncer, mas da litíase que os acompanha numa elevada porcentagem de casos^{1, 8, 9, 17}. A dor foi o sintoma mais freqüente, relatada por 54,5% dos doentes, localizada em epigástrio ou em quadrante superior direito do abdome. A hepatomegalia (4 pacientes) esteve sempre associada a metástases hepáticas e, além dela, em 3 doentes havia vesícula palpável, em um caso devido a colecistite aguda associada a abscesso sub-hepático e em 2 pelo crescimento tumoral. A perda de peso foi uma constante e a icterícia estava presente em 45,4% das vezes, sempre associada com doença avançada, à exceção de um doente no qual havia icterícia por colecolitíase e carcinoma "in situ".

A associação de câncer e cálculos de vesícula biliar tem sido correlacionada, sendo encontrada entre 0,3% a 5% das colecistectomias por litíase^{1, 4, 14, 17}. Por outro lado, os casos de câncer associam-se à litíase em até mais de 90% das vezes^{8, 17}. Essa correlação sugere a existência de agentes carcinógenos na bile^{4, 11, 17}, ou a capacidade de formação de cálculos biliares pelo câncer^{1, 17}, e tem levado autores a sugerirem a colecistectomia sistemática, procurando realizar sua profilaxia^{9, 10}. Temos sempre indicado a colecistectomia na colelitíase, mesmo se não complicada, desde que as condições gerais do doente o permitam e nossa incidência de câncer em 885 colecistectomias por colecistite calculosa, aguda ou crônica, foi de 1,02%. Dentre os 22 pacientes com câncer, 40,9% tinham cálculos.

O diagnóstico de neoplasia de vesícula biliar é presuntivo e dificilmente se chega a firmá-lo no pré-operatório. Usualmente os sinais e sintomas são aqueles de uma colecistite calculosa. Se o tumor se assesta no fundo da vesícula, os sintomas podem estar ausentes ou aparecer muito tardiamente. Ao contrário, quando localizado no colo, promove precocemente a obstrução do cóstico ou da via biliar principal, dando origem a quadro de icterícia¹. Os exames subsidiários em geral são de pouca ou nenhuma valia, principalmente na diferenciação com doença benigna^{2, 7, 17}. Nos pacientes anictéricos em que rea-

lizamos a colecistografia oral e a colangiografia venosa, apenas um teve diagnóstico presuntivo de litíase vesicular e nenhum de câncer. A ultrasonografia e a tomografia computadorizada poderão ser de auxílio no diagnóstico, mormente naqueles pacientes ictericos. Nossa experiência com tais exames no câncer de vesícula se restringe a um caso, sem resultado positivo. A colangiografia endoscópica retrógrada foi realizada em 3 ocasiões, confirmando a obstrução biliar neoplásica em 2 doentes com icterícia obstrutiva por câncer avançado. No outro caso, confirmou a litíase sem detectar a neoplasia.

Por suas características evolutivas insidiosas, o câncer de vesícula biliar ao ser descoberto já apresenta, na grande maioria, invasão loco-regional, principalmente ao fígado, cóstico e via biliar extra-hepática, e comprometimento de linfonodos peri-pancreáticos e porta-hepáticos^{1, 10, 19}. Essa fase de evolução é a que mais freqüentemente se encontra à laparotomia e o achado de estádios precoces é casual. Dentre nossos pacientes, apenas um estava em estágio I (4,54%) e dois em estágio II (9,09%). Todos os demais 19 pacientes já se encontravam em fases avançadas (86,33%).

Face a essa evolução, o procedimento cirúrgico restringe-se, muitas vezes, apenas à palição ou às biopsias para confirmação histopatológica. Quando a ressecção é possível, tem-se dado preferência à colecistectomia simples^{1, 6, 8, 10, 18, 19}, pois com procedimentos mais radicais o prognóstico não é alterado significativamente, levando, ao contrário, a uma mais alta mortalidade operatória^{3, 4, 5, 6, 12}. A sobrevida média após a cirurgia tem variado quando se consideram procedimentos paliativos ou com finalidade curativa^{6, 8, 19}. A colecistectomia foi realizada em 50% de nossos doentes e neles a sobrevida média foi de 4,3 meses, excluídos 2 pacientes vivos com 7 a 13 meses respectivamente. Quando realizamos colecistectomia, hepatectomia parcial e ressecção intestinal, a sobrevida foi de 9 meses; naqueles não ressecados a média foi de 2,5 meses. Na presença de icterícia, a descompressão da via biliar deve ser considerada e um de nossos pacientes submetidos a anastomose bílio-digestiva sobreviveu por 7 meses, obtendo alívio da icterícia por 4 meses. Quando apenas o tratamento paliativo pode ser feito, a sobrevida é muito curta e nos tumores irresssecáveis devem-se colocar clips metálicos em toda extensão do tumor, objetivando marcar o campo para ulterior radioterapia, quando indicada.

A sobrevida de nossos pacientes esteve diretamente ligada ao estágio de desenvolvimento dos tumores, classificados segundo proposição de

Nevin e col.¹³. O único paciente em estágio I encontra-se vivo com 7 meses, assintomático e sem sinais de recidiva. No estágio II um doente sobreviveu por 3 meses e o outro está vivo com 13 meses. No estágio III (um doente), a sobrevivida foi de 5 meses e nos 18 pacientes em estágio V, a média foi de 3,3 meses.

Temos sempre empregado a quimioterapia para o tratamento dos pacientes com neoplasia de vesícula biliar. Contudo, não a receberam o doente com carcinoma "in situ" e 10 outros que não sobreviveram sequer o tempo suficiente para a primeira série (sobrevida média de 1,19 meses). Dentre os 11 tratados, 2 estão vivos e os demais sobreviveram em média 5,6 meses.

Embora não tenhamos realizado tratamento radioterápico em nenhum paciente, ele pode contribuir para melhorar a sobrevivida, não somente quando usado como adjuvante à cirurgia, mas também como única forma de terapêutica nos tumores irressecáveis^{15, 18}.

SUMMARY

An analysis of 22 patients with primary malignant neoplasm of the gallbladder, 16 women and 6 men, with a mean age of 64.7 years (range 52 to 85 years) was performed.

All patients underwent surgery, 11 (50%) of whom were submitted to cholecystectomy with or without liver resection; four (18.1%) to palliation; and seven (31.8%) to biopsy only. Cancer was associated with lithiasis in 40.9% of patients.

According to Nevin's et al. classification, there were one patient in Stage I, two in Stage II, one in Stage III, and 18 in Stage V.

Operative mortality was 13.6%. The overall mean survival time was 3.4 months, and in the patients submitted to resection it was 4.3 months. Two patients are still alive, one at 7 months (stage I), and the other surviving 13 months (stage II).

UNITERMS: Gallbladder neoplasm, surgical treatment, lithiasis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ackerman, L. V. & Del Regato J. A. — Cancer of the Digestive Tract. In Ackerman, L. V. e Del Regato, J. A.: *Cancer, Diagnosis, Treatment, and Prognosis*. 4^a Ed., C. V. Mosby Co., St. Louis, 1970, pp 408-605.
2. Arnaud, J. P.; Graf, P.; Gramfort, J. L.; et al.: Primary Carcinoma of the Gallbladder: Review of 25 Cases. *Am. J. Surg.* 138: 403, 1979. Appud MacDonald, J. S. e col., 1982.
3. Beltz, W. R. & Condom, R. E. — Primary Carcinoma of the Gallbladder. *Ann. Surg.* 180: 180, 1974.
4. Conte, V. P.: Câncer da Vesícula Biliar. *J. Bras. Med.* 46: 52, 1984.
5. Evander, A.; Ihse, I.; Lunderquist, A.; et al.: Percutaneous Cytopathology of Carcinoma of the Pancreas and Bile Duct. *Ann. Surg.* 188: 90, 1978. Appud Evander, A. e Ihse, I., 1981.
6. Evander, A. & Ihse, I.: Evaluation of Intended Radical Surgery in Carcinoma of the Gallbladder. *Br. J. Surg.* 68: 158, 1981.
7. Falci, F.; Dannemann, A. & Ferreira, C. S.: Carcinoma de Vesícula Biliar. *J. Bras. Med.* 19: 45, 1970.
8. Koo, J.; Wong, J.; Cheng, F. C. Y. & Ong, G. B.: Carcinoma of the Gallbladder. *Br. J. Surg.* 68: 161, 1981.
9. Lund, J.: Surgical Indications in Cholelithiasis: Prophylactic Cholecystectomy Elucidated on the Basis of Long-Term Follow-up on 526 non-Operated Cases. *Ann. Surg.* 151: 153, 1960.
10. MacDonald, J. S.; Gunderson, L. L. & Adson, M. A.: Cancer of the Hepatobiliary System. In DeVita, V. T., Jr., Hellman, S. e Rosemberg, S. A.: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1982, pp 590-615.
11. Mallory, G. K.: Fígado e o Trato Biliar. In Robbins, S. L.: *Patologia com aplicação clínica*. 25^a Ed., Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1965, pp 746-799.
12. Mistilis, S. P.: Pericholangitis and Ulcerative Colitis. *Ann. Int. Med.* 63: 1, 1965. Appud Conte, V. P., 1984.
13. Nevin, J. E.; Moran, T. J.; Kay, S. & King, R.: Carcinoma of the Gallbladder. *Cancer* 37: 141, 1976.
14. Paulino Filho, A.: In Simpósio sobre as vias biliares. Organização de Figueiredo Mendes. Pg. 164-165. 1956. Appud Falci, F. e col., 1970.
15. Pilepich, M. V. & Lambert, P. M.: Radiotherapy of Carcinomas of the Extrahepatic Biliary System. *Radiology* 127: 767, 1978.
16. Strauch, G. O.: Primary Carcinoma of the Gallbladder. *Surgery* 47: 368, 1960.
17. Tanga, M. R. & Ewing, J. B.: Primary Malignant Tumors of the Gallbladder. Report of 43 Cases. *Surgery* 67: 418, 1970.
18. Treadwell, T. A. & Harden, W. J.: Primary Carcinoma of the Gallbladder. The Role of Adjunctive Therapy in Its Treatment. *Am. J. Surg.* 132: 703, 1976.
19. Wanebo, H. J.; Castle, W. N. & Fechner, R. E.: Is Carcinoma of the Gallbladder a Curable Lesion? *Ann. Surg.* 195: 624, 1982.

TRATAMENTO DA DOR ABDOMINAL DE ORIGEM NEOPLÁSICA: BLOQUEIO NEUROLÍTICO DO PLEXO CELÍACO.

ANTÔNIO BENTO DE CASTRO¹, SEBASTIÃO GUSMÃO².

Instituto Mineiro de Oncologia e Clínica de Bloqueios Nervosos e Terapia da Dor –
Belo Horizonte, MG.

RESUMO

Os autores descrevem a técnica de neurólise alcoólica do plexo celíaco, para o tratamento radical da dor visceral causada por neoplasias primárias ou metastáticas do abdome. Fazem completa revisão anatômica do plexo celíaco e seus elementos componentes. Apresentam os resultados clínicos obtidos em 78 pacientes oncológicos e 2 não oncológicos, no período de 3 anos. Concluem que, na ausência de invasão metastática parietal, o bloqueio neurolítico do plexo celíaco é a técnica de eleição para o tratamento da dor oncológica das vísceras abdominais superiores.

UNITERMOS: *Dor abdominal crônica; plexo celíaco; nervos esplâncnicos; neurólise alcoólica; plexo solar; dor do câncer abdominal*

INTRODUÇÃO

Uma das síndromes dolorosas mais comuns em clínica médica e em hospitais especializados em Oncologia é a dor crônica causada por neoplasias malignas abdominais primárias ou metastáticas.

O médico especialista no tratamento da dor que, a exemplo do que ocorre nos países desenvolvidos, já exerce esta especialidade no Brasil há alguns anos, veio trazer substancial contribuição ao tratamento da dor do paciente oncológico.

Em nosso meio, lamentavelmente, considerável número de pacientes com dor abdominal crônica só procura ajuda médica quando em fase adiantada e tardia da doença, muitos já naquela fase dita fora de possibilidade terapêutica (FPT). A dor crônica resistente aos analgésicos comuns, o emagrecimento progressivo, a anorexia, a insônia e a depressão psíquica são os sintomas e si-

nais magnos que levam estes pacientes ao médico, em busca de diagnóstico e tratamento. Uma vez constatado o estadiamento adiantado da doença, resta apenas tratar a dor. Outra eventualidade comum é o encaminhamento do paciente ao consultório de dor por outro colega, após já ter sido feita a cirurgia, quimioterapia e irradiação ionizante, quando o médico assistente não mais consegue o alívio satisfatório da dor através do uso do propoxifeno e dos opiáceos. Nestes casos, cabe ao especialista no tratamento da dor verificar o diagnóstico e adotar a melhor estratégia e a alternativa mais indicada para cada um, mantendo o paciente sem dor durante a so-brevida que lhe resta.

No grupo de pacientes com neoplasia abdominal sem invasão parietal, o método mais eficiente de tratamento da dor é o bloqueio neurolítico do plexo celíaco. Suas indicações consistem fundamentalmente no alívio da dor das vísceras abdominais^{1, 3, 4, 5} relacionadas na Tabela 1 e da dor causada pela pancreatite crônica^{3, 4, 5}.

¹Anestesiologista da Clínica de Dor do Instituto Mineiro de Oncologia (Hospital Mário Penna), Belo Horizonte, MG. Membro Consultor da Clínica de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG. Médico responsável pela Clínica de Bloqueios Nervosos e Terapia da Dor de Belo Horizonte, MG. ²Neurocirurgião da Clínica de Dor do Instituto Mineiro de Oncologia (Hospital Mário Penna) e da Clínica de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG. Professor Assistente de Neurologia e Neurocirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG. Endereço para correspondência: ¹, Av. Afonso XIII, 925/301, Belo Horizonte, MG. 30.000.

TABELA 1 – INDICAÇÕES DO BLOQUEIO NEUROLÍTICO DO PLEXO CELÍACO

1. Dor causada por neoplasia de:
 - Estômago
 - Duodeno
 - Fígado
 - Vesícula e vias biliares
 - Pâncreas
 - Glândulas suprarrenais
2. Dor causada pela pancreatite crônica

AS BASES ANATÔMICAS

O plexo celíaco, também denominado plexo epigástrico, plexo esplâncnico ou plexo solar, é constituído pela porção terminal dos nervos esplâncnicos, por gânglios autônomos pré-vertebrais (gânglios celíacos, mesentéricos superiores e aórtico-renais) direitos e esquerdos, por uma vasta rede de fibras simpáticas, por um pequeno componente de fibras parassimpáticas vagais e pelas fibras nervosas aferentes nociceptivas viscerais que respondem integralmente pela inervação sensitiva das vísceras abdominais superiores¹.

Localiza-se posteriormente ao estômago e ao peritônio, na região pré-vertebral, ao nível da metade inferior do corpo da 12a. vértebra torácica e de toda a porção anterior do corpo da primeira vértebra lombar, entre as glândulas suprarrenais, a vizinhança do tronco celíaco e a base da artéria mesentérica superior³.

Essas estruturas nervosas estão envolvidas por tecido areolar frouxo, que permite a fácil difusão dos anestésicos locais e dos agentes neurolíticos através de suas estruturas componentes, quando esses agentes são depositados ao nível da porção ântero-lateral do corpo da primeira vértebra lombar.

Um grande número de fibras simpáticas pré-ganglionares cujos corpos se localizam no corno lateral dos segmentos medulares T5 a T9 passam diretamente pelos respectivos gânglios simpáticos paravertebrais, sem fazer sinapse e vão constituir o nervo grande esplâncnico (Figura 1).

As fibras simpáticas de origem homóloga, originárias dos segmentos medulares T10 e T11, unem-se para constituir o nervo pequeno esplâncnico.

As fibras homólogas do segmento T12 constituem isoladamente o nervo esplâncnico mínimo.

As fibras constituintes do esplâncnico mínimo fazem sinapse com corpos celulares localizados no gânglio aórtico-renal homólogo¹, enquanto aquelas provenientes do grande e peque-

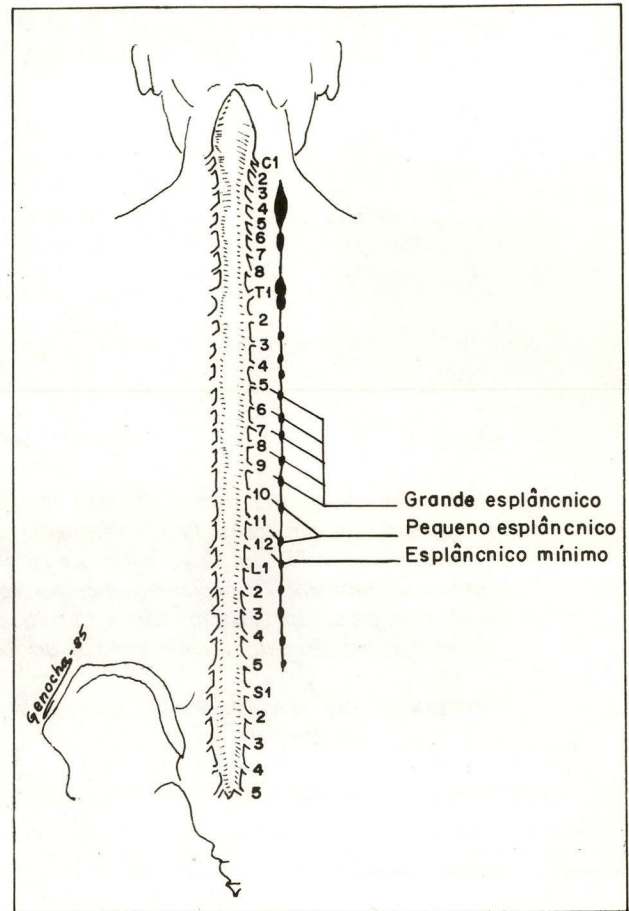


FIGURA 1 – Origem e constituição dos nervos esplâncnicos.

no esplâncnicos fazem sinapse com corpos celulares localizados no gânglio celíaco homólogo (Figura 2).

Algumas fibras provenientes do gânglio celíaco, passando pelo mesmo sem fazer sinapse, vão ter ao gânglio mesentérico superior, seguindo algumas, através deste, ao gânglio aórtico-renal (Figura 2), havendo também o entrecruzamento de fibras de um dimídio para o outro.

O conjunto de todas as fibras pós-ganglionares, acompanhando os respectivos pedículos vasculares, forma sub-plexos ou plexos secundários que vão ter às vísceras abdominais relacionadas na Tabela I e também ao baço, ovário, fundo do útero, cordão espermático, aorta abdominal, mesentério, intestino delgado e colo³.

Pequeno grupo de fibras parassimpáticas vagais provenientes da porção inferior do plexo esofágico vai ter a ambos os gânglios celíacos¹.

As fibras aferentes que provêm das vísceras abdominais dividem-se em dois diferentes grupos. O grupo menor é constituído por fibras que acompanham as fibras vagais, conduzindo impulsos reflexos como a náusea e o vômito¹. O grupo maior e mais importante em nosso

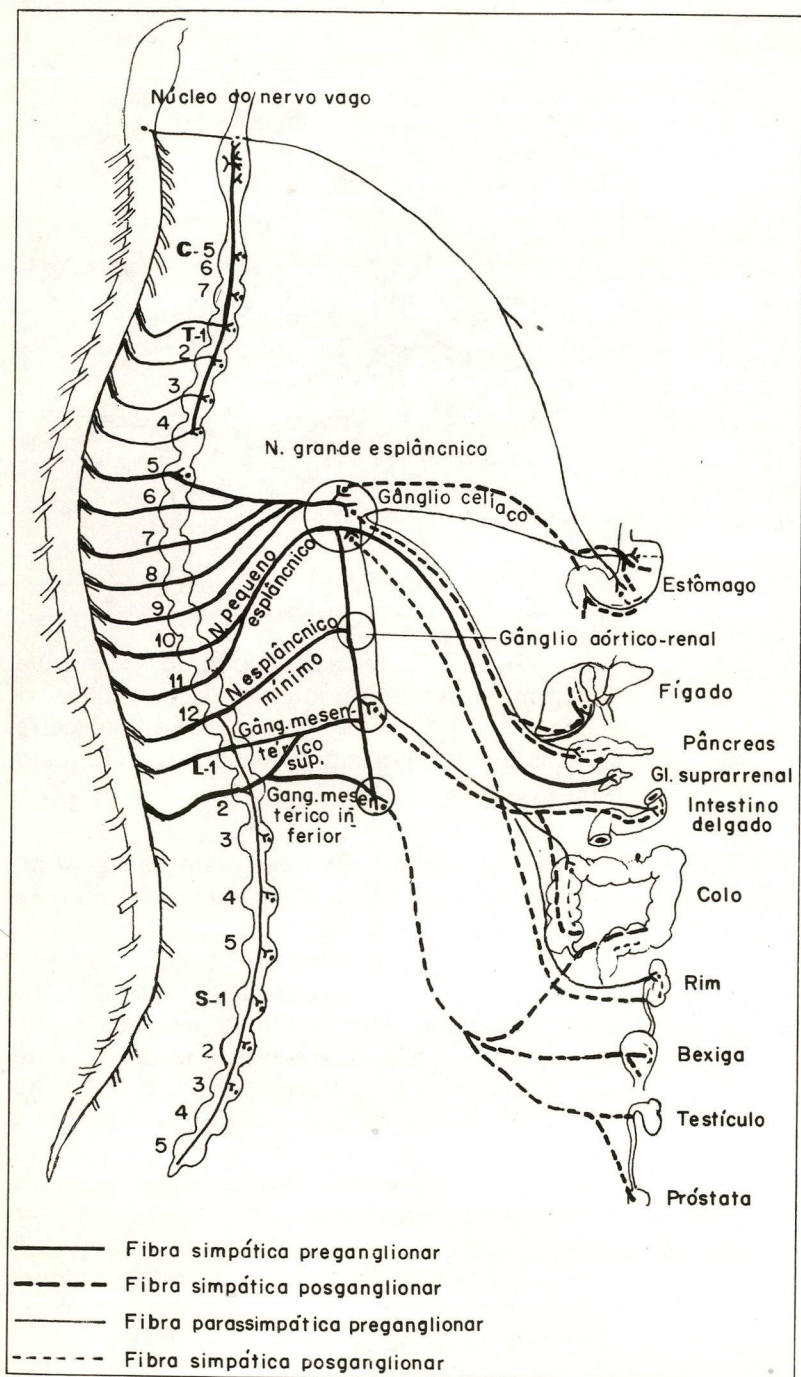


FIGURA 2 — Elementos constituintes do plexo celíaco e inervação simpática das vísceras abdominais. As fibras aferentes nociceptivas acompanham as fibras simpáticas. Modificado de Bonica¹.

estudo é formado por fibras aferentes nociceptivas — fundamentalmente responsáveis pela condução dos impulsos dolorosos viscerais. Estas últimas fibras são prolongamentos periféricos do neurônio pseudo-unipolar, cujo corpo se localiza no gânglio espinal da raiz posterior do nervo espinal correspondente. Acompanham o trajeto das fibras simpáticas e são, em última análise, aquelas que devem ser bloqueadas para o tratamento da dor abdominal crônica. Essas fibras têm seus receptores periféricos (nociceptores viscerais) localizados nas vísceras e conduzem potenciais de ação em sentido centrípeto.

Passam pelo gânglio celíaco homolateral sem fazer sinapse, alcançam os gânglios simpáticos paravertebrais correspondentes, pelos quais passam diretamente e, através do ramo comunicante branco, vão ter ao gânglio espinal da raiz posterior correspondente. Deste gânglio partem os prolongamentos centrais do neurônio pseudo-unipolar, que penetram no corno posterior da medula espinal, em cujas lâminas fazem diversas sinapses. Ultrapassando o portão de Melzack e Wall², localizado nas lâminas II e III (substância gelatinosa), onde os impulsos são modulados, alcançam a lâmina V, onde fazem sinapse

com os corpos das células de transmissão T, cujas fibras, cruzando a comissura branca anterior, juntamente com as demais fibras nociceptivas de outros territórios orgânicos, ascendem até o tálamo, constituindo o feixe espinotalâmico lateral, situado no quadrante ântero-lateral da medula.

Desse conjunto de fibras, uma pequena parte (feixe neo-espinotalâmico) vai ter aos núcleos ventro-basais do tálamo, onde faz sinapse com células cujos axônios alcançam finalmente o córtex parietal, de cuja integração resulta a decodificação têmporo-espaçial da dor. A dor visceral, ao contrário da somática, é, quase sempre, difusa e mal localizada, apresentando-se, muitas vezes, como uma dor referida. Uma grande parte das mesmas fibras, constituindo o feixe paleoespinotalâmico, alcança os núcleos interlaminares (mediais) do tálamo, onde faz sinapse com corpos celulares cujos axônios, via sistema límbico, fazem conexões finais com o lobo frontal, cuja atividade responde pela integração afetivo-emocional e pelo fenômeno de fundamental importância da dor, que é o sofrimento.

AS BASES ANATOMO-FISIOLÓGICAS

Para o médico afeito aos bloqueios de condução dos impulsos nervosos, não poderia haver melhor local para o bloqueio das aferências nociceptivas das vísceras abdominais superiores do que essa estação de passagem denominada gânglio celíaco. Uma vez feita a punção percutânea e injetado o anestésico local ou o agente neurofítico, este difunde-se e alcança os demais gânglios do plexo, bloqueando indiscriminadamente suas fibras sensitivas e simpáticas.

ELEMENTOS ANATÔMICOS DE VIZINHANÇA

Há elementos anatômicos situados na vizinhança do plexo celíaco (Figura 3), cujo eventual envolvimento é diretamente responsável pelos parafeitos e complicações possíveis durante o bloqueio.

A musculatura lombar, os gânglios simpáticos lombares paravertebrais, o músculo psoas maior, os espaços peridural e subaracnóideo lombares, a veia cava inferior, a aorta abdominal e a veia porta, os rins e as glândulas suprarrenais são elementos de vizinhança, cuja presença e localização devem ser rigorosamente conhecidas e evitadas no momento da punção.

A TÉCNICA

Entre as técnicas propostas para o bloqueio do plexo celíaco, merecem destaque a de Moo-

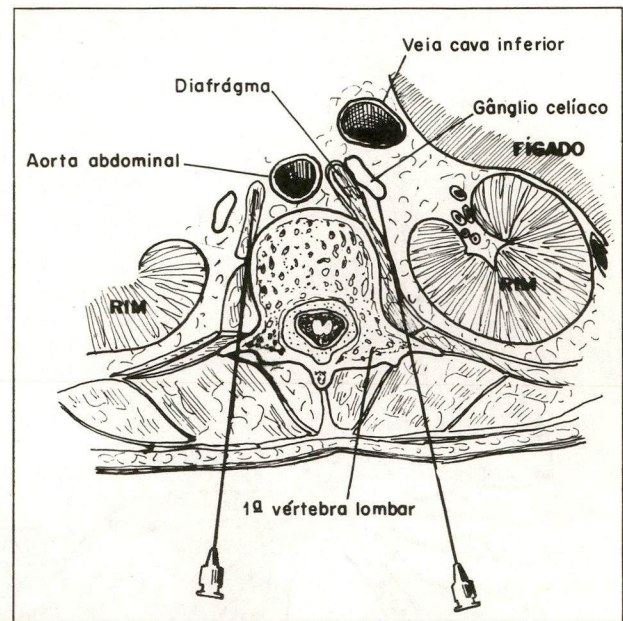


FIGURA 3 — Corte sagital do abdome ao nível da primeira vértebra lombar. Observem-se os elementos anatômicos vizinhos ao plexo celíaco e as agulhas posicionadas para seu bloqueio. Modificado de Bonica¹.

re^{3, 4} e a de Bonica¹. Descreveremos, com pequenas variações, a de Bonica, como é feita em nosso serviço.

O paciente é mantido em jejum de 12 horas antes do bloqueio. Ao entrar no bloco cirúrgico, verificam-se e anotam-se o pulso e a pressão arteriais. Faz-se a flebopuntura de uma veia do antebraço com cânula descartável n.º 16-G e instala-se infusão de solução salina. Mantêm-se à mão fonte de oxigênio, material de entubação orotraqueal e aparelho para manutenção de respiração controlada.

Submetemos o paciente à anestesia peridural, em L3-L4, com 12 a 15ml de bupivacaína a 0,5% sem vasoconstritor, sendo mantido o decúbito dorsal durante 20 minutos, com controle de pulso e pressões arteriais. O bloqueio peridural prévio, adotado em nosso serviço desde o início, oferece numerosas vantagens:

1. Mantém o paciente totalmente sem dor durante o bloqueio celíaco. Estes pacientes, quase sempre, chegam com dor ao bloco cirúrgico, toleram mal o decúbito ventral necessário ao bloqueio celíaco e, sem o bloqueio peridural prévio para o alívio da dor, não permanecem quietos e dificilmente colaboram;

2. Evita a necessidade de infiltração dos planos por onde penetrará a agulha de punção;

3. Evita a dor intensa que se verifica no momento da injeção do álcool.

Uma vez fixado o bloqueio peridural, coloca-se o paciente em decúbito ventral, com um ou dois travesseiros debaixo do abdome inferior, a fim de aumentar a distância entre as apófises espinhosas lombares. A cabeça e os membros superiores são colocados na posição melhor aceita pelo paciente (Figura 4).

Uma linha horizontal é tirada de uma à outra espinha ilíaca póstero-superior. Não havendo anomalias anatômicas, tal linha cruzará medialmente a apófise espinhosa de L4 ou o interespaço L4-L5⁴. A partir deste dado, contando para cima, encontraremos a apófise espinhosa de L1, de cuja porção superior tiraremos uma linha horizontal bilateral. Nesta linha, a 5cm da apófise espinhosa de L1, de ambos os lados, localizam-se os pontos de punção percutânea, que são marcados com tinta indelével (Figura 4).

O anesthesiologista, já devidamente vestido e com luvas estéreis, fará rigorosa antisepsia regional e colocará os campos cirúrgicos.

De cada lado, no ponto de punção, uma agulha n.º 50x8 é introduzida verticalmente, até que toque a apófise transversa de L1, o que ocorre à profundidade de 3 a 4cm¹. É então recuada até o tecido subcutâneo e redirecionada a sua ponta ligeiramente para cima e para dentro, até que,

passando pelo corpo do psoas maior, resvale pela porção lateral do corpo de L1 (Figura 5) e vá situar-se a 1,5 a 2cm para frente da porção anterior do corpo da mesma vértebra (Figura 6).

Nesta situação, ambas as agulhas estarão localizadas na região pré-vertebral, retroperitoneal, que contém tecido areolar frouxo e os elementos do plexo celíaco.

Introduzindo, através de cada agulha, 3ml de contraste radiopaco, fixamos uma radiografia em perfil. Se posicionadas corretamente as agulhas, tal contraste irá difundir-se por toda a porção anterior dos corpos de T12, L1 e L2 (Figura 7), o que nos autoriza a fazer a injeção do agente neurolítico.

Usamos atualmente 20ml de álcool absoluto através de cada agulha, sendo a injeção precedida de aspirações insistentes e repetidas, para descartar a possibilidade de injeção intravascular. Ato contínuo, injetamos 2ml de ar através de cada agulha, as quais são retiradas, sendo o paciente voltado para a posição de decúbito dorsal. A introdução do ar tem por fim expulsar do interior das agulhas pequena quantidade de álcool que aí permanece após a injeção e que, se deixada nas estruturas paravertebrais no momento da

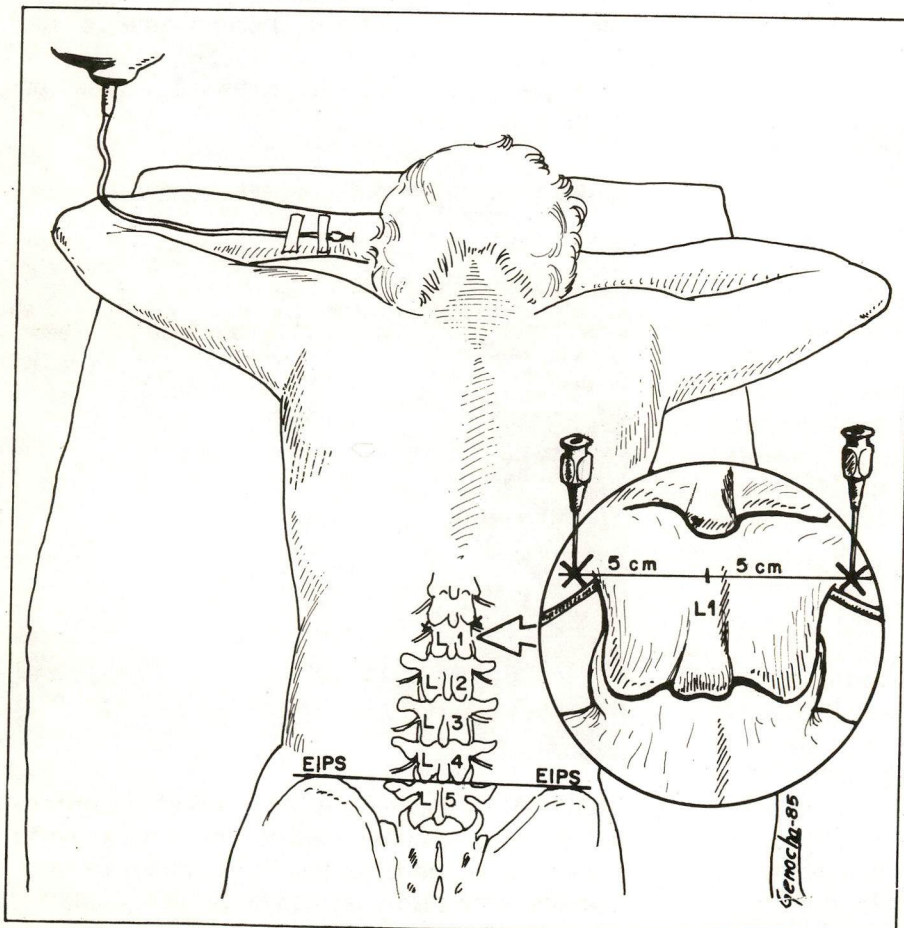


FIGURA 4 – Paciente posicionado para o bloqueio celíaco, mostrando-se, de ambos os lados, o local da punção percutânea. EIPS = espinha ilíaca póstero-superior.

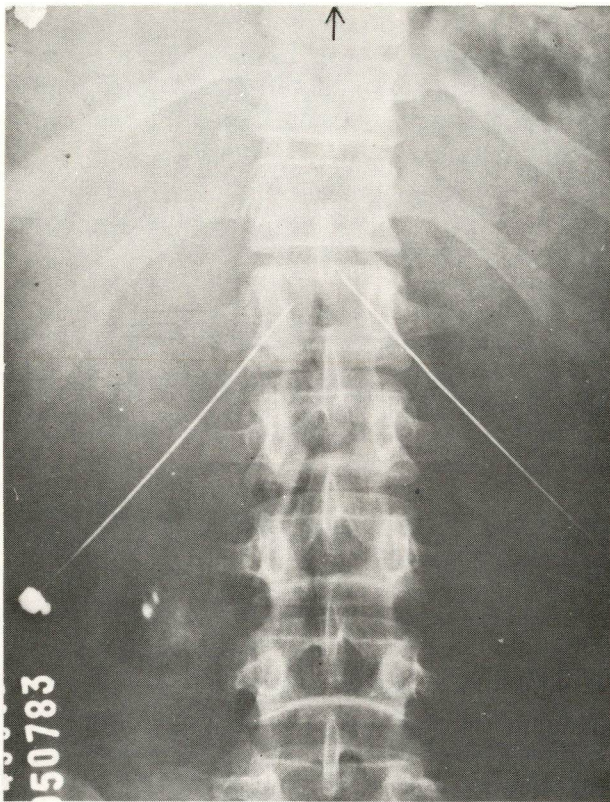


FIGURA 5 — Paciente J.C.F. — Radiografia em AP, mostrando as agulhas corretamente posicionadas ao nível da porção média do corpo da primeira vértebra lombar. A agulha da esquerda foi ligeiramente recuada antes da injeção.

retirada das agulhas, poderia ocasionar graves neurites com dor intensa e de difícil tratamento.

INÍCIO E DURAÇÃO DA ANALGESIA

A analgesia inicia-se alguns minutos após a injeção e a neurólise total completa-se após 3 a 4 dias, sendo sua duração de 3 meses a 1 ano⁴. Em todos os nossos casos, após cessada a analgesia do bloqueio peridural, já se tinha estabelecido a ação analgésica do álcool. Temos dois pacientes portadores de pancreatite crônica que se encontram totalmente sem dor há 10 e 18 meses após o bloqueio.

PARAEFEITOS E COMPLICAÇÕES

Surgem em função do envolvimento dos elementos anatômicos vizinhos (Tabela 2). Colocado novamente o paciente em decúbito dorsal, o pulso e a pressão arteriais são verificados de 3 em 3 minutos durante a primeira hora, porque é quase sempre imediatamente após o bloqueio, ou alguns minutos após, que se desencadeia a hipotensão arterial resultante do bloqueio das

fibras simpáticas viscerais, com vasodilatação e considerável seqüestração de sangue na área esplâncnica.

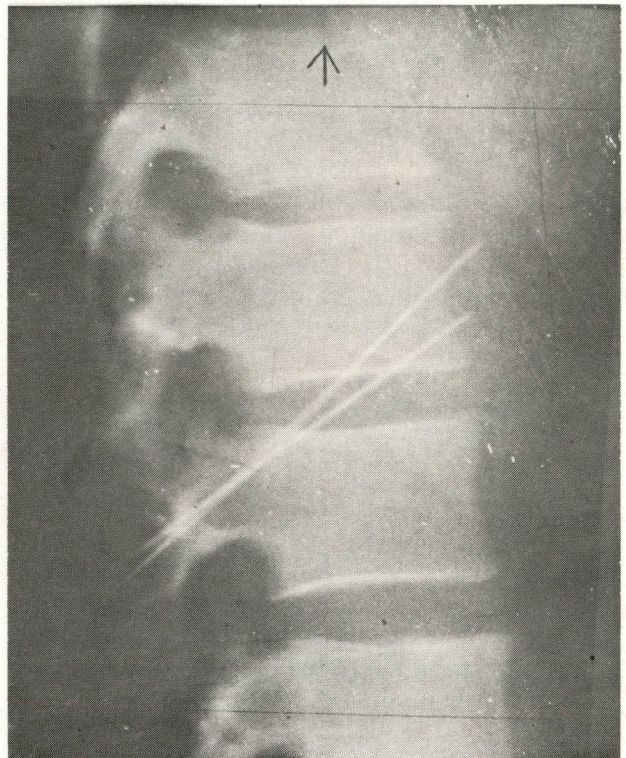


FIGURA 6 — Paciente M.S.B. — A imagem em perfil mostra o correto posicionamento das agulhas a 1-2cm além da porção anterior do corpo da vértebra L1. Neste caso, a técnica usada foi a de Moore³.

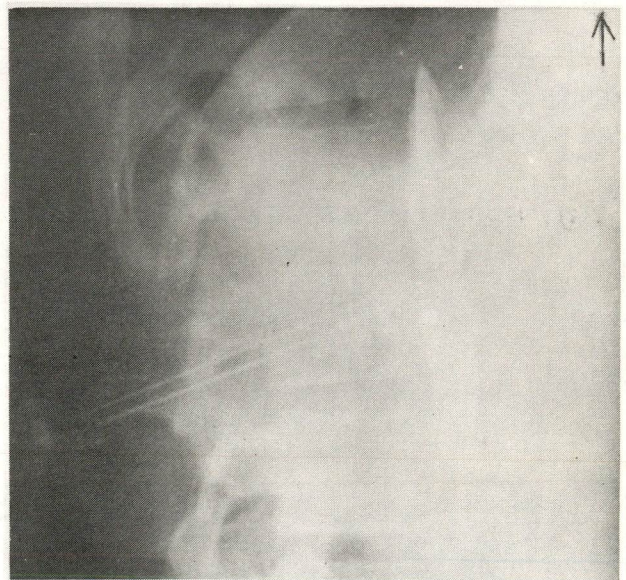


FIGURA 7 — Paciente A.M.O. — 6ml de contraste injetados disseminaram-se por toda a região pré-vertebral, onde se localiza o plexo celíaco. Usamos neste caso a técnica de Bonica¹.

As hipotensões moderadas são corrigidas com a infusão de solução salina. Quando intensas, o são com doses intermitentes endovenosas e intramusculares de aminas simpaticomiméticas de ação mista, até que a pressão arterial se mantenha em níveis fisiológicos.

Nos pacientes mais jovens, a vasodilatação esplâncnica é seguida de vasoconstrição compensadora extra-esplâncnica, na busca orgânica do reequilíbrio hemodinâmico. Em pacientes idosos, devido à arteriosclerose, esse mecanismo é deficitário ou não se processa, sendo a hipotensão mais intensa e duradoura¹. Nestes casos, procedemos ao enfaixamento dos membros inferiores, por período de 3 dias, bem como mantemos o paciente em decúbito por igual período, a fim de evitar a hipotensão ortostática e suas seqüências, sendo a deambulação inicial observada e protegida por um acompanhante.

TABELA 2 – PARAEFEITOS E COMPLICAÇÕES, COM SUA INCIDÊNCIA EM NOSSA CASUÍSTICA

1. Hipotensão arterial	18	22,50%
2. Perfuração do ligamento amarelo	—	—
3. Perfuração da dura-máter	—	—
4. Perfuração do parênquima renal	—	—
5. Perfuração da suprarenal	—	—
6. Punção vascular	13	16,25%
7. Injeção intraperitoneal	—	—
8. Lombalgia aguda	12	15,00%
9. Neurite alcoólica	—	—

A neurite alcoólica é evitada pela injeção de 2ml de ar, através de cada agulha, antes de sua retirada.

Alguns pacientes de nossa casuística apresentaram hipotensão arterial prévia ao bloqueio celíaco, em função do bloqueio peridural. Os valores mencionados na Tabela 2 referem-se à hipotensão após o bloqueio celíaco.

A lombalgia aguda, quando ocorre, desaparece após alguns dias e é tratada com analgésicos comuns. A punção vascular é detectada e corrigida por aspirações repetidas, antes da injeção do álcool.

As demais complicações constantes da Tabela 2 são evitadas pelo rigoroso posicionamento das agulhas, sob controle radiológico.

MATERIAL, MÉTODO E RESULTADOS

No período de janeiro de 1982 a outubro de 1984, 78 pacientes do Instituto Mineiro de Oncologia e da Clínica de Bloqueios Nervosos e Terapia da Dor de Belo Horizonte, portadores

de dor abdominal neoplásica e 2 portadores de pancreatite crônica com dor resistente aos analgésicos comuns, foram submetidos ao bloqueio neurolítico do plexo celíaco, pelo método anteriormente descrito. A localização do processo neoplásico é vista na Tabela 3.

TABELA 3 – NATUREZA E ORIGEM DA DOENÇA

	Casos	%
1. Neoplasia de		
Estômago	27	33,75
Pâncreas	32	40,00
Vesícula e vias biliares	4	5,00
Fígado-neoplasia primitiva	1	1,25
Fígado-neoplasia metastática	14	17,50
2. Pancreatite crônica	2	2,50

O diagnóstico definitivo foi estabelecido per-operatoriamente, por biópsia e exame anátomo-patológico, ou por endoscopia abdominal (laparoscopia).

De todos os casos, 28 (35,89%) apresentavam metástases peritoneais comprovadas per-operatoriamente ou por via endoscópica, sendo que, neste grupo, 15 pacientes (19,23%) mostravam, à palpação abdominal, nódulos endurecidos, disseminados e fixos na parede abdominal anterior. A Tabela 4 mostra os resultados obtidos com relação ao alívio da dor.

TABELA 4 – RESULTADOS ANALGÉSICOS DO BLOQUEIO NEUROLÍTICO

	Casos	%
1. Alívio total da dor	59	73,75
2. Alívio parcial da dor	21	26,25

Os 21 pacientes cujo alívio foi parcial estavam todos incluídos no grupo que apresentava metástases no peritônio parietal, no mesmo se incluindo o subgrupo dos 15 cujas metástases eram facilmente palpáveis. Sete pacientes com metástases comprovadas por cirurgia ou endoscopia, porém não notadas à palpação abdominal, apresentaram alívio total da dor. Portanto, o exame palpatório do abdome, em nossa casuística, mostrou-se extremamente conclusivo, ou seja, havendo metástases parietais palpáveis clinicamente, o bloqueio celíaco não produziu o alívio completo da dor.

Explicam-se facilmente tais achados. A aferência da sensibilidade dolorosa da parede abdominal, incluindo o peritônio parietal, é feita através dos nervos somáticos intercostais, que não

são bloqueados durante a neurólise do plexo celíaco.

Daqueles 21 pacientes com alívio parcial, 11 estavam em estado físico muito precário e em fase final, tendo sido a dor residual combatida com o uso de opiáceos por via oral. Os demais 10 pacientes apresentavam estado geral compatível com uma sobrevida maior, tendo sido 4 mantidos sem dor pela administração de opiáceos por via oral e 6 submetidos à opioceoterapia peridural intermitente, através de reservatório implantado cirurgicamente no tecido subcutâneo e ligado, por um sistema de catéter especial, ao espaço peridural. A Tabela 5 mostra o período de sobrevida dos 59 pacientes que obtiveram alívio total da dor.

TABELA 5 — SOBREVIDA DOS 59 PACIENTES COM ANALGESIA

	Casos	%
Até 1 mês	3	5,08
1 — 2 meses	11	18,64
2 — 3 meses	8	13,56
3 — 4 meses	9	15,25
4 — 5 meses	10	16,95
5 — 6 meses	4	6,78
Sem follow-up após alta	12	20,34
10 meses (?) (Pancreatite)	1	1,70
18 meses, ainda vivo	1	1,70

Dos pacientes da Tabela 5, dois vieram a apresentar dor abdominal posterior e, submetidos ao bloqueio celíaco com anestésico local, não houve alívio da dor. Este fato foi interpretado como progressão do processo neoplásico com invasão peritoneal. Foram mantidos sem dor através da implantação cirúrgica de reservatório e catéter, seguida de opioceoterapia peridural intermitente.

Um dos pacientes portadores de pancreatite crônica obteve analgesia durante 10 meses e, após tal período, perdeu contato conosco. O outro paciente com pancreatite crônica continua vivo e sem dor, após 18 meses de efetuado o bloqueio. A sobrevida e outros dados daqueles pacientes dessa casuística, submetidos à opioceoterapia peridural intermitente por reservatório implantado, terão oportunamente seus resultados analisados, juntamente com outros grupos portadores de dor neoplásica de outras áreas do organismo, submetidos também à mesma implantação.

COMENTÁRIOS FINAIS

O anestesiolegista especializado na prática de bloqueios nervosos, em face de seus conhecimentos do sistema nervoso periférico, é, dentro

da equipe de tratamento da dor, o profissional a quem cabe a execução do bloqueio celíaco.

Não usamos, na casuística apresentada, o bloqueio prognóstico do plexo celíaco com anestésico local previamente à execução do bloqueio neurofítico. Quando um paciente nos é encaminhado, com diagnóstico etiológico per-operatório ou endoscópico, é feita cuidadosa palpação abdominal. Não sendo encontrados nódulos parietais palpáveis, é ele submetido diretamente ao bloqueio neurofítico. Detectados nódulos tumorais, indicando invasão metastática parietal, e dependendo de sua condição sócio-econômica, o paciente é submetido à implantação de reservatório para opioceoterapia peridural contínua, ou mantido com opiáceos por via oral ou, em última instância, submetido à neurólise alcoólica intratecal, após bloqueio somático torácico paravertebral com anestésico local, para diagnóstico das raízes medulares envolvidas no processo doloroso.

CONCLUSÃO

Os resultados por nós obtidos com o bloqueio neurofítico do plexo celíaco permitem-nos concluir que, na ausência de invasão metastática parietal, este é o método de escolha para os pacientes portadores de dor abdominal crônica causada por neoplasias das vísceras abdominais superiores.

SUMMARY

An useful technique to perform neurolytic celiac plexus block for treatment of pain due to either primary or metastatic cancer of the upper abdominal viscera is described.

A complete review of the regional anatomy is done and the clinical results of 80 treated patients are presented and analysed.

In absence of peritoneal metastases, neurolytic celiac plexus block is the best technique for treatment of pain caused by cancer of the upper abdominal viscera.

UNITERMS: *chronic abdominal pain, celiac plexus, alcohol neurolysis, abdominal cancer pain.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bonica, J. J.: The Management of Pain. Lea and Febiger, Philadelphia.
2. Melsack, R. and Wall, P. D.: Pain Mechanisms: A New Theory. Science, 1965, 150: 971-979.
3. Moore, D. C.: Celiac (Splanchnic) Plexus Block with Alcohol for Cancer Pain of the Upper Intra-abdominal Viscera In Bonica, J. J. and Ventafridda, V.: Advances in Pain Research and Therapy, vol. 2. Raven Press, New York, pág. 357-371. 1979.
4. Moore, D. C.: Regional Block, 4th ed., Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A.. 1965.
5. Singler, R. C.: An improved Technique for Alcohol Neurolysis of the Celiac Plexus. Anesthesiology. 1982, 56: 137-141.

CITOLOGIA ASPIRATIVA NO CARCINOMA DA MAMA

LUIZ HENRIQUE GEBRIN¹, ODAIR FERRARO², FAUSTO F. BARACAT³,
HARTMUT GRABERT⁴, GERALDO R. DE LIMA⁵.

HSPE "Francisco Morato de Oliveira" — São Paulo, SP.

RESUMO

O presente estudo visou avaliar a eficiência da citologia oncológica obtida através de punção aspirativa com agulha fina, em pacientes portadoras de neoplasia mamária maligna, diagnosticada clínica e/ou radiologicamente e confirmada por exame histológico. Tal procedimento revelou-se método de execução simples, pouco dispendioso e presuntivo de malignidade em 78,4% dos casos nos quais se obteve material suficiente para o estudo citológico.

UNITERMOS: *Biopsia agulha fina, citologia aspirativa, câncer da mama*

INTRODUÇÃO

A punção aspirativa com agulha fina, considerada por alguns autores como uma microbiópsia¹ e largamente utilizada em outros centros, como os EUA e Europa, em nosso meio tem sido muito pouco difundida.

O diagnóstico de neoplasia maligna pela citologia oncológica, segundo dados da literatura, varia de 70-90%^{1, 2}. Kline et al.³ em 368 casos de câncer de mama, fez o diagnóstico citológico em 332, com uma sensibilidade de 90%.

O material obtido através de punção é interpretado com base na morfologia das células: tamanho, número e uniformidade. Nas lesões benignas o diâmetro do núcleo é relativamente pequeno, atingindo no máximo 12 micra, as células exibem pequeno pleomorfismo e geralmente são agregadas. Por outro lado, nas lesões malignas as células apresentam núcleos grandes com diâmetro de 12 a 40 micra, são freqüentemente dissociadas e apresentam acentuado pleomorfismo. De acordo com Schöndorf⁴ dois critérios maiores são necessários para a definição de uma célula maligna: 1) aumento de volume nuclear (12-40 micra) e 2) pleomorfismo (tamanho e espessura).

MATERIAL E MÉTODO

Foram analisadas 65 punções aspirativas referentes a 64 pacientes, uma apresentando tumor bilateral, encaminhadas ao setor de Patologia Mamária do HSPE, por apresentarem quadro clí-

nico e/ou mamográfico suspeito de neoplasia maligna, no período compreendido entre maio de 1982 a maio de 1984. A distribuição dessas pacientes de acordo com o estadiamento clínico, segundo os critérios da UICC, é mostrado na Tabela 1. A grande maioria acha-se enquadrada nos estádios II e III (87,4%).

TABELA 1 — ESTADIAMENTO CLÍNICO

ESTADIAMENTO	Nº DE CASOS	%
I	02	3,1
II	26	40,6
III	30	46,8
IV	06	9,3
TOTAL	64	99,8

A técnica empregada para a obtenção do material consistiu na introdução de agulha calibre 30/7 ou 30/8, acoplada a uma seringa descartável de 20cm³, na porção mais central da lesão suspeita, após breve assepsia da pele com álcool iodado. Com uma das mãos aplicava-se sucção na seringa e com a outra mantinha-se a massa imóvel. A seringa com a agulha eram movimentadas em sentido rotatório 10 a 20 vezes, mantendo-se a pressão negativa. A seguir o material coletado era aplicado sobre duas lâminas de vidro, fixando-se o mesmo em uma solução de éter/álcool. A leitura da citologia foi realizada pelo Serviço de Anatomia Patológica do HSPE.

¹ Residente do Serviço Ginecologia-Obstetrícia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo. ² Assistente de Mastologia do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo. ³ Responsável pela Mastologia do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo. ⁴ Chefe da Ginecologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo. ⁵ Diretor do Serviço de Ginecologia-Obstetrícia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo — Professor de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina. Endereço para correspondência: ³, Avenida Angélica, 543/4^o andar, São Paulo, SP.

RESULTADOS

A citologia oncológica obtida nas 65 punções realizadas acha-se distribuída na Tabela 2. Em 13,8% (9 casos) não foi obtido material suficiente (M.I.) para a análise. Em 18,4% (12 casos) o resultado foi negativo e em 67,6% (44 casos) foi suspeito ou positivo.

O Papanicolaou das 56 pacientes, nas quais o esfregaço foi satisfatório, é mostrado na Tabela 3, verificando-se 78,4% (44 casos) com resultados suspeito ou positivo e 21,4% (12 casos) negativo.

A seguir, avaliamos na Tabela 4, a citologia oncológica em função do tamanho da lesão. Comparando os tumores, T2 e T3 (52 casos) verificamos que os falsos negativos foram 50% mais freqüentes no primeiro grupo. A análise

TABELA 2 – CITOLOGIA ONCOLÓGICA

CLASSE	Nº DE CASOS	%
0	09	13,8
I	09	13,8
II	03	4,6
III	08	12,3
IV	01	1,5
V	35	53,8
TOTAL	65	99,8

TABELA 3 – CITOLOGIA ONCOLÓGICA

CITOLOGIA	Nº DE CASOS	%
NEGATIVA	12	21,4
SUSPEITA	08	14,2
POSITIVA	36	64,2
TOTAL	56	99,8

TABELA 4 – TAMANHO DA LESÃO / CITOLOGIA ONCOLÓGICA

TAMANHO DA LESÃO	CITOLOGIA		M.I.	Nº DE CASOS	%
	NEGATIVA	SUSP/POSITIVA			
T1	—	01	01	02	3,0
T2	07	16	05	28	43,0
T3	03	19	02	24	36,9
T4	02	08	01	11	16,9
TOTAL	12	44	09	65	99,8

das lesões menores que 2cm fica prejudicada pelo pequeno número (2 casos) e paradoxalmente, nos tumores com comprometimento de pele tivemos um pouco mais de falsos negativos do que nos T3.

O tipo histológico da lesão foi confirmado por exame anátomo-patológico da peça operatória. As cirurgias variaram de tumorectomia a mastectomia radical. Nota-se na Tabela 5, que 80% dos tumores são ductais infiltrativos e 6,1% são lobulares, também infiltrantes. Chama a atenção a correlação de 100% entre a citologia suspeita ou positiva com o carcinoma medular.

Das 64 pacientes, 56 foram submetidas a cirurgias que envolveram esvaziamento axilar parcial ou completo. O comprometimento de pelo menos 1 linfonodo ocorreu em 48,2% das vezes (27 casos). Esses dados são analisados com a citologia oncológica na Tabela 6, não se encontrando, entretanto, correlação entre o achado axilar e suspeita ou positividade do Papanicolaou.

Em relação às mamografias pudemos revê-las em número de 47, tendo em vista que algumas foram realizadas fora do HSPE e, portanto, não constavam do prontuário. Uma paciente não fez o exame, por ser gestante. Apresentavam suspeita de malignidade 39 casos (82,9%) e em 8 (17%) os dados eram sugestivos de displasia ou então normais. Na Tabela 7 confrontamos a citologia com o achado mamográfico, verificando-se que em 4 casos (50%), nos quais a radiologia foi negativa, o Papanicolaou foi suspeito ou positivo.

COMENTÁRIOS

Sabe-se que o câncer da mama tem seu pico de incidência aos 50 anos, sua maior freqüência nos quadrantes superiores da mama e ainda em 70% dos casos é a própria paciente que nos traz a suspeição diagnóstica pela presença de um nódulo mamário.

TABELA 5 – TIPO HISTOLÓGICO / CITOLOGIA ONCOLÓGICA

TIPO HISTOLÓGICO	CITOLOGIA		M.I.	Nº DE CASOS	%
	NEGATIVA	SUSP/POSITIVA			
DUCTOS INFILTR.	09	35	08	52	80,0
PAPILIF.	01	—	—	01	1,5
MEDULAR	—	05	—	05	7,6
PRODUTOR MUCO	02	01	—	03	4,6
LOBULAR INFILTR.	—	03	01	04	6,1
TOTAL	12	44	09	65	99,8

TABELA 6 – ACHADO AXILAR / CITOLOGIA ONCOLÓGICA

AXILA	CITOLOGIA		M.I.	Nº DE CASOS	%
	NEGATIVA	SUSP/POSITIVA			
POSITIVA	05	17	05	27	48,2
NEGATIVA	06	20	03	29	51,7
TOTAL	11	37	08	56	99,9

TABELA 7 – MAMOGRAFIA / CITOLOGIA ONCOLÓGICA

MAMOGRAFIA	CITOLOGIA		M.I.	Nº DE CASOS	%
	NEGATIVA	SUSP/POSITIVA			
SUSPEITA	07	27	05	39	82,9
NORMAL OU DISPLASIA	02	04	02	08	17,0
TOTAL	09	31	07	47	99,9

Por outro lado como entre nós somente 8% dos tumores são diagnosticados na fase pré-clínica, ou seja, lesões menores que 1cm e ainda outros 57% são casos avançados (EIII e EIV) como diagnóstico inicial, pode-se compreender a grande importância da citologia aspirativa, pois ela, isoladamente, nos permite um diagnóstico de 71 a 82% dos tumores mamários.

Os primeiros a descrever a técnica da citologia aspirativa foram Martin e Ellis em 1930; foi ela depois incrementada a partir de 1950 por Franzen e Zajicek na Europa (Frable 1984). Sua grande vantagem, já confirmada nos diferentes serviços, tem sido sua inocuidade, simplicidade e baixo custo (comparativamente às biópsias de

congelação e diferida) e exame ambulatorial. É exame de grande eficácia.

As principais indicações acontecem em mulheres com tumor palpável, bem como nas lesões recorrentes, principalmente nos casos de cistos que se refazem com facilidade, exigindo estudo citológico, nas lesões suspeitas da mama contralateral, nas mamas dolorosas com lesão identificável clinicamente, bem como nas descargas papilares em que a citologia é feita não somente da descarga, mas também de massa retroareolar quando presente.

Quanto à citologia dos cistos, nós somente a fazemos nos casos de cistos hemorrágicos ou

quando aqueles se refazem rapidamente, ou persiste um nódulo após o esvaziamento do mesmo⁵.

Quanto aos esfregaços insatisfatórios ou insuficientes estes ocorrem em 9 a 16% e o seguimento de carcinoma nestes casos é de 6 a 71% o que nos leva, sempre que haja suspeita clínica ou radiológica a repetir a citologia, nunca considerando os insuficientes como negativos ou conclusivos mas pelo contrário, inconclusivos.

Quanto aos falsos negativos, estes ocorrem de 2 a 25% dos casos, principalmente nos tumores pequenos, fibróticos, em casos com pobreza celular, tumores bastante diferenciados ou colheita incorreta.

Já os falsos positivos acontecem em cerca de 2% dos casos, principalmente associados aos fibroadenomas hipercelulares, hiperplasia ductal atípica e moléstia cística².

Quanto à relação entre a clínica e o seguimento histológico, verificamos que 4% da citologia negativa são positivos pela histologia; 17% das citologias atípicas (Classe III) e 74% das suspeitas (Classe IV) são malignas à luz do exame histológico.

Como clinicamente apenas 70% das lesões são diagnosticadas como suspeitas, 30% passando despercebidas, a mamografia caracterizando 83% dos tumores e a citologia em cerca de 75% dos casos, a correlação entre estes 3 métodos propedêuticos eleva a acuidade diagnóstica a 93%, mostrando a grande importância desta associação.

Outra grande vantagem da citologia aspirativa nos casos de nódulos isolados, suspeitos ou não, é tornar nula a necessidade da biópsia diferida, pois já se pode discutir com a paciente suas probabilidades terapêuticas, bem como o tipo de cirurgia a ser realizada.

Todavia, a citologia, mesmo quando positiva, não invalida a necessidade do controle clínico e radiológico, bem como a necessidade da confirmação da histologia. Nunca indicamos qualquer atitude terapêutica, baseada apenas na citologia.

CONCLUSÕES

Os dados por nós obtidos com a punção aspirativa através de agulha fina, 78,4% de suspeita ou positividade, são em muito semelhantes aos da literatura (70-90%)^{1, 2, 3}.

Dentre os vários parâmetros analisados destacamos os relacionados ao tipo histológico, onde encontramos correlação de 100% entre o carcinoma medular e a citologia oncológica, fato este provavelmente devido às características dessa neoplasia (volume maior, consistência amolecida, ausência de fibrose) que facilitaríamos a obten-

ção do material através da punção aspirativa.

No tocante à mamografia verificamos que em 4 pacientes (50%) o exame não sugeria neoplasia maligna, mas a citologia revelou-se suspeita ou positiva. Isto vem de encontro à idéia de que associando mais um dado ao quadro clínico e à mamografia, nossa acuidade diagnóstica será muito grande. Não nos parece, entretanto, prudente dispensar a biópsia de congelação mesmo que esses 3 elementos estejam de acordo com o diagnóstico de lesão maligna, fato apregoado por alguns autores⁵.

Não tivemos nenhuma complicação com a punção aspirativa e no que se refere à possibilidade teórica da disseminação tumoral, com piora do prognóstico, não nos foi possível avaliar este dado, tendo em vista o curto período de observação dessas pacientes (2 anos). Entretanto, na literatura, vários trabalhos afastam essa possibilidade; entre eles citamos aquele realizado no Memorial Hospital de New York, envolvendo 340 pacientes, com 15 anos de observação⁶.

Finalizando, por se tratar de método inócuo e de fácil realização, contribuindo de maneira importante para o diagnóstico, achamos que a punção aspirativa com agulha fina deve fazer parte dos exames utilizados na propedêutica da patologia mamária.

SUMMARY

The present study was carried out to demonstrate the efficacy of aspirative cytology in diagnosis and management of breast tumors.

It is a simple, safe, and painless procedure offering positive results in 78% to 85% of the cases.

We conclude that aspirative cytology is a very important diagnostic tool in breast cancer.

UNITERMS: *Fine needle aspiration, aspiration cytology, breast cancer.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bassler, R.: Pathologie der Brustdruse. Berlin, Springer-Verlag, 1978. p. 794-802.
2. Bell, D. A.; Hajdu, S. F.; Urban, J. A. and Gaston, J.: Role of aspiration cytology in the diagnosis and management of mammary lesion in office practice. *Cancer*, 51: 1182-1189, 1983.
3. Berg, J. W. and Robbins, G. F.: A late look at the safety of aspiration biopsy. *Cancer*, 15: 826-871, 1962.
4. Frible, W. J.: Needle aspiration of the breast. *Cancer*, 53: 671-676, 1984.
5. Frazier, G. T.; Rowland, C. W.; Murphy, J. T.; Woolery, C. T. and Ryan, S. M.: The value of aspiration-cytology in the evaluation of dysplastic breasts. *Cancer*, 45: 2878-2879, 1980.
6. Goodson, W. H. III and T. K. Hunt: Techniques of Breast biopsy. *Breast Surgery*, Book 1, Vol. VIII, 1981. p. 73-78.
7. Kline, T. S.; Joslin, L. P. and Neal, H. S.: Fine needle aspiration of the breast: diagnosis and pitfalls, a review of 3545 cases. *Cancer*, 44: 1458-1464, 1979.
8. Orell, S. R.: Fine needle aspiration biopsy in perspective. *Pathology*, 14: 113, 1982.
9. Schondorf, H.: Aspiration cytology of the breast. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1978.

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE NO CÂNCER DA MAMA

ADALBERTO BROECKER NETO¹, SÉRGIO LAGO², RODOLFO COUTINHO RADKE³
AILZO JOSÉ DA COSTA³, IARA A. HUDSON⁴.

Hospital São Lucas — Porto Alegre, RS.

Resumo

Os autores fazem uma análise retrospectiva dos resultados do tratamento quimioterápico adjuvante em 95 pacientes com carcinoma da mama. As pacientes foram estratificadas pelo status patológico dos linfonodos axilares: grupo A com 1-3 linfonodos positivos e grupo B com mais de 3 linfonodos positivos. Aos 60 meses a probabilidade de sobrevida foi de 86,1% para o grupo A e de 83% para o B ($p=0.042$), a probabilidade de sobrevida sem doença foi de 86,1% no A e 64,4% no B ($p<0.001$). Em 49 pacientes acompanhadas por mais de 2 anos e avaliadas aos 24 meses a sobrevida foi de 95,4% no grupo A e de 85,1% no B ($p=0.014$), a sobrevida sem doença de 86,3% no A e de 66,6% no B ($p=0.415$).

As pacientes que receberam 85% ou mais da dose prevista apresentaram 23,4% de recidivas e naquelas com doses menores foi de 45%. As recidivas locais foram semelhantes nas pacientes com e sem radioterapia. É feita uma comparação dos resultados obtidos com o estudo de Milão.

UNITERMOS: Câncer da mama, quimioterapia adjuvante

INTRODUÇÃO

O câncer da mama é uma das principais causas de morte na mulher. Apesar do fato que a maioria das pacientes inicialmente tem "lesões operáveis", mais da metade irá apresentar recidiva da doença. Ainda que a terapêutica para doença avançada tenha sucesso em prolongar a sobrevida, virtualmente todas as pacientes com doença avançada ou recidiva morrerão de sua doença. Nos últimos anos as pesquisas básicas trouxeram novos conceitos na biologia do câncer da mama que resultaram em novas orientações terapêuticas da doença. Concomitantemente, o desenvolvimento de combinações quimioterápicas efetivas e seguras para doença metastática encorajaram o uso precoce de drogas citostáticas no tratamento do câncer da mama. Nova esperança para as pacientes foi recentemente providenciada pela demonstração de que o uso precoce de quimioterapia adjuvante é efetivo, no mínimo retardando o aparecimento de doença recorrente em certas pacientes^{1 0}. A lógica para o uso da terapêutica adjuvante é simples. A terapêutica local para um tumor detectado antes que as metástases tenham ocorrido, tanto cirurgia como radioterapia, será curativa^{1 3, 14, 16, 19, 20}. Se, entretanto, as metástases já tiverem se desenvolvido, obviamente

os procedimentos locais não serão suficientes. O fato de existirem lesões micrometastáticas indetectáveis para a maioria das pacientes com câncer da mama, no momento do diagnóstico inicial, é facilmente observável pelos índices de recorrência e locais de recidiva após uma ressecção curativa do tumor primário. Apesar do intenso tratamento local, quase 50% das pacientes, que aparentemente tinham doença localizada, irão morrer de metástases a distância^{1, 15, 16, 17}. Enquanto muitos fatores influenciam o índice de recorrência do tumor, como dimensão da lesão, *status* menopáusicos, receptores hormonais, tipo histológico e grau de diferenciação, um dos fatores mais importante é o *status* histológico dos linfonodos axilares no momento do diagnóstico^{1 2}. Cerca de 75% das pacientes com linfonodos positivos e 90% daquelas com mais de 4 linfonodos positivos na axila, apresentarão recorrência da doença dentro de 10 anos após a cirurgia curativa inicial^{1 8}. O câncer da mama é tão freqüentemente uma doença sistêmica no seu diagnóstico inicial, que é extremamente lógica a necessidade de um tratamento sistêmico como adjuvante ao procedimento cirúrgico ou radioterápico do tumor primário^{1 0}. O reconhecimento da importância do *status* dos linfonodos axilares no momento do diagnóstico, claramen-

¹ Regente da disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina da PUC-RS. Chefe do Serviço de Oncologia da PUC. ² Auxiliar de ensino da disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina da PUC-RS. Oncologista do Serviço de Oncologia da PUC. ³ Oncologistas do Serviço de Oncologia da PUC. ⁴ Médico residente do Serviço de Oncologia da PUC. Endereço para correspondência: ¹, Av. Ipiranga, 6690 — sala 320, 90000 — Porto Alegre — RS.

te identifica subgrupos de pacientes de alto risco para recorrência da doença².

Na década de 70 dois estudos de quimioterapia adjuvante ao tratamento cirúrgico do câncer da mama foram realizados. O primeiro nos Estados Unidos por Fisher e associados, utilizando L-PAM como tratamento quimioterápico adjuvante¹¹. O segundo estudo realizado na Itália, por Bonadonna e associados, utilizando drogas combinadas⁴. Estes dois estudos clínicos foram randomizados e compararam pacientes apenas mastectomizadas com pacientes que além da mastectomia receberam tratamento quimioterápico sistêmico com mono ou poliquimioterapia. Os dois estudos mostraram benefício de maior intervalo livre de doença e sobrevida para as pacientes que receberam tratamento quimioterápico adjuvante, sendo mais evidente nas pacientes que receberam quimioterapia combinada. Nos dois estudos o grupo de pacientes que apresentava até 3 linfonodos comprometidos na axila mostrou um maior benefício^{4, 5, 11}. A partir destes estudos tornou-se óbvia a necessidade de tratamento quimioterápico adjuvante nas pacientes portadoras de carcinoma da mama com comprometimento dos linfonodos axilares. Outros estudos mostraram a superioridade dos esquemas com combinação de drogas sobre os de monoterapia^{1, 2, 6, 8, 9, 15, 17}. O esquema de poliquimioterapia com associação de Ciclofosfamida, Fluorouracil e Methotrexate (CMF) demonstrou ter grande atividade anti-tumoral e foi utilizado, por Bonadonna e associados, no estudo de Milão⁴.

Desde o início do Serviço de Oncologia da PUC a orientação para o tratamento das pacientes portadoras de carcinoma da mama consideradas de alto risco, isto é, com linfonodos positivos na axila, foi a utilização de tratamento quimioterápico adjuvante. O esquema quimioterápico mais utilizado foi a associação de Ciclofosfamida, Fluorouracil e Methotrexate (CMF).

O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados obtidos nesta população tratada com quimioterapia adjuvante. Foram pesquisados os resultados relacionados com os fatores prognósticos de maior ou menor envolvimento axilar, relação dose administrada/resultados, controle local da doença com e sem radioterapia e comparação com os resultados do estudo de Milão.

PACIENTES E MÉTODOS

O Serviço de Oncologia da PUC iniciou suas atividades em janeiro de 1979 e as pacientes constantes neste estudo são as admitidas a partir

daquela data até junho de 1984, isto é, por um período de 5 anos e meio. Cento e cinco pacientes portadoras de carcinoma da mama foram tratadas com quimioterapia adjuvante por serem consideradas de alto risco. Dez pacientes foram excluídas por abandono do tratamento, perda de seguimento, por terem recebido outro esquema que não o CMF e por terem menos de 3 linfonodos dissecados na axila. Portanto, o total de pacientes avaliáveis neste estudo retrospectivo é de 95. Todas as pacientes que receberam tratamento quimioterápico adjuvante eram portadoras de comprometimento axilar N1 ou N2 patológico com um T variando de 1 a 4.

O Serviço é de referência e as pacientes encaminhadas haviam sido tratadas cirurgicamente com as técnicas mais variadas, desde setorectomia com amostragem dos linfonodos axilares a mastectomia radical^{16, 19, 20}. O número de linfonodos axilares dissecados pelos cirurgiões ou pesquisados pelos patologistas foi muito variável. Para efeito de estratificação, quanto ao fator prognóstico dos linfonodos axilares, consideramos as pacientes que tinham até 3 linfonodos comprometidos e as com mais de 3 linfonodos metastáticos, independente do total dos gânglios isolados. Todas as pacientes foram tratadas com o esquema CMF clássico: Ciclofosfamida 100mg/m² por VO do 1º ao 14º dia; Methotrexate 40mg/m² IV no 1º e 8º dia; 5-Fluorouracil 600mg/m² IV no 1º e 8º dia. Os ciclos repetidos a cada 28 dias por 12 cursos. Quando da ocorrência de leucopenia e/ou plaquetopenia as doses eram reduzidas ou o tratamento protelado até a recuperação hematológica, porém mais freqüentemente as doses foram apenas reduzidas.

Neste estudo o número de pacientes pré-menopáusicas é muito superior às pós-menopáusicas. Isto devido ao fato de, baseado nos trabalhos iniciais de Bonadonna, as pacientes pós-menopáusicas não apresentavam bons resultados e desta forma não serem candidatas ao tratamento quimioterápico adjuvante⁴. Posteriormente foi evidenciado que as pacientes pós-menopáusicas que recebiam doses adequadas de quimioterapia, isto é, que tinham um boa reserva medular, apresentavam resultados semelhantes às pré-menopáusicas⁷. Nos últimos anos o número de pacientes pós-menopáusicas admitidas no estudo foi crescente. A nossa conduta atual tem sido de submetê-las a 3 cursos de quimioterapia com o esquema CMF e, se foi possível administrar no mínimo 85% das doses previstas, o tratamento é continuado. Em caso contrário, a quimioterapia adjuvante é suspensa e as pacientes encaminhadas para tratamento radioterápico.

PROBABILIDADE DE SOBREVIDA

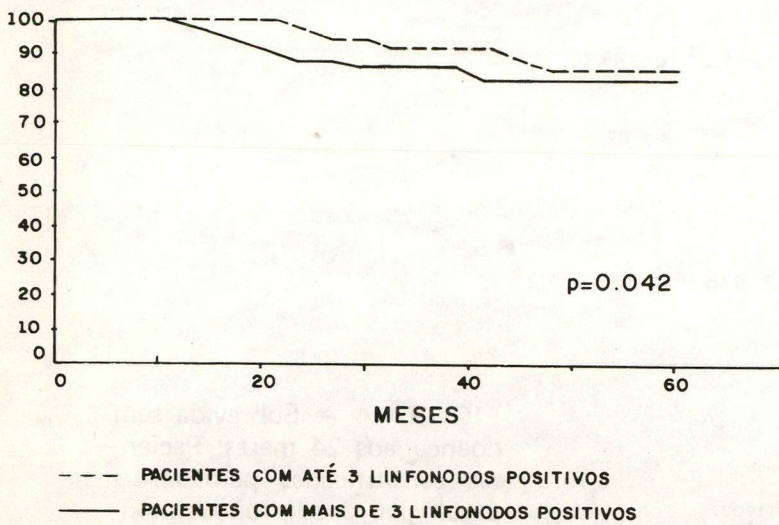


FIGURA 1 — Probabilidade de sobrevida aos 60 meses. Pacientes estratificadas pelo *status* patológico dos linfonodos axilares.

PROBABILIDADE DE SOBREVIDA SEM DOENÇA

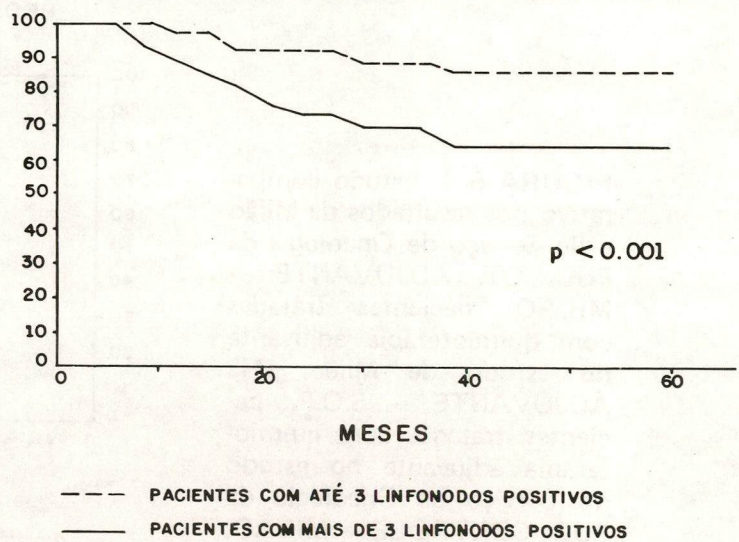


FIGURA 2 — Probabilidade de sobrevida sem doença aos 60 meses. Pacientes estratificadas pelo *status* patológico dos linfonodos axilares.

SOBREVIDA

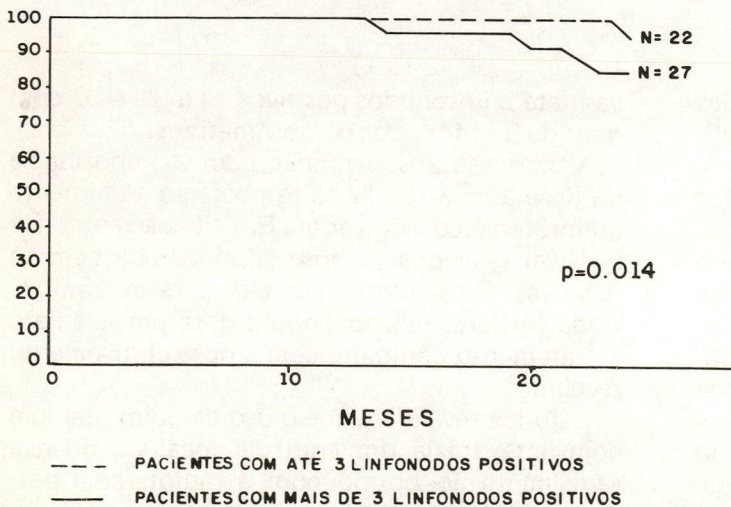


FIGURA 3 — Sobrevida aos 24 meses. Pacientes estratificadas pelo *status* patológico dos linfonodos axilares.

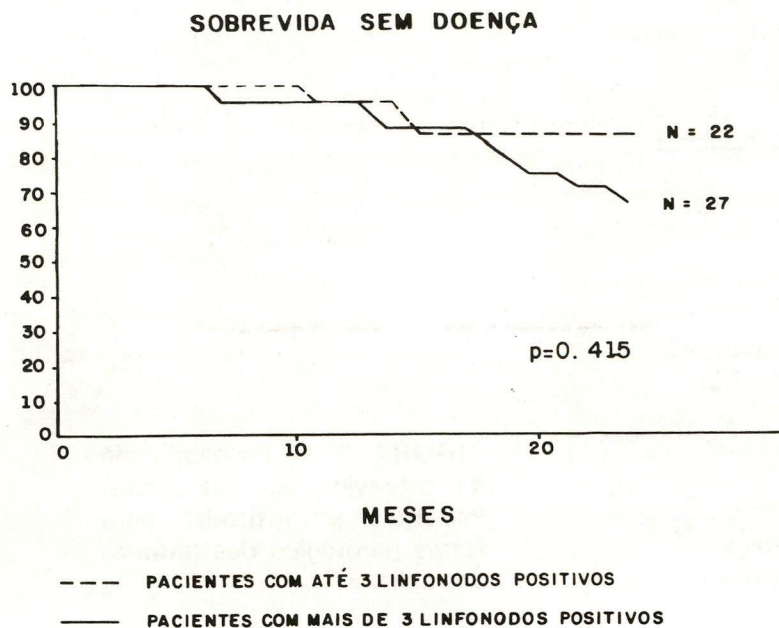
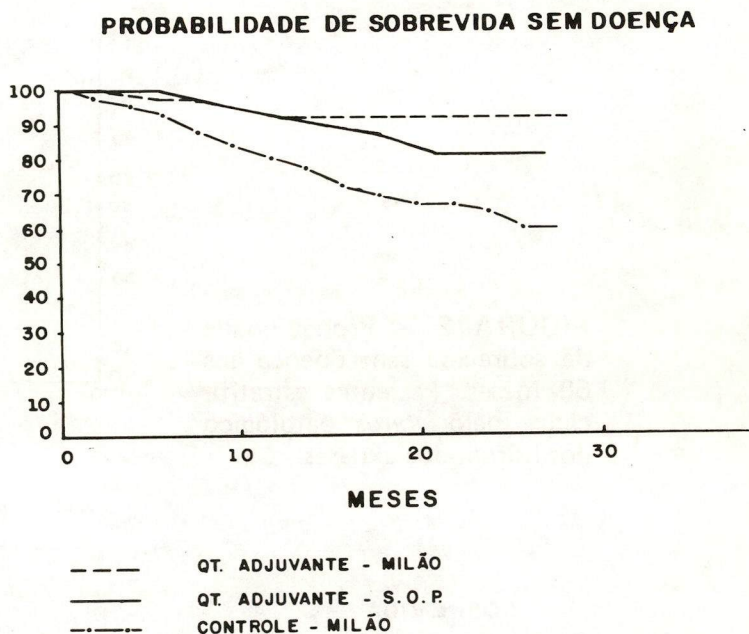


FIGURA 4 – Sobrevida sem doença aos 24 meses. Pacientes estratificadas pelo status patológico dos linfonodos axilares.

FIGURA 5 – Estudo comparativo dos resultados de Milão e do Serviço de Oncologia da PUC. QT. ADJUVANTE – MILÃO: pacientes tratadas com quimioterapia adjuvante no estudo de Milão. QT. ADJUVANTE – S.O.P.: pacientes tratadas com quimioterapia adjuvante no estudo do Serviço de Oncologia da PUC. CONTROLE – MILÃO: pacientes do grupo controle, no estudo de Milão, tratadas apenas com mastectomia.



Noventa e cinco pacientes foram estudadas quanto à probabilidade de sobrevida e probabilidade de sobrevida livre de doença aos 60 meses, estratificadas em um grupo com até 3 linfonodos positivos na axila e outro com mais de 3 linfonodos positivos. O primeiro com 36 pacientes e o segundo com 59 pacientes. O ponto inicial foi considerado a data do tratamento cirúrgico. Entre as 95 pacientes estudadas existiam 49 que foram seguidas por mais de 24 meses e avaliadas de acordo com o comprometimento axilar, sobrevida e sobrevida livre de doença aos 24 meses do diagnóstico. Vinte e duas pacientes apresenta-

vam até 3 linfonodos positivos na axila e 27 com mais de 3 linfonodos comprometidos.

Vários estudos demonstraram a importância da dose administrada na resposta ao tratamento quimioterápico adjuvante. Em 88 pacientes foi possível relacionar a dose administrada com as recidivas. O cálculo percentual da dose administrada foi feito relacionando a dose prevista para o tratamento completo com a dose efetivamente recebida⁷.

Estudos revelaram que o uso da quimioterapia adjuvante trazia um controle local da doença semelhante ao obtido com a radioterapia pós-

operatória^{6, 9}. Algumas pacientes que receberam tratamento quimioterápico adjuvante foram encaminhadas para tratamento radioterápico concomitante³ e outras foram submetidas apenas a quimioterapia. Procuramos avaliar o controle local da doença com e sem radioterapia associada. O estudo foi realizado naquelas 49 pacientes que foram seguidas por um mínimo de 2 anos e a avaliação do índice de recidiva feita aos 24 meses. Trinta e quatro pacientes receberam apenas quimioterapia adjuvante e 15 receberam radioterapia associada a quimioterapia. Os dois grupos são proporcionalmente bem balanceados quanto aos tratamentos cirúrgicos prévios. Recidiva local foi considerado como sendo o aparecimento de doença na parede torácica nos tratamentos mais radicais ou na própria mama nos tratamentos conservadores.

RESULTADOS

Não ocorreram óbitos como complicação do tratamento quimioterápico adjuvante. Os parafeitos mais comuns foram de alopecia parcial e náuseas e vômitos de fraca e média intensidade na quase totalidade das pacientes.

Trinta e seis pacientes se apresentaram com até 3 linfonodos positivos na axila e 59 pacientes com mais de 3 linfonodos positivos. A probabilidade de sobrevida aos 60 meses para as pacientes com até 3 linfonodos positivos foi de 86,1% e para as com mais de 3 linfonodos comprometidos de 83%. A diferença entre os dois grupos é significativa com um p de 0.042 (Figura 1). A probabilidade de sobrevida sem doença aos 60 meses para o grupo com até 3 linfonodos positivos foi de 86,1% e para aquele com mais de 3 linfonodos axilares comprometidos de 64,4%. A diferença entre estas duas curvas é altamente significativa com um p menor que 0.001 (Figura 2).

Nas pacientes seguidas por um mínimo de 2 anos e avaliadas aos 24 meses, 22 tinham até 3 linfonodos positivos na axila e 27 apresentavam mais de 3 linfonodos metastáticos. A sobrevida aos 24 meses para o grupo com até 3 linfonodos positivos foi de 95,4% e de 85,1% para as pacientes com mais de 3 linfonodos. Novamente a diferença entre estes dois grupos é significativa com um p de 0.014 (Figura 3). A sobrevida sem doença foi de 86,3% para as pacientes com até 3 linfonodos envolvidos e de 66,6% para aquelas com mais de 3 linfonodos. Apesar desta diferença nos percentuais as duas curvas não mostram significância estatística, sendo o p de 0.415 (Figura 4). Podemos notar que a curva representando as pacientes com mais de 3 linfonodos positivos na axila tem uma tendência de piora a partir

do 18.^o mês. Provavelmente, se avaliarmos a significância aos 30.^o ou 36.^o mês, iremos verificar uma diferença com valor estatístico.

Vários trabalhos demonstraram a importância da dose administrada na resposta ao tratamento quimioterápico adjuvante. Em 88 pacientes deste estudo foram relacionadas as percentagens das doses administradas com as recidivas. Observamos em 64 pacientes que receberam 85% ou mais da dose prevista um índice de recidiva de 23,4%. Em 24 pacientes que receberam menos de 85% da dose prevista o índice de recidiva foi muito mais elevado, em torno de 45%.

O estudo das recidivas locais foi realizado naquelas 49 pacientes acompanhadas por um mínimo de 2 anos e avaliadas aos 24 meses. Trinta e quatro pacientes receberam apenas quimioterapia adjuvante com uma ocorrência de 7 falhas do tratamento, sendo apenas duas locais. Nestes 2 casos o aparecimento de recidiva local foi acompanhado de doença sistêmica, podendo-se considerar que o aparecimento de doença local foi apenas uma demonstração da atividade sistêmica da neoplasia. Estas duas recidivas locais corresponderam a 5,8%. Quinze pacientes receberam radioterapia associada a quimioterapia adjuvante. Ocorreram 5 falhas do tratamento e destas apenas uma local. Neste caso, o único sinal de atividade da doença era apenas na parede torácica. A recidiva local neste grupo de pacientes correspondeu a 6,6%. Observamos que o índice de recidiva com e sem radioterapia é semelhante.

CONCLUSÕES

O presente estudo é retrospectivo e os benefícios do tratamento quimioterápico adjuvante já foram demonstrados em outros trabalhos.

A tolerância ao esquema quimioterápico empregado (CMF) foi aceitável em relação aos parafeitos de náuseas, vômitos e alopecia. Não ocorreu nenhuma morte em decorrência do tratamento.

As pacientes submetidas a tratamento quimioterápico adjuvante parecem ser beneficiadas tanto do ponto de vista do intervalo livre de doença como de sobrevida e, talvez, algumas sejam curadas. O grupo com menos doença, representado por menor envolvimento axilar, é o mais beneficiado. As pacientes com mais doença talvez necessitem receber um tratamento quimioterápico mais agressivo.

Os nossos resultados confirmam as observações feitas por outros autores de que o tratamento quimioterápico adjuvante traz uma proteção quanto a recidiva local. As percentagens de

recidivas em parede torácica foram semelhantes tanto nas pacientes que receberam apenas quimioterapia como naquelas que receberam radio-terapia associada.

Também foi corroborada a importância da dose na resposta ao tratamento quimioterápico adjuvante. Doses inferiores a 85% apresentaram um maior índice de falha. As pacientes pós-menopáusicas apresentam menor reserva medular e, portanto, menor tolerância ao tratamento quimioterápico adjuvante. As respostas destas pacientes devem ser avaliadas de acordo com as doses recebidas.

Aparentemente os resultados obtidos com a quimioterapia adjuvante em outros centros é reproduzível em nosso meio. Comparamos os nossos resultados com os publicados pelo grupo de Milão⁴ (Figura 5). Provavelmente os nossos resultados não são superponíveis ao grupo de Milão em decorrência da seleção de pacientes. Aquele aceitava pacientes no máximo T3a e com axila apenas N1. No nosso grupo existem pacientes com tumores localmente mais avançados e com axila N2, o que representa um pior prognóstico.

SUMMARY

A retrospective analysis of adjuvant chemotherapy in 95 patients with breast cancer was carried out. Patient stratification was made according to pathological status of axillary lymph nodes: group A patients with 1-3 positive nodes and group B patients with more than 3 positive lymph nodes. At sixty months the probability of survival was 86.1% for group A and 83% for group B ($p=0.042$) and, probability of disease free survival was 86.1% in group A and 64.4% in group B ($p<0.001$). Forty nine patients were followed for at least 2 years and analysis after 24 months showed survival of 95.4% for group A and 85.1% for B ($p=0.014$) and, survival free of disease of 86.3% in group A and 66.6% in group B ($p=0.415$).

Recurrence rate was 23.4% for patients receiving 85% or more of programmed dose and 45% for patients

with lower doses. Local recurrences were identical for patients with or without radiotherapy. A comparison with the Milan study was made.

UNITERMS: Breast cancer, adjuvant chemotherapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adjuvant Chemotherapy of breast cancer. Summary of an NIH consensus statement. *Bri Med J* 281: 724-725, 1980.
2. Ahmann, D.: Status of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Cancer*, 53: 724-728, 1984.
3. Bedwinek, J.: Adjuvant irradiation for early breast cancer. *Cancer*, 53: 729-739, 1984.
4. Bonadonna, G. et al.: Combination Chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*, 294: 405-410, 1976.
5. Bonadonna, G. et al.: The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. *Cancer*, 39: 2904-2915, 1977.
6. Bonadonna, G. et al.: Are surgical adjuvant trials altering the course of breast cancer? *Seminars in Oncol* vol. 5, n.º 4: 450-464, 1978.
7. Bonadonna, G. et al.: Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med*, 304: 10-15, 1981.
8. Carpenter, J. et al.: Favorable factors in the adjuvant therapy of breast cancer. *Cancer*, 50: 18-23, 1982.
9. Chu, A. et al.: Comparison of adjuvant postoperative radiotherapy and multiple-drug chemotherapy (CMF-VP) in operable breast cancer patients with more than four positive axillary lymph nodes. *Cancer*, 50: 212-218, 1982.
10. Cowan, K. et al.: Recent progress in breast cancer management. *Arch Intern Med*, 141: 1055-1059, 1981.
11. Fisher, B. et al.: L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *Cancer*, 39: 2883-2903, 1977.
12. Fisher, E. et al.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers (Protocol n.º 4). *Cancer*, 53: 712-723, 1984.
13. Harris, J. et al.: The role of radiation therapy in the primary treatment of carcinoma of the breast. *Seminars in Oncol* vol. 5, n.º 4: 403-416, 1978.
14. Harris, J. et al.: Primary radiation therapy for early breast cancer. *Cancer*, 52: 2547-2552, 1983.
15. Henderson, C.: Chemotherapy of breast cancer. *Cancer*, 51: 2553-2559, 1983.
16. Kinne, D.: Surgical management of primary breast cancer. *Cancer*, 51: 2540-2546, 1983.
17. Mouridsen, H. et al.: Adjuvant systemic therapy in breast cancer; a review. *Eur J Cancer Clin Oncol*, vol. 19, n.º 12: 1753-1770, 1983.
18. Stenkvis, B. et al.: Predicting breast cancer recurrence. *Cancer*, 50: 2884-2893, 1982.
19. Veronesi, U. et al.: Conservative treatment of breast cancer. *Cancer*, 39: 2822-2826, 1977.
20. Veronesi, U.: Value of limited surgery for breast cancer. *Seminars in Oncol* vol. 5, n.º 4: 395-402, 1978.

ANÁLISE DO CARCINOMA BUCAL. CASUÍSTICA DO HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO JOÃO PESSOA.

MARIA CARMÉLI C. SAMPAIO¹, FERNANDO G. BIRMAN², ESTHER G. BIRMAN⁴
MOACYR D. NOVELLI³,

Hospital Napoleão Laureano — João Pessoa, Pb.

RESUMO

São analisados os casos de Carcinoma Epidermóide bucal da casuística do Hospital Napoleão Laureano, da cidade de João Pessoa, Paraíba num período de 19 anos.

Os aspectos clínicos desta neoplasia, de alta freqüência em nosso meio, são discutidos bem como as relações entre sexo, local, raça e idade. A atuação de fatores considerados de risco é discutida.

São apontados a relevância de levantamentos epidemiológicos bem conduzidos e a confecção de fichas e questionários mais completos nos Serviços Médicos e Odontológicos, para se obter um quadro geral do comportamento desta lesão.

UNITERMOS: Câncer bucal, carcinoma epidermóide

INTRODUÇÃO

O câncer bucal constitui um problema de saúde pública em face dos altos índices de mortalidade e morbidade observados não só em nosso meio, como em várias partes do mundo^{3, 18, 21}. O levantamento de dados epidemiológicos permite analisar a ocorrência do câncer bucal em várias regiões bem como possibilita comparar os resultados obtidos, chegando, estudos mais extensos e completos, a correlacionar fatores etiológicos como ocorreu no sudeste da Ásia com o tabaco^{9, 17}. Os dados obtidos, porém, provêm na sua maioria, de casuísticas de hospitais de câncer ou departamentos de patologia, só permitindo comparações entre populações estudadas da mesma forma, uma vez que constituem uma amostra viciada e não representam a população em geral^{18, 22}.

A prevalência anual do câncer bucal, que ocorre principalmente em homens, no Brasil, é bastante alta, chegando a ocupar o 3º lugar entre as demais neoplasias malignas e ultrapassando até mesmo o câncer de pulmão⁵.

Assim, dada a importância do carcinoma epidermóide bucal e em decorrência dos poucos es-

tudos individualizados que encontramos na literatura nacional^{21, 22, 23, 29}, procuramos realizar um levantamento desta entidade no Estado da Paraíba, pois altos índices de câncer tinham sido observados nesta área pelo Programa Nacional de Controle de Câncer confirmados recentemente por Brumini⁵ como a 2ª região mais prevalente do câncer de boca primário no Brasil, com 15,8% de freqüência. O difundido hábito de mascar fumo neste local foi apontado por Tommasi e Garrafa³¹ para justificar estes números que no entanto, merecem uma avaliação mais profunda.

MATERIAL E MÉTODOS

Os casos de câncer bucal do Hospital Napoleão Laureano, cidade de João Pessoa, Paraíba, diagnosticados histologicamente como carcinoma epidermóide, foram agrupados de 1962 a 1981 tendo sido analisados aproximadamente, neste período de 19 anos, 1.126 casos entre 25.200 pacientes que procuraram o hospital.

Dos prontuários examinados foram obtidos os seguintes dados: sexo, raça, idade e profissão do paciente, aspecto clínico, sintomatologia, lo-

¹Prof. de Semiologia do Dept. de Clínica e Odontologia Social da Universidade Federal da Paraíba. Mestre em Clínicas Odontológicas da U.S.P. ²Aluno da Escola Politécnica da U.S.P. Colaborador da disciplina de Patologia Bucal junto ao C.C.E.U.S.P. ³Prof. Ass. Dr. de Patologia Geral, Departamento de Estomatologia da F.O.U.S.P. ⁴Prof. Adjunto de Patologia Buco-Dentária do Departamento de Estomatologia da F.O.U.S.P. Endereço para correspondência: ⁴, Av. Prof. Lucio Martins Rodrigues - Trav. 4 - Bloco 8. C.P. 8216 - São Paulo - S.P.

calização, bem como tempo de evolução da lesão. O nosso objetivo estendia-se também à obtenção de dados relativos a hábitos como o uso de álcool e fumo isolado ou associadamente bem como a atuação de fatores irritacionais ou traumáticos que pudessem estar associados ao aparecimento da lesão. Relatos de comprometimento sistêmico, emagrecimento, alterações dos linfonodos loco-regionais e distantes eram anotados quando descritos no prontuário.

Os dados assim coletados foram agrupados e processados adequadamente no Centro de Computação Eletrônica da Universidade de São Paulo ("USER" do Dept. de Estomatologia da F.O.U.S.P.), utilizando-se o programa "Statistical Package for Social Science" que permite uma melhor avaliação do material agrupado^{1 4}.

Os laudos histopatológicos foram reestudados confirmando-se o diagnóstico de carcinoma epidermóide (C.E.). Reavaliações do material foram feitas apenas em poucos casos, principalmente quando se tratava de pacientes jovens. Apenas os casos que envolveram tecidos duros por extensão, foram radiografados.

RESULTADOS

Dos 1.126 casos estudados, observou-se que 49,8% dos pacientes pertenciam à população branca e 50,2% à população não-branca, representada tanto por grupos étnicos bem definidos, como os negros (13,0%) e os grupos representados pelos pardos, morenos ou mestiços (37,2%).

Nesta amostra, o sexo mais afetado pela neoplasia foi o masculino em 65,1%, numa relação de 8: 1, sendo a faixa etária mais atingida a dos 61 a 70 anos seguida de 51 a 60 e 71 a 80 anos.

O lábio inferior foi o local mais afetado pela neoplasia seguido pela língua, assoalho e palato, notando-se também alta prevalência na região do rebordo alveolar e região retro-molar.

O aspecto clínico ulcerado foi dominante (79,3%), seguido do aspecto vegetante (14,5%).

Outros aspectos clínicos foram observados, porém em porcentagens pouco significativas.

Em 66,3% as lesões apresentaram sintomatologia dolorosa tendo 1,7% dos pacientes apresentado destruição óssea ao exame radiográfico.

As interrelações sexo x local da lesão puderam estabelecer números significantes do carcinoma da língua (borda), lábio inferior e assoalho bucal, na mulher, do mesmo modo que no homem, embora neste de forma muito mais representativa. As áreas de rebordo alveolar e palato são bem representadas nas mulheres, constituindo neste local, o dobro da frequência dos homens (Tabela 1).

Nos negros, apesar do pequeno número de indivíduos estudados, foram observadas poucas lesões no lábio inferior. No entanto, o comportamento do carcinoma labial dos pardos assemelhou-se ao dos brancos (Tabela 2).

Homens e mulheres apresentaram a mesma distribuição quanto à faixa etária, não se observando diferenças significativas quanto a idade e sexo (Tabela 3).

Na interrelação tamanho x tempo de duração, maior frequência foi observada entre lesões medindo 20 a 30mm que se distribuíam num período de 1 a 6 meses.

As lesões ulceradas estiveram presentes em todas as localizações bucais do C.E., seguido de lesões do tipo vegetante principalmente da língua, rebordo alveolar e lábio inferior além do palato, assoalho e região retro-molar embora com menor frequência.

O tempo de duração das neoplasias estudadas na amostra distribuía-se entre 1 a 6 meses em 60% dos casos.

Tamanhos de 2mm a 98mm foram observados predominando o maior número entre 10 a 30mm, principalmente 20mm.

Foi bem marcante a associação com hábitos e variadas formas de fumar, em 61,3% dos casos enquanto associação fumo e álcool perfizeram

TABELA 1 – CASOS DE C.E. – DISTRIBUÍDOS SEGUNDO O SEXO E O LOCAL DA LESÃO

Local da lesão Sexo	Língua	Lábio	Assoalho	Mucosa jugal	Palato	Seio maxilar	Rebordo	Mandíbula	Retro molar	Total
	Masculino	146	237	91	24	85	6	62	3	79
Feminino	86	54	58	11	70	5	67	5	37	393
Total	232	291	291	35	155	11	129	8	116	1126
Porcentagem	20.6	25.8	13.2	3.1	13.8	1.0	11.5	0.7	13.3	100.0

TABELA 2 – CASOS DE C.E. – DISTRIBUÍDOS SEGUNDO O LOCAL DA LESÃO E A RAÇA

Local da lesão Raça	Língua	Lábio	Assoalho	Mucosa jugal	Palato	Seio maxilar	Rebordo	Mandíbula	Retro molar	Total
	Branca	119	178	62	18	72	4	51	6	41
Negra	30	13	27	5	21	4	17	1	28	145
Parda	80	99	56	11	59	3	49	1	43	401
Morena	3	1	4	1	3	0	2	0	4	18
Total	232	291	149	35	155	11	129	8	116	1126
Porcentagem	20.6	25.8	13.2	3.1	13.8	1.0	11.5	0.7	10.3	100.0

TABELA 3 – CASOS DE C.E. – DISTRIBUÍDOS SEGUNDO O SEXO E A IDADE DO PACIENTE

Idade Sexo	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-99	Total
	Masculino	0	5	7	34	99	149	234	174	29	2
Feminino	1	1	7	20	41	108	120	77	17	1	393
Total	1	6	14	54	140	257	354	251	46	3	1126
Porcentagem	0.1	0.6	1.2	4.8	12.4	22.8	31.4	22.3	4.1	0.3	100.0

20,2%. O uso do álcool isoladamente, trauma e outras associações não foram relevantes.

A presença de emagrecimento e alterações sistêmicas foram descritas em 18,7% dos casos, não havendo relatos em 81,3% e linfonodos palpáveis foram observados em 46,6%.

A profissão numericamente mais significativa relatada na amostra relacionava-se a agricultura ou pecuária (50,3%) bem como aquelas denominadas em geral de domésticas (35,0%).

Antecedentes familiares de câncer em geral foram relatados em 12,1%, história de infecções (sífilis e tuberculose principalmente) em 4,2%, obtendo-se resposta negativa ou desconhecimento de antecedentes mórbidos familiares ou pessoais em 74,5%.

DISCUSSÃO

O carcinoma epidermóide, apesar da sua importância tem merecido poucos estudos na literatura nacional^{15, 21, 22, 23, 29}, em confronto com o grande número de levantamentos e traba-

lhos realizados em outros países^{1, 2, 6, 10, 12, 13, 16, 17, 26, 28, 30}. Os altos índices revelados num levantamento global⁵ devem condicionar uma reavaliação dos problemas de diagnóstico e prevenção, conduzindo novos estudos epidemiológicos. No presente trabalho, pudemos avaliar um número substancial de casos de C.E. da boca ocorridos num período de quase 20 anos, permitindo, assim, observar o comportamento biológico desta neoplasia numa região do país onde hábitos, clima, condições ambientais e populacionais diferem daquelas encontradas, por exemplo, numa cidade da região sudeste, como São Paulo, onde o câncer bucal ocupa o 3º lugar entre as demais neoplasias malignas e perfaz 8,9%⁵. Apesar do levantamento ter sido realizado num hospital de câncer, constituindo portanto um "bias", ele reflete a realidade da região pois este nosocômio recebe pacientes de todo Estado.

A real prevalência desta entidade no nosso meio deve ser conhecida e as recentes informações fornecidas por Brumini⁵ puderam nos dar uma visão do que ocorre neste país tão extenso. Assim um grande esforço deve ser realizado para se padronizarem fichas adequadas vi-

sando a obtenção de dados clínicos importantes e também a disseminação de métodos de diagnóstico precoce, já que um quadro real da sua distribuição começa a ser delineado⁵. Neste particular, cabe salientar as grandes dificuldades por nós observadas, em relação à obtenção de dados mais completos nos serviços médicos e odontológicos, necessitando-se uma adequação de questionários e fichas enfocando os aspectos epidemiológicos.

Nossos resultados comparados aos da literatura nacional apresentam um paralelismo quanto à prevalência do C.E. em relação a sexo e idade^{5, 15, 21, 22}. No nosso meio, o C.E. não prevalece no sexo feminino, diferentemente do que ocorre em certas regiões dos Estados Unidos³. Este aspecto vem se modificando frente às mudanças de hábitos observadas nas mulheres, principalmente em relação ao tabagismo e outras associações^{4, 11}.

A alta frequência da neoplasia, a partir da 5ª década, corrobora os achados mundiais observados em relação à idade. A atuação mais longa dos fatores co-carcinogênicos associados a perda da vigilância imunológica poderiam explicar parcialmente este aspecto^{24, 25}.

Em termos de grupos étnicos, deve-se ressaltar que apesar de serem reconhecidos basicamente brancos, negros e amarelos foram também considerados os mulatos, classificados, de um modo geral, entre os não-brancos, assim como os designados como morenos ou pardos. As diferenças de distribuição desta neoplasia entre os grupos étnicos também deve ser entendida, por vezes, como resultante das condições sócio-econômicas e culturais, devendo-se reavaliar os riscos de exposição a certos hábitos ou fatores atuantes nestas comunidades³¹. Não se podem esquecer, no entanto, as diferenças locais de susceptibilidade a determinados fatores como os raios solares, que atuam em certas regiões expostas como a pele e lábios¹².

Considerando a boca como um todo, os locais de maior eleição foram o lábio inferior e a língua, sendo o vermelhão do lábio o mais afetado. A mucosa labial também é afetada mas o real número de casos é difícil de ser avaliado, pois em geral são designados conjuntamente¹⁸.

Os indivíduos de pele mais escura são menos afetados, o que talvez possa ser explicado pelo efeito protetor da melanina. Nas atividades externas, a protrusão do lábio inferior o expõe às radiações actínicas que podem atuar sinergicamente com produtos químicos utilizados no meio rural, colaborando no aparecimento de lesões, principalmente associadas ainda à ação deletéria que o hábito de fumar condiciona^{7, 27}.

O alto índice de lesões labiais é fato comum, porém estas escapam dos serviços de estomatologia, aos quais ocorrem lesões predominantemente intra-bucais²². A comissura labial é outro local difícil de classificação, pois dependendo da extensão do processo, fica agrupada entre as lesões da mucosa bucal ou do lábio¹⁷.

Neste levantamento, o carcinoma de língua, principalmente da borda, atingiu número elevado coincidindo com os dados obtidos em São Paulo²². Esta região é um local de alto risco e mínimas alterações devem ser observadas, utilizando-se muitas vezes a citologia exfoliativa para diagnóstico.

Fumo, associação álcool e fumo, deficiências nutricionais têm sido correlacionados com o aparecimento do câncer da língua, merecendo, no entanto, estudos mais profundos para se compreender esta possível ação cancerígena^{7, 8}.

O assoalho bucal, outra área de alto risco, foi o segundo local mais afetado (intra-bucal), observando-se maior número de lesões nos negros, como se observa na literatura americana²⁷. Também o aspecto clínico predominante neste local foi o ulcerado, com menor número de lesões do tipo vegetante.

No palato, sabemos do predomínio de tumores de glândulas salivares ou até do próprio carcinoma, quando hábitos como fumo reverso, entre outros, são comuns¹⁸.

A associação desta neoplasia com outros tipos de lesões não foi considerada, indagando-se a frequência de hiperplasias fibrosas inflamatórias decorrentes do uso de próteses em presença do C.E. Uma investigação mais profunda, portanto, é merecida inclusive com reavaliação do material histopatológico, para que se afaste a possibilidade de erros de interpretação como nos casos de hiperplasia papilomatosa do palato, tendo em vista os altos índices do carcinoma deste local obtidos neste levantamento (13,8%). No Rio Grande do Norte, Souza²⁹ observou também a alta prevalência de C.E. no palato. As lesões originárias dos pilares amigdalianos que envolveram o palato, não foram consideradas por nós, devido a dificuldade de se estabelecer o local primário da lesão.

Pode-se pressupor que calor e carcinógenos relacionados ao fumo teriam um papel importante no desencadeamento de lesões do palato embora a ação direta do calor não seja observada aqui de forma tão disseminada como ocorre em outros países, dado aos diversos hábitos de fumo.

As lesões da gengiva ou rebordo alveolar, por vezes se confundem, por extensão, com as do assoalho bucal, contribuindo para o desconheci-

mento do verdadeiro local primário. Estas são mais freqüentes na mandíbula, afetando principalmente mulheres.

A região retro-molar, pouco estudada, corresponde isoladamente a 10,3% dos carcinomas, incidindo principalmente no grupo designado como não branco e merece cuidadosa atenção no seu evoluir.

É digno de nota que de 60% dos cânceres de rebordo alveolar vistos por dentistas, 1/3 tiveram como "tratamento" inicial a extração dentária, fato que não pode ser comprovado por nós e que deve ser questionado em futuros levantamentos, considerando este item nas fichas clínicas^{3,1}. Isto demonstra a real necessidade de uma avaliação clínica cuidadosa antes de qualquer manobra terapêutica pois a lesão pode já estar instalada. Assim o papel do dentista no diagnóstico precoce é extremamente importante, já que todos os locais da boca são susceptíveis a ação dos mais variados agentes que podem atuar como carcinógenos ou co-carcinógenos.

Cabe salientar que em 50,3% dos casos estudados, a profissão do paciente relacionava-se com o trabalho agro-pecuário, indagando-se quais os possíveis fatores correlacionados, não só do carcinoma labial mas também de outros locais intra-buciais.

A sintomatologia dolorosa do carcinoma bucal foi um achado bastante freqüente, associado quase sempre à presença de ulceração.

A análise de cada local isolado é muito importante, pois comportamento diferentes têm sido observados merecendo também exames histopatológicos rigorosos.

Antes de mais nada, acreditamos ser válida uma anamnese acurada dos pacientes com lesões bucais bem como a confecção de questionários apropriados com informações de valia. Dados obtidos sem cuidado trazem dificuldades para se estabelecer parâmetros para estudos comparativos futuros. Seria conveniente que os aspectos das condições dentárias e protéticas, da higiene bucal, fossem observados definindo-se adequadamente parâmetros odontológicos⁸. Assim, a normalização de fichas possibilitaria melhor confronto entre vários levantamentos realizados, obtendo-se com isso um quadro real do câncer da boca no nosso país.

Os hábitos considerados como fatores de risco no desenvolvimento do câncer bucal devem ser debatidos, dada a ação e interação biológica do álcool, fumo e até dos fatores nutricionais.

Dos cânceres de cabeça e pescoço em homens nos Estados Unidos da América do Norte houve correlação em 80% com o uso do tabaco⁷. Juntos, o tabaco e o álcool aumentam em 15 vezes

o risco de aparecer um câncer, enquanto os fumantes e os etilistas moderados apresentam menor risco de câncer bucal^{1,1, 2º}. Estaria a imunocompetência diminuída devido à ação do álcool e fumo? Assim o uso de tabaco e do álcool, em relação ao prognóstico e a resposta imunológica, devem ser avaliados em bases mais concretas.

A boca compõe um complexo tecido limitado apresentando uma neoplasia maligna marcante, como o C.E., que se comporta biologicamente de formas as mais diversas regionalmente, merecendo exame cuidadoso para o estabelecimento do diagnóstico precoce. Se ainda não podemos estabelecer fatores causais, o conhecimento de prováveis associações, a atenção para os aspectos clínicos dominantes, os locais de maior risco, e a utilização de meios diagnósticos adequados contribuirão inevitavelmente para obtenção dos melhores resultados no atendimento destes pacientes.

Pode-se assim visualizar a grande prevalência do câncer bucal, em nosso meio, e em especial na Paraíba, que se segue aos altos índices do câncer de pele e estômago. O câncer de pulmão tão enfatizado por dados estatísticos de outros países tem no Brasil uma menor prevalência em relação ao de boca, sendo no Nordeste esta diferença bastante nítida^{5, 7}.

Levantamentos histopatológicos como os realizados pelo Instituto Nacional do Câncer nos mostram a realidade do câncer no Brasil e apontam a necessidade de se complementar estes dados numéricos com estudos clínicos de cada região anatômica em particular, a fim de se obter um quadro panorâmico mais detalhado da evolução da lesão.

SUMMARY

An analysis of epidermoid carcinoma of the mouth, according to the files of Hospital Napoleão Laureano in João Pessoa (Paraíba), Brazil, was made.

The authors discuss clinical aspects and relation to sex, site, race, age as well as the action of some risk factors. In view of the high frequency of this neoplasia in our country, the relevance of well conducted epidemiological studies as well as more complete questionnaires and formularies are indicated to be used by medical and odontological services, in order to permit a more panoramic view of the evolutionary process of these lesions.

UNITERMS: *Bucal cancer, epidermoid carcinoma.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Abel-Lafit, M. M.; Mostafa, M. H.; Sauder, S. I.: A study of the age, sex, site and grade distribution of intra-oral squamous cell carcinoma in the Khartoun province. *Egypt. dent. J.*, 22: 61-72, 1976.

2. Bhansali, S. K.: Malignant tumor of the bucal cavity. A clinical analysis of 970 cases. *Clin. Radiogr.*, 12: 299-308, 1961.
3. Binnie, W. H.: Oral Cancer. In: Dolby, A. E.: Oral mucosa in health and disease. Oxford, Blackweell, 1975. p. 301-34.
4. Binnie, W. H.; Rankin, K. V.; Mackenzie, I. C.: Etiology of oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Path.*, 12: 11-29, 1983.
5. Brumini, R.: Câncer no Brasil. Dados histopatológicos, 1976 a 1980. Rio de Janeiro, Dataprev, 1982. 433 p.
6. Duany, L. F.: Epidemiology of oral cancer. *J. Philipp. Ass.*, 20 (3): 10-20, 1967.
7. Estados Unidos. Departament of Health and Human Services. The health consequences of smoking: cancer. A report of the surgeon general. Washington, 1982. 322 p.
8. Graham, S.; Dayal, H.; Rohrer, T.; Swanson, M.; Sultz, H.; Shedd, D.; Fischman, S.: Dentition, diet, tobacco and alcohol in the epidemiology of oral cancer. *J. Nat. Cancer Inst.*, 59: 1611-8, 1977.
9. Hirayama, T.: An epidemiological study of oral and pharyngeal cancer in central and South East Asia. *Bull. W. H. O.*, 34: 41-69, 1966.
10. Hirata, R. M.; Jaques, D. A.; Chambers, R. G.: Carcinoma of the oral cavity. An analysis of 478 cases. *Ann. Surg.*, 182: 98-103, 1975.
11. Johnston, W. D.; Ballantyne, A. J.: Prognostic effect of tobacco and alcohol use in patients with oral tongue cancer. *Am. J. Surg.*, 134: 444-7, 1977.
12. Krolls, S. O.; Hoffman, S.: Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14.253 cases by age, sex and race of patients. *J. Am. Dent. Ass.*, 92: 571-4, 1976.
13. Levin, D.: Cancer rates and risks. Washington Public Health Service, 1974. p. 33.
14. Novelli, M. D. & Araújo, N. S.: Implantação de um sistema de cadastramento e análise de dados de pacientes com o auxílio de computadores na área de Patologia Bucal. *Rev. Fac. Odont. S. Paulo*, 16: 7-18, 1978.
15. Nunes, F. C.: Câncer da cavidade bucal e da faringe. *Arq. Oncol.*, 13: 13-38, 1972.
16. Paymaster, J. C.: Cancer of the bucal mucosa. A clinical study of 650 cases in Indian patients. *Cancer*, 9: 431-5, 1956.
17. Pindborg, J. J.: Ethnic and environmental aspects of oral cancer. *Dent. Progr.*, 3: 10/70-10/74, 1963.
18. Pindborg, J. J.: Oral cancer and precancer. Bristol, John Wright, p. 177, 1980.
19. Ramanathan, K. & Lakshimi, S.: Oral carcinoma in Malasyan indian males. *Singapore dent. J.*, 13: 5-11, 1974.
20. Rothman, K. J.: Epidemiology of head and neck cancer. *Laryngoscope*, 88: 435-8, 1978.
21. Samara, M.: Câncer da boca: incidência e mortalidade em residentes no Município de São Paulo, período de 1969-1971. São Paulo, 1977. Tese: Mestrado. Fac. de Saúde Pública da U.S.P.
22. Sampaio, M. C. C.; Birman, E. G.; Novelli, M. D.: Carcinoma espinocelular da boca. I. Estudo clínico de 236 casos. *Ars. Curandi Odont.*, 35: 69-76, 1981.
23. Santos Pinto, S.: Câncer bucal: Aspecto da localização topográfica de estadiamento. Análise de 3.319 casos com "Follow-up" mínimo de 5 anos. R. G. Sul 1976. /Tese Livre-Docência Fac. de Odontologia da Univ. Fed. R. G. do Sul.
24. Scully, C.: The immunology of cancer of the head and neck with particular reference to oral cancer. *Oral Surg.*, 53: 157-69, 1982.
25. Scully, C.: Immunology and oral cancer. *Brit. J. Oral Surg.*, 21: 136-46, 1983.
26. Sellars, S.: Epidemiology of oral cancer. *Otolaringol. Clin. North Am.*, 12: 45-55, 1979.
27. Shafer, W. G.; Hine, M. K.; Levy, B. N.: Patologia Bucal. 3a. ed., Rio de Janeiro, Interamericana, 1979, p. 106-21.
28. Silverman Jr., S.: Role of the dentistry in cancer control. *J. Calif. Dent. Ass.*, 39: 391-9, 1963.
29. Souza, L. B.: Estudo epidemiológico do carcinoma epidermóide oral. Análise de casos do Hospital "Dr. Luiz Antonio" em Natal - R. G. N. Natal, 1980. /Tese de Mestrado em Patologia Oral do Centro de Ciências da Saúde da U. Fed. R. G. Norte.
30. Tan, K. N.: Oral cancer in Australia. *Austr. dent. J.*, 14: 50-56, 1969.
31. Tommasi, A. F. & Garrafa, V.: Câncer bucal. São Paulo, Medisa, 1980. 814 p.

O TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS.

LUIZ EDUARDO M. BERMUDEZ¹.

UCLA School of Medicine — Los Angeles, California, U.S.A.

RESUMO

Alguns aspectos relacionados ao controle epidemiológico e terapêutica em pacientes imunossuprimidos com infecções por bacilos gram-negativos são discutidos no presente artigo. Novos antibióticos, mais potentes, têm sido desenvolvidos, principalmente da classe dos beta-lactâmicos e aminoglicosídeos, porém o problema de resistência bacteriana persiste. Atualmente, maior atenção tem sido dada à produção de anticorpos monoclonais e de imunoglobulinas hiperimunes, na tentativa de melhorar as condições de defesa do hospedeiro.

UNITERMO: Infecção em pacientes imunossuprimidos, infecção hospitalar, infecções Gram-negativas.

INTRODUÇÃO

Os antibióticos estão entre as drogas mais freqüentemente prescritas em todo o mundo. Nos hospitais dos EUA correspondem a 20-30% de todas as drogas administradas, e aproximadamente 40% no Brasil. Esse uso, muitas vezes demasiado, tem levado à freqüente aquisição de resistência antimicrobiana pelas bactérias hospitalares. Mais ainda, em países onde a venda de antibióticos nas farmácias não é submetida a qualquer controle, os dados parecem indicar uma crescente resistência aos antimicrobianos mais usados, em bactérias isoladas em infecções comunitárias*. É sabido que uma das fontes de infecções hospitalares é o carreamento de bactérias resistentes, adquiridas fora do hospital, para dentro do hospital.

O problema de resistência aos antimicrobianos torna-se ainda mais grave quando se consideram infecções em pacientes imunossuprimidos, indubitavelmente, *Pseudomonas aeruginosa*

e Enterobactérias representam os microorganismos mais comumente encontrados em infecções nos pacientes imunossuprimidos^{1, 2}. Infecções devidas à *Pseudomonas aeruginosa* complicando neoplasias hematológicas parecem relacionar-se com a agressividade da quimioterapia empregada. O risco de infecção parece ser maior nos pacientes em resgate após recaída do que naqueles em fase de primeira indução. Mais ainda, pneumonia e septicemia por *Pseudomonas aeruginosa* são as infecções bacterianas mais freqüentes em pacientes recebendo transplante de medula óssea para leucemia em recaída³.

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Nos últimos 4 anos acompanhamos aproximadamente 4 mil pacientes que desenvolveram infecção hospitalar. Os germes mais comumente isolados foram *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* e *S. aureus*. À exceção da *P. aeruginosa* que aumentou em freqüência nos últimos dois anos, sendo superada somente pela *E. coli*, pode-se dizer que há uma estabilidade em relação aos outros patógenos.

Klebsiella sp. e *Pseudomonas* são as bactérias mais comumente isoladas de infecções pulmona-

* Bermudez, LE, Pereira Dias, LM: Estudo comparativo da resistência antimicrobiana de Enterobactérias isoladas na urina de pacientes internados e de pacientes em tratamento ambulatorial. Em fase de preparação.

res nos pacientes imunossuprimidos. *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Klebsiella* vêm sendo responsáveis por taxas crescentes de infecção urinária nestes pacientes. As *Serratias* aparecem em infecções urinárias usualmente em microepidemias, devido à contaminação por objetos hospitalares.

Sem dúvida alguma, alguns progressos têm sido obtidos através do uso de medidas que visam minimizar as fontes ambientais de bactérias, principalmente *P. aeruginosa*, em especial no equipamento contaminado das U.T.I. Contudo, alguns fatores fazem com que essas infecções mostrem-se difíceis de serem controladas. Nas U.T.I., o aparecimento de infecção implica em situação crítica para o grupo da CCIH*. Comumente o controle da infecção nestas unidades torna-se mais difícil devido à própria natureza do tratamento e cuidados de enfermagem, e à maior chance de colonização pelas bactérias do corpo assistente. A persistência de um organismo no ambiente hospitalar está relacionada a sua resistência natural a muitos antibióticos e antisépticos⁴; deste modo pode sobreviver e colonizar hospedeiros com defesa imunológica alterada. Portanto, parece ser errônea a idéia de que o organismo resistente deva ser erradicado do hospital. Durante esses anos pudemos observar que tal medida não é possível, e que esta levou à seleção de microorganismos extremamente adaptados ao ambiente hospitalar. O que se faz realmente necessário é melhorar a defesa do hospedeiro.

Os epidemiologistas hospitalares devem estar plenamente conscientes de que esses organismos têm uma grande capacidade de desenvolver resistência aos antibióticos beta-lactâmicos e aminoglicosídeos. Quando tratamos nossos pacientes com um ou mais desses novos antibióticos, provavelmente estaremos criando um hospital repleto de microorganismos resistentes^{5, 6, 7}. Bactérias como *Serratia*, *Enterobacter* e *Pseudomonas* podem ser induzidas a produzir B-lactamases em grande quantidade na presença de indutores enzimáticos, caso específico das novas cefalosporinas, mais estáveis à ação de algumas B-lactamases.

Diferente de muitos bacilos gram-negativos, *P. aeruginosa* continua a possuir predileção por populações específicas de pacientes; particularmente imunossuprimidos ou granulocitopênicos, aqueles com fibrose cística, grandes queimados e grandes feridos. Algumas características biológicas contribuem para a epidemiologia hospitalar da *P. aeruginosa*. Entre elas estão a produção de uma camada de exopolissacarídeo, a qual prote-

ge a bactéria como uma capa, além de possuir atividade antifagocítica; a capacidade de utilizar variadas fontes de carbono para o crescimento e sobreviver em soluções salinas concentradas.

Em vários hospitais de câncer, a *P. aeruginosa* parece tomar importância fundamental como principal agente etiológico nas pneumonias e bacteremias^{8, 9}, especialmente em pacientes com leucemia não-linfóide aguda e pacientes com linfoma não-Hodgkin. A maior incidência desse patógeno nesses pacientes pode ser atribuída à quimioterapia mais agressiva, que é normalmente empregada.

Diversas fontes de infecção hospitalar em pacientes imunossuprimidos têm sido descritas, e compreendem desde uma pia contaminada com *P. aeruginosa* até um marca-passo endovenoso contaminado com *Serratia* (Tabela I).

TABELA 1 — Principais reservatórios de bactérias causadoras de Infecções Hospitalares

Desinfetantes (Clorexedine)
Medicamentos (Colírios, pomadas, pastas)
Soluções estéreis (Líquido para diálise)
Aparato para terapia respiratória (nebulizadores, umidificadores)
Alimentos (principalmente vegetais)
Escovas cirúrgicas
Cosméticos
Pasta para eletrodo de eletrocardiograma
Pias
Sabão
Torneiras
Água utilizada em colchões d'água
Endoscópios
Coletor urinário
Polvidine
Marcapasso endovenoso

TRATAMENTO E RESISTÊNCIA AOS ANTI-BIÓTICOS

Novos antibióticos beta-lactâmicos têm sido testados com sucesso contra *P. aeruginosa* e *Enterobactérias*.

E. coli tem-se mostrado mais resistente a antibióticos beta-lactâmicos nas últimas duas décadas. Nossa experiência em um hospital de câncer, mostra que em serviços de cirurgia abdominal e ginecológica, a resistência da *E. coli* a beta-lactâmicos de primeira geração e a gentamicina tem se tornado um problema preocupante. Atualmente, 90% das *E. coli* são resistentes à amplicilina quando isoladas no hospital, e aproximadamente 35-40% o são quando isoladas de infecções comunitárias. Resistência à cefalotina e ce-

* Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

fazolina é muito menos freqüente, mas pode chegar a 40% em alguns hospitais. Esta resistência é predominantemente devida à produção de beta-lactamases TEM-1 e TEM-2. Estudo recente, realizado por Roy et al.¹⁰ de 94 *E. coli* resistentes à ampicilina, mostrou que 86 (91%) continham TEM-1. Algumas *E. coli* possuem beta-lactamases que podem funcionar como cefalosporinas. Esses organismos são resistentes à ampicilina e cefalotina, mas susceptíveis à carbenicilina e à cefalosporina estáveis à ação de beta-lactamases, como cefoxitin e cefuroxime, além de aminothiazolyl iminomethoxy — cefalosporinas, tais como ceftizixime, cefotaxime e moxalactan. *E. coli* que possuem TEM-1 e TEM-2 podem inativar cefamandole e cefoperazone.

Klebsiella-Serratia-Enterobacter representam um grupo de bactérias sensíveis às cefalosporinas de terceira geração. Porém, algumas cepas, tanto de *Serratia* como de *Enterobacter*, têm-se tornado resistentes a essas drogas logo após a introdução da droga em um hospital. Portanto, as novas cefalosporinas provavelmente nunca deverão ser usadas como droga única no tratamento de infecções em pacientes imunossuprimidos. Mais ainda, o seu uso associado a outra penicilina, assim como uma penicilina anti-pseudomonas, pode acarretar competição entre as drogas, ou ainda, na indução da produção de beta-lactamase pela bactéria, o que tornaria a associação antagônica, ou, na melhor das hipóteses, inefetiva. Como a indução da produção de beta-lactamases pode aumentar a produção enzimática inicial, pela bactéria, várias centenas de vezes, muitos antibióticos deveriam causar sua própria destruição. A resistência do *Enterobacter* às cefalosporinas parece representar um fenômeno complexo, constituído da combinação de beta-lactamase induzível e constitucional, alterações nos canais de porinas na parede celular e ligação do antibiótico a beta-lactamases localizadas na membrana. Na verdade, o beta-lactâmico não chega à proteína ligadora de penicilina⁵. Seeborg et al.¹¹ foram capazes de transferir resistência à cefalosporina entre cepas de *Enterobacter* e *E. coli* pela técnica de recombinação do DNA. Nós, utilizando a técnica de cultura mista, conseguimos realizar a transferência de resistência entre cepas de *Serratia* e algumas cepas de *E. coli*, porém não obtivemos sucesso nas tentativas de transferência da resistência a aminoglicosídeos e beta-lactâmicos para cepas hospitalares de *Klebsiella* e *Enterobacter*.

Em nossa observação pessoal em pacientes imunossuprimidos, alguns fatores parecem influir de forma significativa na evolução do paciente. Tanto a idade, a doença de base, assim

como o estado nutricional são fatores fundamentais na recuperação do paciente imunossuprimido com infecção. O local da infecção também tem influência na freqüência de cura; infecções de pele, mesmo as mais extensas, são sempre as de melhor prognóstico. Porém, é preciso ficar atento para o fato de que os antibióticos administrados por via oral assim como aqueles que possuam a Concentração Inibitória Mínima muito próxima da concentração plasmática, devem ser evitados já que o nível tecidual obtido não deverá ser suficiente para uma ação bactericida. Outro fator que parece ter influência na evolução do paciente é o nível de hemoglobina. Os pacientes com níveis de hemoglobina dentro dos padrões de normalidade mostram uma recuperação significativamente melhor. Talvez a explicação para isto seja a melhor oxigenação tecidual, possibilitando maior ação metabólica local.

O tratamento de bacteremias bem como infecções pulmonares parece ocupar um lugar à parte nesses pacientes. Nas infecções pulmonares, a presença de necrose tecidual associada à baixa penetração de antibióticos efetivos como aminoglicosídeos, tem contribuído para as dificuldades no tratamento. A despeito da susceptibilidade *in vitro*, as pneumonias causadas por *P. aeruginosa* são extremamente resistentes aos aminoglicosídeos. Fatores que determinam essas falhas provavelmente incluem a inabilidade de encontrar concentrações apropriadas na secreção brônquica e a inativação dos aminoglicosídeos por fragmentos do DNA. Em modelos animais, o nível de aminoglicosídeos encontrado na secreção brônquica após uma injeção endovenosa, corresponde aproximadamente a 30% da concentração sérica. Isto significa que o nível obtido é insuficiente para matar 47% das *P. aeruginosa* que possuem Concentração Inibitória Mínima maior do que 5µg/ml para gentamicina e tobramicina. O uso do aminoglicosídeo associado a uma penicilina anti-pseudomonas e principalmente beta-lactâmicos ativos contra *Pseudomonas*, como ceftazidime e cefsulodin deverão melhorar o prognóstico desses doentes.

Particularmente em casos graves de pneumonias necrotizantes por *P. aeruginosa*, nós utilizamos a associação de uma penicilina anti-pseudomonas, mais comumente carbenicilina (500 mg/kg) e amicacina numa dosagem de 20-25mg/kg divididos a cada 6 horas. Este esquema possibilitou a maior freqüência de cura nesses pacientes (63% contra 38%) nos últimos meses. Em pacientes jovens, o uso de doses tóxicas de amicacina não levou a maior incidência de ne-

fropatia. Para evitar a ototoxicidade da droga, o esquema nessa dosagem era mantido por um período máximo de 7 dias. Estudos recentes^{1 2} têm mostrado que níveis plasmáticos entre 15 e 20mg/ml de amicacina e de 7-8mg/ml de gentamicina e tobramicina são necessários para se obter níveis bactericidas nas secreções pulmonares.

A magnitude do problema das infecções pulmonares nos pacientes imunossuprimidos é imensa. Por exemplo, nos pacientes com linfoma recebendo quimioterapia, o pulmão é o local mais comum de infecções graves, e os óbitos por infecção são mais freqüentemente associados a pneumonias. Os pacientes com leucemia em recaída sofrem em média um episódio de pneumonia a cada 60 dias^{1 3}. Linfomas, transplantes de órgãos e terapia com altas doses de esteróides são fatores de risco para infecções por vírus do grupo Herpes, Listeriose, Nocardiose, Criptococose e Pneumocystose.

No contexto do tratamento, deve-se estar alerta para a potencialização da toxicidade pulmonar através da interação de certas drogas. Em particular, altas concentrações de oxigênio inspirado podem precipitar inflamação intersticial em pacientes fazendo uso de bleomicina, e anfotericina B parece interagir com transfusão de leucócitos causando leucoaglutinação.

Existem três mecanismos envolvendo a resistência aos aminoglicosídeos: (1) alteração da proteína P₁O (S₁₂) na subunidade 30S do ribossoma, (2) diminuição no transporte ativo na membrana e (3) presença de enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos. Diversos trabalhos mostram que a resistência da *P. aeruginosa* deve-se aos dois últimos mecanismos. Pelo menos 17 enzimas modificadoras de aminoglicosídeos foram descritas e 14 destas têm sido encontradas em várias cepas de *P. aeruginosa*. É necessário estar atento para o fato de que a falha na terapia em infecções devido a *P. aeruginosa* é ainda um problema freqüente, especialmente em pacientes leucopênicos, e um dos principais fatores envolvidos pode ser a quantidade de bactérias. Mais ainda, *Pseudomonas* que crescem lentamente e são resistentes aos aminoglicosídeos são eventualmente isoladas de pacientes com bacteremias resistentes a aminoglicosídeos.

Em termos gerais, o tratamento desses pacientes deve sempre ser feito usando-se duas drogas sinérgicas e, se possível, bactericidas contra a bactéria causadora da infecção.

O USO DA IMUNOTERAPIA

E. coli, *Klebsiella pneumoniae* e principalmente *P. aeruginosa* representam os mais importan-

tes patógenos para o hospedeiro comprometido. Antibióticos têm sido utilizados somente com sucesso parcial no controle da morbidade e mortalidade dessas infecções. O uso de granulócitos como uma forma de melhorar a defesa do hospedeiro tem sido decepcionante. Ao contrário dos experimentos em animais, o uso em seres humanos não tem levado a melhores resultados, possivelmente pela grande dificuldade técnica em obter granulócitos viáveis em quantidade suficiente, além do risco de transmissão de infecções virais.

A possibilidade de fornecer anticorpos contra os patógenos agressivos parece ser promissora. Anticorpos opsonizantes, ou anticorpos que promovam a fagocitose e a morte das bactérias pelos PMN do hospedeiro infectado, nitidamente têm atividade protetora contra *P. aeruginosa*, *E. coli* e *Klebsiella*. Desses anticorpos, os mais bem caracterizados são aqueles que agem diretamente contra o antígeno O; isto é, o antígeno mais externo do lipopolissacarídeo (LPS). Porém, somente a *E. coli* tem 65 serotipos conhecidos e cada um possui um antígeno O lateral diferente. Anticorpos contra o "core" e contra a camada proteica, principalmente no último caso, contra a proteína TraTp da *E. coli*, têm-se mostrado efetivos na proteção de camundongos infectados com bacilos gram-negativos.

Estudos clínicos sobre a administração passiva de anticorpos continuam a atrair atenção. Imunoglobulinas hiperimunes para uso endovenoso que contêm anticorpos para *Pseudomonas* (LPS tipo-específico), exotoxina A, e "core" de *E. coli* J5 e *S. minnesota* Re 595 logo serão licenciadas para uso nos E.U.A.

A procura de anticorpos monoclonais contra estruturas específicas de *P. aeruginosa*, *E. coli* e *Klebsiella sp.*, que forneçam proteção cruzada dentro de cada espécie, tem sido realizada por diversos laboratórios. Nossos estudos atuais têm mostrado que anticorpos contra LPS de *P. aeruginosa* Fisher I e III são capazes de aumentar a capacidade de fagocitose do PMN contra essa bactéria. Mais ainda, os anticorpos obtidos na maioria dos laboratórios, que oferecem maior proteção em animais, são da classe IgM, o que diminui muito seu uso clínico. Além disso, nós ainda lutamos contra o fator dilucional quando esses anticorpos são injetados no indivíduo.

A produção de vacinas contra *P. aeruginosa*, que seria a forma de imunidade ativa, mostrou bons resultados quando testada em grandes queimados e pacientes com câncer. Infelizmente, a incidência inaceitável de efeitos colaterais, a incapacidade de produção de anticorpos pela maioria dos indivíduos imunocomprometidos

em quantidade suficiente, e o fato de que os doentes graves não podem esperar 10 dias para que seja efetivo o nível de anticorpos circulantes, sendo necessário o uso profilático, têm colocado as pesquisas de vacinas com este propósito, em segundo plano.

Estudos mais recentes realizados pelo grupo de Braude¹⁴, infundindo anticorpos anti-"core" de *E. coli* J5 (mutante Rc) têm mostrado resultados animadores.

Estudos clínicos bem controlados e pesquisas laboratoriais mais profundas ainda são necessários antes de serem obtidos resultados clínicos satisfatórios.

SUMMARY

Some aspects of the epidemiologic control and treatment of gram-negative rods infections in immunosuppressed patients are discussed. Potent new antimicrobial chemotherapy has been developed, with agents of the B-lactam and aminoglycoside class. In spite of these developments, the likelihood of drug resistance seems great. Presently, much attention has been paid to host defenses. Replacement or supplementation of circulating fagocytic cells has encountered major technical problems and complications. Development of monoclonal antibodies and intravenous immunoglobulin must be tested as a new benefit for the patient.

UNITERMS: *Infection in immunosuppressed patients, hospitalar infection, Gram negative infections.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Armstrong D.; Young L. S.; Meyer R. D.; Blevins A. H.: Infectious complications of neoplastic diseases. *Med. Clin. North. Am.*, 55: 729, 1971.
2. Bermudez L. E.; Velasco E.: Comparação da eficácia de seis regimes de antibióticos em pacientes granulocitopênicos com febre. Submetido à publicação, 1984.
3. Lau W. K.; Young L. S.; Black R. E.; Wiston, D. J.; et al.: Comparative efficacy and toxicity of amikacin/carbenicillin versus gentamicin/carbenicillin in leukopenic patients. *Am. J. Med.*, 62: 959, 1977.
4. Angus, B. L.; Caey, A. M.; Caron, D. A.; et al.: Outer membrane permeability in *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of a wild type with an antibiotic-susceptible mutant. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 21: 299, 1982.
5. Sanders, C. C.: Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: a concern. *J. Infect. Dis.*, 147: 585, 1983.
6. Sanders, C. C.; Sanders, W. E.: Emergence of resistance during therapy with the newer beta-lactam antibiotics. *Rev. Infect. Dis.*, 5: 639, 1983.
7. Bermudez, L. E.; Pereira Dias, L. M.; Braz Neto, E.; Vidal, E.: Evidência in vitro da produção de Beta-lactamase por bactérias isoladas em um Hospital de Câncer. Submetido à publicação, 1984.
8. Singer, C.; Kaplan, M. H.; Armstrong, D.: Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease. A study of 364 cases. *Am. J. Med.*, 62: 731, 1977.
9. Bermudez, L. E.: Infecções hospitalares em pacientes com câncer. In: *Infecções Hospitalares*, Uriel Zanon (ed); In press.
10. Roy, C.; Foz, A.; Segura, C.; et al.: Plasmid mediated beta-lactamases identified in a group of 204 ampicillin-resistant *Enterobacteriaceae*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 12: 507, 1983.
11. Seeberg, A. H.; Tolxdorff, R. M.; Wiedemann, B.: Chromosomal B-lactamases of *Enterobacter cloacae* are responsible by resistance to third generation cephalosporins. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 23: 918, 1983.
12. Pennington, J.; Ehrie, M.; Hickey, W.: Host defense mechanisms against pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Reviews Infect Dis.*, 653: 5657, 1984.
13. Sickers, E. A.; Young, V. M.; Greene, W. H.: Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med.*, 79: 528, 1973.
14. Zregler, E.; Mc Cutchan, A.; Fierer, J.; et al.: Treatment of gram-negative bacteria and shock with human antiserum to a mutant *E. coli*. *N Engl. J. Med.*, 307: 1225, 1982.

AValiação DO POTENCIAL CARDIOTÓXICO DO VP-16 ATRAVÉS DE UM MODELO EXPERIMENTAL UTILIZANDO RATAS ALBINAS:

Discussão de Achados Anátomo-Patológicos*

GILBERTO SCHWARTSMANN¹, CARMEM LÚCIA OLIVEIRA DA SILVA²,
LUCAS P. TEIXEIRA³, LUIZA RANGEL⁴, RICHARD R. GURSKI⁵,
FÁBIO SEGAL⁵, LÍGIA B. COUTINHO⁶, MARIA MARQUES⁷.

Instituto de Biociências – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS.

RESUMO

A existência de relatos ocasionais de cardiotoxicidade pelo VP-16 motivou os autores a realizarem este estudo. Para tal, um modelo experimental utilizando dois grupos de ratas Albinas (grupo A e grupo B) foi idealizado. Os animais do grupo A foram divididos em sub-grupos de 10 (G1, G2, G3, G4 e G5), sendo tratados com VP-16-213 5mg/kg de peso por via intrapetrorineal em ciclos semanais pelo prazo de oito ciclos. O grupo B recebeu solução de cloreto de sódio isotônico (0,9%) pelo mesmo espaço de tempo. Os animais do grupo A foram sacrificados a intervalos de 14 dias, segundo a ordem dos sub-grupos tratados. Os animais do grupo B foram sacrificados ao término do experimento. A avaliação anatomopatológica dos corações de animais do grupo A não diferiu significativamente entre os sub-grupos, a despeito das doses crescentes da droga. Quando estes achados foram confrontados com os do grupo B, não foram detectadas diferenças significativas entre as amostras (P menos de 0.05). Isto permite aos autores concluir pela ausência de cardiotoxicidade pela droga, o que sugere que as descrições prévias de literatura devam decorrer de fatores não-associados ao uso de droga.

UNITERMOS: VP-16, cardiotoxicidade.

INTRODUÇÃO

Dentre os diversos derivados das podofilotoxinas sintetizadas nos últimos anos, o VP-16 (4'-demetilepipodofilotoxina 9-4, 6-O-etilideno-beta-D-glicopiranosídeo), registrado como NCS-141540, é talvez o de maior índice terapêutico em tumores experimentais e humanos¹. Sua farmacocinética tem sido investigada através da técnica de cromatografia líquida de alta-pressão, principalmente em carcinoma de pulmão tipo Lewis².

Inicialmente tida como uma droga inibidora do fuso mitótico, este mecanismo parece ser de importância secundária dentro de doses farmacológicas. Sua ação mais provável parece derivar de indução de quebras em bandas de DNA³, além de bloqueios nas fases S, G2 e pré-mitótica⁴. A

atividade clínica de droga tem sido amplamente demonstrada em uma série de neoplasias, sobretudo tumores de linhagem linfoproliferativa⁵, carcinoma de pequenas células do pulmão⁶ e tumores embrionários⁷.

Ainda que a toxicidade do VP-16 se restrinja basicamente à medula óssea⁸ e ao trato gastrointestinal⁹, alopecia¹⁰, reações de hipersensibilidade¹⁰, hipotensão após infusão endovenosa rápida¹¹, e alterações no perfil hepático¹⁰ têm sido descritas.

Neste estudo, os autores atentam para um raro efeito colateral atribuído à droga, qual seja, o desenvolvimento de dano cardíaco¹². Ainda que existam algumas referências ocasionais de surgimento de cardiopatia na vigência do uso do VP-16^{13, 14}, isto é muito pouco consistente na literatura, além de não haver nenhum estudo me-

* Projeto mantido pelo CNPq-MEC (1984).

¹Médico do Setor de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Pesquisador pelo CNPq-MEC. Fellow em Oncologia pela Universidade de Londres. ²Bolsista do CNPq-MEC. ³Monitor do Departamento de Fisiologia da UFRGS. ⁴Acadêmica da Faculdade de Medicina da UFRGS. ⁵Acadêmico da Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre. ⁶Professor-Adjunto do Departamento de Patologia da UFRGS. ⁷Chefe do Departamento de Fisiologia do Instituto de Biociências da UFRGS. Pesquisador pelo CNPq-MEC. Endereço para correspondência: ¹, Rua dos Andradas, 1711/701 – Porto Alegre – R.S. – CEP 90.000.

todologicamente adequado endereçado a este problema. Tendo esta controvérsia como base, os autores idealizaram um modelo experimental no rato, através de um estudo-controlado, no qual os achados anatomopatológicos em miocárdio de animais tratados com VP-16 foram confrontados com os de controles tratados apenas com solução de cloreto de sódio isotônico (0,9%).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas ratas Albinas procedentes do Biotério do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Os grupos foram designados como A e B. No grupo A, foram incluídos 50 animais, os quais foram subdivididos em cinco sub-grupos de 10 animais cada um (sub-grupos 1, 2, 3, 4 e 5). No grupo B, foram incluídos 10 animais. O peso médio ao início do experimento foi de 185 gramas (160-196) e a idade média de 114 dias (108-126). Os animais foram mantidos em gaiolas polipropileno com 40 x 30 x 16 centímetros, contando cinco animais por gaiola. Os animais receberam ração-padrão e água "ad libitum". A totalidade dos animais foi mantida em uma sala do Biotério do Instituto de Biociências da UFRGS (sala 7), com ventilação constante, à temperatura ambiente e com entradas na sala apenas para alimentação, limpeza e realização do experimento (no máximo cinco pessoas por vez, ao máximo cinco vezes ao dia).

Os animais receberam tratamento segundo protocolo anexo (quadro 1). No grupo A, foram administradas injeções intraperitoneais de VP-16 (VEPESID 100 mg^R, Laboterápica Bristol — Química e Farmacêutica Ltda.) na dose de

5mg/kg de peso semanalmente por oito semanas. Os animais deste grupo foram sacrificados a intervalos de duas semanas, de acordo com a ordem dos sub-grupos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente.

Os animais do grupo B foram tratados com solução de cloreto de sódio isotônica (0,9%) semanal por via intraperitoneal durante oito semanas, sendo após sacrificados ao fim do experimento.

Uma vez sacrificados, os animais de cada grupo foram toracotomizados, tendo o coração sido retirado, no limite dos vasos da base, e encaminhado para estudo anatomopatológico, sob a responsabilidade de um de nós (L. B. C.) no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Inicialmente, após a retirada do órgão, um fragmento da ponta do ventrículo esquerdo foi removido com lâmina de bisturi convencional e encaminhado para estudos em microscopia eletrônica no Setor de Microscopia Eletrônica do Instituto de Biociências da UFRGS. Em seguida, os corações foram pesados em conjunto (n=10) e procedida a inspeção do órgão. Os corações foram seccionados transversalmente, na altura do terço superior dos ventrículos, incluindo as válvulas cardíacas (ver figura 1). Os cortes foram de 0,5 centímetros de espessura. As amostras colhidas foram processadas em Auto-technicon Ultra e incluídas em blocos de parafina, seccionados após em Micrótomo Spencer "8202" na espessura de 5 micra. Os cortes foram corados pela técnica de Hematoxilina-Eosina e examinados em microscópio Carlzeiss-Jena no Departamento de Patologia da UFRGS. Os achados anatomopatológicos foram descritos segundo a macroscopia (inspeção em cortes) e microscopia óptica (características das fibras

QUADRO 1 — Protocolo de Estudo

	1	8	15	22	29	DIAS 36	43	50	57	63
GRUPO A (n=50)										
VP-16 5mg/kg IP										
G1 (n=10)	*									
G2 (n=10)	X	X	*							
G3 (n=10)	X	X	X	X	*					
G4 (n=10)	X	X	X	X	X	X	*			
G5 (n=10)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	*
GRUPO B (n=10)										
Solução de Cloreto de Sódio 0,9%	X	X	X	X	X	X	X	X	X	*

X dias de administração da droga

* dias de sacrifício dos animais

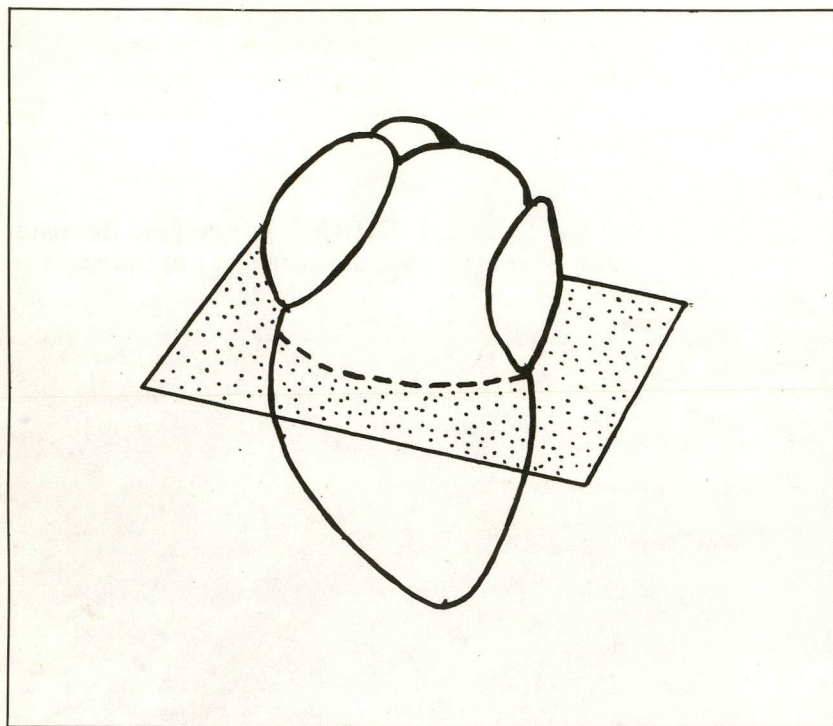


FIGURA 1 – Técnica de padronização dos cortes.

miocárdicas, busca de zonas de necrose, degeneração tecidual, manifestações de cardite, alterações na vasculatura coronária, circulação venosa, estroma conjuntivo, etc. . .).

Os resultados obtidos foram tratados estatisticamente através dos testes Exato de Fischer e U de Mann-Whitney, sob a orientação técnica do Departamento de Bioestatística da UFRGS.

RESULTADOS

A avaliação macroscópica do material de ambos os grupos, incluindo os vários sub-grupos 1, 2, 3, 4 e 5 do grupo A e os do grupo B não mostraram diferenças significativas ($P > 0,05$), sendo consideradas dentro da normalidade para a espécie. A forma, volume, peso médio (0,90 gramas) e características morfológicas foram semelhantes nos dois grupos. Ao corte, estes dados foram confirmados ($P > 0,05$).

Ao estudo microscópico, não houve diferenças significativas quanto às características das fibras estriadas, formação da sincícios, morfologia nuclear, distribuição da cromatina nuclear e morfologia do citoplasma entre animais de diferentes subgrupos do grupo A e grupo B ($P > 0,05$). O interstício apresentava escasso número de fibroblastos, leve congestão vascular, mas estrutura e espessura de paredes venosas e arteriais nor-

mais ($P > 0,05$). As válvulas cardíacas eram constituídas de tecido mesenquimal próprio, revestidas por endotélio normal, contendo coágulos sanguíneos habituais para este tipo de preparação ($P > 0,05$). Nas figuras 2 e 3, podem ser vistas as características descritas em material colhido de animais de ambos os grupos.

O material encaminhado para estudo em microscopia eletrônica se encontra em fase de processamento e será apresentado posteriormente.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento de cardiotoxicidade após o uso de drogas antineoplásicas tem sido objeto de grande interesse em literatura^{1 5}. As antraciclina são os derivados em que esta associação tem sido mais bem documentada^{1 6}. Clinicamente dois padrões de toxicidade são descritos. O primeiro é dose-independente, geralmente de instalação aguda, após horas ou dias da injeção da droga, caracterizando-se pelo surgimento de distúrbios de condução e arritmias, ou eventualmente insuficiência cardíaca aguda, com choque cardiogênico^{1 6}. O segundo padrão de toxicidade é cumulativo, dose-dependente e se manifesta por um quadro de insuficiência cardíaca congestiva, geralmente após uma dose total mínima que para a Doxorubicina se situa entre 450-550

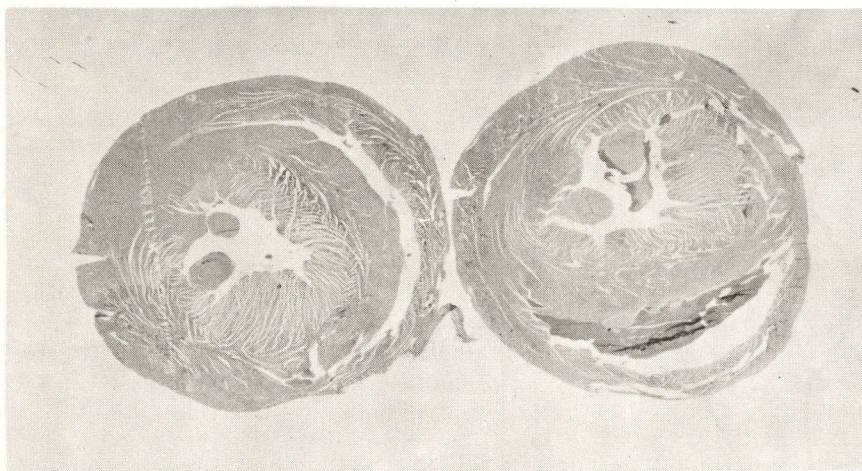


FIGURA 2 — Exemplo de material de coração pré-tratamento.

FIGURA 3 — Exemplo de material de coração pós-tratamento.



mg/m²¹⁶. O diagnóstico desta forma de miocardiopatia é confirmado por biópsia endocárdica, ainda que possa ser detectado através de monitorização de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, por método cintilográfico ou ecográfico¹⁶. O mecanismo do dano ao músculo cardíaco é ainda controverso, mas parece estar relacionado a uma excessiva peroxidação de ácidos graxos miocárdicos¹⁷. Neste sentido, estudos utilizando agentes anti-oxidantes, como o alfa-tocoferol, na vigência do uso de Doxorubicina têm sugerido a possibilidade de que estas alterações possam ser prevenidas.

Recentemente, novas antraciclinas têm sido desenvolvidas na tentativa de reduzir a chance de cardiotoxicidade, sem perda da atividade antitumoral.

Entretanto, o risco de dano miocárdico não parece ser uma característica apenas das drogas pertencentes a este grupo. A Mitomicina C pode também se associar ao surgimento de dano cardíaco, sobretudo quando utilizada em protocolos que incluam Doxorubicina²⁰. A Ciclofosfamida pode ocasionar necrose miocárdica aguda após o uso em altas doses (acima de 100mg/kg de peso), o que pode ser demonstrado em pacientes tratados em programas de transplante de medula óssea¹⁶. Além disto, uma síndrome caracterizada por dor torácica, elevação enzimática compatível com infarto do miocárdio tem sido descrita em pacientes tratados com 5-fluorouracil por infusão contínua¹⁶.

O VP-16 é uma droga cujos efeitos colaterais incidem basicamente sobre a medula óssea e o

trato digestivo^{8, 9}. Leucopenia é a principal limitação de seu uso, sendo de grau moderado, com uma queda máxima cerca de 10 dias após a administração endovenosa⁸. As plaquetas tendem a uma queda máxima alguns dias após a depressão dos leucócitos, com recuperação de ambos em cerca de sete dias⁸. Náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer em até cerca de 25% dos casos⁹. Dentre os efeitos colaterais mais raros da droga, cardiotoxicidade tem sido descrita^{1, 2}. Entretanto, isto se fundamenta em relatos de apenas três casos de infarto do miocárdio na vigência da droga e em pacientes com outros fatores de risco cardíaco^{1, 6}. Cardiopatia prévia havia sido descrita em dois destes pacientes e o terceiro havia recebido irradiação de mediatino^{1, 4}.

Tendo como base estas descrições esporádicas vinculando o uso de VP-16 ao surgimento de dado cardíaco, os autores idealizaram este estudo em ratas Albinas. Uma vez que é virtualmente impossível que se conclua quanto aos efeitos colaterais da droga a partir de casos isolados, não-controlados e na vigência de outras drogas ou fatores também passíveis de induzirem dano cardíaco, tornou-se imperativo que se criasse um grupo-controle e que os animais tratados com VP-16 recebessem apenas a droga. Nossos resultados falharam em evidenciar alterações cardíacas significativas pela droga, quer após as injeções iniciais ou oito ciclos semanais. Isto nos permite concluir pela ausência de cardiotoxicidade deste agente, ao menos dentro das condições deste estudo. Isto não exclui a remota possibilidade de que a droga possa induzir espasmo coronariano, não detectável do ponto de vista anatomopatológico. Para elucidar esta dúvida, estudos funcionais, com o uso de drogas vasodilatativas, poderiam ser de utilidade.

Em conclusão, os resultados do presente estudo não confirmam observações de literatura, que atribuem ao VP-16 potencial cardiotoxicidade. É provável que as alterações descritas a partir de casos isolados decorram de fatores independentes.

SUMMARY

Based on anecdotal reports from the literature suggesting cardiotoxicity due to VP-16, the authors studied the effects on an eight-weekly intraperitoneal (IP) injection of VP-16 in a group of fifty Albino rats, compared to controls receiving isotonic saline during the same period of time. Group A (VP-16) received 5mg/kg weight IP weekly for eight courses. Group B (isotonic saline) had

the same volume in isotonic saline IP. Animals from Group A were killed at two-weekly intervals, according to sub-groups G1, G2, G3, G4 and G5 (10 rats in each interval). Animals from Group B were sacrificed at the end of experiment. Anatomopathological studies of myocardium from Group A failed to show significant differences between subgroups, in spite of increasing total dosis. When both groups were compared, there were no statistical differences between the animals from Group A and B (P less 0.05). The authors conclude that there is no significant cardiac damage during the VP-16 therapy, at least in experimental conditions. The case reports found in the literature suggesting the possibility of cardiac damage due to VP-16 are probably secondary to unrelated factors.

UNITERMS: VP-16, cardiotoxicity.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Arnold, A. M. and Whitehouse, J. M. A.: Etoposide: a new anti-cancer agent. *Lancet*, 1981, 2, 912.
2. Cainer, D. A., Kingston, D. G. I. and Rao, M. M.: High Performance liquid chromatography of podophyllotoxins and related ligands. *J. natural Prod.* 1981, 44, 34.
3. Loike, J. D. and Horwitz, S. B.: Effect of VP-16-213 on the intracellular degradation of DNA in Hela cells. *Biochemistry*. 1976, 15, 5443.
4. Grieder, A., Maurer, R. and Stahelin, H.: Effect of an epipodophyllotoxin derivative (VP-16-213) on macromolecular synthesis and mitosis in mastocytoma cells in vitro. *Cancer Res.* 1974, 34, 1788.
5. Fischer, R. T., DeVita, V. T. Jr., Hubbard, S. M., Longo, D. L., Wesley, R., Chabner, B. A. and Young, R. C.: Diffuse Aggressive Lymphomas: Increased survival after sequences of ProMACE and MoPP chemotherapy. *Annals of Int. Medicine.* 1983, 98: 304-309.
6. Bunn, P. A. Jr., Ihde, D. C.: Small-cell bronchogenic carcinoma: A review of therapeutic results. In Livingston R. B. (ed): *Lung Cancer: Advances in Research and Treatment* vol. 1: 169-208. The Hague, Martinus Nijhoff. 1981.
7. Williams, S. D. and Einhort, L. H.: VP-16-213 salvage therapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer*. 1979, 44: 1514-1516.
8. Macbeth, F. R.: VM-26: Phase I and II studies. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*. 1982, 7, 87.
9. Brunner, K. W., Sontag, R. W., Ryssel, H. J. and Cavalli, F.: Comparison of the biologic activity of VP-16-213 given i.v. and orally in capsules or drink ampules. *Cancer Treatm. Rep.* 1976, 60, 1377.
10. Issel, B.: The podophyllotoxin derivatives VP-16 and VM-26. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1982, 7, 73.
11. Van Echo, D. A., Wiernick, P. H. and Aisnes, J.: High-dose VP-16-213 (NSC-141540) for the treatment of patients with previously treated acute leukemia. *Cancer Clin. Trials.* 1980, 3, 325.
12. D'Incalci, M. and Garattini, S.: Podophyllin derivatives VP-16 and VM-26: In the *Cancer Pharmacology Annual*, Chabner, B. A. and Pinedo, H. M. (ed.); Excerpta Medica, Amsterdam, 6: 91. 1983.
13. Aisner, J., Van Echo, D. A., Whitacre, M. and Wiernis, P. H.: A phase I trial of continuous infusion VP-16-213 (etoposide). *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 7, 157. 1982.
14. Schechter, J. P., Jones, S. E. and Jackson, R. A.: Myocardial infarction in a 27 year-old woman: possible complication of treatment with VP-16-213 (NSC-141540), mediastinal irradiation, or both. *Cancer Treatm. Rep.* 1975, 59, 887.
15. Bonnadona, G. and Monfardini, S.: Cardiotoxicity of Daunorubicin. *Lancet*. 1969. 1: 837.

16. Chabner, B. A. and Myers, C. E.: Clinical Pharmacology of Cancer Chemotherapy. In Cancer: Principles and Practice of Oncology, DeVita, V. T. Jr., Hellman, S. and Rosenberg, S. A. (Ed.), 9: 182. 1982.
17. Dantchev, D., Slioussantchouk, V., Paintrand, M. et al.: Eletron microscopy studies of the hearth and light microscopie studies of golden hamsters with Adriamycin, Daunomycin, AD 32 and aclaconomycin. Cancer Treatment Reports. 1979, 63:875-888.
18. Myers, C. E., Liss, R. H., Ifrim, I., Grotzinger, K. and Young, R. C.: Adriamycin: The role of lipid peroxidation in Cardiac toxicity and tumor response. Science. 1977. 197, 165.
19. Salmon, S. E., Liu, R. M. and Casazza, A. M.: Evaluation of new anthracycline analogs with the human stem cell assay. Cancer Chemotherapy Pharmacology. 1981, 6, 103.
20. Crooke, S. T., Bradner, W. T.: Mitomycin C: A review. Cancer Treatment Review. 1978, 3: 121-139.

ESTUDO SOBRE OS EFEITOS DE ANTIINFLAMATÓRIO NÃO ESTERÓIDE SOBRE A CARCINOGENESE QUÍMICA NA PELE DE CAMUNDONGOS BALB/C.

MARIA SUELY FERNANDES REYMÃO.

Hospital Antonio Pedro (UFF) – Niterói, RJ

RESUMO

O efeito da administração intraperitoneal da Fenilbutazona, após uma única aplicação de cancerígeno completo MCA, foi marcante no processo de quiescência da epiderme.

UNITERMOS: Carcinogênese química, antiinflamatório não esteróide

INTRODUÇÃO

Setala, Sharma, e Sperling, em seus trabalhos^{10, 11, 13, 14, 15, 17}, nos mostraram que os antiinflamatórios não esteróides apresentaram influências na síntese proteica e na hiperplasia causada por um promotor. Seções histológicas da epiderme após vários tratamentos revelaram 96h depois uma única camada de células semelhantes à epiderme controle tratada com acetona, enquanto houve crescimento para 3-4 camadas nas epidermes tratadas com TPA, acompanhado de uma hiperplasia dérmica e intensa queratinização.

A oxyphenybutazona reduziu a hiperplasia e a queratinização. Nenhum dos agentes antiinflamatórios teve efeito observável na influência do TPA após 48h do tratamento, quando

havia 3-4 camadas de células. Após 6 dias, todas as epidermes novamente pareciam normais.

Os papéis da inflamação e hiperplasia na promoção de tumores têm sido continuamente debatidos desde que Beremblum¹⁻⁴ desenvolveu o conceito de promoção. Embora Saffiotti e Shubik⁹ tenham concluído 11 anos atrás que "... a indução de uma hiperplasia duradoura da epiderme não é um requisito suficiente para a indução de uma ação promotora".

Neste estudo nos propomos comparar a ação de um antiinflamatório não esteróide FB. aplicado intra-peritonealmente na carcinogênese química com aplicação de uma única dose de um cancerígeno potente MCA. Nos trabalhos consultados a FB. foi aplicada topicamente.

MATERIAL E MÉTODOS

PRODUTOS QUÍMICOS: 20-Metilcolantreno; Solução empregada 130mg de MCA. por 100ml de acetona; Butazolidina 1-2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butilpirazolidina sódica 600mg, dietilamino-aceto-2,6-xilidina (xilocaína) 30mg, diluída até à concentração de 0,1ml de butazolidina em 1,9ml de solução salina. Creme depilador superfluo L'oreal. Éter Etílico.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

MCA. – Metilcolantreno; FB. – Fenilbutazona; M.O. – Microscópio Ótico; M.E. – Microscópio Eletrônico; Fig. – Figura; H.E. – Hematoxilina/Eosina; TPA. – Fator óleo de croton 12-O – tetradecanoiforbol – 13 acetado.

ANIMAIS: Fêmeas de camundongos BALB/C, 6 a 8 semanas de idade oriundas do Instituto "Evandro Chagas" (Belém do Pará) foram mantidas e criadas no Biotério do Hospital Universitário "Antônio Pedro", Departamento de Patologia Experimental. Ao tempo dos experimentos foram mantidos com ração prensada e H₂O. A área experimental da pele do dorso depilada semanalmente com creme Supérfluo L'oreal.

EXPERIMENTOS: Grupo I — 10 camundongos. Tratamento — a pele do dorso recebeu uma única dose de MCA. — 1,3mg. Grupo II — 10 camundongos. Tratamento — a pele do dorso recebeu uma única dose de MCA. 1,3mg seguida de um intervalo de dois dias pela administração de antiinflamatório — FB. Via intraperitoneal. Grupo III — 10 camundongos controle.

APLICAÇÃO DOS COMPOSTOS: O MCA. foi aplicado topicamente com o auxílio de uma seringa descartável. O agente antiinflamatório foi injetado intraperitonealmente com o auxílio de uma seringa descartável.

COLETA DO MATERIAL: Os animais foram sacrificados dois a dois na 2a., 3a., 6a. e 7a. semanas após o início do tratamento e a área do dorso onde foram aplicadas as substâncias retiradas (1,4 x 1,5cm), para o estudo seriado das alterações morfológicas da epiderme, no período em observação e que precederam ao aparecimento visível dos tumores. Fragmentos foram fixados em formol a 10% e as observações ao Microscópio Ótico foram feitas em cortes corados pela H.E. As observações ao microscópio eletrônico foram limitados à 6a. semana. O material foi fixado em glutaraldeído, pós-fixado em tetróxido de Ósmio, corado com ecetato de uranila e citrato de chumbo e examinado no microscópio ZEISS em 109.

DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS

GRUPO I — MCA. (1,3mg)

A observação macroscópica da pele do dorso revelou superfície externa aparentemente normal. Na quinta semana a pele se mostrava delgada, estado do camundongo caquético.

As observações ao M.O. na segunda semana de experimento revelaram um quadro característico, assim resumido:

- estrato córneo incompleto (paraceratose)
- hiperplasia irregular acentuada 3-4 camadas
- raras células inflamatórias na epiderme
- variação no tamanho e forma das células
- taxa núcleo/citoplasma aumentada

— derme espessada, infiltrado inflamatório moderado, edema.

Na terceira semana de experimento as alterações observadas são semelhantes às observadas na segunda semana, sendo porém menos acentuadas.

Na quinta semana o estrato córneo exibiu descamação, estrato basal pouco alterado, epitélio com hiperplasia leve 3 a 4 camadas sem edema, taxa núcleo/citoplasma pouco aumentada. Derme levemente alterada.

Na sexta semana de experimento as observações microscópicas revelaram epiderme indistinguível da normal. Derme sem alteração.

Ao Microscópio Eletrônico, a epiderme também praticamente idêntica à normal, duas células basais e uma célula suprabasal indistinguíveis das normais. Em poucas áreas, ainda se observaram um grupo de células com núcleos hipertróficos, citoplasma rarefeito evidenciando algumas mitocôndrias e tonofibrilas, com espaços intercelulares em dimensões normais, desmossomas visíveis em vários pontos na quarta semana de tratamento (fig. 1).

Na sétima semana de experimento ao M.O. revelou-se epiderme indistinguível da epiderme normal, e derme sem alteração.

GRUPO II — MCA. + FB.

A observação macroscópica da pele do dorso dos camundongos deste grupo mostraram de um modo geral superfície mais fina que o normal, sendo que na sétima semana era ela bastante delgada.

Na segunda semana de experimento ao M.O., mostrou-se estrato córneo incompleto (paraceratose), epiderme com hiperplasia irregular moderada de 3 a 4 camadas, com figuras de mitose e leve edema intra-celular, pequena variação na forma e tamanho das células, taxa núcleo/citoplasma aumentada. Derme pouco espessa, e discreto infiltrado inflamatório, glândulas sebáceas sem alterações (fig. 2).

Na terceira semana de experimento ao M.O., observou-se estrato córneo sem alteração; a epiderme mostrava alguns núcleos hipertróficos, o que retrata pele aparentemente normal sem alteração significativa. Na derme, ausência de infiltrado inflamatório (fig. 3).

Na quinta semana de experimento ao M.O., o epitélio revelou-se aparentemente normal, exceto pela descamação que estava mais acentuada no estrato córneo. Derme normal.

Na sexta semana de experimento ao M.O., mostrou-se epiderme sem alteração, com características semelhantes ao normal. Derme mos-

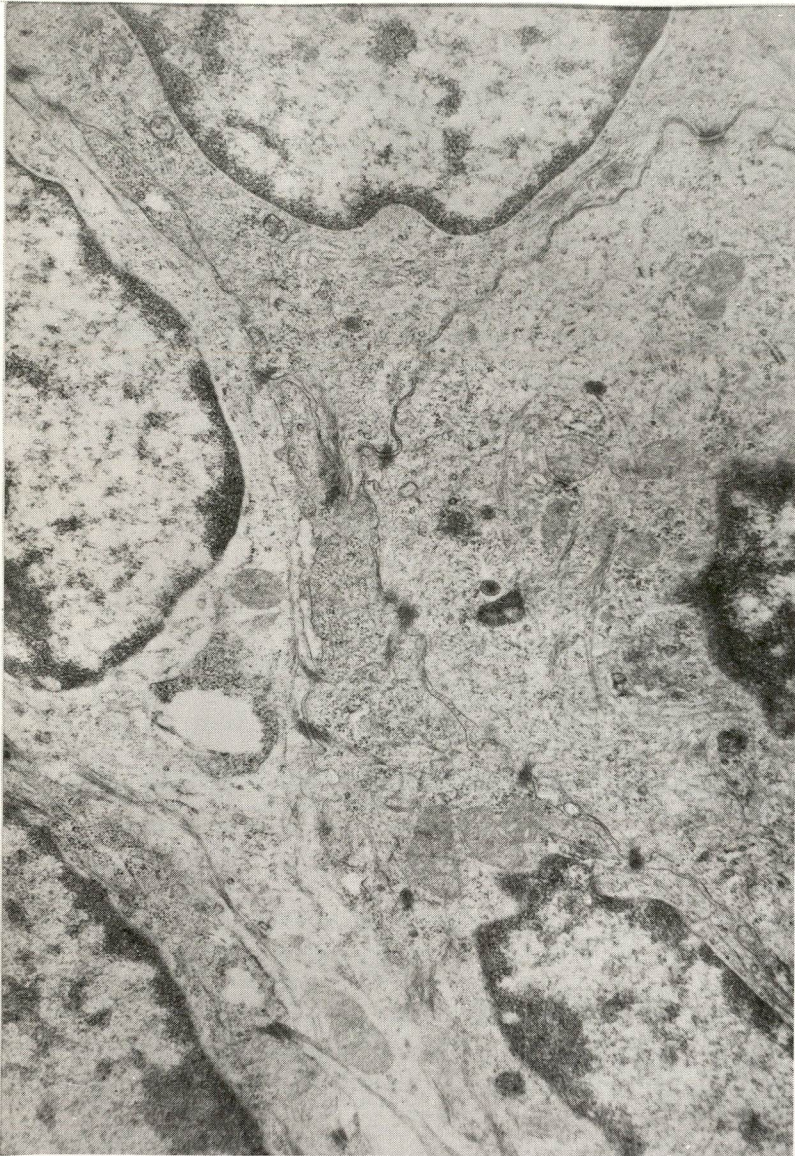


FIGURA 1 — Epiderme hiperplásica núcleos hipertróficos, citoplasma rarefeito, onde se notam mitocôndrias e tonofibrilas. Espaços intercelulares de dimensões normais. Desmosomas visíveis. O quadro é comum aos grupos I e II na 6^a semana de tratamento. (M.E. 7.000X)

FIGURA 2 — GRUPO II segunda semana — Epiderme hiperplásica; infiltrado inflamatório bem discreto. (HE. 400X)



trando-se um pouco mais espessada, com algumas células inflamatórias residuais e focais; glândulas sem alteração (fig. 4).

Ao M.E., as estruturas epidérmicas eram praticamente indistinguíveis do normal.

Na sétima semana de experimento ao M.O., revelou-se epiderme e derme sem alterações e indistinguíveis do normal.

GRUPO III – Controle.

DISCUSSÃO

Nossos dados mostraram que a aplicação semanal intra-peritoneal, da FB. após a aplicação

de uma única dose de um cancerígeno potente MCA., acelerou a fase de quiescência dos clones celulares que resistiram, ou seja, não foram eliminados pela vigilância imunológica do organismo; isto é, acelerou a redução da hiperplasia epidérmica e o processo inflamatório (figs. 1, 2, 3).

Scribner e Slaga¹⁰ foram os primeiros a testar a influência no sistema iniciação-promoção de agentes antiinflamatórios não esteróides que pudessem exibir alguns mas nem todos os efeitos da dexametasona. Seus estudos com TPA. mostraram que a oxyphenybutazona aplicada topicamente reduziu histologicamente a hiperplasia e a queratinização, sendo a inflamação um evento secundário que não influencia grandemente no número de células tumorais latentes.

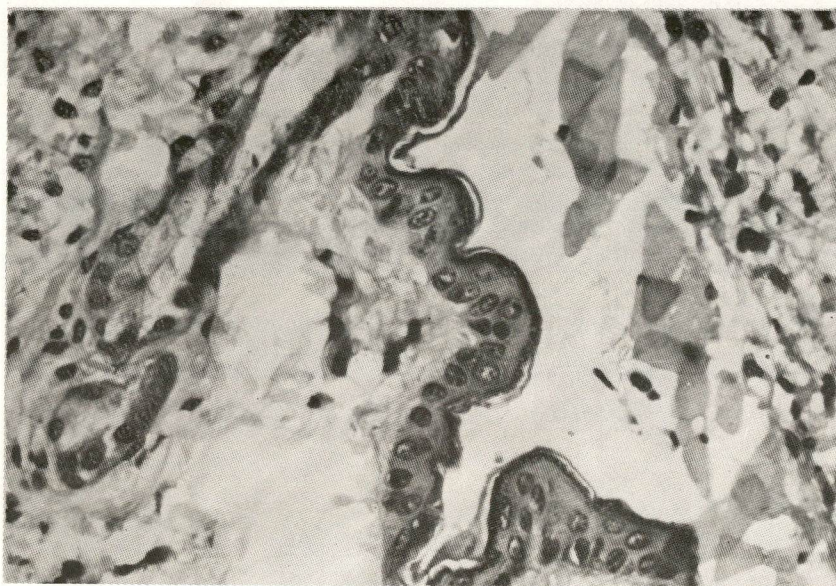
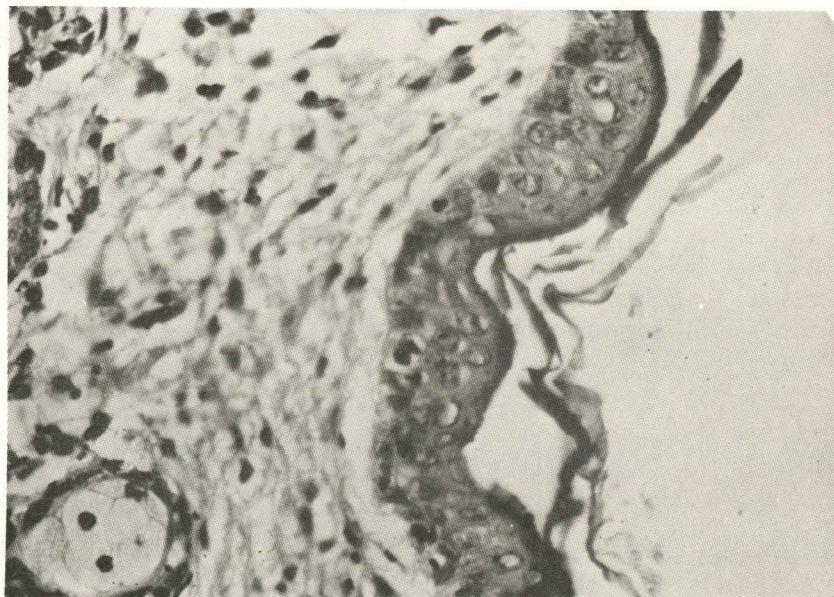


FIGURA 3 – GRUPO II terceira semana — Epiderme praticamente normal, a não ser pela presença de alguns núcleos hipertróficos. Ausência de infiltrado inflamatório (HE. 400X)

FIGURA 4 — GRUPO II Sexta semana — Semelhante a Fig. 3. Presença de infiltrado inflamatório residual e focal (HE. 400X)



Sabemos pela literatura^{5-8, 12, 16} que o uso de uma única dose de um cancerígeno potente como o MCA., tem ação relativamente pequena, causando uma hiperplasia de duração rápida e um retardo na velocidade do ciclo cariocinético e um aumento de figuras de mitose. Os clones celulares que resistirem, ou seja, que não forem eliminados pela vigilância imunológica do organismo, ficarão quiescentes (latentes) no sentido de que conservem a mesma cinética das células normais, ou com velocidade retardada.

Porém, se atuar novamente o cancerígeno ou mesmo outra substância não-oncogênica (agente promotor) inicia-se nova sucessão de fenômenos, que levam ao câncer.

A reação da epiderme e derme ao MCA., no Grupo I, foi bem característica do agente ini-

ciador (figs. 4, 5), porém no experimento II que recebeu paralelamente a única dose de MCA. 1mg de FB. semanalmente, o quadro histológico revelou redução considerável da reação inflamatória e um aceleração do processo de quiescência da epiderme (figs. 2, 3, 4), fatores estes importantes para a promoção tumoral.

CONCLUSÃO

Nossos resultados preliminares nos mostraram que quando a FB. é aplicada semanalmente intra-peritonealmente, após a ação de uma única dose do cancerígeno potente MCA., sua ação é bem marcante no aceleração da quiescência do tecido iniciado, dando um resultado bastante

FIGURA 5 — GRUPO I Segunda semana de experimento. Epiderme hiperplásica; infiltrado inflamatório moderado na derme (HE. 400X)

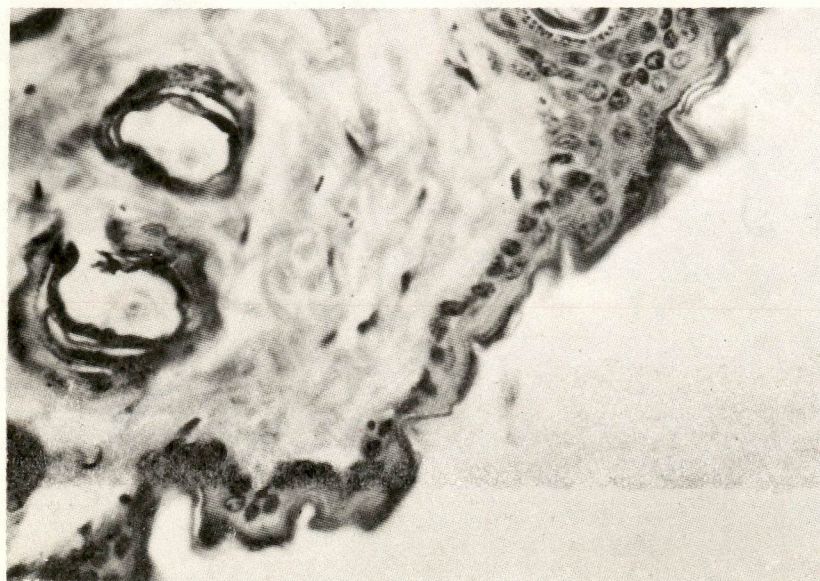
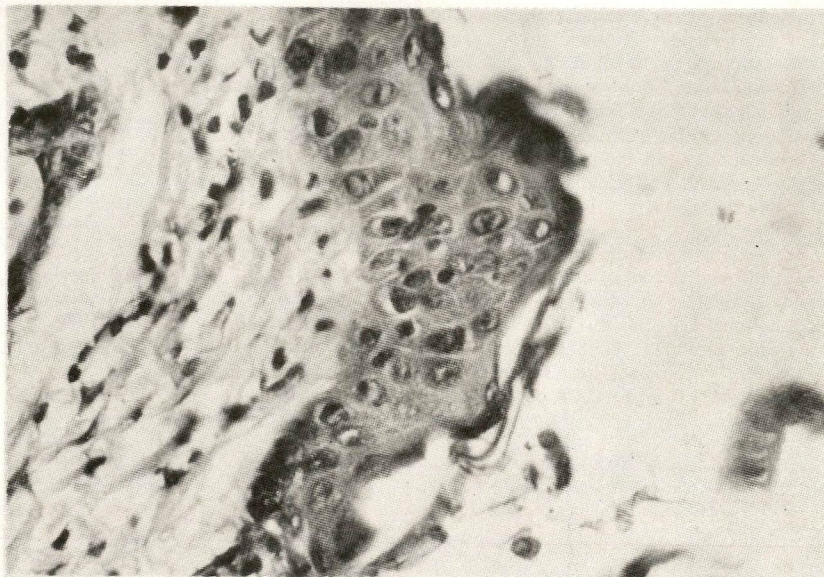


FIGURA 6 — GRUPO I Sétima semana. Epiderme hiperplásica; infiltrado inflamatório moderado na derme (HE. 400X)

animador, desde que nos interroguemos sobre se este fator teria influência:

- no tempo de aparição dos primeiros papilomas durante a tumorigênese iniciada pelo MCA, e
- no período de latência.

SUMMARY

The effect of intra-peritoneal phenylbutazone administration after a single application of the complete carcinogen MCA was very important in the epidermal quiescence process.

UNITERMS: *Chemical carcinogenesis, non steroidal antiinflammatory.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Berenblum, I.: The cocarcinogenic action of croton Cancer Res., 1 (6): 44-48, 1941.
2. Berenblum, I. & Shubik, P.: A new quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse skin. Br. J. Cancer, 3 (22): 383-391, 1947.
3. Berenblum, I. & Shubik, P.: The persistence of latent tumour cells induced in the mouse skin by single application of 9: 10 - dimethyl - 1: 12-benzanthracene. Br. J. Cancer, 3 (22): 384-386, 1949.
4. Berenblum, I.: A speculative review of the probable nature of promoting action and its significance in the understanding of the mechanism of carcinogenesis. Cancer Res., 7 (14): 471-477, 1954.
5. Bogliolo, L.: Transtornos locais do crescimento e da diferenciação celular. I. Noções gerais, classificação e nomenclatura. In: id., Patologia Geral Básica. 1a. ed., Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan 1978, cap. 46, p. 595-637.
6. Bogliolo, L.: Transtorno do crescimento e da diferenciação celular. I. Generalidades e Classificação. Hipotrofia, hipertrofia, hipoplasia, hiperplasia, metaplasia, lesões pré-cancerosas. In: id., Patologia Geral, 3a. ed., Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 1981, cap. 9, p. 169-191.
7. Bogliolo, L.: Transtorno do crescimento e da diferenciação celular. II. Tumores. In: id., Patologia Geral. 3a. ed., Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 1981, cap. 10, p. 192-241.
8. Flore, L.: Estudio de los tumores en los animales. In: Berenblum, I.: Patologia geral Espania, Ed. Salvat Editores S.A., 1972, cap. 24, p. 623-654.
9. Reymão, M. S.: Estudo sob os efeitos de Antiinflamatório não esteróide sobre a carcinogênese química na pele do camundongo BALB/C (Estudo estrutural e ultra-estrutural). Niterói, Universidade Fluminense, 1983 (Tese de Mestrado).
10. Saffiotti, U. & Shubik, P.: Studies on promoting action in skin carcinogenesis. Natl. Cancer Inst., Mongr. 10: 489-507, 1963.
11. Scribner, J. D. & Slaga, T. J.: Influence of nonsteroid anti-inflammatory agents on protein synthesis and hyperplasia caused by a tumor promoter. J. Nat. Cancer Inst., 6 (52): 1865-1867, 1974.
12. Setala, K. et alii.: Mechanism of experimental tumorigenesis I. Epidermal hyperplasia in mouse caused by locally applied tumor initiator and dipoletype tumor promoter. J. Nat. Cancer Inst., 5 (23): 925-951, 1959.
13. Setala, K. et alii.: Mechanism of experimental tumorigenesis, VIII. Ultrastructural alterations in mouse epidermis caused by carcinogen administered orally. J. Nat. Cancer Inst., 4 (26): 985-1008, 1961.
14. Slaga, P. J. & Scribner, J. D.: Breef communication: inhibition of initiation and promotion by anti-inflammatory agents. Nat. Cancer Inst., 5 (51): 1723-1725, 1973.
15. Sharma, J. N. et alii.: Some modern aspects of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Pharmatherapeutica, 6 (2): 387-396, 1980.
16. Sperling, I. L.: Adverse reactions with long term use of phenylbutazone and oxyphenylbutazone. Lancet, (6): 535-537, 1969.
17. Weinstein, I. B. & Troll, W.: National cancer institute workshop on tumour promotion and cofactors in carcinogenesis. Cancer Res., 37, 3461-3463, 1977.

COMPONENTE PSÍQUICA DA SÍNDROME DA TOXICIDADE PRECOCE INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA.

GILSON L. DELGADO

Centro de Ciências Médicas e Biológicas — Sorocaba, S.P.

RESUMO

Conceitua-se a síndrome da toxicidade precoce (STP) induzida pela quimioterapia anti-neoplásica (QT) como o conjunto de manifestações que se inicia até 24 horas após a aplicação parenteral de QT, com duração variável de poucas horas até cerca de 3 dias, cada sintoma variando no tempo e na intensidade dependente de cada droga e do indivíduo que a recebe. Duas são as componentes desta STP: uma tóxica (com patogenia teórica de envolvimento de prostaglandinas e leucotrienos) e uma psico-social, com patogenia diversa, independente, no tempo, da componente tóxica, mas, interrelacionadas.

A seguir, desenvolvem-se os aspectos da componente psíquica: náuseas e/ou vômitos antecipatórios, estados reacionais psíquicos (ERP) e aspectos psicológicos da anorexia da STP. Demonstra-se que há uma correlação positiva entre a ansiedade ou depressão e a intensidade da STP, e que o conhecimento do diagnóstico, o conteúdo de medos do paciente e a cooperação do doente para com a QT, não interferem nem com a intensidade da STP, nem com a gravidade da ansiedade.

UNITERMOS: *Quimioterapia antineoplásica, aspectos psíquicos, síndrome da toxicidade precoce, náuseas e vômitos antecipatórios, ansiedade*

A toxicidade precoce da quimioterapia anti-neoplásica (QT), principalmente no que diz respeito aos vômitos, é hoje o principal motivo de abandono da terapêutica citostática pelo paciente^{1, 2, 5, 26}.

Em 1983 conceituamos uma SÍNDROME DA TOXICIDADE PRECOCE (STP) induzida pela quimioterapia antineoplásica⁷, que seria o conjunto de manifestações que se iniciam até 24 horas após a aplicação parenteral da QT, com duração variável de poucas horas até cerca de 3 dias, e constituída por: mal-estar geral, náuseas, vômitos, anorexia, mialgias e/ou artralguas, sonolência, e, mais raramente, insônia, fogachos, parestesias das extremidades, febre e/ou calafrios, exantema cutâneo, cefaléia vascular e/ou fibromiálgica, exacerbação da dor tumoral, dor no trajeto da veia injetada, e outros. Cada elemento

tem uma variabilidade no tempo e na intensidade, dependente de cada droga e de cada indivíduo que a recebe.

Duas são as componentes da síndrome: uma tóxica, química, somática, com mecanismo patogênico específico (envolvendo a mediação de prostaglandinas e leucotrienos⁷⁻⁹), e outra, psico-social, também presente, mas, de aspectos patogênicos diversos e independentes, no tempo, da componente tóxica, embora relacionadas entre si. Nem sempre há um perfeito equilíbrio na participação das duas e ocasiões há em que uma delas predomina nitidamente sobre a outra.

É indiscutível a importância de mecanismos psicológicos na gênese e manutenção da STP^{4, 23}. Os mecanismos pelos quais acontecem estas reações psicológicas só estão sendo melhor compreendidos mais recentemente¹⁹, e, na verdade, não

se consegue, ainda, manipulá-los mais adequadamente devido à ignorância da intimidade dos processos destas reações.

Há três classes de fenômenos psicológicos, com gênese distintas, nestas manifestações da STP: as náuseas e/ou vômitos antecipatórios (N/VA), as reações psíquicas (estados reacionais psíquicos-ERP), e os aspectos psíquicos relacionados à anorexia da STP.

NÁUSEAS E/OU VÔMITOS ANTECIPATÓRIOS

As N/VA são fenômenos importantes: 10% a 40%^{1, 17, 20} dos pacientes em QT demonstram náuseas e/ou vômitos antes de receberem os citostáticos. Todos estes pacientes já receberam QT antes e já experimentaram náuseas e vômitos como sintomas da STP. De 52 pacientes com carcinoma de mama e que receberam "CMF" adjuvante*, 17 (=37%) experimentaram N/VA, e todas elas tiveram náuseas e/ou vômitos severos após a QT antes de se iniciarem as N/VA. Nesta observação de Wilcox e cols. (1982)²⁹ também foi notado que aquelas pacientes que demonstraram náuseas e vômitos severos em torno do terceiro ciclo de tratamento, apresentaram também maior frequência de N/VA; o nono ciclo de "CMF" foi o ciclo médio para que as pacientes sem N/VA desenvolvessem náuseas e vômitos severos após a QT.

Este fenômeno tem fundamentação fisiopatológica adequada: corresponde à estimulação cortical e do sistema talâmico ao centro emetizante.

Há clara e definida descrição dos fenômenos observados: certos pacientes, a partir de alguns ciclos quimioterápicos em que experimentaram náusea e/ou vômitos severos, passam a sentir náuseas ou até mesmo vomitam, às vezes até 24 horas antes, até durante a administração dos citostáticos. A simples lembrança de certos odores do hospital ou da clínica ambulatorial pode evocar náuseas e/ou vômitos. Tive a oportunidade de observar certa paciente que, ao ver-me, na rua que fosse, apresentava náuseas. Outros pacientes relataram coisas semelhantes ao observarem o ônibus que os levaria ao ambulatório!

A simples visão de agulhas, cheiro de álcool, ou, ainda, a infusão intravenosa simplesmente de soro fisiológico ou glicosado a 5% também desencadeiam náuseas e/ou vômitos. Foram descritos dois pacientes que foram condicionados

pela terapêutica anti-emética em si, que era administrada antes da infusão dos quimioterápicos¹²! A maioria destas pessoas, cerca de 24 horas antes, torna-se ansiosa, inquieta, temerosa da situação do tratamento citostático do dia seguinte, com mal-estar, anorexia e, às vezes, náuseas e vômitos. É uma verdadeira "síndrome das náuseas e/ou vômitos antecipatórios".

Seria interessante tentar correlacionar esta síndrome com a presença de um ERP prévio; o fato é que, embora a maioria destes pacientes com N/VA sejam ansiosos ou depressivos¹, não são todos os ansiosos que apresentam estas manifestações. Além disso, um certo grau de ansiedade relativa é comum em grande número de pacientes em tratamento oncológico, incluindo a QT.

A possibilidade desta síndrome ser somatização, ou seja, neurose de conversão, é muito pouco provável, principalmente porque não há, à análise destes pacientes, motivo para o chamado consciente ou inconsciente da atenção dos que os cercam; enfim, não há evidência para a expressão simbólica de um conflito²⁰.

A maioria dos AA. estudiosos deste problema^{20, 27} demonstram que o processo é um reflexo condicionado induzido pelos vômitos medicamentosos. Há um padrão regular nas observações e que apóiam este conceito²⁰: o início dos fenômenos é lento, a náusea é desencadeada por estímulos relacionados à administração das drogas (cheiros, ambientes, instrumentos de injeções, etc.) e, quando os pacientes retornam à clínica, mas, sem o uso da QT, eles experimentam náuseas nas primeiras visitas; com as repetidas exposições aos estímulos anteriores, mas, sem o estímulo condicionador (a QT), a resposta condicionada é gradualmente extinta.

Este fenômeno é de importância fundamental no exercício da Oncologia Clínica. Por isso, diversas facetas do problema ainda necessitam de resposta, ou aprimoramento das abordagens: como se pode controlar o processo de condicionamento? O tratamento dos ERP subjacentes melhorariam ou seriam profiláticos para a instalação da N/VA? Após o controle do reflexo condicionado, a reexposição aos mesmos estímulos seria agente "desencadeante" dos mesmos reflexos condicionados? qual(is) o(s) estímulo(s) mais importante(s) para o condicionamento reflexo? o que se conhece acerca dos métodos de controle do fenômeno hoje?

Não foram obtidas diferenças entre os resultados conseguidos com os pacientes com N/VA tratados e não tratados com psicoterapia de apoio¹⁸.

* "CMF" = associação de ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil, conforme proposta por Bonnadona e cols.⁵

Propõem-se, ainda, alguns métodos de "contra-condicionamento", como o relaxamento e a hipnose¹, ou os tratamentos comportamentais^{13, 18}.

Estes últimos parecem mais bem fundamentados, mais simples, menos custosos, com bons resultados, embora de aplicação prolongada. Corresponde, a terapêutica comportamental proposta, à "dessensibilização" sistemática do reflexo condicionado estabelecido para a indução das náuseas e/ou vômitos. O paciente vem para a clínica em que estava sendo submetido à QT e recebe os mesmos estímulos condicionantes só que, agora, sem o ato da QT; ao invés disso, recebe instruções de relaxamento muscular e repouso, e, simultaneamente, imaginação das cenas que comumente desencadeavam as náuseas e/ou vômitos, consideradas desde o dia anterior ao da sessão de QT. Estas cenas são apresentadas de uma forma sistemática, conforme uma hierarquia comportamental anteriormente estabelecida: diversas são as sessões de "dessensibilização", em diferentes dias. A associação dos estímulos anteriores, comuns, do dia-a-dia, mas, agora, não relacionados aos vômitos induzidos pela QT, leva ao desaparecimento progressivo do condicionamento reflexo prévio¹⁸.

Nossa observação destes pacientes revelou que, aparentemente, o ambiente todo é um estímulo importante para o condicionamento e o desencadeamento das N/VA. Tentando simplificar a resolução do problema, e contando com 3 serviços distintos de administração ambulatorial de QT (em diversos hospitais), fizemos uma observação "piloto" com 5 pacientes portadores de N/VA, simplesmente mudando-os do ambulatório no qual recebiam a QT. O resultado imediato foi surpreendente: todos os pacientes deixaram de apresentar o fenômeno, embora continuassem recebendo os mesmos agentes quimioterápicos. E não desenvolveram novos estímulos condicionantes nestes "segundos ambientes". É observação inicial apenas, mas, que parece digna de se refletir por se revestir de simplicidade e, provavelmente, real eficácia.

REAÇÕES PSÍQUICAS

Propõe-se iniciar esta dissertação com os conceitos que aqui se fundamentam sobre as reações ansiosa, de angústia e depressiva. Brophy⁶ classifica estas reações dentro dos distúrbios do ajustamento. Seriam elas mais relacionadas com a capacidade de ajustamento do indivíduo que com a intensidade da pressão ambiental. O diagnóstico destas situações é realizado, então, quan-

do os sintomas psicológicos ocorrem em indivíduos previamente estáveis que se confrontam com eventos estressantes e não conseguem ajustar-se em tempo hábil. Os autores europeus não diferenciam ansiedade de angústia, ambas com uma característica comum: o constante temor do perigo iminente, o desespero, a visão pejorativa do futuro²¹.

Não é escopo deste trabalho ficar conceituando ou refletindo sobre ansiedade e seus conceitos; o leitor interessado pode ser remetido para o livro de May¹⁵.

Nossa posição, do ponto de vista clínico, psicológico, psiquiátrico e filosófico, é a de que estas reações sejam distúrbios de ajustamento^{6, 15, 24}. Como qualificação sindrômica da ansiedade podem-se estabelecer sinais psíquicos (inquietação, "medo difuso"), sinais psico-motores (agitação, tremores e calafrios) e sinais neuro-vegetativos (taquicardia, palidez, sudorese, xerostomia, diarréia, náuseas, etc.)²¹. Como critério prático, é interessante separar ansiedade de angústia: o estado ansioso ao qual se agregam os fenômenos neuro-vegetativos. Portanto, à ansiedade crônica, agudamente se estabelece a angústia quando se associam os fenômenos neuro-vegetativos.

Em relação à conceituação da depressão o processo também seria reativo a situações externas, e sempre mais grave; seria conseqüência de uma disfunção do tônus e da "energia" psico-emocional do indivíduo²⁴: "uma impotência que faz sofrer", claramente consciente e frequentemente acompanhada de culpa²⁴. Há uma "vida cinzenta", cheia de culpas e sem objetivos.

Todos estes estados podem ser agrupados como "estados reacionais psíquicos" — ERP — fundamentando-se no conceito de que estas são situações de distúrbios do ajustamento do paciente frente a situações estressantes não resolvidas.

A visão holística do homem exige interpretação múltipla: o papel psico-social do paciente interfere, indiscutivelmente, em graus variáveis, nas diversas reações ao mesmo estímulo "quimiotóxico" desagradável. Daí a necessidade e o cuidado em se observar com maior profundidade as reações e os mecanismos de adaptação da pessoa à doença e ao tratamento crônico. A visão de que há mecanismos psicogênicos a influir é por demais vaga, imprecisa e omissa, logo, ultrapassada. É necessário desenvolver-se uma outra visão, mais profunda e integrativa, para definir e tentar obter métodos de controle destes complexos processos psico-dinâmicos.

A capacidade do Ego em compreender e enfrentar as modificações do ambiente, reais ou imaginárias, como agressões a si próprio (estresse) é conceituada como um "mecanismo de comportamento adaptativo" ou, de "ajustamento". O mecanismo psico-dinâmico, na verdade, não é apenas de ajustamento, mas, antes, de reconhecimento, e, depois, da expressão final dessa adaptação do Ego ao meio ambiente.

A resolução do estresse requer uma atividade mental para o indivíduo se ajustar às novas solicitações. As reações do Ego exteriorizam-se conforme "permitem" (ou caracterizam?) a sua personalidade e temperamento. Se não há mecanismos adequados de adaptação e resolução frente às situações estressantes que se impõem, os indivíduos sofrem com as reações ansiosas, de angústia ou depressivas (conforme qualidades psico-funcionais obscuras). Experiências com ratos submetidos a estresse físico prolongado demonstraram que os animais aptos a desenvolverem respostas efetivas de adaptação (não condicionados) desenvolveram menos úlceras gástricas que os inaptos (condicionados, na experiência considerada)^{2 8}.

Embora não estejam esclarecidos todos os mecanismos de ajustamento às experiências de terapêuticas especiais, a QT fornece características peculiares: é tratamento que induz a uma STP desconfortável em grande frequência, é prolongada, continuada, interferindo, portanto, na vida diária da pessoa.

O ERP mais comum do paciente que está sendo submetido à QT é a ansiedade. Excluindo-se a multifatorialidade das causas de ERP nos pacientes com QT (v.g.: a dor, a subnutrição e a anorexia produzidas pelo tumor avançado⁴, a observação do seu estado geral depreciado^{1 0}, a ausência da parte corporal amputada^{1 4}, a simultaneidade da radioterapia^{2 2}, etc.), o problema maior, primordial, está no como o paciente reage à agressão crônica por um tratamento desagradável.

Há 4 tipos fundamentais de comportamentos dos pacientes frente à QT: há pacientes que adquirem grande confiança na QT, que os tornará curados ou controlados em sua doença neoplásica maligna; há aqueles que, embora reclamem pouco ou quase nada do tratamento, aguardam ansiosos a autorização médica para a suspensão do tratamento; outros há que se opõem duramente pela intensidade da STP experimentada, mas não abandonam a terapêutica porque conseguem compreender a necessidade do tratamento; finalmente, há um grupo, numeroso, daqueles que até abandonam a QT, afirmando não

suportarem a STP, e que "o sacrifício não compensa".

Dois fatores prejudicam a análise mais detalhada dos mecanismos de ajustamento frente à QT: um primeiro, muito importante, que é o pequeno conhecimento dos parâmetros a serem analisados; o segundo, de difícil correção a curto prazo, é o de que poucos médicos estão preparados para discutir aspectos psico-sócio-emocionais com seus pacientes crônicos; não são conhecidos a contento dados referentes a quais e quando esperar reações destes doentes^{1 6}. Na maioria das vezes, os médicos não se guiam por normas técnicas, mas, antes, por intuição pessoal. Ora, o estudo da relação médico-paciente já é científico, e, por isso, não deve ser relegado a um segundo plano de importância.

Fundamentados na teoria das emoções, Nerenz e cols. (1982)^{1 9} desenvolveram um modelo teórico para estudar e compreender melhor as reações dos doentes submetidos à QT. Distinguindo adequadamente entre os aspectos objetivos do ambiente (localização, forma, temporalidade, etc. dos objetos em estudo) e as reações emocionais aos objetos (como o medo e a ansiedade), os AA. estabelecem dois sistemas, interativos, criando, como produto final, a experiência consciente da doença, objeto ou pessoa. Os AA. são amplamente respaldados em diversos estudos e teoria, situacionais, citados e compilados no trabalho original. Entretanto, não é nosso conceito o de que a ansiedade seja uma emoção (conforme nossos enfoques conceituais anteriores); por isso, este modelo de Nerenz, embora muito interessante, não pode ser translocado especificamente e em sua íntegra para os nossos raciocínios. Mas, há pontos interessantes neste modelo: após os estágios pré-atentivos (percepção e integração desta percepção com a memória), iniciam-se os estágios de adaptação. Primeiramente estabelece-se a percepção na consciência, para, depois, se estabelecer o planejamento e a execução das reações de adaptação à doença ou outro estresse qualquer; finalmente, a colocação de um estágio de avaliação desta adaptação, realizada pelo próprio sistema psicodinâmico, tanto do ponto de vista das emoções (a avaliação da modificação da agressão, e que se confunde com nosso conceito de ansiedade ou reação psíquica), quanto do ponto de vista objetivo (avaliação do impacto objetivo). Portanto, o sistema de Nerenz e cols. (1982)^{1 9} é um sistema de auto-regulação de estímulos para uma posterior experiência consciente.

Seja qual for a crítica que se faça a este sistema, é o único modelo para o estudo dos mecanismos de adaptação dos pacientes frente à QT,

pelo menos do nosso conhecimento. De qualquer forma, seja qual for o sistema, ou o real mecanismo psico-dinâmico envolvido nos processos de adaptação, alguns pontos são indiscutíveis. Se há um perfeito equilíbrio do sistema, as metas de compreensão e adaptação serão eficazmente atingidas; os mecanismos serão suficientes para discriminar adequadamente suas metas. Se a pessoa não consegue atingir a compreensão de sua meta (por exemplo, manter seu pensamento em uma cura impossível), o sistema torna-se errático, reagindo o paciente de forma imprevisível; o paciente não conseguirá compreender seu ideal inicial, e não sendo capaz de enfrentá-lo, pode chegar até a um estado de exaustão psíquica. Outro fato bem conhecido é a necessidade de estabelecer metas concretas; não é razoável alimentar falsas esperanças, pois metas utópicas também levarão à perda do controle dos mecanismos de adaptação, já que nunca serão atingidas.

Ora, a importância destes conhecimentos para a compreensão da STP é muito nítida: a QT, como já foi por diversas vezes repetido, é um estado de desconforto crônico, que incide sobre uma doença crônica que, inclusive, tem um eventual curso de pioras imprevisíveis, com múltiplos exames subsidiários de avaliação, etc.⁴. Determinar metas objetivas no início da abordagem é fundamental. Pequenas modificações na evolução regular da doença, como, por exemplo, uma STP mais intensa, podem modificar a meta de um paciente psico-emocionalmente mais instável. Estas modificações podem ser tão pequenas como a descoberta de uma mentira do médico ou a má compreensão de certas palavras ou atitudes do médico pelo paciente ou pela família.

E é exatamente neste ponto crítico da relação médico-paciente que surgem querelas entre os médicos: contar ou não o diagnóstico ao seu paciente portador de câncer, seja qual for o seu prognóstico (que, aliás, também pode ser discutido). Não se discutirá toda esta rica problemática da deontologia médica, mas tentar-se-á estabelecer se estas atitudes interferem na STP, e, talvez, na cooperação do paciente para submeter-se à QT.

Fizemos duas observações mais importantes neste campo*. A primeira, com 80 pacientes, demonstrou que o conhecimento do diagnóstico por parte do paciente não altera a intensidade da STP apresentada pelo paciente, não aumenta a frequência de ERP mais grave, e nem altera a capacidade de cooperação do paciente com o tratamento⁷ (Tabela 1).

* Ver apêndice, no final, para conhecimento do sistema de graduação utilizado.

TABELA 1 — Relação entre ERP, conhecimento do diagnóstico e cooperação com a QT, em 80 pacientes⁷.

RELAÇÃO DO ERP x CONHECIMENTO DO DIAGNÓSTICO.		
	SEM* COM	% PACIENTES COM
SIM**	9 11	55
NÃO	32 28	46

$$\chi^2 = 0,4169 \text{ (N.S.)}$$

RELAÇÃO ENTRE ERP x COOPERAÇÃO DO PACIENTE.		
	SEM* COM	% PACIENTES COM
COOP***	33 26	44
NÃO	8 13	61

$$\chi^2 = 1,9700 \text{ (N.S.)}$$

RELAÇÃO ENTRE CONHECIMENTO DIAGNÓSTICO x COOPERAÇÃO DO PACIENTE		
	SIM* NÃO	% PACIENTES QUE SABEM
COOP***	16 43	27
NÃO	4 17	19

$$\chi^2 = 0,5381 \text{ (N.S.)}$$

* — SEM e COM significam, respectivamente, "sem" e "com" manifestações psico-reativas graves.

** — SIM e NÃO significam que o paciente conhece e não conhece o seu diagnóstico.

*** — COOP e NÃO significam, respectivamente, que os pacientes cooperam e não cooperam com o tratamento.

Para todos — Qui-quadrado crítico = χ^2 (1gl; 0,05) = 3,841

Esta análise foi quase um estudo-piloto, e utilizou pacientes de 4 grupos de tratamentos profiláticos da STP. Uma segunda observação, utilizando o mesmo tratamento profilático para a STP, para todos os pacientes, em sua porção tóxica, envolveu o estudo de 30 pacientes, com grupo controle normal, e observando sistematicamente: ERP, conhecimento do diagnóstico, medos e intensidade da STP*. Pode-se constatar

* DELGADO, G. L.; STEFANUTO, W.; RETONDO, F. & NOVO, N. F.: Componente psíquica da síndrome da toxicidade precoce induzida por quimioterapia; influência das reações e medos. Rev. Ass. méd. bras. — Submetendo à apreciação.

nitidamente que as emoções (medos) não são influenciadas pelo conhecimento do diagnóstico pelo paciente, nem pelo ERP, e nem influem na intensidade da STP. Pode-se correlacionar adequadamente que quanto maior o ERP, maior a intensidade da STP, e que o ERP não é influenciado pelo conhecimento do diagnóstico pelo paciente. Ainda, de modo inverso, o conhecer o diagnóstico não determina o surgimento de medos, nem aqueles relacionados às áreas nosológica ou tanatológica.

Pode-se concluir este pequeno capítulo, afirmando que a intensidade da STP pode ser (e o é na maior parte das vezes) influenciada pela intensidade do estado reacional-psíquico do paciente. Isto justifica plenamente a conceituação de uma componente psicológica na STP.

O abandono da terapêutica quimioterápica pelos pacientes com STP mais intensas pode ser, na verdade, manifestação objetiva do ERP mais acentuado apresentado por estes doentes. Então, algumas pessoas com personalidades menos maduras, desistem mais facilmente de sua meta inicial (instabilidade do sistema de ajustamento) frente à toxicidade demonstrada.

FATORES PSICOLÓGICOS NA ANOREXIA DA STP

O estado depressivo condiciona, amiúde, um estado de anorexia, e, se se considerar a frequência de depressão nos pacientes submetidos à QT, pode-se concluir que a anorexia pode ser um estado crônico nestas situações. Entretanto, esta circunstância não é fator interveniente importante na anorexia da STP. Outro fator psicológico o é; corresponde aos achados de Bernstein²: haveria uma aversão alimentar desenvolvida com a QT, e esta seria uma importante responsável pela piora da anorexia nestes pacientes.

A autora testou dois grupos de crianças: ou com um sorvete de gosto peculiar, ou com atividades recreacionais, antes da sessão de QT. Notou, de forma objetiva, que a preferência pelo sorvete diminuiu nas sessões seguintes de QT, e mais rápida e intensamente quando a criança apresentava maior toxicidade gastrointestinal após a QT.

Demonstra depois, em outro trabalho³, que a aprendizagem (que induz à perda do interesse por determinados alimentos) seria conseqüente ao relacionamento de um estímulo condicionado (a gustação) com um estímulo não condicionado (o desconforto ocasionado pela QT), resultando em rejeição conseqüente dos alimentos preferidos e aceitos anteriormente.

Estes achados explicam, de forma muito satisfatória, o número apreciável de pacientes sem náuseas e sem vômitos, e absolutamente anoréxicos após a QT, e piorando este sintoma com a seqüência do tratamento citostático.

APÊNDICE

(A FUNDAMENTAÇÃO DESTAS GRADUAÇÕES PODE SER ENCONTRADA NAS REFERÊNCIAS 7 E 8.)

GRADUAÇÃO DA INTENSIDADE DA STP:

Zero — nenhum sintoma é apresentado pelo paciente.

- 1 — quando a STP apresenta apenas um sintoma; náuseas e vômitos são considerados apenas um sintoma.
- 2 — quando a STP apresenta 2 sintomas.
- 3 — quando a STP apresenta 3 ou mais sintomas.

GRADUAÇÃO DA COMPONENTE PSÍQUICA:

Zero — com comportamento psicológico considerado normal (normal é o mais freqüente).

- 1 — o paciente apresenta características de reação ansiosa ou de angústia, mas que não interfere com suas atividades regulares.
- 2 — a ansiedade é grande, freqüentemente manifestada como angústia, interferindo parcialmente com as atividades regulares, mas o paciente não necessita de psicotrópicos para a "normalização" de sua vida habitual. Os estados depressivos que não necessitam de psicotrópicos estão neste grupo.
- 3 — o paciente é nitidamente neurótico, ou suas reações, ansiosa ou depressiva, são tais que necessitam de medicação psicotrópica para o adequado equilíbrio psico-social.

Considera-se que reações psico-reativas não graves incluem índices 0 ou 1, e, graves, 2 ou 3.

SUMMARY

Precocious toxicity syndrome (PTS) due to cancer chemotherapy (CT) is defined as the symptoms that started until 24 hours after parenteral CT, with a variable duration of few hours up to 3 or more days; each symptom varies with time and intensity according to each drug and each patient. There are 2 components of this PTS: the first is a toxic component (with a theoretic

tical pathogenic model which involves prostaglandins and leucotriens), and other psycho-social, with a different pathogenesis; they are independent from each other in time but interrelated in other aspects.

This psychic component is described here in the following aspects: anticipatory nausea and/or vomiting, psychic reactional states (anxiety and depression) and psychological aspects of anorexia of the PTS. The author demonstrates that there is a positive correlation between anxiety and PTS' intensity. He also concludes that knowledge of diagnosis, fears content and cooperation by the patient to CT do not interfere or is modified by neither PTS' intensity nor anxiety.

UNITERMS: *Antincofosic chemotherapy, psychiatric aspects, precocious toxicity syndrome, anticipatory nausea and vomiting, anxiety.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Altmaier, E. M.; Ross, W. E. & Moore, K.: A pilot investigation of the psychologic functioning of patients with anticipatory vomiting. *Cancer* 49: 201-4, 1982.
- Bernstein, I. L.: Learned taste aversions in children receiving chemotherapy. *Science* 200: 1302-3, 1978.
- Bernstein, I. L.; Webster, M. M. & Bernstein, I. D.: Food aversions in children receiving chemotherapy for cancer. *Cancer* 50: 2961-3, 1982.
- Blumberg, B.; Flaherty, M. & Lewis, J. (Eds.): Coping with cancer. National Institute of Health Publication, n. 80-2080, Sept. 1980.
- Bonadonna, G.; Brusamolimo, E.; Valagussa, P.; Rossi, A.; Brugnattelli, L.; Brambilla, C.; De Lena, M.; Tancini, G.; Bajetta, E.; Musumeci, R. & Veronesi, U.: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 294: 405-10, 1976.
- Brophy, J. J.: Desordens psiquiátricas. In: Krupp, M. A. & Chatton, M. J. eds: Diagnóstico e Tratamento. 3a. ed. trad., Atheneu, São Paulo, 1980. p. 744-801.
- Delgado, G. L.: Síndrome da toxicidade precoce dos quimioterápicos antineoplásicos: sua profilaxia e proposta de um modelo patogênico. Tese de Mestrado PUC-SP. Sorocaba (SP), outubro de 1983 (Banco de Teses da PUC-SP).
- Delgado, G. L.; Stefanuto, W. & Novo, N. F.: Síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica: efeito terapêutico da metoclopramida e corticosteroide versus placebo, e proposta de um modelo patogênico. *Acta Oncológica Brasileira*, 3: 19-29, 1983.
- Delgado, G. L.: Anti-prostaglandínicos na profilaxia da síndrome da toxicidade precoce por quimioterápicos antineoplásicos. Tese de Doutorado PUC-SP. Sorocaba (SP), agosto de 1984. (Banco de Teses da PUC-SP).
- Editorial: A view of general aspects of patient care in Oncology. *Cancer Therapy Update*, 2: 1-3, 1981.
- Holland, J.: Psychological aspects of oncology. *Med. Clin. Norht. Am.* 61: 737-48, 1982.
- Kutz, I.; Borysenko, J. Z.; Come, S. E. & Benson, H.: Paradoxical emetic response to antiemetic treatment in cancer patient. *N. Engl. J. Med.* 303: 1480, 1980.
- Levy, S. M.: Biobehavioral interventions in behavioral medicine. An overview. *Cancer (Suppl)* 50: 1928-35, 1982.
- Maguire, P.: Psychosocial aspects and rehabilitation. *Clin. Oncol.* 1: 833-52, 1982.
- May, R.: O significado da ansiedade. Zahar Editores S/A, Rio de Janeiro, 1980.
- Meyerowitz, B. E.; Sparks, F. C. & Spears, I. K.: Adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Psychosocial implications. *Cancer*, 43: 1613-8, 1979.
- Morrow, G. R.; Arseneau, J. C.; Asbury, R. F.; Bennett, J. M. & Boros, L.: Anticipatory nausea and vomiting with chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 306: 431-2, 1982.
- Morrow, G. R. & Morrel, C.: Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 307: 1476-80, 1982.
- Nerenz, D. R.; Leventhal, H. & Love, R. R.: Factors contributing to emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer*, 50: 1020-7, 1982.
- Nesse, R. M.; Carli, T.; Curtis, G. C. & Kleinman, P. D.: Pretreatment nausea in cancer chemotherapy: a conditioned response? *Psychosom Med*, 42: 33-6, 1980.
- Petitjean, F.; Sechter, D. & Bitoun, G.: Ansiedade e psicoterapias. *Nouv Press Med (ed. bras.)* 1: 577-80, 1982.
- Peck, A. & Boland, J.: Emotional reactions to radiation treatment. *Cancer*, 40: 180-4, 1977.
- Sallan, S. E. & Cronin, C. M.: Nausea and vomiting. In: DeVita, V. T. Jr., Hellman, S. & Rosenberg, S. A. eds.: *Cancer. Principles and practice of Oncology*. J. B. Lipincott Co., Philadelphia, 1982. p. 1704-7.
- Schavelzon, J.: Conducción psicológica del paciente y familiares. In: Schavelzon, J., ed.: *Cáncer. Enfoque psicológico*. Editorial Galerna, Buenos Aires, 1978. p. 77-83.
- Seigel, L. G. & Longo, D. L.: The control of chemotherapy-induced emesis. *Ann Intern Med*, 95: 352-9, 1981.
- Senn, H. J.: General patient care. *Bull Cancer*, 19: 15-6, 1981.
- Weddington, W. W. Jr.; Miller, N. J. & Sweet, D. L.: Anticipatory nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. *N Engl J Med*, 307: 825-6, 1982.
- Weiss, J. M.: Psychosocial factors in stress and disease. *Scient Amer*, 226: 104-13, 1972.
- Wilcox, P. M.; Fetting, J. H.; Nettesheim, K. M. & Abeloff, M. D.: Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate and 5-FU (CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer Treat Rep*, 66: 1001-3, 1982.

APOIO EMOCIONAL A PACIENTES COM DOENÇA DE HODGKIN: NOTAS SOBRE UMA EXPERIÊNCIA.

SERGIO LUIS FARIAS¹, SERGIO SILVEIRA CAMARGO².

Centro de Oncologia Campinas e Centro de Desenvolvimento e Integração Humana, Campinas, SP.

RESUMO

Durante um ano, uma vez por mês, um oncologista e um psicoterapeuta se reuniram com pacientes com Doença de Hodgkin com uma dupla proposta: informar os pacientes sobre sua doença e permitir que eles expusessem livremente seus sentimentos e anseios em relação à experiência de ter um tumor maligno. Pacientes com Doença de Hodgkin foram escolhidos porque, em geral, são jovens, mais diferenciados que a média, altamente curáveis e o tratamento é difícil e pode resultar em seqüelas importantes como castração. Este artigo mostra os resultados desta troca de informações, onde o ensinar e aprender se misturaram de tal forma que acabou em uma única e mesma experiência.

UNITERMOS: Apoio emocional; doença de Hodgkin

INTRODUÇÃO

O câncer é hoje a doença crônica mais curável do ser humano. No entanto, o seu diagnóstico ainda vem carregado de mitos e fantasias, muitas vezes piores do que a realidade, que agridem pacientes, parentes e às vezes os próprios médicos do paciente. Diminuir estas fantasias deve melhorar a situação emocional dos envolvidos com a doença.

Ficar doente (qualquer doença), não é, certamente, uma experiência agradável. Ainda mais de câncer, onde os tratamentos disponíveis podem ser longos, caros, complicados e mutilantes. É importante ter em mente que alguns sentimentos trazidos com o diagnóstico e tratamento de câncer, como medo, raiva, tristeza, são apropriados à situação. Não se pode esperar de quem recebe o diagnóstico de câncer, e faz todos estes tratamentos difíceis, manifestações de alegria, atividade, entusiasmo. Orientar os envolvidos com câncer, paciente e parentes, quanto à importância de se externar esses sentimentos e res-

peitá-los, deve igualmente melhorar a situação emocional dos mesmos.

A partir desta dupla proposta: informar os pacientes com câncer sobre sua doença e permitir que externem livremente seus sentimentos, criamos há um ano o Grupo de Apoio a Pacientes com Doença de Hodgkin. Este artigo mostra esta experiência, ainda em andamento e pioneira no Brasil, e faz algumas sugestões para tentar melhorar o lado emocional dos pacientes com câncer e de seus familiares, e portanto a qualidade de vida dos mesmos.

CUSTO E DIFICULDADES

"Se queremos tratar o doente e não somente a doença devemos nos preocupar com seu aspecto emocional tanto quanto o físico"⁴. Há um reconhecimento generalizado desta verdade. No entanto, continua grande o descaso com que a comunidade de saúde trata o aspecto psicossocial dos pacientes em geral, e entre eles os que têm câncer. Pelo menos duas causas explicam esta si-

¹ Médico, Radioterapeuta. ² Médico, Psicoterapeuta. Endereço para correspondência: ¹, Centro de Oncologia Campinas, Rua Alberto Salvo, 311, Campinas, SP, 13.100.

tuação: custo e dificuldades para oferecer um apoio emocional adequado.

CUSTO

Sustentar eficientemente um Serviço de Apoio Psicossocial extensivo a todos os pacientes, com profissionais qualificados, como médicos, psicólogos, assistentes sociais, é muito caro. Para países como o nosso, cuja medicina social ainda está em desenvolvimento, que tem graves problemas básicos de saúde a resolver, pode parecer "compreensível" justificar como secundário ou de importância relativa o cuidado emocional com doentes. Agrava esta situação a terrível diferença social nas camadas de nossa população, onde a maioria encontra-se numa faixa tão pobre que às vezes impossibilita um contato verbal. E que tem histórias tão tristes que encabulam o mais sólido psicoterapeuta. Histórias como espancamentos, alcoolismo de ambos os pais, relações incestuosas desde a infância são muito comuns. Resta saber se, nesse nível de pobreza e agressão social, estas pessoas reagem da mesma forma que pessoas de classes mais favorecidas. "Os que se acham muito por baixo, esmagados pelo peso da situação social, gastam suas poucas energias na simples luta por um pouco de pão. Evitar a morte pela fome já é um triunfo"¹.

O que chama a atenção é constatar que a deficiência no apoio emocional a pacientes com câncer não é um problema só financeiro. Mesmo em países desenvolvidos os cuidados na esfera psicossocial deixam a desejar. A começar pela enorme desproporção, mesmo nos grandes centros de câncer, entre profissionais de saúde que agem principalmente sobre a parte física do paciente (oncologistas, enfermeiros, técnicos, pesquisadores) em relação aos profissionais da área psicossocial (psicólogos, assistentes sociais). Uma experiência que tivemos ilustra esta realidade. Aconteceu em uma importante Universidade dos Estados Unidos, no seu renomado Centro de Câncer, em 1982. Era uma reunião da qual participavam pacientes do referido Centro orientados por uma assistente social. Um paciente disse o seguinte: "— Como pode um Centro deste porte, talvez o mais famoso neste tipo de câncer, com as maiores autoridades médicas do mundo e uma estrutura hospitalar milionária, não ter nenhuma facilidade para dar apoio emocional aos seus pacientes?"

DIFICULDADES

O apoio emocional ideal a pacientes com câncer envolveria uma ampla e complexa proposta

multidisciplinar. A grande quantidade de fatores envolvidos na resposta emocional dos pacientes, e a impossibilidade de se medir estes fatores, assim como quantificar os sentimentos dos pacientes, tornam difícil seu estudo nos moldes como são feitos os trabalhos na área física. "Nossa era científica e tecnológica decretou morte à fé e à emoção, que passou a ser sinônimo de alienação e misticismo"². Como não é possível medir, como não é possível aplicar cálculos estatísticos, a emoção não existe, não tem importância. Além disto, as diferenças culturais entre os vários países, e entre regiões do mesmo país, dificultam muito mais uma padronização mínima de conduta na área emocional do que na área física. O fruto destas dificuldades é que não há normas rígidas, definidas, de conduta no que concerne ao apoio emocional a pacientes com câncer. O que não quer dizer que nada pode ser feito para ajudar estes pacientes⁴. Há de se considerar ainda, como dificuldade, a distância com que alguns médicos vêem a Psicologia e a Psiquiatria. Talvez pela pouca importância que se dá a estas matérias nos nossos cursos de medicina. Não raras vezes estes colegas, assim descrentes, não só se omitem no apoio emocional como dificultam qualquer ajuda que se queira dar a seus pacientes.

MATERIAL E MÉTODO

Frente à falta de dinheiro (custo) e às dificuldades comentadas acima começamos nosso trabalho de forma voluntária e com um grupo selecionado de pacientes do Centro de Oncologia Campinas. Escolhemos pacientes portadores da Doença de Hodgkin. Não é um tumor freqüente, mas estes pacientes apresentam algumas características que poderiam diminuir nossas dificuldades iniciais. São jovens (faixa etária mais acometida está entre 15 e 35 anos); têm um dos cânceres mais curáveis hoje (cerca de 80% ou mais); passam por exames de avaliação de extensão da doença agressivos como linfografia, biópsia de medula óssea por agulha, laparotomia exploradora; recebem tratamentos com rádio e quimioterapia que podem resultar em complicações importantes como alopecia, vômitos e até esterilidade e castração; e finalmente, sem que se saiba explicar por quê, são pacientes de nível social e cultural acima da média dos portadores de outros tumores. Não tivemos nenhum analfabeto no grupo. A proporção de universitários é das mais altas quando comparada com outros tumores. Um grupo jovem, com alto índice de cura e mais homogêneo sócio-culturalmente.

Estes foram os motivos pela escolha dos pacientes com Doença de Hodgkin como grupo-piloto.

As reuniões foram mensais, realizadas num amplo salão carpetado, com pacientes sentados em roda, em almofadas ou cadeiras. Todos os pacientes com Doença de Hodgkin, do Centro de Oncologia Campinas, com mais de 15 anos e sem recidiva, em tratamento ou em seguimento, recebiam mensalmente uma carta convidando para a reunião, sem nenhum custo. O número de presentes era ao redor de 10 a 12 pessoas por sessão. As reuniões foram realizadas aos sábados das 9:30h ao meio-dia sob a orientação de um oncologista (radioterapeuta) e de um médico psicoterapeuta. O grupo era aberto, de modo que sempre houve a introdução de novos elementos.

A dinâmica das reuniões não variou. Iniciavam-se com uma apresentação de cada um dos presentes, por eles mesmos, com informações básicas como nome, idade, procedimentos médicos experimentados, tratamentos recebidos, situação atual e cidade em que residiam. Em geral, mais da metade dos pacientes não era de Campinas, mas de cidades vizinhas como Americana, Sumaré, Mogi-Mirim, Piracicaba, Lindóia, Atibaia, entre outras. Nesta apresentação ficavam mais claras suas necessidades. Quase sempre havia algumas em comum. Estas necessidades em comum, quando percebidas pelo psicoterapeuta ou oncologista, orientavam o curso da reunião.

INFORMAÇÕES COLHIDAS

Houve um importante crescimento pessoal tanto do oncologista na área psicossocial quando do psicoterapeuta na área da oncologia. A experiência tem mostrado que o ensinar e aprender são uma única e mesma coisa.

Inicialmente preferimos que além dos médicos, somente os pacientes participassem das reuniões. Erroneamente imaginamos que a presença de pessoas SEM Doença de Hodgkin pudesse inibir ou dificultar em alguns pacientes a exposição de seus sentimentos sobre a situação. Cedo verificamos o engano. Os próprios pacientes pediam para poder trazer as pessoas amigas, mais íntimas, que tinham dúvidas e davam palpites. As primeiras reuniões já mostraram que pais, irmãos, namorados ou cônjuges sofriam tanto quanto ou mais que os pacientes, tinham importante influência nas suas decisões e reações, e recebiam informações deficientes dos pacientes, por mais que estes tivessem boa vontade em explicar o que ouviram dos médicos. A partir da terceira reunião, na carta enviada, o convite era extensivo às pessoas que o paciente

quisesse levar. Foi uma importante mudança que se refletiu até na rotina do consultório. O acesso a todas as informações desejadas diminuiu a expectativa dos familiares, que era sentida pelo paciente. Parentes que tinham dificuldade em se comunicar com os portadores de Doença de Hodgkin melhoraram muito este relacionamento. Alguns tinham dificuldades em perguntar diretamente ao paciente detalhes como complicações, chances de sucesso, etc.. Outros não entendiam as explicações dadas pelos pacientes ou estas não lhes satisfiziam.

Nos atendimentos ambulatoriais, pela falta de espaço, era permitida a entrada de somente um acompanhante durante as consultas médicas. Demo-nos conta de que algumas vezes havia muitas pessoas ansiosas aguardando do lado de fora. Com a permissão do paciente, e se esta era sua vontade (como acontece na maioria das vezes), os familiares e amigos têm sido colocados dentro do consultório e têm recebido junto com o paciente todas as informações que desejam, assim como esclarecidas todas as dúvidas. Procedimentos deste tipo têm trazido mais confiança não só para o paciente mas também para estes familiares que participam da consulta. Por vários motivos: por satisfação das curiosidades ligadas à doença, por maior liberdade de relacionamento com o paciente sobre o seu problema, por ver no exemplo do médico (ou psicoterapeuta no caso das reuniões em grupos) a importância e a necessidade do respeito aos sentimentos de todos os envolvidos.

Um segundo aspecto que chamou a atenção durante as reuniões foi o de como o diagnóstico da doença foi dado aos pacientes: As informações obtidas vieram bem de encontro a nossas idéias iniciais sobre a importância de se respeitar o paciente contando-lhe a verdade, ou pelo menos não mentindo⁴. As manifestações mais dramáticas neste aspecto surgiram de pacientes que souberam do seu diagnóstico não pelo médico, mas por outras vias indiretas como ouvindo atrás da porta, lendo escondido os diagnósticos nos exames e procurando o significado dos termos técnicos no dicionário, ou por parentes que sob pressão dos pacientes contavam o diagnóstico acrescido de todas as fantasias que o nome câncer traz. Houve pacientes que encontraram amigos na rua que estavam indo para o seu próprio enterro, tal a grandeza dos boatos. Estes pacientes, não informados por seus médicos, passaram por períodos muito mais difíceis que os que souberam seu diagnóstico na hora correta e por seus médicos. Nenhum destes pacientes mal informados tinha motivação para voltar aos médicos que lhes omitiram o diagnós-

tico. Sentiam-se traídos e desconsiderados. "Conversar com o doente" foi a sugestão mais ouvida quando esta foi solicitada aos pacientes. Satisfazer as dúvidas do paciente, em relação ao seu prognóstico e sobre os tratamentos que fará, dá segurança e parece fazer os pacientes tolerarem melhor os tratamentos e não faltarem nos seguimentos. Este aprendizado também tem sido importante no consultório. Invariavelmente colocamos primeiramente o paciente a par do seu diagnóstico de câncer, e com sua permissão estendemos estas informações aos parentes e amigos que ele indicar. Este procedimento tem sido gratificante. Houve cenas dramáticas de pacientes beijando os nossos pés em sinal de gratidão pela sinceridade. Esta honestidade, na frente dos familiares, tem repercutido marcadamente na melhora da relação dos pacientes com os mesmos. E de todos com o médico. Aos familiares é colocada a importância de se respeitar os direitos e sentimentos do paciente, e que às vezes ficar quieto do lado pode ser a melhor ajuda. Igualmente é colocado aos pacientes que os familiares não têm obrigação de saber tudo o que ele (paciente) sabe sobre sua doença. É compreensível que os familiares façam muitas fantasias, e que vai depender dele (paciente) diminuir estas fantasias dando informações e tirando dúvidas.

Nossa preocupação quanto às reações emocionais de pacientes com câncer não é nova³. Esta recente experiência tem sido compensadora. Tem-nos ensinado a melhor nos relacionarmos com pacientes com câncer em fase NÃO terminal, não só nas reuniões do Grupo mas também, e principalmente, nas consultas de ambulatório. Estamos convencidos de que uma grande melhora da parte emocional dos pacientes com câncer pode ser proporcionada no consultório pelo próprio oncologista ou médico que faz o diagnóstico. Apenas uma minoria de pacientes tem problemas emocionais graves a ponto de necessitarem profissionais especializados. A proposta de se oferecer um suporte emocional no consultório vai favoravelmente de encontro às dificuldades financeiras ligadas à manutenção de um serviço especializado. Nosso objetivo é incentivar estes profissionais a terem esta preocupação e sugerir normas de conduta. Atualmente começamos a trabalhar num outro projeto, que chamamos "Você Pode se Ajudar". A proposta é trabalhar com grupos fechados, com pacientes (e seus familiares) portadores de qualquer tipo de câncer. Estão programados oito encontros onde se pretende dar, de forma objetiva e crescente, informações sobre o corpo humano, sobre câncer, sobre direitos e deveres dos pacientes e seus

médicos, sobre formas de crescimento pessoal com informações teóricas e vivências práticas.

CONCLUSÕES

Após um ano de reuniões com pacientes com Doença de Hodgkin nossas observações foram:

- 1) Os pacientes podem ensinar muito aos médicos.
- 2) Problemas com Custo e Dificuldades são reais mas podem ser contornados.
- 3) Parentes e amigos podem sentir-se tão ou mais aflitos que o paciente, e transmitir essa aflição uns aos outros. É importante que estas pessoas, com autorização do paciente, também tenham acesso às informações que este tem.
- 4) Uma boa maneira de dar estas informações a familiares e pacientes, sem gasto adicional de tempo, é colocá-los juntos no consultório se o paciente concordar.
- 5) A grande maioria dos pacientes prefere saber a verdade sobre o seu diagnóstico. Esconder do paciente o seu diagnóstico pode gerar raiva, tristeza e desconfiança nos profissionais e familiares envolvidos.

SUMMARY

Hodgkin's disease patients were seen monthly during a whole year by an oncologist and a psychologist with the purpose of informing the patients about their disease and to allow them to express their feelings about having a malignant tumor. Hodgkin's disease patients were chosen because, in general, they are young, have good prognosis, and their treatment is usually associated with important acute side effects and late sequelae such as castration. This initiative resulted in a unique experience where learning and teaching were mixed together and became a single unit for both patients and physician.

UNITERMS: *Emotional support, Hodgkin's disease.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Alves R. A.: "O que é religião". São Paulo. Abril-Brasiliense, 1984, pg. 43.
2. Crema R.: "A Análise Transacional Centrada na Pessoa e mais além. . .", pg. 58.
3. Faria S. L.; Nadalin W.: "Emotional Reactions Toward Radiation Therapy". *Psychology and Cancer Rev. Congresso Internacional del Cancer. Vol. 2 n.º 23/43, 1978.*
4. Faria S. L.: "Com respeito, ao paciente com câncer". *Rev. AMB 30 (5/6): 121-124, 1984.*

TEMAS DE REVISÃO

MANAGEMENT OF LARYNGEAL CARCINOMA

ANDREW R. HARWOOD

Princess Margaret Hospital – Toronto, Canada.

INTRODUCTION

Cancer of the larynx in North America is the commonest form of cancer of the head and neck region. In our own institution it accounts for one-quarter of all head and neck cancers¹. The purpose of this article is to review the management of this condition with particular emphasis on the relative roles of radiation and surgery.

A) GLOTTIC CANCER

INTRODUCTION:

In North America glottic cancer is the commonest form of laryngeal carcinoma representing approximately 75% of all cases of cancer of the larynx. The staging system used in this article is the one put forward by the UICC and is shown in Table 1. In our experience Stage T1N0 is the commonest type of glottic carcinoma being approximately 50% of all glottic tumors. Stage T2N0 is 25%, T3N0 12%, T4N0 8% and nodal disease is present in 5% of patients with glottic carcinoma. In addition even in advanced stage disease nodal disease at presentation or subsequently following treatment is rare and therefore management generally is aimed primarily at the tumor in the larynx.

MANAGEMENT POLICY AND PHILOSOPHY:

Our general management policy and philosophy for the treatment of glottic carcinoma is to use primary moderate dose radiotherapy for all stages of disease², reserving surgery for biopsy proven residual or recurrent tumor 3 months or more after completion of irradiation. The rationale of this management policy is to preserve the larynx where possible without prejudicing the cure rate of the tumor.

TABLE 1 – UICC STAGINS SYSTEM FOR GLOTTIC CARCINOMA

T1a	tumor confined to one vocal cord with normal mobility.
T1b	tumor confined to both vocal cords with normal mobility.
T2	tumor extending to either the subglottic or supraglottic regions with normal or impaired mobility.
T3	tumor limited to the larynx with fixation of one or both cords.
T4	tumor extending beyond the confines of the larynx.
N0	regional nodes not palpable.
N1	movable homolateral nodes.
N2	movable contralateral or bilateral nodes.
N3	fixed nodes.
M0	no evidence of distant metastases.
M1	distant metastases.

Moderate dose radiotherapy is employed with careful attention to radiotherapy technique. Doses used are in the range of 5000 rads in 4 weeks in 20 fractions, 5500 rads in 5 weeks in 24 fractions and 6000 rads in 6 weeks in 30 fractions.

THE ADVANTAGES OF MODERATE DOSE RADIO THERAPY ARE FIVE-FOLD:

1. Major radiotherapy complications (such as laryngeal necrosis) are minimized.
2. The complication rate associated with surgery in those failing irradiation is kept within an acceptable range and permits conservative voice preserving procedures to be carried out in suitable cases.
3. It minimized post irradiation oedema, facilitating early diagnosis of residual or recurrent disease therefore allowing high control rates to be obtained with surgical salvage.

4. It optimizes voice quality.

5. The local and regional control rate of the tumor is not jeopardized by the use of these moderate doses.

In order for the management policy of radical radiotherapy with surgery for salvage to be successful, it is essential that the failures of irradiation be recognized early to permit successful surgical retrieval of the irradiation failures. The majority of recurrences occur in patients with advanced primary tumors (T3, T4) within the first 6 months following treatment¹. Therefore close follow-up in the first year following irradiation at monthly intervals is essential. In those patients who are at high risk of recurring following irradiation (T2 with impaired mobility, T3 and T4 cases) it is now our policy to routinely carry out direct laryngoscopy and biopsy 3 months after the completion of irradiation. If positive histology is obtained surgery is carried out.

SELECTION OF PATIENTS FOR TREATMENT:

Virtually all patients with glottic carcinoma are treated with primary radical radiation with surgery in reserve. For reasons to be discussed later in detail we do not regard the presence of subglottic extension, anterior commissural involvement, a fixed vocal cord, laryngeal cartilage involvement, the presence of nodal disease, or an obstructive larynx requiring tracheostomy as a contra-indication to the use of this policy of management¹.

TECHNIQUES OF TREATMENT:

Strict and careful attention to radiotherapy technique is very important in the use of radiotherapy for glottic carcinoma³. We routinely immobilize the patient with a plastic mask or plaster cast. Patients are generally treated with megavoltage irradiation employed cobalt 60. The technique of treatment is particularly important in T1 glottic cancer where the local recurrence rate of tumor was reduced from 18

to 9% with the increase in radiation field size from 5x5 to 6x6cm. in size. Similarly in T1 glottic cancer it is vital to make sure that the anterior commissural region receives the full dose of radiotherapy. Since this region is very close to the skin surface, bolus or plastic is placed over this region so full dose build-up occurs. In our experience when careful attention to radiotherapy technique is used, the involvement of the anterior commissure has no effect on our ability to locally control the tumor¹.

For patients with subglottic disease a technique called the angled down wedge pair technique has been developed and used for the past 15 years³. This technique gives homogeneous irradiation down to the level of the carina (if necessary) from two lateral fields. With the use of laryngeal tomography delineating the extent of subglottic extension combined with the use of this radiation technique we have not found that subglottic extension influences our ability to cure T2⁴ or T3 glottic cancer.

MANAGEMENT OF GLOTTIC CANCER:

a) Carcinoma in situ (UICC TISNOMO):

Carcinoma in situ of the larynx is a histopathologic rather than a clinical entity⁵. It is unclear what proportion of patients with carcinoma in situ of the larynx will ultimately develop invasive carcinoma. The management of this form of glottic carcinoma is controversial between the advocates of surgery employing endolaryngeal microscopic stripping of the vocal cord⁵ or primary radiotherapy with surgery in reserve. A significant proportion of patients treated surgically require repeat stripping for recurrence. The results of radiotherapy for carcinoma in situ of the larynx is shown in Table 2^{1, 6, 7}. In all the series shown in Table 2 the doses of radiotherapy used were the same as that used for invasive carcinoma. The overall control rate is very high (83 to 94%) and very few patients die of laryngeal carcinoma. Radiotherapy is therefore a highly effective method

TABLE 2 – RESULTS OF RADIOTHERAPY FOR CARCINOMA IN SITU OF THE LARYNX TREATED IN LARGE CENTRES

SERIES	NO. OF PATIENTS	LOCAL CONTROL BY RADIOTHERAPY	% DEAD LARYNX CANCER
PRINCESS MARGARET HOSPITAL ¹	92	94%	0
M. D. ANDERSON HOSPITAL ⁶	86	89%	0
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL ⁷	67	83%	?

of treatment for carcinoma in situ of the vocal cords and we recommend it as primary treatment in all cases following stripping of the vocal cord with the exception of those cases in whom there is only a small area of carcinoma in situ change in the middle of the vocal cord which has been completely removed by the surgical procedure.

b) Invasive Carcinoma Stage T1N0 and T2N0:

It is generally accepted that irradiation treatments are the initial treatment of choice for invasive carcinoma confined to the vocal cord. This is because of the superior quality of voice obtained using irradiation compared to partial laryngectomy. The results of radiotherapy in more than 1500 patients treated in large North American Centres for T1 glottic cancer is shown in Table 3. It can be seen that the local control rate by irradiation is approximately 90% with one-half to two-thirds for the post radiotherapy recurrences being saved by subsequent surgery. A significant fraction of the failures (one-third to one-half) can be salvaged by partial laryngectomy with preservation of laryngeal speech. There are few problems with carrying out a partial laryngectomy on patients previously irradiated for T1 glottic cancer provided that moderate doses of radiotherapy are used.

There is little evidence in T1 glottic cancer to support the uses of doses in excess of 6000 rads in 6 weeks. Our recommendations for the optimal radiotherapeutic treatment of T1 glottic cancer is a dose of 5000 rads in 4 weeks in 20 fractions or 6000 rads in 6 weeks in 30 fractions

using a minimum field size of 6x6cm in size. This will optimize both the control rate of the tumor and the functional quality of the voice.

T2 glottic cancer takes in quite a wide spectrum of disease from a small tumor of the vocal cord with minimal extension to the laryngeal ventricle to a very large tumor involving both sub and supraglottic larynx with impairment of mobility of the vocal cord. The results of radiotherapy with surgery in reserve for T2 glottic cancer are shown in Table 4. The local control rate by irradiation varies between 60 to 74% and between one-half to two-thirds of the radiation failures are controlled by subsequent surgery which generally consists of a laryngectomy. We have not had much success salvaging patients with T2 glottic cancer with a partial laryngectomy. The proportion of patients who die of laryngeal cancer in this stage grouping is small varying between 6 to 16% in the large reported series. These results are comparable to the results obtained with primary surgery and the functional results of treatment in patients successfully irradiated is superior.

The two most important factors which influence the ability of irradiation to control T2 glottic cancer is the presence or absence of impaired mobility of the vocal and the patients sex. Patients with T2 glottic cancer with impaired mobility of the vocal cord have a control rate by irradiation between 54-58% (similar to T3 glottic cancer) as compared to 77-78% in patients who have normal mobility of the vocal cord¹. The influence of sex on the ability of

TABLE 3 – RESULTS OF RADIOTHERAPY T1 GLOTTIC CANCER

SERIES	NUMBER OF PATIENTS	LOCAL CONTROL BY RADIOTHERAPY	% DEAD LARYNX CANCER
PRINCESS MARGARET HOSPITAL ¹	571	87%	6
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL ⁶	723	90%	3
M. D. ANDERSON HOSPITAL ⁷	332	89%	2

TABLE 4 – RESULTS OF RADIOTHERAPY T2 GLOTTIC CANCER

	LOCAL CONTROL BY RADIOTHERAPY	% DEAD LARYNX CANCER
PRINCESS MARGARET HOSPITAL ¹	68%	16
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL ⁶	69%	14
M. D. ANDERSON HOSPITAL ⁷	74%	6

irradiation to control glottic cancer is shown in Table 5. In every stage grouping women have a superior control rate to men. The reason for this is unclear but others have not a similar relationship⁷. It is our strongly held belief that irrespective of the stage of tumor all women with glottic cancer should be primarily irradiated.

We have not found that the presence or absence of subglottic extension influences our ability to control T2 glottic cancer⁴. This is attributed to the technique of radiation that we use (angled down wedge pair technique) and the careful assessment of the presence or absence of subglottic extension using laryngeal tomography.

T3 GLOTTIC CANCER

This is the area of greatest controversy in the treatment of glottic carcinoma between the advocates of primary surgery with or without pre or post operative irradiation and the advocates of radiation with surgery in reserve.

In Toronto and a number of other centres we have preferred to use radiation with surgery in reserve. The results of radiotherapy with surgery in reserve in centres where radiation was the preferred modality of initial treatment is

shown in Table 6. In those centres where the majority of patients were managed by radiation initially, the control rate by irradiation (with the exception of Wang) was approximately 50%. In contrast in the surgical literature the results of radiotherapy for T3 glottic cancer are much poorer, this is illustrated in Table 7. It can be seen that only very small numbers of patients in these surgical series were irradiated (6-23% of the total numbers of cases of T3N0 glottic cancer seen in these institutions) and the results of such irradiation are quite poor. Since surgery was the preferred initial treatment option for T3 glottic cancer in these centres it is quite apparent that only candidates who were not fit enough for surgery were irradiated and therefore the poor results can be explained on the basis that only selected unfavorable patients were irradiated.

When two methods of treatment produce similar cure rates then one of the major factors determining which method of treatment is chosen is the quality of life¹⁴. Therefore irradiation with surgery in reserve is the preferred option of treatment for T3 glottic cancer because of its potential for saving the larynx and laryngeal speech compared to primary surgery which would generally consist of a total laryngectomy, provided that survival is not prejudiced by

TABLE 5 – RESULTS OF RADIOTHERAPY IN MALES AND FEMALES WITH GLOTTIC CANCER

	% LOCAL CONTROL BY RADIOTHERAPY	
	MALE	FEMALE
T1N0	87	97
T2N0	68	87
T3N0	46	75

TABLE 6 – RESULTS OF RADIOTHERAPY T3 GLOTTIC CANCER
"RADIOTHERAPY CENTRES"

SERIES	NO. OF PATIENTS	% LOCAL CONTROL RT	% CASES TREATED BY RT
HARWOOD	150	51	77
STEWART ⁹	67	57	80 +
WANG ⁷	65	32	65
TROTT ¹⁰	300 +	50	NA
LEDERMAN ⁸	289	47	80 +

**TABLE 7 – RESULTS OF RADIOTHERAPY T3 GLOTTIC CANCER
"SURGICAL CENTRES"**

SERIES	NO. OF PATIENTS	% CONTROL BY RT	% CASES TREATED BY RT
SKOLNICK ¹¹	8	25	6
KIRCHNER ¹²	4	25	13
MARTENSSON ¹³	16	19	23

using irradiation initially. Table 8 shows the survival data and proportion of survivors who possess their larynx in patients treated primarily by surgery (500 + patients) and a group of more than 700 patients treated by irradiation with surgery in reserve. It can be seen that there is no difference in terms of survival between those treated primarily by surgery and those treated by irradiation with surgery in reserve. The major difference between the two groups of patients is in the proportion of survivors who possess their larynx and natural voice. Approximately 60% of the irradiation series survivors possess their entire larynx compared to less than 10% of the surgical series. Therefore in experienced hands radiation with surgery in reserve is an acceptable method of treatment for T3 glottic cancer. In order for irradiation with surgery in reserve to be successful a number of criteria must be strictly adhered to:

1. Moderate doses of irradiation should be

used. The reasons for this are documented previously in the introductory segment.

2. The patient has to be prepared to come for close follow-up on a monthly basis in the first year following irradiation. The reasons for this are again documented in the introductory segment.

The Mayo Clinic has recently become a major advocate for primary surgery in T3 glottic cancer. The surgical results obtained by the Mayo Clinic are superior to those obtained and illustrated in Table 8¹⁷. There are a number of reasons for this:

1. Referral bias. The Mayo Clinic is situated in a small town with a small population base, therefore the majority of patients coming for treatment at the Mayo Clinic come from outside of Rochester Minnesota. Therefore patients have to be well enough to travel to get treatment at the Mayo Clinic. This is reflected in the type of patients seen at the Mayo Clinic with T3 glottic

TABLE 8 – SURVIVAL AND VOICE PRESERVATION T3 GLOTTIC CANCER

PRIMARY SURGERY	% ALIVE	% SURVIVORS WITH LARYNX
KIRCHNER ¹²	60	6
SKOLNICK ¹¹	48	3.5
VERMUND ¹⁵	61	NA
OGURA ¹⁶	60	NA
RADIATION WITH SURGERY IN RESERVE		
HARWOOD	55	66
LEDERMAN ⁸	45	63
WANG ⁷	57	57
STEWART ⁹	57	57
VERMUND ¹⁵	50	66

cancer. Ninety of 106 patients seen there with T3 glottic cancer had tumor confined to the vocal cord, ventricle and area less than 10mm below the cord. In contrast in our own experience and that of others this is an extraordinarily high proportion of patients with limited tumors, the majority of patients seen in our institution with T3 glottic cancer have extensive sub and supraglottic extension.

2. Staging bias. The patients reported in Tables 7 and 8 with T3 glottic cancer are clinically staged, in contrast the series reported by Mayo are pathologically staged based on the findings of laryngectomy. Since it has been clearly shown by Kirshner¹⁸ that approximately one-third of clinical T3 tumors are pathologically T4 it is quite apparent that Mayo results cannot be compared with other centres results because of the staging and referral bias referred to above.

T4 GLOTTIC CANCER

Our experience with the treatment of T4 glottic cancer is relatively limited. We have not found that thyroid cartilage involvement represents a contra-indication to the use of irradiation. The survival using radiation with surgery in reserve for patients with T4 glottic cancer is 49% at 5 years, a similar result to that obtained in surgical series (54%, 5 years survival).

B) SUPRAGLOTTIC CANCER

INTRODUCTION:

Supraglottic cancer in our experience represents approximately one-quarter of all cancers of the larynx. The proportion of glottic to supraglottic carcinomas varies quite substantially throughout the world probably related to the level of consumption of alcohol. In Italy for example, supraglottic carcinoma is more common in proportion to glottic cancer than in North America.

Supraglottic cancer is a more serious disease than glottic cancer, it more frequently presents with advanced stages at the primary site and also nodal metastases are much more prevalent than

in primary glottic cancer. In addition twice as many patients with supraglottic cancer die of intercurrent disease compared to glottic cancer patients. This is principally due to a large increase in the incidence of second primary cancers in the respiratory tract.

Since nodal disease is an important component of supraglottic carcinoma management must take greater account of treating the regional lymph nodes than is the case with glottic carcinoma. The staging system used for supraglottic carcinoma is the UICC staging system (Table 9).

MANAGEMENT POLICY AND PHILOSOPHY:

Our general management policy and philosophy for the treatment of supraglottic carcinoma is similar to that developed for glottic carcinoma. Virtually all patients with supraglottic carcinoma are treated with primary moderate dose radiation with surgery in reserve, this includes patients with Stage T3 or T4 disease or those patients presenting with nodal disease. Nearly all patients presenting to us with supraglottic carcinoma are treated with the angled down wedge pair technique since this is a good method of treating all of the cervical lymph nodes. We regard it as essential in the management of all supraglottic carcinomas that all the deep cervical lymph nodes be included in the treatment volume even for patients with small T1 tumors.

EARLY SUPRAGLOTTIC CANCER (CLINICAL STAGE T1, T2N0):

The principal controversy in the management of early supraglottic cancer is between the advocates of irradiation with surgery in reserve¹⁹ and those that advocate primary surgery. Primary surgery for early supraglottic carcinoma consists of horizontal supraglottic laryngectomy with or without bilateral neck dissection for selected cases, or total laryngectomy with or without neck dissection for those cases not suitable for conservative surgery.

The principal proponents of conservative surgery for early stage supraglottic carcinoma has been the St. Louis group and the group at the

TABLE 9 – UICC STAGING SYSTEM FOR SUPRAGLOTTIC CANCER

T1	tumor confined to the supraglottic larynx without fixation
T2	tumor invading the glottic larynx without fixation
T3	tumor confined to the larynx with fixation of the larynx
T4	tumor extending outside of the larynx (commonly pre-epiglottic space, base of tongue hypopharynx)

Mayo Clinic. As previously discussed¹⁹ these two groups see very selected patients from all over North America with very small tumors and the impressive results obtained by this procedure in these centres can be partially explained on the basis of referral bias.

Our own experience in Toronto with horizontal supraglottic laryngectomy on an unselected group of patients was far less favourable with a high recurrence rate being observed in the pre-epiglottic space, vallecula and base of tongue and also a high recurrence rate in the neck nodes bilaterally. In view of our extremely favourable results both in terms of cure and function employing irradiation with surgery in reserve we prefer this option for the management of T1 and T2N0 supraglottic carcinoma.

Between 1960 and 1979 we saw 136 patients with T1 and T2N0 supraglottic carcinoma who were treated with radical radiotherapy with surgery in reserve. The survival data, local and regional control rates of the tumour during this 20 year time period are shown in Table 10. It is important to realize that this is clinically staged material and that a significant proportion of these patients clinically staged T1 or T2N0 would have been pathological Stage T4 or would be node positive.

TABLE 10 – DATA ON T1 AND T2 N0 SUPRAGLOTTIC CANCER

	T1N0	T2N0
ALIVE AT 5 YEARS	53	52
DEAD SUPRAGLOTTIC CANCER	21	22
DEAD INTERCURRENT DISEASE	24	26
LOCAL CONTROL BY IRRADIATION	78	67
REGIONAL CONTROL	89	82

In addition we have analyzed the results of irradiation with surgery in reserve by time period and technique of treatment and this is shown in Table 11. It can be seen that there has been a substantial improvement in the results of treatment during the time period of the study with a significant reduction in the proportion of patients dying of tumor during the most recent time period. This is due primarily to a significant and major reduction in the proportion of patients recurring in the initially clinically negative neck. This is attributable to the use of larger irradiation field sizes such that the entire

upper, middle and lower deep cervical lymph nodes are included within the irradiation volume. As a result of increasing the irradiation field size from treatment to the primary alone (7x7cm in size or less) to the entire neck (greater than 7x7cm in size) the frequency of recurrence in the neck fell from 19 to 3%. We believe therefore that it is vitally important in the treatment of early supraglottic carcinoma that the regional neck nodes be included within the treatment volume.

TABLE 11 – RESULTS OF TREATMENT OF EARLY SUPRAGLOTTIC CANCER VERSUS TIME

	1960-69 %	1970-74 %	1975-79 %
LOCAL CONTROL BY IRRADIATION	69	56	84
REGIONAL CONTROL BY IRRADIATION	71	88	96
% DEAD SUPRAGLOTTIC CANCER	30	25	5

ADVANCED SUPRAGLOTTIC CANCER (STAGE T3N0, T4N0, NODE POSITIVE):

The management of advanced supraglottic cancer is difficult and the results of treatment less satisfactory. Many of these patients present with advanced nodal disease combined with large primary tumors, are frequently in poor general condition which complicates the decision about management in these patients.

A comparison of the results of treatment of advanced supraglottic carcinoma in our institution comparing radiation with surgery in reserve and high dose pre-operative irradiation and surgery revealed no difference in terms of survival or proportion of patients dying of tumour¹. For this reason we continue to advocate the use of irradiation with surgery in reserve for advanced supraglottic cancer. The results of this management policy in terms of survival and proportion of patients dying of supraglottic carcinoma, local and regional control rates by irradiation for the common stage groupings are shown in Tables 12 and 13. It can be seen that survival is significantly worse with the development of nodal disease and the development of fixation of the nodal disease (N3) stage grouping.

TABLE 12 – SURVIVAL DATA ADVANCED SUPRAGLOTTIC CANCER

	% ALIVE 5 YEAR	% DEAD LARYNGEAL CANCER
T3N0, T4N0	42	34
N1	27	53
N3	13	71

TABLE 13 – LOCAL AND REGIONAL CONTROL BY IRRADIATION ADVANCED SUPRAGLOTTIC CANCER

	LOCAL CONTROL BY IRRADIATION %	REGIONAL CONTROL BY IRRADIATION %
T3N0, T4N0	54	90
N1	53	56
N3	45	39

The local control rate by irradiation for the T3 and T4N0 cases is similar to glottic carcinoma cases with equivalent stage grouping.

However, it is quite apparent that the results of treatment of advanced supraglottic carcinoma are unsatisfactory. We therefore, initiated a pilot study employing 5FU infusion, Mitomycin C and irradiation in this subgroup of patients. The results of the pilot study was sufficiently encouraging that we have undertaken a major randomized controlled clinical trial comparing radical radiation with surgery in reserve to 5FU infusion, Mitomycin C, and, split course irradiation. The endpoints of this trial are the local and regional control rate of the tumor and to reduce the laryngectomy rate in this group of patients, as well as trying to improve the survival in this advanced group of patients.

In summary therefore, our policy for patients with cancer of the larynx is to use irradiation

with surgery in reserve. We believe that this produces equivalent survival to primary surgery even in advanced cases but superior quality of life.

REFERENCES:

1. Harwood, A. R.: Cancer of the larynx. The Toronto Experience. J. Otolaryngol. Vol. 11, supplement 11, October, 1982.
2. Rider, W. D., Harwood, A. R.: The Toronto philosophy of management in head and neck cancer. J. Otolaryngol. 11, 14-16, 1982.
3. Harwood, A. R., Keane, T. J.: General principles of irradiation therapy as applied to head and neck cancer. J. Otolaryngol. 11, 69-76, 1982.
4. Harwood, A. R., DeBoer, G.: Prognostic factors in T2 glottic cancer. Cancer 45, 991-995, 1980.
5. Maran, A. G. D., McKenzie, I. J., Stanley, R. E.: Carcinoma in situ of the larynx. Head and Neck Surgery 7, 28-31, 1984.
6. Fletcher, G. H.: Textbook of radiotherapy. 3rd edition Lea and Febiger, Philadelphia. 330-363, 1980.
7. Wang, C. C.: Radiation therapy for head and neck neoplasms Chapter 11. John Wright PSG Ltd., Boston 165-199, 1983.
8. Lederman, M.: Radiotherapy of cancer of the larynx. J. laryngol. Otol. 84, 867-896, 1970.
9. Stewart, J. G., Brown, J. R., Palmer, M. K., Cooper, A.: The management of glottic carcinoma by primary irradiation with surgery in reserve. Laryngoscope 85, 1477-1484, 1975.
10. Maciejewski, B., Preuss-Bayer, G., Trott, K. R.: The influence of the number of fractions and of the overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9, 321-328, 1983.
11. Skolnick, E. M., Yee, K. F., Wheatley, M. A.: Carcinoma of the laryngeal glottis, therapy and end results. Laryngoscope 85, 1452-1466, 1975.
12. Kirchner, J. A., Owen, J. R.: Five hundred cancers of the larynx and pyriform sinus. Results of treatment by radiation and surgery. Laryngoscope 87, 1288-1303, 1977.
13. Martensson, B., Fluor, E., Jacobsson, F.: Aspects on treatment of cancer of the larynx. Ann. Otol. 76, 313-329, 1967.
14. Harwood, A. R., Rawlinson, E.: The quality of life of patients following treatment for laryngeal cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9, 335-338, 1983.
15. Vermund, H.: Role of radiotherapy in cancer of the larynx as related to the TNM system of staging. Cancer 25, 485-504, 1970.
16. Ogura, J. H., Sessions, D. G., Spector, G. J.: Analysis of surgical therapy for epidermoid carcinoma of the laryngeal glottis. Laryngoscope 85, 1522-1530, 1975.
17. De Santo, L. W.: T3 glottic cancer. Options and consequences of the options. Laryngoscope 94, 1311-1315, 1984.
18. Kirchner, J. A.: One hundred laryngeal cancers studied by serial section. Ann. Otolaryngol. Rhinol. Laryngol. 78, 689-709, 1969.
19. Harwood, A. R., Beale, F. A., Cummings, B. J., Keane, T. J., Payne, D. G., Rider, W. D.: Management of early supraglottic carcinoma by irradiation with surgery in reserve. Arch. Otolaryngol. 109, 583-585, 1983.

RELATO DE CASO

SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA E SARCOMA DE KAPOSI DO RETO EM HOMOSSEXUAL. A PROPÓSITO DE UM CASO NO RIO DE JANEIRO.

JOSÉ CARLOS DO VALLE¹, ARMANDO DA ROCHA NOGUEIRA².

Hospital de Oncologia – INAMPS – Rio de Janeiro, RJ.

INTRODUÇÃO

O sarcoma de Kaposi descrito em 1872 por Kaposi como tumor nodular variando da coloração azul a púrpura, normalmente atingindo o membro inferior de pessoas de 50 anos ou mais, era considerado, até recentemente, como entidade rara na América do Norte e Europa, com incidência anual de 0.02 a 0.06 por 100.000 habitantes¹. Em nosso meio temos a incidência anual de 0.03, portanto dentro da mesma faixa². Outra forma de sarcoma de Kaposi com linfadenopatia generalizada e rapidamente fatal é vista na África em adultos jovens. Também é descrito em pacientes que fizeram transplante renal, e nos casos de lúpus eritematoso sistêmico em uso de imunossupressores^{1, 3}.

Em 1981 o "Center for Disease Control" registrou um aumento da incidência de sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e outras infecções oportunistas graves em homossexuais masculinos⁴. Posteriormente vários trabalhos e relatos da doença em homossexuais, hemofílicos, haitianos e prisioneiros conceituaram nova doença — a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)^{1, 5, 6}. O presente caso trata de síndrome de imunodeficiência adquirida e sarcoma de Kaposi do reto diagnosticado no Hospital de Oncologia do INAMPS em outubro de 1983.

RELATO DO CASO

Homem de 25 anos, natural do Rio de Janeiro, que foi encaminhado ao Hospital de Oncologia em agosto de 83 com nódulo vascularizado do reto. Há um ano apresentava retorragia atribuída a hemorróida e sorologia para lues positiva. Fez tratamento nesta época com penicilina benzatina sem apresentar melhora. O parasitológico de fezes evidenciou *Endamoeba coli* e a retossigmoidoscopia mostrou nódulo vascularizado. Coito anal há 2 anos, bissexual; uso da *Cannabis sativa* ocasionalmente. Nunca viajou ao exterior.

Ao exame físico, lesão hipercrômica pruriginosa com aspecto lentiginoso na região dorsal, iniciando na linha mediana sobre a coluna e estendendo-se para a direita, medindo cerca de 15cm X 6cm e lesão hipercrômica pruriginosa de aspecto lentiginoso em antebraço esquerdo, medindo cerca de 10cm X 4cm. Cadeias cervicais anteriores e posteriores, axilares e inguinocrurais com linfonodos móveis de tamanho variando de 1 a 3cm de diâmetro, consistência elástica e indolores.

Ao toque retal, o esfíncter era normotônico, reto com paredes elásticas com tumoração aderida à parede anterior a mais ou menos 2cm da prega cutâneo-mucosa. O exame retossigmoidoscópico confirmou a presença de lesão poli-

¹ Diretor do Hospital de Oncologia – INAMPS. Professor Titular de Clínica Médica e Oncologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da SESNI. ² Responsável pelo Setor de Clínica Médica do Hospital de Oncologia – INAMPS. Professor Assistente de Clínica Médica. Disciplina Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da SESNI. Endereço para correspondência: ¹ Hospital de Oncologia – INAMPS. Rua Equador, 831 - 2º andar - 20220 - Rio de Janeiro – RJ. Agradecemos à Dra. Gema Calvani Costa do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Universitário, ao Dr. Marcello André Barcinski do Instituto de Biofísica da UFRJ e ao Dr. Fernando Samuel Sion, Prof. Assistente de Clínica Médica da UNIRIO, sem o que não seria possível a realização deste trabalho.

póide sésil de mais ou menos 2cm de diâmetro, com aspecto angiomaso, facilmente hemorrágico ao manuseio, localizada na parede anterior a cerca de 2cm da prega cutâneo-mucosa. A mucosa a este nível apresentava-se com aspecto bolhoso, sendo colhido material para biópsia. O exame histopatológico do fragmento do tumor do reto mostrava neoplasia constituída de vasos neoformados e de áreas de células fusiformes de baixa malignidade, compatível com sarcoma de Kaposi. O material obtido de biópsia da lesão

do antebraço esquerdo era constituído por pele com leve hiperqueratose, discreto infiltrado mononuclear perivascular e edema ao nível do derma superficial. Foram removidos linfonodos da axila esquerda e região cervical com linfadenite inespecífica. O quadro laboratorial evidenciava marcadores positivos para infecção por vírus B, anergia aos testes cutâneos (Tabela 1), elevação de IgG, diminuição dos linfócitos auxiliares, linfócitos supressores normais, relação entre auxiliares e supressores menor que 1 (Tabela 2)

TABELA 1 – ESTUDO IMUNOLÓGICO EM SIDA E KAPOSÍ DO RETO

	VALOR DO PACIENTE	NORMAL
ANTI HBs	+	
HBs Ag	–	
HBc	+	
ANTI HBc	–	
COR E	+	
C ₃ MG/DL	90	80 – 160
C ₄ MG/DL	34	25 – 60
IMUNOCOMPLEXOS NG/ML	7,3	4 – 8
α-FETOPROTEÍNA NG/ML	0,97	< 1,0
CEA NG/ML	0,76	0 – 2
VDRL	–	–
ITO, FREI, MONTENEGRO, MANTOUX, ESPOROTRIQUINA, HISTOPLASMINA		NÃO REATOR
FEZES		CISTOS DE ENDAMOEBIA COLI

TABELA 2 – ESTUDO IMUNOLÓGICO EM SIDA E KAPOSÍ DO RETO

	VALOR DO PACIENTE	VALOR NORMAL
LINFÓCITOS TOTAIS/mm ³	1690	1500 – 4000
LB/mm ³	118	64 – 475
LB %	7	6 – 21
LT/mm ³	1219	876 – 1897
LT %	72	53 – 81
OKT4 mm ³	118	468 – 1433
OKT4 %	18	33 – 53
OKT8 mm ³	280	192 – 726
OKT8 %	23	11 – 30
OKT4/OKT8	0,78	1,1 – 3,3
IgG MG/DL	2600	560 – 1765
IgA MG/DL	110	85 – 385
IgM MG/DL	130	45 – 250

TABELA 3 – SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA) E SARCOMA DE KAPOSI

ESTIMULAÇÃO BLASTOGÊNICA	J.M.S.G. (SIDA + KAPOSI)	KAPOSI O.M. (SEM SIDA)
FITHEMOGLUTININA	40.189 ± 4.741	120.075 ± 5.634
CONCAVALINA A	32.919 ± 3.340	101.718 ± 12.354

e na estimulação blastogênica dos linfócitos importante depressão, quando comparada com outra paciente de sarcoma de Kaposi, na sua forma clássica de localização em membros inferiores (Tabela 3). Com estes dados foi firmado o diagnóstico de síndrome de imunodeficiência adquirida e sarcoma de Kaposi do reto.

Em vista da pequena experiência mundial na quimioterapia de sarcoma de Kaposi e do fato de que a maioria dos pacientes com SIDA e sarcoma de Kaposi faleceram de infecção oportunista^{10, 11}, foi iniciado em outubro de 83 imunoterapia com levamisol 2mg/kg, durante 3 dias, com ciclos de 15 em 15 dias, num total de 6 ciclos, com redução do tumor < 50%. Todavia, novo exame e biópsia do reto em abril de 84 evidenciaram crescimento da lesão.

Em junho de 84 administrou-se α -interferon* 10×10^6 unidades IM por m^2 de superfície corporal, durante 28 dias¹¹⁻¹⁴. O tratamento terminou no dia 12/08/84, sem toxicidade, e as avaliações até o momento (2 biópsias retais) não demonstraram a lesão maligna (resposta completa).

DISCUSSÃO

A síndrome de imunodeficiência adquirida SIDA é caracterizada por linfopenia com diminuição da relação T auxiliar/T supressor¹⁵, porém a causa desta doença e a maior incidência de sarcoma de Kaposi nestes casos, permanecem ignorados. A principal hipótese é atribuir a gênese da doença à infecção específica, por um vírus, provavelmente retrovírus^{6, 17}, com variação da suscetibilidade do hospedeiro^{15, 16}. Em relação ao hospedeiro, existe aumento da frequência do fenotipo HLA-DR5 nos que desenvolvem sarcoma de Kaposi, com baixa frequência de KLA-DR3¹⁶.

O tratamento definitivo desta doença ainda é duvidoso, tendo alguns trabalhos revelado que o α -interferon pode fazer remitir o sarcoma de Kaposi (10 a 40%)^{6, 12, 14}, todavia não revertendo a alteração imunológica, o que faz crer não ser este o tratamento definitivo e que, em relação ao nosso paciente, será necessário maior tempo de observação.

Muito terá que ser feito para compreensão e tratamento desta síndrome; contudo há necessidade de maior apuro epidemiológico e estudo dos casos em nosso meio para que se possa controlar possível epidemia, à semelhança de algumas localidades dos EUA e países do oeste europeu.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Friedman-Kien, A. et al.: Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann. Intern. Med.* 96: 284-286, 1982.
2. Brumini, R. e cols.: Câncer no Brasil; dados histopatológicos 1976-80. Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982.
3. Harwood, A. R. et al.: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am. J. Med.* 67: 759-765, 1979.
4. Centers for Disease Control. Task force on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections: special report. *New Engl. J. Med.* 28: 248-252, jan. 1982.
5. Davis, K. C. et al.: Acquired immunodeficiency syndrome in patient with hemophilia. *Ann. Intern. Med.* 98: 284-286, 1983.
6. NIH Conference. Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic and therapeutic considerations. *Ann. Intern. Med.* 100: 92-106, 1984.
7. Abrams, D. I. et al.: Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men: end point or prodrome. *Ann. Intern. Med.* 100: 801-808, 1984.
8. Marmor, M. et al.: Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann. Intern. Med.* 100: 809-815, 1984.
9. Guinan, M. et al.: Heterosexual and homosexual patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 100: 213-218, 1984.
10. Volbending, P. et al.: Chemotherapy in advanced Kaposi's sarcoma. *Ann. J. Med.* 74: 652-656, 1983.
11. Volbending, P.: Therapy of Kaposi's sarcoma in Aids. *Seminars in Oncology*, 11 (1): 60-67, 1984.
12. Gruopman, J. E. et al.: Recombinant alpha 2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired im-

* Roche

- munodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 100: 671-676, 1984.
13. Pestka, S.: The purification and manufacture of human interferons. *Nature*: 37-43, July 1983.
 14. Krown, S. et al.: Preliminary observations on the effect of recombinant leukocyte: a interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma. *New Engl. J. Med.* 308 (18): 1071-1075, 1983.
 15. Levy, J. A. & Ziegler, J. L.: Acquired immunodeficiency syndrome is an opportunistic infection and Kaposi's sarcoma results from secondary immune stimulation. *Lancet* 9: 78-80, July 1983.
 16. Metroka, C. E. et al.: Generalized lymphadenopathy in homosexual men. *Ann. Intern. Med.* 99: 585-91, 1983.
 17. Gallo, R. C. et al.: T Cell malignancies and human T cell leukemia virus. *Seminars in Oncology* 11 (1): 12-17, 1984.
 18. Gottlieb, M. S.: Non neoplastic Aids syndromes. *Seminars in Oncology* 11 (1): 40-46, 1984.
 19. Siegal, F. P.: Immune function and dysfunction in Aids. *Seminars in Oncology* 11 (1): 29, 1984.
 20. Britton, C. B. & Miller, J. R.: Neurologic complications in acquired immunodeficiency syndrome. *Neurologic Clinic* 2 (2): 315-339, 1984.

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
COORDENADORIA DE RESIDÊNCIA MÉDICA**

O INCa. oferece Residência Médica nas seguintes especialidades para o ano de 1986:

- Oncologia Clínica
- Oncologia Cirúrgica
- Cirurgia de Cabeça e Pescoço
- Cirurgia Plástica
- Radioterapia
- Anatomia Patológica
- Radiodiagnóstico
- Anestesiologia

As inscrições nas especialidades de Oncologia Cirúrgica e Cabeça e Pescoço exigem 1 ano de Residência Médica em Cirurgia Geral, enquanto o programa de Cirurgia Plástica exige 2 anos. Para o programa de Oncologia Clínica é necessário 1 ano de Clínica Médica. As demais especialidades não têm pré-requisito.

Para maiores informações, por favor contactar:

CENTRO DE ESTUDOS E ENSINO
AMADEU FIALHO
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
COORDENADORIA DE RESIDÊNCIA
MÉDICA
Dr. EDUARDO LINHARES ou
SECRETARIA:
PRAÇA CRUZ VERMELHA, 23 — 4º andar
20.230 — RIO DE JANEIRO — RJ
TELEFONES: 232-2079 ou 292-4110 R: 242

INFORMES

ENSINO DA CANCEROLOGIA NO CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA*

INTRODUÇÃO

Segundo fontes do Ministério da Saúde, há previsão de mais de 500 mil novos casos de câncer para o próximo quinquênio. Atualmente, em cada 100 casos, 70 chegam para o tratamento em fase avançada; em cada 100 casos, 30 morrem no decorrer do primeiro ano de tratamento, devido ao estágio crítico da doença. As localizações mais freqüentes, que variam de acordo com as regiões geográficas, são, em média: pele 26,1%; colo do útero 23,7%; mama 16,5%; cavidade oral (homem) 8,5%, aproximando-se o câncer da terceira causa de morte no Brasil. Os danos e prejuízos causados, como um todo, são imponderáveis, levando-se em conta, não somente aspectos nosológicos, mas o contexto psicossocial e econômico envolvidos.

Assim, é válido investir numa população de médicos em formação (cerca de 8 mil por ano) e alertá-los sobre estes fatos, preparando uma coletividade de saúde cônica do seu papel, capaz de correta avaliação e orientação, já que a triagem e a maioria dos diagnósticos, ou da abordagem inicial (mais de 70%), são feitas por médicos não especialistas em câncer. Portanto, não basta apenas alertar a população sobre os sinais e sintomas precoces de câncer, ou ter especialistas e ampla sofisticação terapêutica. Há necessidade, sim, de salientar para o estudante, e futuro médico, os fundamentos e as variáveis da Cancerologia, capacitando-o para melhor orientação da comunidade e conduta correta e interação com as Instituições especializadas, sem niilismos, pânico, ou falsa segurança.

Por outro lado, é patente o interesse revelado pela maioria das escolas médicas quanto a encarar o ensino da Cancerologia de maneira efetiva e dinâmica; é, também, unânime a opinião dos cancerologistas de que o ensino da matéria, ao nível de graduação, é inquestionável e necessário na formação geral do médico. Assim, o problema básico está em como ministrar a Cancerologia em seus aspectos básicos e gerais; conciliar e distribuir sistematicamente estes conhecimentos ao longo do Curso Médico.

A SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA, perseguindo antigo objetivo, e sensí-

vel à necessidade de trazer ao debate, amplo e partícipe, a problemática desse ensino, e de medir os níveis e a qualidade das informações nessa área, nas escolas médicas, determinou a criação de uma Comissão de Ensino para esse fim especial (Comissão SBC). Esta, ciente da importância e da oportunidade da temática e, também, do *não* pioneirismo da iniciativa no Brasil, decidiu buscar elementos já pesquisados para compará-los com resultados de levantamento atual, retirando, assim, subsídios úteis para ter, no possível, uma visão panorâmica do assunto e estabelecer esquema de execução viável nas escolas de Medicina no País.

INICIATIVAS ANTERIORES

Uma pesquisa conduzida pelo Comitê de Educação Profissional da União Internacional contra o Câncer (UICC) revelou que um grande número de estudantes tem conhecimento reduzido de Oncologia e que suas idéias sobre o prognóstico são erradas e excessivamente pessimistas.

No Brasil, nos últimos 40 anos, alguns movimentos surgiram em torno deste tema, envolvendo nomes da Cancerologia nacional, como Mário Kroeff, Alberto Coutinho, Antonio Prudente, Jorge Marsilac e muitos outros. Mas, somente em 1976, como resultado de trabalho e organização de inúmeros colaboradores, especialistas em educação médica, comissões institucionais de vários níveis, tais como IUCC, OPAS, MEC, CFE, MPAS, AMB, e inúmeras escolas brasileiras e estrangeiras (particularmente latino-americanas), realizou-se em São Paulo, no período de 07/09 de outubro, a I Conferência Internacional sobre o Ensino da Oncologia nas Escolas Médicas da América Latina. A execução da mesma ficou a cargo da Fundação Centro de Pesquisa de Oncologia e da Casa Civil do Governo do Estado de São Paulo, como fruto da preocupação continental quanto à forma e ao conteúdo programático da Cancerologia nas faculdades. Na ocasião, foi enviado a todas as escolas médicas brasileiras um questionário que indagava sobre vários aspectos, tais como carga horária, interesse docente e discente quanto ao tema, níveis de ensino, dificuldades etc.

* Documento preliminar para discussão com representantes das escolas médicas

Desse levantamento, e após as deliberações de vários grupos de trabalho, resultou um documento com recomendações para dinamizar o ensino da Cancerologia, naquela época, na América Latina, respeitadas as características de cada instituição envolvida. Suas conclusões principais incluíram: a) formulação de um Programa Nacional de Câncer, de acordo com as condições próprias de cada país, com participação ativa dos organismos governamentais, universidades, sociedades científicas e entidades privadas; b) prioridade, nesse programa, para educação profissional em todos os níveis; c) definição de um mínimo de conhecimentos que permitissem ao médico recém-formado fazer diagnóstico precoce, orientar corretamente o paciente e colaborar com a luta contra o câncer; d) ensino obrigatório, organizado e centralizado, de acordo com as condições locais. Finalmente, além de ressaltar a importância da colaboração de todos os setores afins, nacionais e internacionais, o documento se encerrava com ênfase especial para sistemas de coleta de informações epidemiológicas e condições regionais.

A Comissão SBC, ao analisar uma amostra das respostas à época (23 instituições), observou o seguinte:

- como óbices para o ensino, apontaram-se os seguintes fatores:
 - a) pouca integração disciplinar . . . 43,4%
 - b) falta de enfoque epidemiológico 43,4%
 - c) ensino insuficiente 82,6%
- aproximadamente 86,8% concordavam quanto à necessidade de que, ou através da criação de uma disciplina (78,2%), ou de uma comissão interdisciplinar (8,6%), o ensino da Cancerologia fosse efetivado nas escolas médicas.

AVALIAÇÃO ATUAL

Nove anos transcorreram daquele movimento, sem grande progresso, no País, nessa área de ensino, não obstante iniciativas isoladas, não integradas e, até mesmo, independentes daquela Conferência. Hoje, poucas são as escolas que realmente apresentam maior espaço nos seus currículos, para o assunto, fato que a COMISSÃO SBC reconstatou, após a elaboração e o envio de um novo questionário, que não fugiu muito do texto e da intenção daquele de 1976, e buscava também traçar o perfil do ensino da Cancerologia.

O questionário foi enviado a todas as escolas médicas do Brasil, e numa primeira amostragem, obtivemos resposta de 42 faculdades. Como revelações, obtivemos:

- 58,5% tratam dos temas oncológicos dentro do espaço curricular de cada departamento;
- 21,9% dão ênfase especial ao ensino da Cancerologia, numa disciplina, ou departamento, apesar do enfoque dos demais departamentos;
- 75,6% têm cancerologistas no seu quadro de professores, ligados, entretanto, a vários setores;
- 17,0% possuem serviço ambulatorial de Cancerologia;
- quanto às dificuldades ao ensino: 25,6% alegam falta de meios; 23,0% alegam que a competição interdepartamental é prejudicial; 18,9% acusam falta de professores;
- 58,5% revelam interesse em desenvolver um serviço multidisciplinar de Cancerologia;
- quanto à relevância do ensino, 61,7% julgam indispensável e importante;
- 17,0% consideram questionável; 8,1% sem importância.

Após analisar os dados anteriores e a recente pesquisa da Comissão SBC, ressaltam os seguintes fatos:

- falta de sistematização do ensino da Cancerologia;
- informações, por vezes, conflitantes, ou incompletas, não integradas, abordadas por diferentes disciplinas, ou departamentos, com opiniões e condutas distintas;
- omissão de alguns pontos básicos, tais como epidemiologia do câncer; reabilitação e impacto psicossocial e econômico da doença;
- falta de cooperação interdepartamental, com insuficiente enfoque multidisciplinar, no que se refere à terapêutica;
- reduzido treinamento clínico.

FORMULAÇÃO DE PROPOSTA DE ENSINO

Considerando esse universo de informações, e visando à conciliação com o que já é realidade nas escolas médicas, a Comissão SBC propõe as diretrizes que se seguem para o ensino da Cancerologia.

Na graduação, seria o ensino distribuído nos três ciclos: básico ou pré-clínico; clínico e interno. Com isto, poderá haver integração gradativa e somatória de conhecimentos, ao longo destes ciclos, objetivando: a) informar sobre as características fundamentais do desenvolvimento do câncer e sua disseminação; b) informar sobre os meios de diagnóstico, com particular enfoque das lesões precoces e de seus sinais e sintomas, tratamento e discussão de resultados; c) observação do paciente como um todo, em suas necessidades assistenciais, emocionais, econômicas

e sociais; d) estimular interesse científico, incentivando a pesquisa.

A primeira parte seria ministrada na transição entre os ciclos básico e profissional, no 2º ou 3º ano, não como disciplina distinta, mas como unidade didática de disciplinas como Patologia Geral ou Mecanismos Básicos de Doença, e conteria com a seguinte delimitação de conteúdo:

Introdução ao estudo da Cancerologia. Correntes de investigação científica
 Biologia tumoral. Aspectos morfofuncionais dos tumores. Enfoque bioquímico
 Carcinogênese. Mutações. Meio ambiente X Genética: fenotipo tumoral
 Epidemiologia do câncer
 Relação tumor-hospedeiro. Evolução tumoral X aspectos constitucionais do hospedeiro
 Relação tumor-hospedeiro. Estadiamento
 Ciclo celular e compartimentos tumorais
 Radiobiologia

Esta sistemática de ensino, no ciclo clínico, deverá mimetizar a prática profissional, ou seja, exigirá abordagem multidisciplinar.

Há necessidade de formação de um Comitê de tumores, acessível a representantes de todas as áreas interessadas, mesclando departamentos e disciplinas, com a responsabilidade de coordenar ensino, assistência médica e pesquisa, em todos os níveis clínicos. Este mecanismo coordenador impõe-se para o bom êxito e a coerência didática, na elaboração de sinopses de quadros tumorais, discussão e manipulação de material interdepartamental, como também para dar seqüência a protocolos de tratamento e ênfase à investigação científica. A configuração deste Comitê fica a critério das escolas médicas, conforme a sua organização, mas recomenda-se a participação ativa de todos os cancerologistas do quadro da escola, quando houver.

Assim, cada disciplina, dentro de seu contexto nosológico, através dos seus elementos de representação no Comitê, de comum acordo, ou sob influência destes, teria, obrigatoriamente, de analisar os tumores específicos da sua área de ação, dissertando, no mínimo, sobre os seguintes tópicos: História natural do tumor específico; Prevenção e detecção precoces; meios de diagnóstico e prognóstico; terapêutica multidisciplinar (abordagem protocolar cooperativa); síndromes paraneoplásicas específicas; reabilitação e preservação; aspectos psicossociais e econômicos, dentro da realidade nacional.

Por outro lado, nessa mesma fase, dadas as incidências preferenciais de alguns tumores, por características regionais, poderiam ser salientados os aspectos particulares desses tumores através de simpósios, mesas-redondas ou painéis.

Finalmente, no internato, o estudante poderia optar por atividades eletivas, de duração limitada, no próprio hospital de ensino, ou em instituições especializadas, concentrando-se nas medidas de prevenção e detecção precoce do câncer.

Os convênios com instituições oficiais, e/ou particulares, na área de Cancerologia, podem e devem ser estimulados, no enriquecimento de colaboração, e no caso de algumas escolas, até para tornar viável a assistência médica.

COMENTÁRIOS FINAIS

A COMISSÃO SBC, com esta proposta, encontrou respaldo institucional junto à própria SOCIEDADE BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA e à CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER, com vistas a recursos humanos, ao planejamento de cursos específicos e de reciclagem (capacitação do docente), possibilitando contatos com CENTROS DE REFERÊNCIAS nacionais, além do preparo de material e textos didáticos, para distribuição. Igualmente, encontrou apoio na ABEM, que em reuniões regionais, com representantes das escolas médicas, procurará elaborar as estratégias de discussão e implantação deste plano, trabalhando junto com as mesmas, que devem satisfazer, inclusive no campo da Cancerologia, os três requisitos que conferem às atividades universitárias as características de pólos de desenvolvimento nacional:

1. aquisição de conhecimentos — produto de pesquisa
2. transmissão do conhecimento — objeto da atividade docente
3. utilização do conhecimento — traduzido em prestação de serviço, através de programas comunitários (campo docente-assistencial).

Esta conceituação doutrinária integra as faculdades no processo global do desenvolvimento sócio-econômico, sendo o mínimo que poderiam almejar, como instituições universitárias.

COMISSÃO SBC

Antonio André M. Perdicaris, Presidente
 Fernando Gomes de Mello
 Gilson Luchezi Delgado
 Romero Bezerra Barbosa

ABEM

Alice Rosa

CNCC

Hilton Augusto Koch

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.: Kroeff 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 complementar, 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.



Episol*, como um fim de tarde em Itapoã.



...estamos nos divertindo bastante, Itapoã é lindo, o compositor tinha razão quando disse "...um mar que não tem tamanho"... por que o mar aqui é muito grande e muito bonito.

Aqui eu e a filhota acordamos cedo, às 8:30 da manhã, passamos **Episol*** e vamos para a praia. Não precisa se preocupar com a sensibilidade de nossa pele, porque **Episol*** tem índice de proteção 15 e protege contra os efeitos dos raios solares até 7 horas e meia. Com essa proteção toda eu não me preocupo com o horário mais intenso de radiação (entre 10 da manhã e 2 da tarde).

Assim podemos ficar na praia até o entardecer e ver o pôr do sol. Querido, achei ótimo a sua preocupação com a nossa pele, mas **Episol*** recebeu do Comitê de Fotobiologia de Câncer de Pele dos Estados Unidos o título de protetor solar altamente seguro, o que reconhece o alto grau de proteção de **Episol***.

Ontem a saudade apertou, estou com saudades...



Schering

“ Considerando a semelhança entre as CIM's de netilmicina e gentamicina, netilmicina parece apresentar índice terapêutico mais elevado, característica esta importante no tratamento do paciente imunocomprometido.

Nossa pesquisa parece sugerir que netilmicina é tolerada mesmo em doses mais elevadas, com menor incidência de efeitos colaterais, sendo esses discretos. ”

Geisler et al., "Netilmicin therapy of patients with leukaemia or malignant lymphoma".



Netromicina
sulfato de netilmicina injetável

AUMENTA OS BENEFÍCIOS/DIMINUI OS RISCOS

Para maiores informações consulte o DEF ou a Diretoria Médica da Schering.

Pesquisa e Qualidade *Schering* Segurança Terapêutica