

Ex 2

ISSN 0034-7116

N.º 3
VOL. 30
ABRIL
1984

Revista Brasileira de Cancerologia



NESTE NÚMERO:

- CISTO ENTERÓGENO DO ESÓFAGO TORÁCICO: RELATO DE CASO;
- ABORDAGEM DA FERIDA PERINEAL NO ESVAZIMENTO PÉLVICO POSTERIOR: CONFEÇÃO DE NEO-VAGINA; NOTAS DE TÉCNICA;
- COMPLICAÇÕES DA PUNÇÃO DE VEIA PROFUNDA EM UM HOSPITAL DE CÂNCER
- TÉCNICA OPERATÓRIA DO ESVAZIAMENTO ÍLIO-INGUINAL COM A INCISÃO DE GIBSON MODIFICADA;
- ASPECTOS RADIOLÓGICOS DAS CALCIFICAÇÕES MAMÁRIAS;
- O TRATAMENTO DA MENINGITE PÓS-TRAUMÁTICA
- "MENINGITE POR *LISTERIA MONOCYTOGENES* EM UM CASO DE DOENÇA DE HODGKIN";
- SENSIBILIDADE "IN VITRO" E "IN VIVO" DAS CEPAS DE *Staphylococcus epidermidis* ISOLADAS EM PACIENTES COM CÂNCER.
- A CERULOPLASMINA COMO ENZIMA MARCADORA DE ATIVIDADE NEOPLÁSICA MALIGNA;
- O CONTROLE DA DOR EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER AVANÇADO – UM PROBLEMA NACIONAL NEGLIGENCIADO;

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – MINISTÉRIO DA SAÚDE

— Publicação da Campanha Nacional de Combate ao Câncer e da Sociedade Brasileira de Cancerologia.

Revista Brasileira de Cancerologia



COMISSÃO DE PUBLICAÇÃO
Walter Roriz
Sérgio Allan
Luís Souhami Filho
Etzmann Magalhães
Emílio Mitterer
Esther Nunes Pereira
Roberto Alfonso Arcuri

EDITORES
Jorge Wanderley
Luiz Neves
Laert Pita O. Filho

REDAÇÃO
Marcio Octávio Agnese
Luiz Eduardo M. Bermudez
Sandra Faulhaber
Mara Berila Conceição
Secretária: Joana Siqueira

JORNALISTA RESPONSÁVEL
Dr. João Ferreira Santos Neto

JUNTO À REVISTA
BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
Dr. Adilson de Oliveira Lima - PE
Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer
Hospital de Câncer de Pernambuco
Dra. Albanita Melo de Araújo
Pereira Jorge Corrêa - PE
Centro de Pesquisas Eliza Esperanza
Dr. Alfredo Daura Jorge - SC
Hospital Governador Celso Ramos
Dr. Almir de Souza Couto - PE
Sociedade Pernambucana de Cancerologia
Dr. Antonio Fortes de Pádua
Filho - PI
Sociedade Piauiense de Combate ao Câncer
Dr. Antonio Pedro Mira - SP
Sociedade Paulista de Cancerologia
Dr. Antonio Plácido Peixoto
Amarante Neto - PR
Instituto de Câncer de Londrina
Dr. Aroldo de Paiva Ferreira
Braga Filho - RS
Associação Sul-Riograndense de
Combate ao Câncer
Dr. Benedito Valdecir de
Oliveira - PR
Liga Paranaense de Combate ao Câncer
Dr. Carlos Inácio de Paula - GO
Associação de Combate ao Câncer em Goiás
Dr. Edwin Benedito Montenegro - SP
Fundação Doutor Amarel Carvalho
Dr. Ely Chaves - PB
Fundação Napoleão Laureano
Dr. Fauzer Simão Abrão - SP
Centro de Estudos dos Residentes
do Instituto Central da
Fundação Antonio Prudente
Dr. Frederico Assis de Salles - DF
Associação de Combate ao
Câncer em Brasília
Dr. Jayme Brandão de Marsillac - RJ
Sociedade de Cancerologia do
Estado do Rio de Janeiro
Legião Feminina de Educação e
Combate ao Câncer
Dr. João Bosco Lopes Botelho - AM
Liga Amazonense Contra o Câncer
Dr. João Fernando Cláudio Góis - PR
Conselho Londrinense de
Assistência à Mulher
Dr. Jorge Sampaio de Marsillac Motta - RJ
Associação Brasileira de Assistência aos Cancerosos
Dr. José Carlos do Valle - RJ
Hospital de Oncologia do INAMPS
Dr. José Geraldo Dantas Bezerra - SE
Fundação de Beneficência
Hospital de Cirurgia
Dr. José de Souza Macedo - PA
Instituto Ofir Lioiela
Dra. Lúcia Maria Alcântara de
Albuquerque - CE
Instituto do Câncer do Ceará
Dr. Marcos Davi Lemos de Mello - AL
Santa Casa de Misericórdia de Macaré
Núcleo de Combate ao Câncer
Dr. Marcos Rogério Ceccato - ES
Associação Feminina de Educação
e Combate ao Câncer
Dr. Michel Jamra - SP
Fundação Maria Cecília Souto Vidigal
Instituto de Hematologia
Dr. Morton Scheinberg - SP
Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho
Dr. Neiro Waechter da Motta - RS
Sociedade de Cancerologia do Rio Grande do Sul
Dra. Nubia Mendonça - BA
Hospital Martagão Gesteira
Dr. Rafael Abrão Possik - SP
Fundação Antonio Prudente
Hospital A.C. Camargo
Dr. Ricardo José Curioso da Silva - RN
Liga Norteriograndense de Combate ao Câncer
Dr. Ruy Eduardo Menezes de Azevedo - MG
Associação Feminina de Prevenção
e Combate ao Câncer de Juiz de Fora
Dr. Sebastião Cabral Filho - MG
Centro de Estudos e Pesquisas
Oncológicas de Minas Gerais
Dr. Wandir Mauro Angotti Carrara - MG
Associação de Combate ao Câncer
do Brasil Central

ARTIGOS

- 2** CISTO ENTERÓGENO DO ESÓFAGO TORÁCICO: RELATO DE CASO
Dr. João Paulo Kawakita Matsushita
Dr. Walter Roriz de Carvalho
Drª Julieta Sebastião Matsushita
Dr. Volnei David Pereira
- 6** ABORDAGEM DA FERIDA PERINEAL NO ESVAZIAMENTO PÉLVICO POSTERIOR: CONFEÇÃO DE NEO-VAGINA; NOTAS DE TÉCNICA.
Dr. Marcos Pires e Albuquerque
Dr. Ary Frauzino Pereira
Dr. Rui Vieira
- 8** COMPLICAÇÕES DA PUNÇÃO DE VEIA PROFUNDA EM UM HOSPITAL DE CÂNCER
Eduardo Velasco
Luiz Eduardo Bermudez
Mauro Zamboni
Albucacis de Castro Pereira
Carlos Alberto de Souza Martins
Celso Coelho
Henry Najman
Mário Panza.
- 12** TÉCNICA OPERATÓRIA DO ESVAZIAMENTO ÍLIO-INGUINAL COM A INCISÃO DE GIBSON MODIFICADA.
Ornelas, A. A.
Rangel, J. R. M.
Linhares, E. R. M.
Seixas, A. L. C.
- 16** ASPECTOS RADIOLÓGICOS DAS CALCIFICAÇÕES MAMÁRIAS
Drª Carolina Maria de Azevedo
Dr. João Paulo K. Matsushita
Dr. Hilton A. Koch
Drª Gina Magalhães Almeida
- 23** O TRATAMENTO DA MENINGITE PÓS-TRAUMÁTICA
Luiz Eduardo Bermudez
- 29** "MENINGITE POR LISTERIA MONOCYTOGENES EM UM CASO DE DOENÇA HODGKIN"
Dr. Luis Eduardo Bermudez
Dr. Eduardo Velasco
Drª Maria Kadma S. Carriço
Dr. Mário Panza
Dr. Eraldo Vidal
- 33** SENSIBILIDADE "IN VITRO" E "IN VIVO" DAS CEPAS DE *Staphylococcus epidermidis* ISOLADAS EM PACIENTES COM CÂNCER
Luiz Eduardo Bermudez^{1, 2}
Carlos Alberto de Souza Martins¹
Eraldo Vidal^{1, 2}
- 37** A CERULOPLASMINA COMO ENZIMA MARCADORA DE ATIVIDADE NEOPLÁSICA MALIGNA
L. A. Abreu
R. R. Abreu
- 41** O CONTROLE DA DOR EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER AVANÇADO - UM PROBLEMA NACIONAL NEGLIGENCIADO
Sergio Edgard Allan

NOSSA CAPA

Instituto Ofir Lioiela - Belém - PA

Composição e Impressão
barra ponto gráfica e editora ltda.
r. jacaré, 226
rio de janeiro - rj

CISTO ENTERÓGENO DO ESÔFAGO TORÁCICO:

RELATO DE CASO

DR. JOÃO PAULO KAWAOKA MATUSHITA

Prof. Assistente da F. M. — UFRJ e Médico Radiologista do INCa. — CNCC

DR. WALTER RORIZ DE CARVALHO

Livre-Docente da F. M. — UFRJ

Chefe da Seção de Tórax do INCa.

Assistente do Serviço de Cirurgia de Tórax do Hospital Andaraí-INAMPS.

DR^a JULIETA SEBASTIÃO MATUSHITA

Médica do Serviço de Radiologia do HSE—INAMPS e

do Serviço de Radiologia da Fund. Pioneiras Sociais.

DR. VOLNEI DAVID PEREIRA

Ex-Médico Residente do Serviço de Anatomia Patológica do HSE-INAMPS

INTRODUÇÃO

Estes cistos de origem congênita, resultam de um desenvolvimento anormal, durante a formação e diferenciação da laringe, pulmões, brônquios e traquéia de um intestino primitivo.

Cisto enterógeno é o termo hoje utilizado na literatura, aplicado aos cistos congênitos que se desenvolvem ou ocorrem no trato gastrointestinal, do esôfago ao ânus localizando-se de preferência no intestino delgado e raramente no estômago.⁹

Estas formações têm sido assinaladas em todas as faixas etárias, predominando em mulheres.

RELATO DO CASO

M. H. M. A., 24 anos, branca, feminina, solteira, registro

116199(HSE) Hospital dos Servidores do Estado, RJ, foi atendida no Serviço de Emergência em 7/5/79, queixando-se de forte dor epigástrica irradiada para a face anterior do tórax. Negando náuseas, vômitos pirose ou febre. Referia uso de analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos nos últimos dias, para tratamento de parotidite e odontalgia. Os exames rotineiros de sangue e urina foram normais.

As radiografias do tórax em PA/PF mostravam volumosa massa tumoral, única, homogênea de contornos regulares, circunscritas ao mediastino posterior, lateral direita, na região infra-carenal. (Figs. 1ª e 1b). As radiografias penetradas com esôfago torácico contrastado mostram discreto deslocamento do terço inferior do esôfago para a esquerda. (Figs. 2a e 2b). Os cortes tomográficos mostram que a

massa mediastínica descrita acima, tem contornos regulares e sem calcificações em seu interior. O ângulo da carina está permeável e anatômico. (Fig. 3)

O tratamento à base de antiácidos, dieta e repouso fizeram regredir os sintomas. Em 21/5/79 a paciente foi submetida a toracotomia exploradora direita, com finalidade de ressecção do tumor do mediastino posterior. No ato cirúrgico foi encontrada uma massa tumoral cística, tensa, lisa, medindo 10 x 6 cm, com maior eixo longitudinal, situada adiante e à direita do esôfago e fortemente aderida ao pericárdio, lobo inferior do pulmão e esôfago. Durante o descolamento da massa tumoral ocorreu a sua rotura, com saída de líquido espesso, amarelado (cuja cultura para pesquisa de germes piogênicos, fungos e BAAR foi negativa). Aspirado o conteúdo do cisto,

verificou-se que sua superfície interna era rugosa, fazendo parte da parede esofágiana. Foi realizada a ressecção da parede livre do cisto, cauterizando-se a porção aderida ao esôfago com iodo.

Após a ressecção cirúrgica a peça foi encaminhada ao exame histopatológico:

LÂMINA 1 — múltiplas camadas musculares orientadas em direções opostas; epitélio desnudo e infiltrado mononuclear e polimorfonuclear.

LÂMINA 2 — mucosa cilíndrica remanescente e infiltrado mononuclear e polimorfonuclear.

Diagnóstico-Cisto Enterógenos do Esôfago.

A paciente teve alta hospitalar em 1.6.79, assintomática. Na última revisão ambulatorial (17/2/83), permanece assintomática.

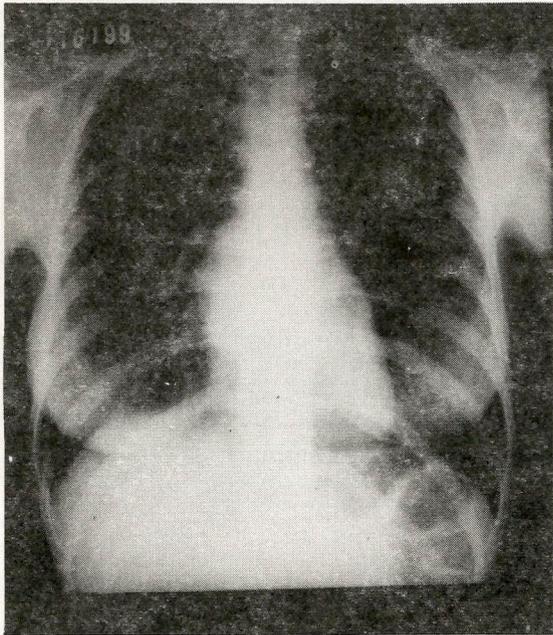


FIG. 1a

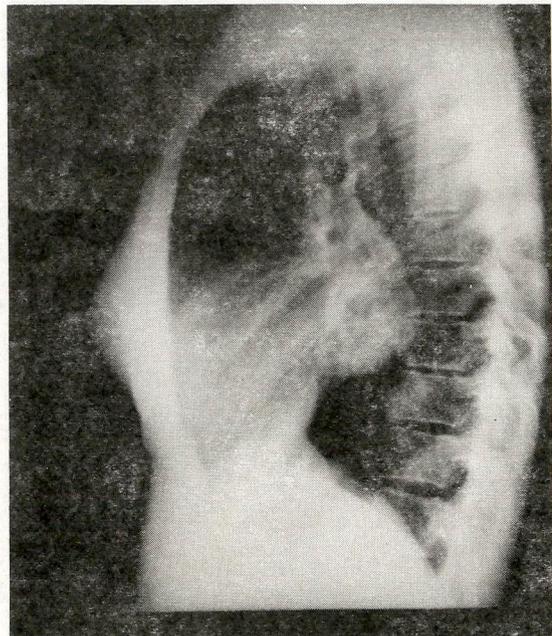


FIG. 1b

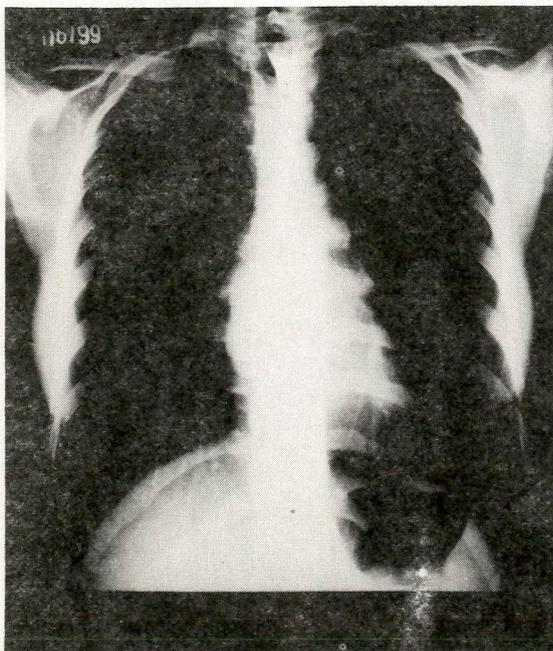


FIG. 2a

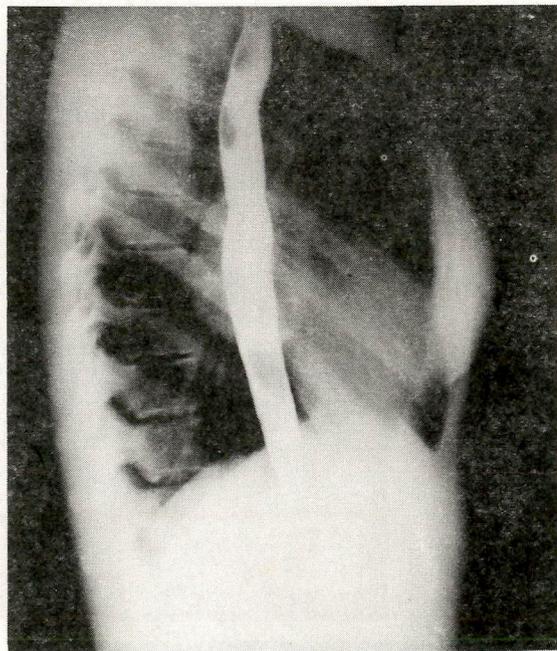


FIG. 2b

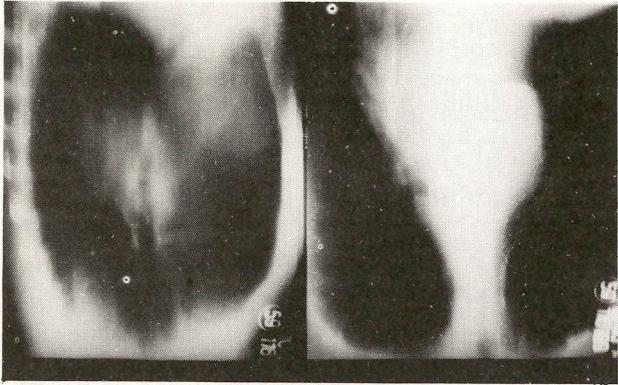
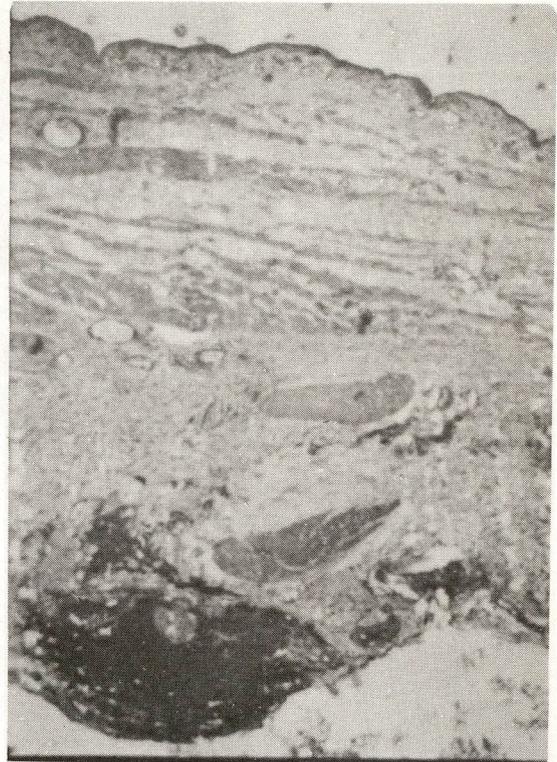
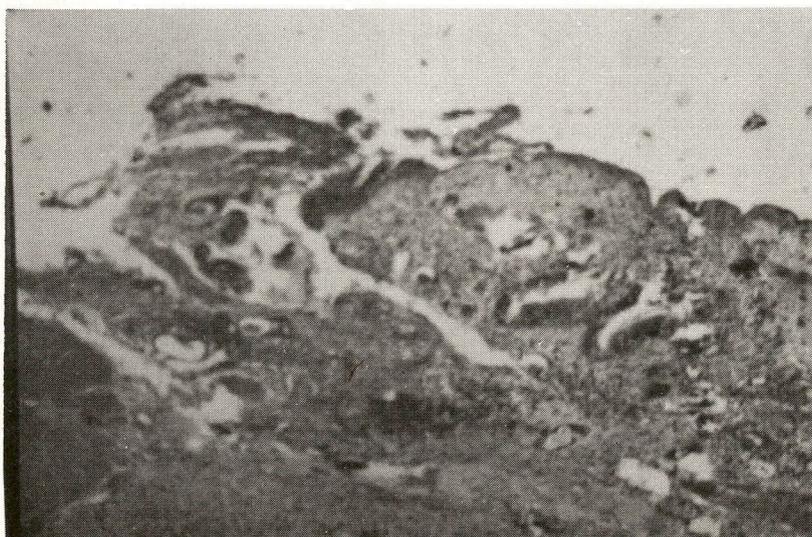


FIG. 3



Lamina 1



Lamina 2

COMENTÁRIOS

O cisto enterógeno do esôfago foi descrito pela primeira vez por Blasius em 1711, e a primeira excisão cirúrgica foi feita por Sauerbruch em 1931^{6,7}

Ele constitui cerca de 10% dos tumores mediastínicos e comumente se localiza no hemitórax direito.^{3,5,7} Sessenta por cento deles ocorrem no terço inferior do esôfago e os restantes se distribuem pelo terços médio e superior⁷, freqüentemente entre os feixes musculares da parede do órgão.

Histologicamente assemelha-se com o cisto brônquico, dele se diferenciando por não possuir cartilagem na estrutura da parede.⁴

A sintomatologia varia com o local e a característica da duplicação, sendo em geral provocada na idade adulta por:

- a— obstrução, produzida pela compressão extrínseca que se exerce sobre o esôfago torácico;
- b— dor, devida à distensão conseqüente ao crescimento do próprio cisto;

- c— hemoptises e derrames pleurais por aderência com os pulmões;
- d— perfuração conseqüente a solução de continuidade de sua parede;

Às vezes, o cisto enterógeno do esôfago pode estar associado a anomalias vertebrais, que podem produzir déficits neurológicos, limitação dos movimentos do pescoço, escoliose, compressão da raiz nervosa.^{7,8}

Numa radiografia simples de tórax, observa-se massa tumoral, arredondada, homogênea, bem circunscrita, única, no mediastino posterior, na maioria das vezes na porção póstero-lateral direita. Na esofagografia contrastada, pode-se observar deslocamento da coluna baritada e da traquéia, dado pela massa infra- e extra-mural.

No entanto, pela localização mediana, posterior, a angiografia se faz necessária para diagnóstico diferencial com aneurismas dos grandes vasos.

A degeneração maligna destes cistos é raríssima, mas pode ocorrer, como no caso relatado por Adams.¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, H. — *Obstructing lesions of the esophagus-The Surg. Clinics of North America*, 41:787, 1961
2. CARVALHO, W. R.; TOURINHO, O. B. — *Cisto de Duplicação Intratorácico-Boletim do Centro de Estudos do Hospital dos Bancários*-2,1:27-34,1967
3. CREECH, O. JR.; DEBAKEY, M. E. — *Ciliated epithelial cysts of the esophagus associated with cardiac abnormalities — J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 28:64-77,1954.
4. OLKEN, H. G. — *Congenital gastro-enteric cysts of the mediastinum* — *Amer. J. Path.* — 20:997, 1944.
5. SABISTON, D. C. JR.; SCOTT, H. W. JR. — *Primary neoplasms and cysts of mediastinum.* — *Ann. Surg.* 136:777-797,1962.
6. SAUERBRUCH, F.; FICK, W. — *Operative Beseitzungeiner, Kongenitalen Cyst der Speiserohre* — *Zentralbl. Chir.* — 58:2938-2941, 1931.
7. SETHI, G. K.; MARSDEN, J.; JOHNSON, D. — *Duplication Cysts of the Esophagus Southern Medical Journal* —67,5,616-618,1974.
8. TARNEY, T. J.; CHANG, C. H. J.; NUGENT, R. G. ET AL; — *Esophageal duplication (foregut cyst) with spinal malformation - J. Thorac. Cardiovascular Surg.* -59: 293-298,1970.
9. ZIMMERMAN, J. R.; GOUVEIA, O. F.; FONSECA, M. O.; CUNHA, M. A. R. DA; CUNHA, A. A. M. DE; AZEVEDO, J. R. S.; TEIXEIRA, F.; FIGUEIREDO, J. G.; PEREIRA, A. A.; VALLE, P. V. DO; — *Cisto enterogeno-Radiologia Brasileira* 4,3:189-196,1971.

ABORDAGEM DA FERIDA PERINEAL NO ESVAZIMENTO PÉLVICO POSTERIOR: CONFEÇÃO DE NEO-VAGINA; NOTAS DE TÉCNICA.

DR. MARCOS PIRES E ALBUQUERQUE

Cirurgião Assistente da Seção abdômino-pélvica do INCa

DR. ARY FRAUZINO PEREIRA

Cirurgião, Diretor do INCa.

DR. RUI VIEIRA

Cirurgião chefe da seção de cirurgia plástica e reparadora do INCa.

RESUMO:

Os autores comentam a indicação dos esvaziamentos pélvicos posteriores, tecem comentários sobre a invalidez sexual que este procedimento acarreta e propõem uma abordagem reparadora da ferida perineal no sentido de permitir que estas pacientes possam vir a ter um relacionamento sexual semelhante ao coito normal.

INTRODUÇÃO

Os tumores da porção inferior do reto são tratados mediante uma ressecção abdômino-perineal. No homem tal cirurgia foi inicialmente realizada por Miles em 1926¹. Na mulher, a presença anatômica da vagina, que com a sua parede posterior guarda íntima relação com a parede anterior do reto através do chamado septo reto-vaginal, permite que os tumores da parede anterior do reto freqüentemente com-

prometam este septo, sendo o motivo de recidivas pélvicas após uma operação de Miles clássica.

Por isto, nestes casos nós associamos à amputação do reto, uma pan-histerectomia com ressecção da parede posterior da vagina em monobloco e chamamos a este procedimento de "esvaziamento pélvico posterior", que nos parece oncológicamente correto dada a maior radicalidade e portanto menor índice de recidiva pélvica.²

A radicalidade cirúrgica por seu lado é sempre mais agressiva e mutilante, acarretando nestes casos uma invalidez sexual permanente. Principalmente em mulheres jovens, sexualmente ativas, o Esvaziamento Pélvico Posterior causa graves problemas de ordem psicossocial que devem ser levados em consideração pelo cirurgião no momento de indicá-la, cientificando a paciente e seus familiares mais próximos dos problemas inerentes a esta operação.

Sob este prisma, dois mecanismos vão atuar após uma operação abdômino-perineal: primeiramente a dissecação pré-sacra, comum a todas as amputações por câncer de reto, acarreta uma denervação pára-simpática levando, na maioria das vezes a uma impotência irreversível. O segundo aspecto, inerente apenas ao Esvaziamento Pélvico Posterior, ocorre em decorrência

da ablação do órgão genital externo da mulher, incapacitando-a definitivamente para o relacionamento sexual.

Tentando minimizar este segundo enfoque, propomos neste trabalho a perpetuação do "sinus" perineal mediante o tratamento da ferida perineal por segunda intenção, associando posteriormente uma cirurgia reparadora simples com a intenção de confeccionar uma neo-vagina.

Para isto, preferimos manter a ferida perineal aberta mediante a utilização de um curativo tampão renovável diariamente nos primeiros 20 dias de pós-operatório. Deste modo a fixação da parede vaginal anterior ao sacro induz à formação de uma cavidade ou "cloaca perineal", formada posteriormente pelo assoalho fibrótico da pélvis e superiormente pela bexiga (fig. 1).

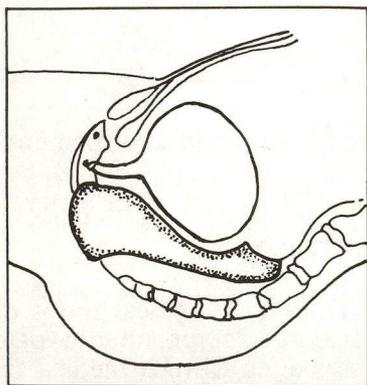


Fig. 1 - Corte sagital pos-operatório

Anteriormente vemos a uretra, o clitóris e terço superior dos lábios vaginais (fig. 2).

Uma segunda intervenção será necessária cerca de 4 meses após a primeira cirurgia, quando a "cloaca perineal" estiver com boa granu-

lação e em condições de receber um enxerto.

Visamos neste tempo "forrar" a parede posterior da "cloaca", mediante a rotação de dois retalhos dérmicos laterais da região perineal (fig. 2).

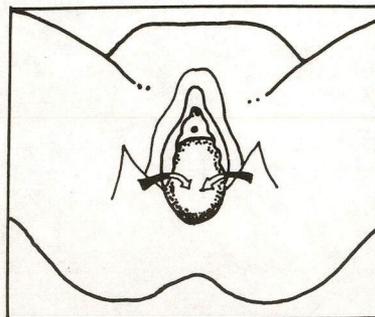


Fig. 2 - Aspecto Perineal pré-reparadora

Este procedimento plástico reparador, cuja técnica descrevemos abaixo, possibilita à neo-vagina condições de absorver o trauma durante o ato sexual sem desconforto.

Da mesma forma evita a longo prazo que a "cloaca" encurte com a gradativa queda da bexiga, assim como impede a estenose da porção ínfero-anterior no períneo.

As pacientes por nós submetidas a esta operação têm, no seu relacionamento sexual, referido razoável satisfação decorrente da nova situação.

Nestas condições, amenizamos consideravelmente um problema de difícil solução na área psicossomática, devolvendo às nossas pacientes já traumatizadas por uma colostomia definitiva um tipo de vida o mais próximo possível da normalidade.

TÉCNICA

Em posição de litotomia procede-se inicialmente à ressecção em cunha do tecido fibrótico que corresponde ao assoalho da "cloaca perineal". Naquelas pacientes em que a "cloaca" está por demais alargada, damos 2 a 3 pontos de "cat-gut" cromado 0, aproximando as bordas laterais da área previamente ressecada, à semelhança do procedimento de aproximação dos músculos elevadores do ânus. A seguir, marcamos dois retalhos triangulares no períneo, um de cada lado da "cloaca" com o pedículo vascular (base do triângulo) voltado para baixo. Estes dois retalhos doadores são então descolados com boa camada de tecido celular subcutâneo, rodados para dentro da "cloaca perineal" e saturados entre si nas bordas internas com fio de "cat-gut" 3.0.

Os ápices dos triângulos são fixados ao fundo da "cloaca". A área é saturada com fio de mononílon 4.0 unindo suas bordas (fig. 3).

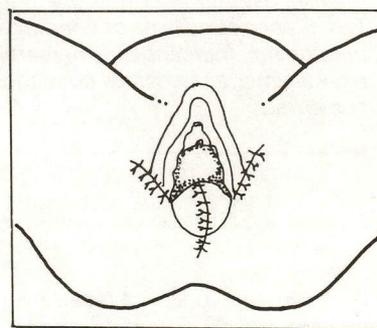


Fig. 3 - Aspecto Perineal pós-reparador

COMPLICAÇÕES DA PUNÇÃO DE VEIA PROFUNDA EM UM HOSPITAL DE CÂNCER

EDUARDO VELASCO
LUIZ EDUARDO BERMUDEZ
MAURO ZAMBONI
ALBUCACIS DE CASTRO PEREIRA
CARLOS ALBERTO DE SOUZA MARTINS
CELSO COELHO
HENRY NAJMAN
MARIO PANZA.

*Serviço de Clínica Médica
Instituto Nacional de Câncer R. J.*

RESUMO

Em um período de 5 meses, nós realizamos um estudo prospectivo a fim de avaliar a freqüência de complicações associadas com a colocação de catéter venoso central no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro. A freqüência encontrada foi de 28,7%. A maioria das complicações que resultaram em grande morbidade foram encontradas na cateterização da veia subclávia. Observamos uma grande incidência de hematoma como complicação, provavelmente associada com anormalidades anatômicas dos pacientes.

A colocação de catéter venoso em veia profunda é utilizada há muitos anos com diversas propostas, incluindo, acesso para hiperalimentação parenteral, monitorização da pressão venosa central e rápida infusão de cristalóides e sangue.

A incidência de complicações varia de 0% a 21%^{1, 2, 3} na literatura mundial.

A proposta do nosso estudo foi avaliar a freqüência e as complicações da punção de veia profunda em um Hospital de Câncer, comparando-as com outros estudos realizados anteriormente.

Foram consideradas como complicações formação de hematoma, trajeto inadequado do catéter, punção arterial, infecção ligada ao catéter,

trombose venosa e pneumotórax.

MÉTODO

Durante 5 meses, todos os pacientes acompanhados pelo Serviço de Clínica Médica do Instituto Nacional de Câncer, e que tiveram um catéter venoso central, foram estudados no que diz respeito a complicações de colocação e uso do mesmo. Nenhuma estipulação foi feita sobre o treinamento da pessoa que introduziu o catéter.

Nenhuma estipulação foi feita sobre o local de inserção do catéter ou maneira pela qual foi colocado.

Após a colocação do catéter era aberto um protocolo de seguimento e o doente era acompanhado por um de nós diariamente. Todas as complicações, foram relatadas. Três casos em que tor-

nou-se impossível a coleta completa de dados foram retirados do estudo.

Aqueles doentes, que por algum motivo, foram transferidos para outro hospital, tiveram dados computados até o momento da alta de nosso Hospital.

RESULTADOS

Cento e nove pacientes receberam 117 cateteres com média de 1,07 cateteres por pacientes. Não houve predominância de sexo, sendo 54% homens e 46% mulheres. A média das idades dos pacientes foi de 51 anos (variando de 3 a 87 anos). Os cateteres foram colocados mais frequentemente em pacientes na 5ª e 6ª décadas. Dos cento e nove pacientes, 41 (37,6%), foram admitidos em caráter de emergência, sendo o restante admitido eletivamente. Técnica estéril foi utilizada em todas as 117 cateterizações. Dentre as razões para a colocação do catéter, 25 (22%) foram colocados para a infusão de hiperalimentação parenteral, 78 (65,5%) para reposição de volume e 15 (12,6%) por dificuldade de acesso venoso periférico (tabela 1).

Entre as razões para a retirada do catéter, o óbito do paciente foi a mais comum (31,6%), seguida da inexistência de necessidade do mesmo (29,4%). A soma de complicações na punção com complicações durante a permanência do catéter foi responsável pela retirada do mesmo em 29 casos (30,4%).

Cinco pacientes (5,3%) retiraram inadvertidamente o catéter enquanto que 4 pacientes (4,2%) foram transferidos para outro Hospital ainda com o catéter.

O tempo médio de permanência do catéter foi de 16 dias, variando de minutos a 27 dias.

Trinta e três por cento dos cateteres foram colocados por

3 dias ou menos, 32 (40,5%) permaneceram durante 4 a 10 dias, e o restante (26,5%) esteve no local por 11 dias ou mais.

O nível de treinamento do Staff na colocação de cateteres foi variado. O local em que o catéter foi colocado, mais comumente foi na veia subclávia direita, 47 casos (40,9%) do total. A veia subclávia esquerda foi puncionada 9 vezes (7,8%); a veia jugular interna esquerda 7 vezes (6,1%), a jugular interna direita 9 vezes (7,8%), e a jugular externa foi puncionada 3 vezes (2,6% dos casos).

A veia umeral foi cateterizada em 22 casos (19,1%) a basilíca em 6 casos (5,2%), a axilar em 4 casos (3,5%) e a femoral em 1 caso (0,9%).

Houve 33 complicações associadas com 117 cateteres (28,7%). Nos 41 casos em que houve urgência médica (choque periférico, insuficiência respiratória, parada cardíaca e hemorragia digestiva), 14 (34,1%) apresentaram complicações. A punção de subclávia direita apresentou 23,4% de complicações, e a da esquerda 44,4%. Todos os casos de pneumotórax ocorreram durante a punção dessas veias.

Das 47 punções da subclávia direita, 6,4% não obtiveram sucesso, 4,2% apresentaram pneumotórax, 6,4% apresentaram hematoma e 6,4% tiveram trajeto inadequado. Quando a veia puncionada foi a subclávia esquerda 44,4%

apresentaram complicações, sendo que pneumotórax ocorreu em 22,2% dos casos. Onze por cento tiveram trajeto inadequado e 11% das punções não tiveram sucesso.

As veias jugular interna D e E foram puncionadas 16 vezes e apresentaram o maior índice relativo de complicações, sendo 86% quando a jugular interna puncionada foi a esquerda e 67% quando a veia foi a direita.

As complicações mais encontradas foram hematoma local (54%), punção arterial (39,7) e trajeto inadequado (25,4%).

A veia umeral foi puncionada 22 vezes, com 23% de complicações. Nove por cento apresentaram trombose venosa e 4,5% infecção.

A punção arterial só foi encontrada como complicação quando a veia puncionada foi a jugular interna. Esses pacientes eram pacientes graves, porém não tiveram aumento de morbidade. Os 4 pacientes que apresentaram trombose venosa tiveram aumento da morbidade devido a complicações. Três casos ocorreram em dissecação de umeral e axilar e um caso de punção jugular. Todos tiveram grande edema do membro afetado ou do pescoço e 1 teve a trombose documentada por venografia.

Pneumotórax foi complicação encontrada em 4 casos. Todos tiveram a veia subclávia puncionada. Nesses casos houve aumento importante da

TABELA 1:

Razões para colocação do catéter venoso profundo.		
	(número de pacientes)	(% do total)
Reposição de Volume	77	65,5%
Hiperalimentação	25	22%
Dificuldade de punção de veia periférica	15	12,5%

morbidade já que foi necessária a colocação de um tubo para drenagem torácica.

O aparecimento de hematoma não aumentou a morbidade dos pacientes.

Sua incidência foi mais alta quando a veia puncionada foi a jugular interna esquerda. Somente em 2 casos a formação do hematoma levou à retirada do catéter.

As complicações incluíam infecção no local da incisão na pele e sepsis documentada, relacionada ao catéter.

Dos 117 cateteres, somente 19 (16,2%) foram enviados para cultura. Desses, 6 mostraram crescimento de bactérias, sendo que *E. coli* foi isolada em 3, *S. epidermidis* em 2 e *Klebsiella pneumoniae* em 1.

DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado para avaliação das complicações na colocação de catéter venoso profundo em pacientes com câncer. Nenhuma condição foi estipulada para alterar ou influenciar as técnicas e os métodos utilizados na colocação dos cateteres.

A maioria dos 109 pacientes (96%) eram portadores de doença maligna, muito deles em estado de desnutrição importante, o que muitas vezes altera a anatomia da veia subclávia, aumentando a incidência de complicações⁴.

Os diagnósticos de admisão mais comumente encontrados foram punção para reposição pós-operatória, em 20% dos casos; septicemia e insuficiência respiratória em 10% dos casos.

O local para colocação de catéter profundo, foi a veia subclávia, que foi puncionada em 48,7% dos casos, incidência que também é encontrada na literatura mundial³.

As razões mais comuns para que fosse colocado um catéter profundo foram reposição

Diagnóstico dos 109 casos estudados

DIAGNÓSTICO	Nº DE PACIENTES	% DO TOTAL.
Pós-operatório	22	20
Sepsis	11	10
Ins. Respiratória	11	10
Oclusão intestinal	8	7,3
Ins. Renal	7	6,4
Choque + Sepsis	6	5,5
Hemorragia Digestiva	5	4,6
Cirurgia Neurológica	4	3,7
Diabetes descompensado	4	3,7
Choque Cardioférico	3	2,7
Parada Cardíaca	3	2,7
Ins. Card. Cong.	3	2,7
Distúrbio Metabólico	3	2,7
Outros	4	3,7

volêmica e hiperalimentação parenteral, a primeira necessária em 65,5% e a segunda em 22% dos casos. A maior razão para a retirada do catéter foi a morte do paciente (31%) seguida da não mais necessidade do mesmo (29%).

A maioria das complicações ocorreram quando os doentes se internavam em estado de urgência.

As complicações de punção da veia subclávia foram responsáveis pelos casos de maior morbidade. As punções de veia jugular apesar de alto índice de complicação encontrado, principalmente formação de hematoma e punção arterial, apresentaram pequena morbidade quando havia complicação. Nós tentamos explicar a incidência da formação de hematoma nas punções de veia jugular interna (54%) pelo estado de desnutrição dos pacientes, o que leva à perda do suporte elástico e gorduroso da veia e conseqüentemente à maior mobilidade da mesma quando puncionada, além das deformações anatômicas decorrentes da desnutrição e em alguns casos do processo neoplásico ou cirúrgico.

A frequência encontrada de infecções no local do catéter e de sepsis relacionada ao

catéter foi pequena, já que houve pobre documentação dos casos; portanto a frequência real não pode ser comprovada. Os germes mais isolados foram *S. epidermidis* e gram-negativos hospitalares, principalmente *E. coli*. Esta incidência pode estar ligada à capacidade dessas bactérias em aderir ao catéter de "poli-vinil".⁵

Somente 4 das 117 punções resultaram em complicação mecânica (pneumotórax) importante. Todos ocorreram em punções de veia jugular. Assim como tem sido mostrado anteriormente^{3,4} a punção de veia jugular interna foi responsável por muito menor morbidade do que a punção de veia subclávia, estando indicada nos casos mais graves. As punções de subclávia devem ser reservadas para casos de hiperalimentação prolongada, ou quando o doente não se encontrar em estado de urgência médica.

O alto índice de complicação encontrado em nosso estudo deve-se provavelmente à heterogenicidade do grupo de médicos que realizaram as punções e principalmente ao estado clínico dos pacientes nos quais as punções foram realizadas.

SUMMARY

Over a 5 months period, a prospective study was conducted to examine the complication rate associated with the insertion of central venous catheters on National Cancer Institute, Rio de Janeiro. The overall complication rate was 28,7%. Complications with morbidity were, mostly found with subclavian catheterization.

A great incidence of hematoma as complication, probably associated with patient anatomy abnormalities was found.

REFERÊNCIAS

1. WILSON JN, GROW JB, DEMONG CV, AL: Central venous pressure in optimal blood volume maintenance. ARCH SURO 85:563, 1962.
2. VANDEGLEN P, DAIGNEUX D, MUTSERS A, AL: Le cathéterme veineux por la veia sous-clavicula-

res. REV. FRANC. GERONT. 10: 86, 1964.

3. EISENHAVER E, DERVELO; R. HASTUGS P: Prospective Evaluation of central Venous Pressun Catheters in a Large City-County Hospital. ANN. SURG: 196:560, 1982.
4. ADER R, MOZES M: Fatal complications of central venous catheters. BRM ed J 3:746, 1971.
5. BERMUDEZ LE, MARQUES SILVA VM, VIDAL E: Adherence of Bacteria and Candida albicans to intravenous catheters. INFECT. IMMUN (in press).

TÉCNICA OPERATÓRIA DO Esvaziamento ÍLIO-INGUINAL COM A INCISÃO DE GIBSON MODIFICADA.

ORNELLAS, A. A. (*)
RANGEL, J. R. M. (*)
LINHARES, E. R. M. (*)
SEIXAS, A. L. C. (**)

* Médico-cirurgião do INCa.

** Chefe do serviço de cirurgia urológica.

INTRODUÇÃO

O esvaziamento ílio-inguinal constitui cirurgia de interesse de diversas especialidades e apresenta uma grande multiplicidade de técnicas cujo resultado é avaliado pelo maior número de linfonodos ressecados e menor índice de complicações pós-operatórias. Os autores descrevem a técnica inédita que vêm utilizando, com excelentes resultados, para o esvaziamento mediante uma única incisão, a incisão de Gibson modificada.

POSIÇÃO OPERATÓRIA

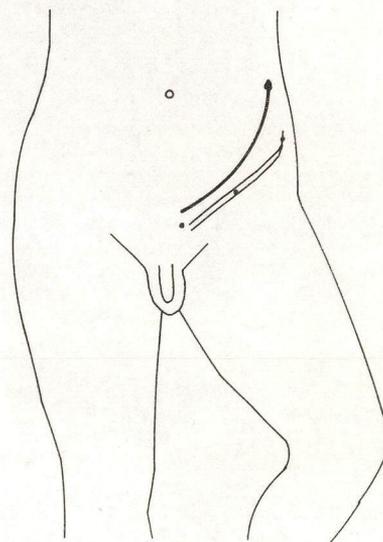
Utilizamos o decúbito dorsal, estando o membro superior do lado a ser operado em rotação externa com flexão da perna sobre a coxa formando um ângulo de aproximadamente 100°. Os campos são colocados de maneira a propiciar mobilização da

outra perna nos casos de esvaziamento bilateral.

INCISÃO CUTÂNEA

A incisão cutânea preconizada é uma modificação da incisão de Gibson, utilizada para o acesso ao uréter inferior. É uma incisão arqueada estendendo-se de um ponto 2 cm acima do tubérculo púbico até outro ponto situado 2 cm medialmente à espinha ilíaca ântero-superior, passando 2 cm acima do ligamento inguinal.¹ Incisamos os planos superficiais até atingirmos a aponeurose do músculo oblíquo externo. Por acreditarmos que parte da nutrição do retalho, situado inferiormente seja fornecida pela borda superior da incisão, evitamos a eletrocoagulação excessiva, utilizando ligaduras para os vasos maiores. Esta é a incisão básica nos casos não complicados, sendo

modificada apenas nas lesões ulceradas onde, pela necessidade de guardar uma margem de segurança de 3 cm, visando evitar a desastrosa recidiva local, procedemos a incisões atípicas amplas, mesmo que tenhamos de lançar mão de outros meios para reconstrução. (FIG. 1)



ESVAZIAMENTO ILÍACO – OBTURADOR

Iniciamos a dissecação sempre pelo esvaziamento ilíaco, uma vez que a simples manipulação destes condutos linfáticos promove a liberação de células neoplásticas.

O acesso aos vasos ilíacos é feito mediante a secção das aponeuroses, musculatura da parede abdominal, permanecendo íntegro o peritônio que é deslocado medialmente, procedendo-se toda a cirurgia por via extra-peritonial. Iniciamos a dissecação a nível da bifurcação da aorta, sendo o uréter deslocado no sentido medial. Procedemos ao esvaziamento de todo o tecido gorduroso-linfático que acompanha os vasos ilíacos externos e internos, tendo por limites: o músculo psoas maior lateralmente, o nervo Obturador medialmente, e o anel crural inferiormente, onde é retirado o linfonodo de Cloquet. (Fig. 2) Após revisão cuidadosa da hemostasia, colocamos dreno de aspiração tipo Hemovac por contra-abertura, exteriorizado pelo flanco. A síntese se faz em plano único com pontos separados de fio insbsorvível. Este acesso é por nós considerado de extrema valia uma vez que ocasionalmente necessitamos atingir os linfonodos para-aórticos, bastando para tanto, prolongar superiormente a incisão e também porque não alterando a estrutura do ligamento inguinal desaparecem as

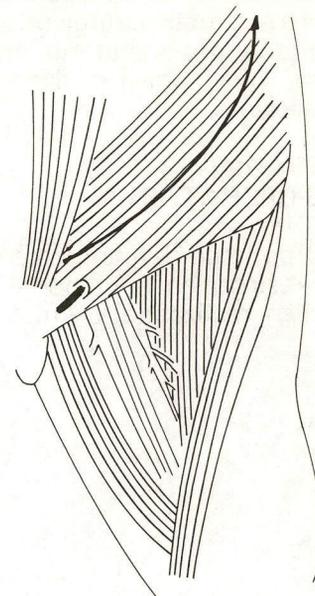
hérnias pós-operatórias, sempre de difícil correção.

DESCOLAMENTO DO RETALHO

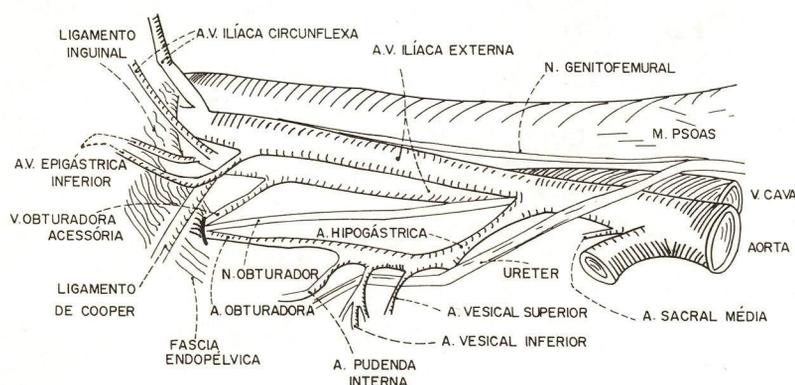
A borda superior da incisão é levantada com ganchos de pele e procedemos à feitura do retalho com bisturi, superficialmente à *fascia superficialis*, plano pouco vascularizado. Aqui também fazemos uso criterioso do bisturi elétrico para coagulação, uma vez que muitos destes pequenos vasos param de sangrar com simples compressão. O descolamento do retalho é continuado à semelhança de um túnel tendo por limites: lateralmente o m. tensor da fascia lata, medialmente o m. adutor médio, inferiormente o vértice do triângulo de Scarpa e o limite superior será a própria incisão, isto é, o tecido gorduroso situado 2 cm acima do ligamento inguinal. (Fig. 3)

ESVAZIAMENTO INGUINAL

A delimitação da peça é feita segundo modificações do quadrilátero determinado por DASELER², cujos limites para o adulto médio são: superior, uma linha paralela 1 cm acima do ligamento inguinal iniciada no tubérculo púbico e finda na espinha ilíaca ântero-superior; lateral, uma linha de 20 cm de comprimento iniciada no limite lateral da linha superior; medial,



uma linha iniciada no tubérculo púbico estendendo-se inferiormente até o limite da linha lateral e inferior pela junção dos limites lateral e medial. No limite inferior, após a ligadura dupla da veia safena interna, no vértice do triângulo de Scarpa, utilizamos pontos separados no tecido celular subcutâneo, pois constatamos que a ligadura destes linfáticos oriundos da perna diminui a incidência de linfocele pós-operatória. Retornamos à dissecação com bisturi de cima para baixo, mobilizando a peça progressivamente até exposição dos vasos femurais e da junção safeno-femural quando então procedemos a dupla ligadura da veia safena interna, promovendo-se então a retirada da peça com esqueletização dos vasos. Após revisão da hemostasia, procedemos a drenagem de aspiração com dreno tipo Hemovac por contra-abertura, exteriorizando-se pela face interna da coxa abaixo do limite inferior de dissecação. Não realizamos a transposição do músculo Sartório uma vez que não temos complicações evitáveis por esta medida. Realizamos a síntese da pele com pontos de Donatti de mononáilon 4.0. As figu-



ras 4, 5, 6, 7 mostram os diversos tempos cirúrgicos e o resultado pós-operatório imediato, no momento da alta do paciente.

CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

O paciente deverá permanecer restrito ao leito por 4 a 5 dias realizando exercícios

fisioterápicos leves para evitar acidentes trombo-embólicos. Os drenos permanecem enquanto forem funcionantes, geralmente também por este período. Só nos valem de antibioticoterapia profilática em casos de comprometimento cutâneo pela neoplasia ou pacientes com infecções repetidas de membro inferior tipo erisipela. Aconselhamos a utili-

zação de meia elástica após alta nos casos de bilateralidade do esvaziamento e evitar a posição supina por tempo prolongado.

BIBLIOGRAFIA

1. GLENN, J. F. AND, BOYCE, W. H. *Urologic Surgery*, Harper and Row, New York, 1969, pg. 151
2. DASELER, E. H. ET AL: *radical excision of the inguinal and iliac lymph glands*. Surg. Gynec. Obst. 87: 679, 1948



Figura 4 — Confeção do Túnel subcutâneo e ligadura da veia safena no vértice do triângulo de Scarpa.

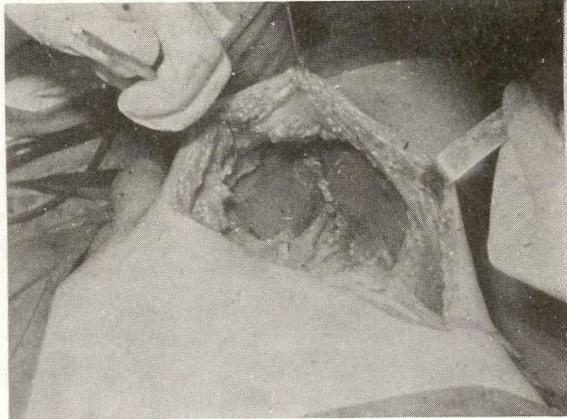


Figura 5 — Esvaziamento inguinal concluído.

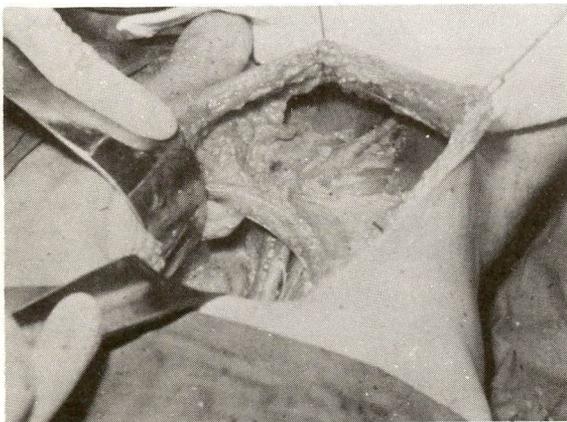


Figura 6 — Visão do campo operatório após completado o esvaziamento ilíaco-obturador e inguinal.



Figura 7 — Resultado local após esvaziamento ílio-inguinal bilateral por blastoma de pênis — Dia da alta do paciente.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS DAS CALCIFICAÇÕES MAMÁRIAS

DRª CAROLINA MARIA DE AZEVEDO *
DR. JOÃO PAULO K. MATUSHITA *
DR. HILTON A. KOCH *
DRª GINA MAGALHÃES ALMEIDA **

RESUMO

Da análise de 115 casos de mamografias com calcificações mamárias, (exames realizados no Instituto Nacional de Câncer, RJ). Os autores mostram os principais aspectos e as características radiológicas dentro das patologias benignas e malignas.

INTRODUÇÃO

A importância diagnóstica das calcificações nas doenças da mama, principalmente nas lesões de natureza maligna, observadas através de mamografias, foram analisadas inicialmente por Leborgne em 1951,^{4, 3, 8.}

A forma, o tamanho, a quantidade, a disposição e a densidade destes depósitos calcáreos têm grande valor diagnóstico, pois 75% das lesões de natureza maligna estão associadas com micro-calcifica-

ções e são detectadas em mamografias numa porcentagem de 35 a 45%^{2, 3.}

Há determinadas lesões mamárias benignas, como a hiperplasia epitelial, com suas calcificações variadas, que tornam o diagnóstico diferencial difícil com carcinoma de mama.^{1, 4, 5}

Não podemos, diante de calcificações mamárias, afirmar se a lesão está em atividade e/ou em degeneração celular crônica.

Quanto às calcificações mamárias, sua etiologia é desco-

nhecida, mas o assunto está sendo discutido, pois determinados tipos de compostos de cálcio estão relacionados com lesões benignas e outros com patologias malignas.²

MÉTODO E CASUÍSTICA

Foram estudados 115 casos de calcificações mamárias com a finalidade de diferenciá-las quanto ao aspecto radiológico.

Na análise das mamografias não podemos esquecer os artefatos radiológicos tais como restos de meios de contraste de ductografias prévias, medicamentos com componentes radiopacos usados no mamilo, que podem simular imagem de calcificação parenquimatosa. É necessário, além de uma boa anamnese, exame físico do paciente e obter radiografias em várias incidências especiais para o esclarecimento diagnóstico.

QUADRO I

	Casos
DOENÇAS DISPLÁSICAS	49
CARCINOMAS DUCTAIS	34
CALCIFICAÇÕES VASCULARES	15
ESTEATONECROSES	09
FIBROADENOMAS	04
CISTOSSARCOMAS <i>PHILOYDES</i>	02
PROCESSOS INFLAMATÓRIOS	02
TOTAL	115

QUADRO II

RELAÇÃO DAS CALCIFICAÇÕES NAS DOENÇAS DISPLÁSICAS

	Casos
CALCIFICAÇÕES MÚLTIPLAS (Fig. 1)	23
MICRO-CALCIFICAÇÕES ESPARSAS (Fig. 2)	16
CALCIFICAÇÃO GROSSEIRA ÚNICA (Fig. 3)	10
TOTAL	49

QUADRO III

RELAÇÃO DAS CALCIFICAÇÕES NOS CARCINOMAS DUCTAIS

	Casos
MICRO-CALCIFICAÇÕES AGRUPADAS (Fig. 4)	25
CALCIFICAÇÕES GROSSEIRAS (Fig. 5)	05
MISTAS (Fig. 6)	04
TOTAL	34

Substância medicamentosa com componente radiopaco, simulando calcificação e espessamento mamilar peri-areolar. (Figs. 17 e 18).

DISCUSSÃO

Nas displasias observamos calcificações grosseiras únicas ou múltiplas de contornos regulares, individualizadas ou agrupadas e micro-calcificações esparsas (quadro II, figs. 1, 2 e 3).

Os carcinomas ductais podem calcificar em 75% dos

casos.^{2,3} Nesta série prevaleceram as micro-calcificações "moteadas" e agrupadas no interior ou adjacentes à massa tumoral. Houve também presença de calcificações grosseiras e o restante de calcificações mistas, grosseiras e micro-calcificações (quadro III, figs. 4, 5 e 6). Apesar do carcinoma colóide ser um carcinoma ductal, não é frequente a observação de calcificações em seu interior ou adjacentes a ele. Nesta série, os dois carcinomas colóides apresentaram calcificações

grosseiras e micro-calcificações agrupadas. Calcificações vasculares foram observadas em 15 casos. Elas se apresentam como linha dupla, fina, seguindo a parede do vaso. (Figs. 15 e 16).

A maioria das calcificações vasculares foi vista em pacientes de faixa etária elevada.

A esteatonecrose ou necrose da gordura do parênquima mamário, pode ocorrer devido a traumatismo, intervenção cirúrgica ou processo involutivo natural.^{2,6} Caracteriza-se por ser arredondada ou oval, solitária ou múltipla, de densidade mista. Foram observados 9 casos. (Figs. 7 e 8).

Os fibroadenomas são tumores benignos que acometem pacientes jovens, apresentam-se como lesão nodular única ou múltipla, de contornos lisos ou lobulados, sem espessamento cutâneo ou retração mamilar. Dos quatro casos de fibroadenomas, observamos calcificações grosseiras múltiplas, de contornos irregulares, de densidade relativa aumentada em três casos e micro-calcificações finas, curvilíneas, localizadas em um caso (Figs. 9 e 10).

Encontramos dois casos de cistossarcomas *philoyses* ou fibroadenomas gigantes. Caracteriza-se a lesão por ser uma massa arredondada, dura, que ocupa quase todo o corpo mamário, porém não há fixação da pele e raramente se calcifica.⁷ Em um dos casos foi observada calcificação grosseira única, irregular e o outro caso apresentava calcificações grosseiras múltiplas. (Figs. 11 e 12).

Duas pacientes apresentaram sinais flogísticos das mamas. Foram tratadas com anti-inflamatório e houve regressão do quadro. Foram observadas calcificações grosseiras e micro-calcificações esparsas. (Figs. 13 e 14).

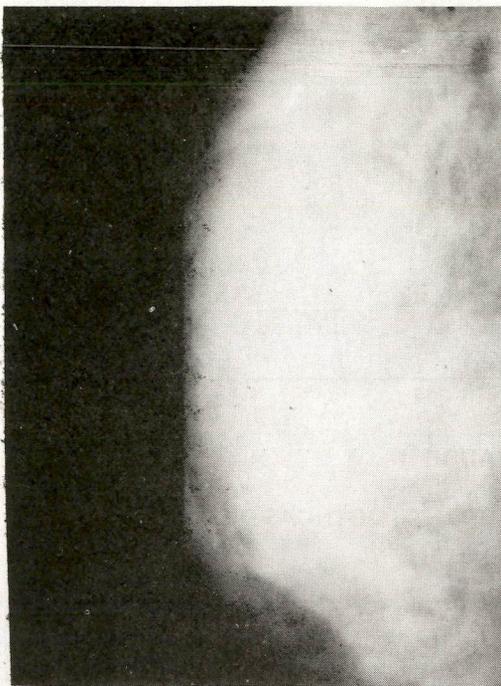


FIG. 1

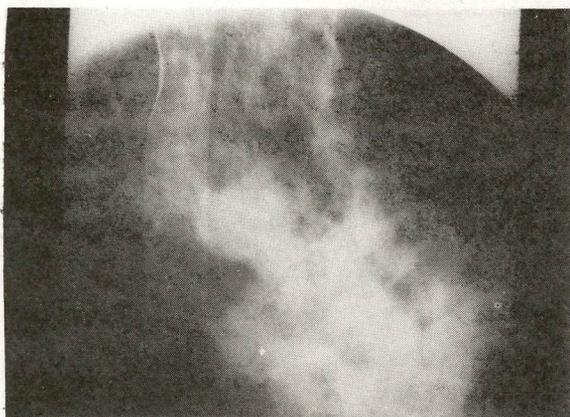


FIG. 2



FIG. 3



FIG. 4

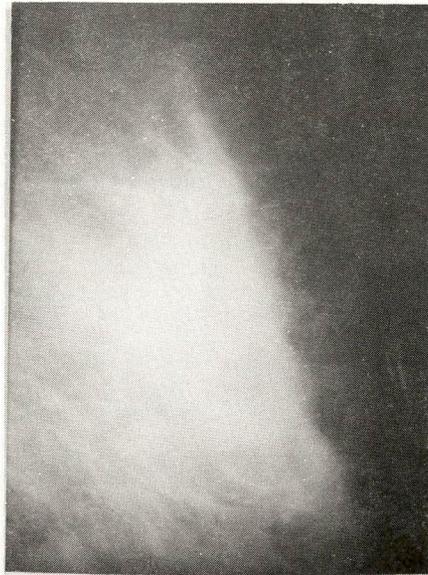


FIG. 5

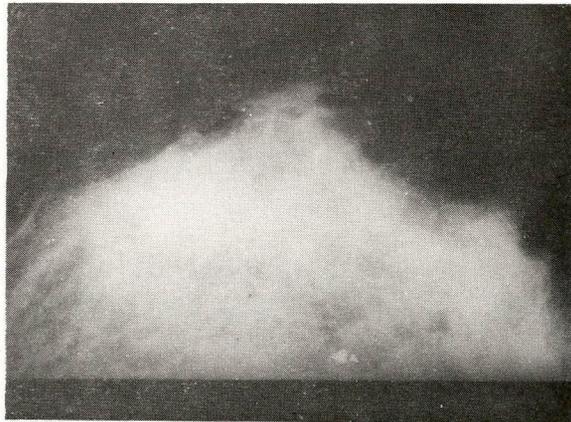


FIG. 6

ESTEATONECROSES (Figs. 7 e 8)



FIG. 7



FIG. 8

FIBROADENOMAS (Figs. 9 e 10)



FIG. 9



FIG. 10

CISTOSSARCOMAS *PHILOIDES* (Figs. 11 e 12)



FIG. 11

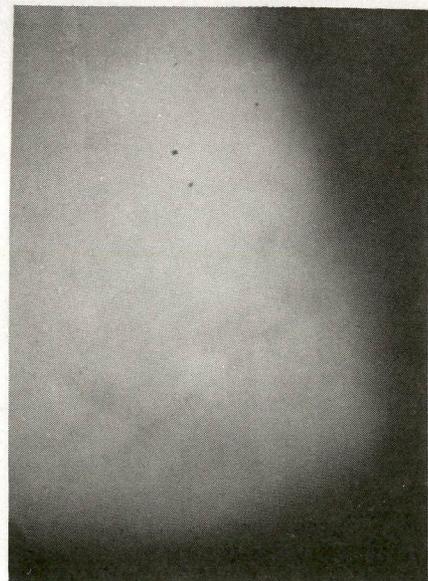


FIG. 12

PROCESSOS INFLAMATÓRIOS (Figs. 13 e 14)



FIG. 13



FIG. 14

CALCIFICAÇÕES VASCULARES (Figs. 15 e 16)

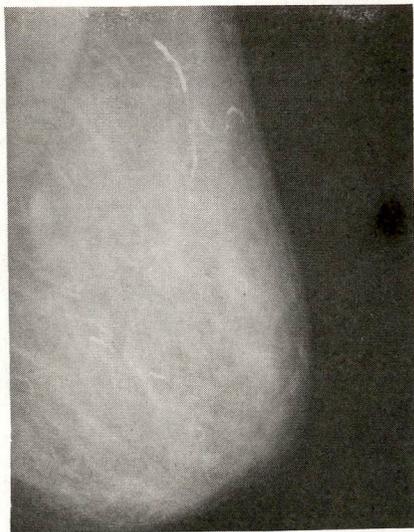


FIG. 15

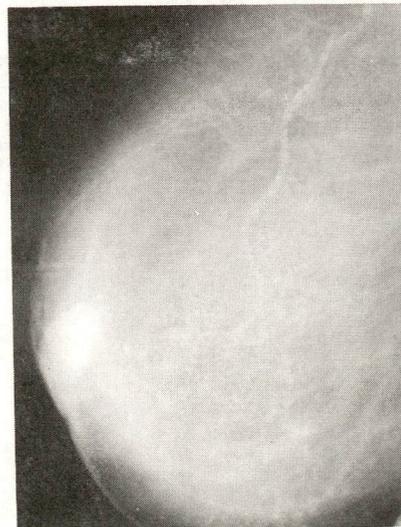


FIG. 16



FIG. 17

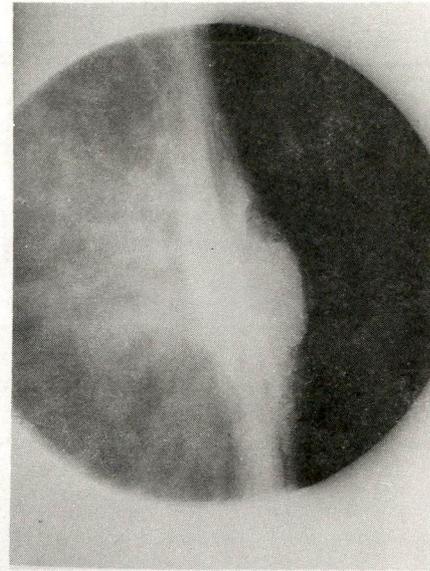


FIG. 18

CONCLUSÃO

Nas doenças malignas, houve predomínio de microcalcificações, de formas variadas: agrupadas, "moteadas" esparsas e distribuídas em todo o parênquima mamário (36 casos). As microcalcificações são importantes no diagnóstico das doenças malignas da mama, mas, podemos observar esses tipos de calcificações nas lesões benignas.

Nas doenças benignas predominaram calcificações grosseiras, individualizadas, arredondadas ou ovais, na maioria, de contornos lisos (77 casos).

SUMMARY

The main aspects of mammary calcifications and their roentgenographic characteristics related to benign and malignant pathologies are shown and analysed after a study of 115 cases.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARTH, V.: *Atlas de las Enfermedades de la Glandula Mamaria Medicina Panamericana*; Madrid, 1977.
2. BUSING, M. C.; KEPPLER, U; MENGES, V.: *Differences in Microcalcification in Breast Tumors*. Virchows Arch (Pathol Anat) 313: 393-397, 1981.
3. COHEN, G. J.; BERGER, M. S.;

tios: Diagnostic Difficulties. Radiology 87:613-622, 1966.

4. COHEN, G. J.; YIU, L. S.; BERGER, S. M.: *The Diagnostic Importance of Calcareous Patterns in Roentgenography of Bras Cancer*. Amer. J. Roentgenol 88:1117-1125, 1962.
5. CARVALHO, E.: *Calcificações em Mastopatias*. — Monografia Radio-diagnóstica PUC, Rio de Janeiro, 1979.
6. EGAN, R. L.: *Mamografia Ediciones Toray*; Baelona, 1974.
7. HOFFKEN, W.; LANYI, M.: *Mamografia Técnica Diagnóstico diferencial Resultados*. Editorial Labor; Barcelona, 1978.
8. LEBORGNE, L.: *Diagnosis of tumors of the Breast By Simple Roentgenography. Calcifications in Carcinomas*. Amer. J. Roentgenol Rad. Therapy 65:1-11, 1951.
9. SHEPARD, T. J.; STRITTMATER, W. C.: *Roentgenographic Evaluation of Calcifications Seen in Paraffin Block Specimens of Mammary Tumors*. Radiology 78: 967-969, 1962.

O TRATAMENTO DA MENINGITE PÓS-TRAUMÁTICA

LUIZ EDUARDO BERMUDEZ

*Comissão de Controle de Infecção Hospitalar —
Hospital do Instituto Nacional do Câncer.*

RESUMO

A dose ótima, frequência, duração e efeitos tóxicos da terapia intratecal e intraventricular para meningite por gram-negativos, foram discutidos e revistos. A avaliação de três casos, cada um tratado de maneira diferente, foi realizada.

A meningite complicando ferimentos cirúrgicos ou traumáticos pode ser causada por diversos agentes, principalmente por bacilos gram — negativos^{1,2}. A necessidade da instituição precoce da terapêutica antimicrobiana, freqüentemente exige que o tratamento seja iniciado antes que os resultados das culturas e testes de sensibilidade sejam disponíveis. Essa escolha empírica está associada a diversas dificuldades; não somente ao desconhecimento do agente causador e dos padrões de susceptibilidade, mas também à inutilidade de muitos agentes

terapêuticos efetivos contra determinados bacilos, devido à pobre penetração destes no sistema nervoso central. Recorrências e cronicidade são comuns em casos de meningite por bacilo gram — negativos. A despeito da terapêutica prolongada, com drogas julgadas apropriadas por testes de sensibilidade "in vitro", os pacientes infectados podem não responder clinicamente e bacteriologicamente. Eles podem também, responder clinicamente, mas continuar a apresentar culturas positivas do líquido.^{3,4,5,6} Além disso, múltiplas recorrências, com

o mesmo organismo, têm sido documentadas.^{7,8}

PACIENTES

CASO 1: Homem, 58 anos, foi admitido no Hospital do INCa em setembro de 1982 devido à presença de carcinoma epidermóide da região temporal. Apresentava-se clinicamente bem sem evidências de diabetes ou qualquer outra patologia crônica. Não tinha história de doença prévia. Foi submetido à cirurgia radical para retirada do tumor, que invadia o osso temporal, sendo retirado o referido osso, com exposição da meninge e reconstrução secundária. Fez uso profilático de penicilina cristalina no pós-operatório imediato. No sétimo dia de tratamento apresentou febre, acompanhada de eosinofilia no sangue periférico, sendo então retirada a penicilina, seguida de rápida melhora do quadro.

No oitavo dia pós-operatório, aspirou conteúdo alimentar, sendo constatada, em seguida, pneumonia do lobo inferior direito. Foi então iniciada terapêutica com gentamicina. No décimo-segundo dia pós-operatório, já melhor da pneumonia, foi observada infecção dos retalhos cutâneos. A antibioticoterapia foi trocada, sendo instituídos amicacina e cloranfenicol. A cultura do material colhido da ferida cirúrgica, apresentou crescimento de *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* e de *Bacterioides distorionis*, sensíveis à terapêutica previamente instituída. No décimo-oitavo dia de pós-operatório, o paciente apresentava-se mal e foi transferido para a UTI. Tinha febre alta e confusão mental. Ao exame físico, apresentava rigidez de nuca, sendo feito o diagnóstico de meningite pós-traumática. A punção lombar mostrou um líquido turvo, com 750 células (90% de polimorfonucleares), e após 48 horas em meio de cultura a 37°C, obteve-se o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*. Ao esquema prévio, foram associadas carbenicilina (36 g/dia) e amicacina intratecal (25 mg/dia). O paciente apresentava também uma fístula líquórica. A *Pseudomonas* isolada mostrava sensibilidade apenas à cefalotina. Foi retirada a quemicitina e iniciada cefalotina venosa. Após 48 horas de tratamento, observou-se nítida melhora do estado de consciência e da rigidez de nuca. No vigésimo-primeiro dia pós-operatório, foi feito o diagnóstico de *diabetes insipidus*. O paciente apresentava grande melhora do quadro meníngeo. O hemograma estava normal. O líquido continha 150 células. Nova cultura do líquido foi negativa. A fístula líquórica estava em fase de cicatrização. Obteve alta da UTI. No trigésimo-sexto dia de pós-ope-

tório o líquido estava normal e a fístula havia fechado. Apresentou febre sem leucocitose. Retirados os antibióticos endovenosos (a amicacina intratecal havia sido retirada após sete dias de terapia). O paciente começou, a apresentar sinais de radiculite. No quadragésimo dia pós-operatório, o paciente encontrava-se bem, obtendo alta hospitalar.

CASO 2: Homem, 28 anos, foi admitido no Hospital do INCa para cirurgia da coluna lombar em janeiro de 1981, devido a tumoração intramedular. Apresentava-se clinicamente bem. Na cirurgia foi retirado linfoma intramedular. Havia fratura da segunda vértebra lombar. No terceiro dia pós-operatório apresentou febre alta, sem outros sintomas. No quinto dia de pós-operatório, o quadro foi acrescido de cefaléia intensa e pequena confusão mental. No dia seguinte o paciente apresentava intensa agitação e grande confusão mental, evoluindo para o torpor. A punção líquórica mostrou líquido turvo, com 1200 polimorfonucleares. No meio de cultura houve crescimento de *Staphylococcus aureus*. Foram iniciados oxacilina e amicacina endovenosas e amicacina intratecal (15 mg/dia). O paciente que a princípio apresentava-se séptico, teve rápida melhora. A cultura de urina mostrou crescimento de *Proteus vulgaris* e *Pseudomonas aeruginosa*. O paciente continuava a melhorar. Após cinco dias de tratamento, apresentou súbita piora do quadro clínico, com sinais de edema cerebral, febre e piora da rigidez de nuca. Feito o diagnóstico de ventriculite e uma nova punção lombar evidenciou a presença de *Pseudomonas aeruginosa*. O esquema terapêutico foi acrescido de carbenicilina venosa, e foi colocado um reservatório de Ommaya, passando a amicacina a ser feita dentro

do ventrículo. O paciente apresentou importante melhora clínica, recobrando a consciência após quinze dias de tratamento. A amicacina intraventricular foi mantida por 10 dias. O líquido intraventricular permaneceu estéril após a retirada da droga. Obteve alta hospitalar no 55º dia de pós-operatório.

CASO 3: Mulher, 50 anos, foi admitida no Hospital do INCa em julho de 1982 devido a sintomatologia relativa à presença de glioblastoma multiforme em lobo parietal. Foi submetida a craniotomia e retirada do tumor. Não apresentava qualquer outra patologia associada. No quinto dia pós-operatório apresentou quadro de febre e foi observada a presença de secreção purulenta no local da ferida cirúrgica, com flutuação. Na cultura do material houve crescimento de *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens* e *Candida albicans*. Iniciada a terapêutica com oxacilina e ampicilina e gentamicina. No décimo dia pós-operatório, a paciente estava em estado grave, com sinais evidentes de irritação meníngea. Encontrava-se em coma, apresentava pneumonia bilateral, provavelmente por aspiração e o seu aspecto era tóxico, por septicemia. Não foi possível realizar uma cintilografia cerebral ou CT. Trocados os antibióticos para amicacina e cloranfenicol. O líquido mostrou crescimento de *Serratia marcescens*. No décimo terceiro dia pós-operatório, nova cultura da secreção do crânio evidenciou o crescimento de *Serratia marcescens* e *Staphylococcus aureus*, ambos sensíveis à terapêutica empregada. Foi iniciada amicacina intratecal, drenado o abscesso cerebral e feito o diagnóstico de osteomielite de osso parietal. O quadro pulmonar estava melhor; no décimo sexto dia pós-operatório, a paciente acordou. Estava menos toxêmica, porém

ainda apresentava temperatura axilar de 38°C. No trigésimo segundo dia pós-operatório, apresentava-se bem mais lúcida, porém ainda apresentava febre. A cultura da cicatriz cirúrgica evidenciou o crescimento de *Proteus mirabilis*. Houve piora do quadro pulmonar ao RX de tórax. Foram suspensos os antibióticos e iniciada anfotericina B, porém o quadro pulmonar evoluiu e a paciente faleceu. A autópsia confirmou o diagnóstico de pneumonia por *Candida*.

DISCUSSÃO

Os três casos relatados acima representam exemplos de meningites por bacilos gram-negativos, em pacientes previamente operados, e que após o diagnóstico foram submetidos a formas de tratamento diferentes. A terapêutica da meningite causada por bacilos gram-negativos dos grupos *Enterobacteriaceae* ou *Pseudomonas* é complicada pela freqüente resistência do organismo infectante a múltiplos agentes antimicrobianos e pela dificuldade desses antimicrobianos, quando usados por via parenteral, para penetrar no líquido cérebro-espinhal. Os aminoglicosídeos são freqüentemente sugeridos como os antibióticos de escolha, devido a sua eficácia contra a maioria dos organismos gram-negativos que causam meningite. Porém os mesmos aminoglicosídeos penetram pobremente pela barreira hemato-encefálica, dificultando a terapêutica⁹.

Oitenta e cinco por cento do líquido é produzido dentro dos ventrículos laterais e do quadro ventrículo, pelo plexo coróide. O restante, é formado por difusão através das meninges.¹⁰ O plexo coróide lembra histologicamente os túbulos renais, e produz o líquido mais por secreção do que por difusão passiva. Também como os túbulos renais, o ple-

xo coróide contém mecanismos de transporte sensíveis à ação do probenecid, além de outros mecanismos que são capazes de remover ácidos orgânicos fracos, como a penicilina e a gentamicina, do líquido, contra um gradiente de pressão^{11,12}. O sentido da circulação do líquido no Sistema Nervoso Central (SNC), vai dos foramina de Luschka e Magendie em direção ao espaço sub-aracnóideo, por onde circula ao redor do cérebro. A reabsorção do líquido ocorre pelo transporte vesicular através das células das vilosidades aracnóideas no seio sagital superior. Uma pequena quantidade de líquido pode ser absorvida diretamente através das meningites. A substituição completa do líquido ocorre a cada 3-4 horas.

A fisiologia da circulação líquórica é importante no tratamento das ventriculites com aminoglicosídeos ou com outros antibióticos que penetrem pobremente no SNC. As infecções envolvendo o SNC podem produzir hidrocefalia comunicante ou obstrutiva. A hidrocefalia comunicante ocorre por diminuição da reabsorção do líquido através das vilosidades aracnóideas, e pode ser devida a sangue no interior do espaço sub-aracnóideo, a altos níveis de proteínas no líquido, ou à oclusão dos seios sagital superior e lateral. Na hidrocefalia comunicante, embora ocorra dilatação ventricular, o aumento da pressão é distribuído igualmente através do espaço sub-aracnóideo e o sistema ventricular. A hidrocefalia obstrutiva desenvolve-se quando há alteração na circulação do líquido no interior dos ventrículos, e mais freqüentemente representa a oclusão do sistema ventricular nos seus pontos mais estreitos, o foramen de Monro, o aqueduto de Sylvius ou os foramina de Luschka e Magendie. A oclusão pode ser devida a inflamação no interior dos

ventrículos ou espaço sub-aracnóideo, ou à compressão externa. A herniação do cérebro pode ocorrer, precipitada pela punção lombar. A punção lombar, na presença de papiledema ou aumento desconhecido no tamanho ventricular, deve ser realizada com muita precaução¹³.

Em relação ao tratamento da meningite por bacilos gram-negativos, devido a já referida grande dificuldade dos aminoglicosídeos para penetrar no SNC, é recomendada a administração intratecal da droga, de maneira associada à administração endovenosa, a fim de se obterem níveis mais altos do antibiótico no líquido¹⁴. Essa recomendação, contudo, não vem de encontro a estudos, ambos no homem e no macaco, que têm documentado que o fluxo do líquido é unidirecional, isto é, do ventrículo para o resto do espaço sub-aracnóideo¹⁵, como já foi dito anteriormente. Então, apesar da infusão da droga, por punção lombar, no espaço sub-aracnóideo, não é esperado que a mesma entre no sistema cérebro-ventricular. Desde que ventriculite é freqüente em meningites por gram-negativos^{16,17}, a falha do antibiótico em obter boa concentração nos ventrículos pode permitir a persistência do foco de infecção. Ventriculite foi encontrada no segundo caso relatado, e o quadro meníngeo só evoluiu para cura completa após o início da terapêutica antimicrobiana intraventricular. Infecções dos ventrículos são documentadas em todos os episódios de meningite por bacilos gram-negativos, nos quais obteve-se cultura do líquido ventricular. No primeiro caso relatado, apesar do tratamento limitar-se à administração de aminoglicosídeo por via intratecal, provavelmente a cura foi possível devido à presença de fístula na região cervical, o que possivelmente tornou mais difí-

cil o alastramento da infecção para os ventrículos. Esse sucesso em controlar a infecção com a associação de terapêutica lombar e endovenosa, tem sido encontrada em diversos casos quando existe limitação da infecção ao espaço sub-aracnóideo extraventricular^{22, 23}.

A terapêutica parenteral isolada resulta sempre em concentrações da droga no líquor, menores do que 1mg/ml, a qual é marginal ou incapaz de inibir ou matar a maioria dos bacilos gram-negativos. As concentrações de aminoglicosídeos na área lombar, após a aplicação da droga são altas, porém a despeito da administração de doses acima de 10 mg de aminoglicosídeo na área lombar, a droga não consegue alcançar os níveis desejados nos ventrículos cerebrais, além de ser pobremente distribuída por outras partes do líquor. Em contraste, a administração de 5 mg de gentamicina ou tobramicina diretamente nos ventrículos, resulta na distribuição de altos níveis do antibiótico por todo o líquor, durante 24 horas¹⁸.

Outro problema encontrado durante a terapêutica através de punção lombar foi o aparecimento de radiculite dolorosa (caso 1). Nos três casos estudados, não foi detectado qualquer efeito tóxico associado à administração da droga no ventrículo cerebral ou na área lombar. Outros autores também obtiveram resultados semelhantes^{18, 19}. Existem relatos na literatura de casos de infecção secundária à implantação de reservatório subcutâneo²⁰. Porém, a melhora na técnica de colocação tem tornado essa complicação cada vez menos comum²¹. A terapêutica com aminoglicosídeos, apenas por via endovenosa (o caso 3 pode servir de exemplo parcial), ocasionalmente resulta em cura⁶, presumivelmente devido à

grande sensibilidade do micro-organismo, que pode ser erradicado pela pequena quantidade de aminoglicosídeo que atravessa a barreira hematoencefálica.

Estudos realizados por Mc Gee e colaboradores²⁴, mostraram que em pacientes com infecção meningéna, nos quais a terapêutica foi feita através a infusão de antimicrobiano dentro do ventrículo lateral, utilizando um reservatório de Rickham, o "clearance" das bactérias do sistema lombar e ventricular ocorria de maneira previamente conhecida. As culturas foram positivas por quatro ou cinco dias, mas a contagem quantitativa revelou uma queda de 10 vezes o número de bactérias após 24 horas da infusão do antibiótico. Em um paciente no qual a terapêutica foi suspensa no quinto dia, com uma queda subsequente no nível do antibiótico no líquor após 48 horas, para somente duas vezes a concentração inibitória mínima, houve uma rápida reativação do crescimento do micro-organismo para títulos previamente encontrados.

A amicacina administrada dentro do ventrículo cerebral, circula através dos espaços ventricular e extra-cerebral com níveis que são, após 24 horas da administração da droga, cinco a cem vezes maiores do que a concentração inibitória mínima da amicacina. Os níveis ventriculares, 2 a 4 horas após a administração da droga, são maiores do que 100 mg/ml, quando a dosagem aplicada é de 5 mg.²⁴. No caso 1, o seguimento quantitativo do número de bactérias no líquor mostrou que após 24 horas de terapêutica com amicacina intratecal, houve uma queda de 40% no número de bactérias viáveis. Após 48 horas, este número subiu para aproximadamente 60%; após 72 horas para 75%; após 96 horas para

90% e a bactéria não foi mais isolada no líquor após o quinto dia de tratamento. No caso 2, houve uma importante melhora da infecção inicial, na qual isolou-se *S. aureus* do líquor, com uma queda de aproximadamente 80% no número de bactérias após 48 horas de tratamento. Este comportamento provavelmente deve-se à sensibilidade do *S. aureus* isolado a baixas concentrações de amicacina e oxacilina. Porém, quando evidenciou-se a infecção secundária por *Pseudomonas aeruginosa*, devido, ou à contaminação na punção lombar ou à infecção meningéna secundária à infecção urinária através o plexo de Bateson²⁵, a esterilização do líquor foi mais demorada, com uma queda de 20% no número de bactérias após 48 horas, 35% após 72 horas, 54% após 96 horas, e desaparecimento da *Pseudomonas* do líquor após 7 dias de tratamento.

Estudos anteriores²⁶ mostraram que o nível máximo de amicacina na região lombar ocorre após 2 a 4 horas da administração da droga dentro do reservatório ventricular, e o nível lombar após 24 horas é 2 a 10 vezes menor do que o nível de amicacina intraventricular no mesmo período. Outros pesquisadores²⁴, mostraram também que o volume ventricular de distribuição e a meia vida da amicacina, variam de paciente para paciente e muitas vezes variam no mesmo paciente de momento para momento. Esses dados mostram que a administração da droga deve ser individualizada, a fim de se ter bons resultados terapêuticos. Essa necessidade de individualização é maior ainda nos pacientes com a dinâmica do líquor alterada, nos quais doses altas de antibióticos podem ser necessárias a princípio, com posterior redução das mesmas. A meia-vida da amicacina é prolongada

gada naqueles pacientes com hidrocefalia, provavelmente pela diminuição da produção do líquido, ou ainda por alteração nos mecanismos de reabsorção do mesmo. Somente quando tais fatores são levados em consideração, a terapêutica intraventricular com aminoglicosídeos pode ser racional. A não individualização da terapêutica pode ser responsável por diversas falhas nos tratamentos, o que leva a resultados insatisfatórios em diversos estudos²⁷.

A importância de níveis altos de aminoglicosídeos no ventrículo, a fim de produzir a morte das bactérias, foi demonstrada pelo rápido reaparecimento de organismos no paciente tratado por McCrae²⁴, após 48 horas da retirada da terapêutica intraventricular.

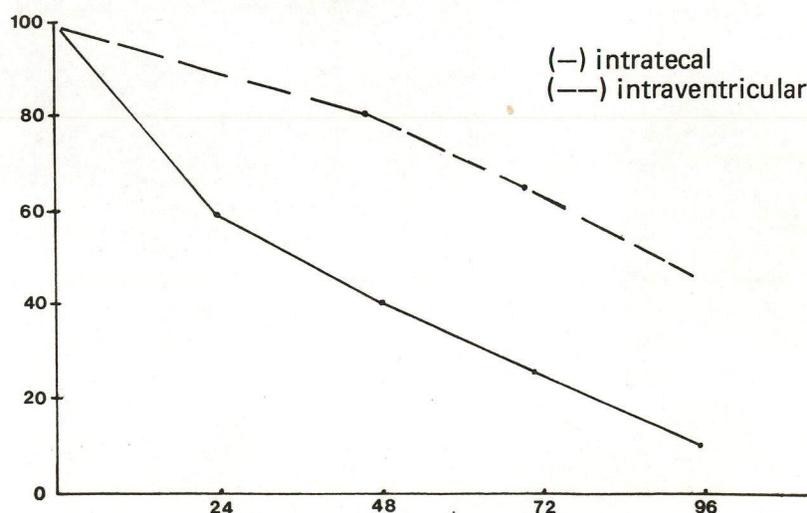
A habilidade de algumas bactérias em sobreviver por 4 a 5 dias na presença de altos níveis bactericidas de antibiótico no líquido, ainda é surpreendente. Alguns fatores podem explicar o baixo "clearance" bacteriano do SNC, entre eles, o baixo pH do líquido, o que afeta a atividade do antimicrobiano²⁸; a infecção em locais onde a penetração do antibiótico é pequena; e a pouca capacidade de opsonização do líquido e secundariamente, de fagocitose pelos leucócitos²⁹. Estudos realizados em casos de empiema, mostraram que a liberação pelos leucócitos, de enzimas proteolíticas, no meio, causam a destruição de diversos fatores do complemento, diminuindo assim a capacidade local de opsonização³⁰. Duas outras possibilidades seriam o pH ácido do meio alterando o poder de fagocitose do polimorfonuclear, e a ação de enzimas proteolíticas destruindo receptores na membrana do leucócito, dificultando assim a ligação, ao mesmo, de anticorpos ou componentes do complemento.

Diversos autores têm estudado os efeitos tóxicos da infusão de aminoglicosídeos no SNC^{31 - 34}. Watanabe e cols. recentemente relataram um caso único de lesão necrótica no cérebro de um paciente com meningite por *Pseudomonas aeruginosa* e que foi tratado com gentamicina endovenosa e intratecal. Lesão semelhante foi achada em coelhos após uma única injeção de gentamicina, na dose de 2,5 a 5,0 mg/Kg na cisterna cerebral.^{32, 33}. As mesmas lesões não foram observadas quando a dose aplicada foi de 0,05 a 0,5 mg/Kg. O estudo neuropatológico desses casos revelou lise das fibras mielinizadas, edema de astrócitos e hipertrofia da oligodendroglia. Os mesmos autores, estudando comparativamente as alterações neuropatológicas produzidas por doses variadas de gentamicina intraventricular em coelhos,³⁵ observaram que com a administração intraventricular repetida de soro fisiológico ou gentamicina em uma dose de 0,25 a 0,5 mg/Kg, diariamente foram observadas anormalidades neurológicas. Ventriculite e dilatação ventricular foram achados importantes nesse grupo. As células ependimárias mostravam

perda dos cílios, porém não foram observadas alterações nas células do plexo coróide. Provavelmente, as doses de aminoglicosídeos utilizadas nesses trabalhos são proporcionalmente muito altas (talvez 50 a 100 vezes), quando comparadas às doses utilizadas em seres humanos. Porém, isto não afasta a possibilidade de efeito tóxicos do antimicrobiano, perpetuando a ventriculite infecciosa, e levando a alterações morfológicas definitivas no SNC. Talvez seja esta a explicação para os maus resultados obtidos por McCracken e cols.²⁷ quando estudaram comparativamente a resposta da infecção meningea à terapêutica com aminoglicosídeo por via endovenosa com a infusão do mesmo aminoglicosídeo por via endovenosa e intraventricular, em crianças. O último grupo apresentou uma mortalidade três vezes maior quando comparado ao primeiro grupo.

Como em outras formas de meningite³⁶, a detecção precoce da doença e a imediata instituição da terapêutica principalmente se instituída nas primeiras 24 horas, são provavelmente os determinantes mais críticos para a sobrevivência.

TABELA 1: Porcentagem de bactérias viáveis, encontradas no líquido, após 24 horas, 48 horas, 72 horas e 96 horas de tratamento com aminoglicosídeo, aplicado por via intratecal (caso 1) e por via intraventricular (caso 2).



SUMMARY

The optimal dose, frequency, duration and toxic effects of intraventricular therapy for gram-negative meningitis are discussed and reviewed. An evaluation of three cases, each one treated under different programmes are also discussed.

REFERÊNCIAS

1. BERK SL, McCABE WR: *Meningitis caused by gram-negative bacilli*. ANN INTERN MED 93:253,1980
2. MANGI RJ, QUINTILIANI R, ANDRIOLE VT: *Gram-negative bacillary meningitis*. AM J MED 59:829, 1975.
3. GWYNN CM, GEORGE RH: *Neonatal citrobacter meningitis*. ARCH DIS CHILD 48:455,1973
4. GORMAN CA, WELLMAN WE, EIGLER JOC: *Bacterial meningitis. Infections caused by certain gram-negative enteric organisms*. MAYO CLIN PROC 37:703,1962
5. MOELLERING RC, FISHER EG: *Relationship of intraventricular gentamicin levels to cure of meningitis*. JPEDIAT 81:534,1972
6. RAHAL JJ: *Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults*. ANN INTERN MED 77:295, 1972
7. GRAYBILL JR, MANN J CHARACHE P: *Intrathecal gentamicin in treatment of bacterial meningitis*. J HOPKINS MED J 133:51,1973
8. McHENRY MC, DOHN DF, TINGWALD FR, AL: *Meningitis due to E. coli: report a case in a young adult*. JAMA 212:156,1970
9. CHERNIK NL, ARMSTRONG D, POSNER JB: *Central Nervous System infection in patients with cancer*. MEDICINE 52:563,1973
10. KATZMAN R: *Cerebrospinal fluid physiology: Role of secretory and mediated transport systems in Tower DB (edictor): The Nervous System vol 1, Raven Press, NY, 1975, pag 291*
11. FISHMAN RA: *Blood-brain and CSF barriers to penicillin and related organic acids*. ARCH NEUROL 15:113,1966
12. SPECTOR R: *Transport of gentamicin in the choroid plexus and spinal fluid*. J PHARM EXP THER 194:82, 1975
13. DUFFY GP: *Lumbar puncture in the presence of raised intracranial pressure*. BRIT MED J 1:407, 1969
14. RAHAL JJ, HYAMS PJ, AL: *Combined intrathecal and intramuscular gentamicin for gram-negative meningitis: pharmacologic study of 21 patients*. N ENGL J MED 290:1394,1974
15. DICLIRO G: *Cisternography from early tribulations to a useful diagnosis procedure*. J HOPKINS MED J 133:1,1973
16. SALMON JH: *Ventriculitis complicating meningitis*. AM J DIS CHILD 124:35,1972
17. PRICE DJE, SLEIGH JD: *Klebsiella meningitis: report of nine cases*. J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY 35:903,1972
18. KAISER A, McGEE Z: *Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis*. N ENGL J MED 293:1215,1975
19. NEWMAN RL, HOLT RJ: *Gentamicin in pediatrics. Report on intrathecal gentamicin*. J INFECT DIS 124:suppl 254,1971
20. DIAMOND RD, BENNETT JE: *A subcutaneous reservoir for intrathecal therapy of ungal meningitis*. N ENGL J MED 288:186, 1973
21. POSNER JB: *Reservoirs for intraventricular chemotherapy*. N ENGL J MED 288:212,1973
22. TURJEON PJ, LAVERDIÈRE M, PERRON L: *Successful treatment of Pseudomonas meningitis and septicemia in a leukemic neutropenic adult*. AM J CLIN PATHOL 63:135,1975
23. GOITEIN K, CIVIDALLI G, SHAPIRO T: *The intrathecal antibiotic route in meningitis*. HAREFUAH 85:165,1973
24. WRITH PF, KAISER AB, McGEE ZA, AL: *The pharmacokinetics and efficacy of an aminoglycoside administered into the cerebral ventricles in neonates: Implications for further evaluation of this route of therapy in meningitis*. J INFECT DIS 143:141,1981
25. SAMSON DS, CLARK K: *A current review of brain abscess*. AM J MED 54:201,1973
26. McCRAKEN GH, MIZE SG: *A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative enteric meningitis of infancy*. J PEDIAT 89:66,1976
27. McCRAKEN GH, MIZE SG, THELKE N: *Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy*. LANCET 1:787,1980
28. STRAUSBAUGH JL, SANDE MA: *Factors influencing the therapy of experimental Proteus mirabilis meningitis in rabbits*. J INFECT DIS 137:251,1978
29. SIMBERKOFF MS, MOLDOVER NH, RAHAL JJ: *Absence of bactericidal and opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluids*. CLINICAL RESEARCH 27:356A, 1979
30. SUTER S, NYDDEGGER UE, AL: *Cleavage of C3 by proteases from granulocytes in pleural empyema*. J INFECT DIS 144:499, 1981
31. WATANABE I, HODGES GR, AL: *Neurotoxicity of intrathecal gentamicin: a case report and experimental study*. ANN NEUROL 4: 564,1978
32. WATANABE I, HODGES GR, DWORZACK DL: *Chemical injury of the spinal cord of the rabbit after intracisternal infection of gentamicin*. J NEUROPATHOL EXP NEUROL 38:104,1979
33. HODGES GR, WATANABE I: *Chemical injury of the spinal cord of the rabbit after cisternal injection of gentamicin: an ultrastructural study*. J NEUROPATHOL EXP NEUROL 39:452,1980
34. NIELSEN SL, GAUCHER GE: *Experimental hydrocephalus*. LAB INVEST 30:618,1974
35. HODGES GR, WATANABE I, AL: *Central Nervous System toxicity of intraventricularly administered gentamicin in adult rabbits*. J INFECT DIS 143:148,1981
36. WEHRLE PF, MATHIES AW JR, LEEDOM JM: *The critical ill child: management, of acute bacterial meningitis*. PEDIATRICS 44: 991,1969

MENINGITE POR *LISTERIA MONOCYTOGENES* EM UM CASO DE DOENÇA DE HODGKIN

DR. LUIZ EDUARDO BERMUDEZ
DR. EDUARDO VELASCO
DR^a MARIA KADMA S. CARRIÇO
DR. MARIO PANZA
DR. ERALDO VIDAL

Serviço de Clínica Médica
Serviço de Hematologia Clínica
Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
Laboratório de Bacteriologia

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro

A *Listeria monocytogenes* constitui uma importante causa de bacteriemia e meningite em pacientes imunossuprimidos^{1, 2, 3}. Trata-se de um bacilo gram-positivo, que cresce facilmente na maioria dos meios de cultura. Ganhou seu nome devido à sua habilidade de produzir importante monocitose em coelhos. A maioria dos casos de infecção por *Listeria monocytogenes* têm sido reportados em pacientes imunossuprimidos, principalmente naqueles com diminuição da imunidade celular, resultante da presença de doença maligna linforreticular ou em uso de drogas quimioterápicas.

Neste trabalho, nós descreveremos um caso de meningite por *Listeria monocytogenes*, ocorrido em nosso hospital, em um paciente com Doença de Hodgkin. Fazemos uma revisão da literatura e dis-

cutimos a eficácia dos esquemas terapêuticos empregados.

MATERIAL E MÉTODO

PACIENTE: O paciente revisto neste estudo teve seu diagnóstico suspeito clinicamente e confirmado quando a cultura do Líquor mostrou crescimento de *Listeria monocytogenes*. O paciente foi acompanhado durante o curso de sua doença diariamente, pelo menos por um de nós. Os dados foram mais tarde revisados para informações no que diz respeito à sua doença de base, medicação, admissões hospitalares prévias e testes diagnósticos.

MICROBIOLOGIA: Os microrganismos isolados foram identificados como *Listeria monocytogenes*, bacilos gram-positivos, móveis, produzindo beta-hemólise em ágar-sangue e reação de catalase positiva.

A sensibilidade aos antibióticos das duas culturas de *Listeria monocytogenes* foi determinada em placas de ágar-sangue utilizando o método de difusão com discos.⁶

RELATO DO CASO

Um homem de 35 anos, branco, deu entrada no Instituto Nacional de Câncer com história de que 2 meses antes da internação apresentara faringite e odinofagia acompanhados pelo surgimento de um nódulo na região cervical e febre baixa vespertina, associada a períodos de sudorese intensa. Aos 45 dias precedentes à internação, procurou pronto-socorro sendo medicado com antibiótico e anti-térmico, porém sem sentir melhora do quadro. Aos 30 dias precedentes à internação, notou aparecimento de outros nódulos cervicais e nódulos

inguinais bilaterais. Procurou nosso hospital, onde deu entrada com febre de 38°C. Estava corado, hidratado, anictérico, pulmões limpos e coração sem anormalidades. Fígado palpável a 7 cm da reborda costal direita e baço a 6 cm da reborda costal esquerda. O hematócrito era de 45%, com 13.000 leucócitos p/mm³, 16% de eosinófilos, 17% de linfócitos, 9% de monócitos e 58% de granulócitos. Apresentava dor e edema de punhos e tornozelos. Estava em uso de 80 mg de prednisona há 15 dias, quando procurou o ambulatório do hospital, sendo feito diagnóstico de possível Doença de Hodgkin. Queixava-se de cefaléia frontal e de vômitos pós-alimentares. Não foram observadas alterações de nervos cranianos e o fundo de olho estava normal. Realizada punção lombar, observou-se hipertensão líquórica, com líquido turvo, hipoglicorraquia, com 37.000 leucócitos. O estudo pelo Gram foi negativo, porém a cultura mostrou o crescimento de *Listeria monocytogenes*. Hemoculturas foram negativas e o Rx normal. Iniciado tratamento com Penicilina Cristalina, 20 milhões de unidades endovenosas/dia. Após 3 dias de tratamento, o paciente apresentava-se mais lúcido, referindo melhora da cefaléia e do vômito. Nova punção lombar mostrou líquido mais claro, sem hipertensão, com 50 leucócitos. O paciente permaneceu apresentando vômitos apesar da grande melhora da cefaléia e rigidez de nuca. Não foi possível realizar cintilografia cerebral. Após 12 dias de tratamento, o líquido apresentava aspecto de água de rocha, com 20 células.

Após este período, o paciente apresentou quadro clínico compatível com reação alérgica à penicilina sendo retirada a droga e instituído o cloranfenicol. Após 5 dias de tra-

tamento com cloranfenicol houve importante piora do quadro clínico, havendo reinício dos vômitos, cefaléia e estado de torpor. Punção lombar mostrou líquido turvo, sendo então associada gentamicina endovenosa. O líquido mostrou crescimento de *Listeria monocytogenes*, sendo iniciada ampicilina venosa e amicacina intra-tecal. O paciente continuou a piorar, apresentando pneumonia por aspiração, vindo a falecer.

A necrópsia mostrou cerebrite e meningite por *Listeria monocytogenes*.

DISCUSSÃO

Este caso ilustra o fato de que meningite por *Listeria monocytogenes* pode apresentar-se como qualquer outra meningite bacteriana e que a evolução do paciente depende do grau de comprometimento cerebral. Neste caso o paciente evoluiu bem inicialmente, porém a troca da penicilina por um antibiótico bacteriostático facilitou a disseminação, dentro do SNC, de bactérias possivelmente localizadas nos ventrículos cerebrais.

Diversos autores têm descrito casos de meningite por *Listeria* em pacientes com leucemia e linfoma e em outras condições para as quais altas doses de esteróides são requeridas^{3, 4, 5, 7}. Os mecanismos envolvidos na susceptibilidade de certos indivíduos com leucemia e linfoma para *Listeriose* não são claros. Provavelmente está ligada a diferentes fatores. Pacientes com doença de Hodgkin freqüentemente têm defeitos profundos na imunidade celular⁸. É difícil determinar se a susceptibilidade à infecção está relacionada propriamente à doença ou à sua terapêutica. Estudos experimentais de Miller, Hedberg e Nordland^{9, 10} mostram que os glicocorticóides aumentam a incidência de infecção

por *Listeria monocytogenes*, sendo esta uma relação importante no nosso caso. Glicocorticóides causam linfocitopenia, particularmente de linfócitos T e diminuem a atividade dos macrófagos. A administração de somente 2 a 4 doses de hidrocortizona (dose total de 12 a 16 mg) a camundongos, reduzem a LD₅₀ da *Listeria monocytogenes* de 10⁴-10⁵ para menos do que 50 bactérias.⁹

Tanto na literatura como no caso descrito o número total de leucócitos no líquido e a percentagem de mononucleares e polimorfonucleares têm pouco valor diagnóstico e prognóstico. Porém é intrigante que a *Listeria monocytogenes* possa induzir ou uma profunda resposta mononuclear ou uma grande leucocitose polimorfonuclear. Um fator produtor de monocitose (monocytosis-producing factor-MPF) foi encontrado na fração lipídica extraída da parede celular da *Listeria monocytogenes*^{11, 12}. Em 100 casos revisados na literatura, nós encontramos monocitose periférica em 12 e linfocitose em 2. A coloração pelo GRAM é freqüentemente negativa nos casos de meningite por *Listeria*.

A *Listeria monocytogenes* é uma das poucas bactérias que infectam preferencialmente pacientes imunossupressos, comumente em uso de corticosteróides ou drogas citotóxicas. As defesas do hospedeiro contra *Listeria* e outras bactérias intra-celulares facultativas tais como *Mycobacterium tuberculosis* ou *Salmonella sp.* parecem ser mediadas pela imunidade celular^{13, 14}.

Tal imunidade celular é reconhecidamente diminuída em pacientes com Doença de Hodgkin, assim como pelo uso de terapia imunossupressiva. A *Listeria* não produz qualquer fator de superfície com capacidade antifagocítica

e parece ser morta quando ingerida pelos PMN sob condições experimentais¹⁵, porém tem a capacidade de sobreviver no interior da célula mononuclear, o que possivelmente está associado a dificuldade de cura da doença.

Estudo realizado em New York, em pacientes com meningite por *Listeria monocytogenes*,¹⁶ mostra que o uso de cloranfenicol associado ou não a uma penicilina com boa penetração no SNC foi catastrófico, levando a uma alta mortalidade neste grupo de pacientes. O paciente descrito neste estudo apresentou dois aspectos curiosos durante sua evolução. Primeiramente, apesar do uso de penicilina durante 20 dias, continuava a apresentar náuseas e vômitos episódicos e após a retirada da droga evoluiu rapidamente com agravamento da meningite. Isto demonstra que apesar do uso de penicilina em altas doses, não tendo sido visto abscesso cerebral na necrópsia, a bactéria foi capaz de sobreviver no SNC. O segundo fato: mesmo sendo tratado com amicacina intratecal (o antibiograma mostrou sensibilidade à droga) o paciente não mostrou importante melhora clínica. Neste caso, o uso associado de cloranfenicol pode ter diminuído a capacidade local de defesa.

A terapia ótima para *Listeria* tem sido debatida com a preferência atual ficando pelo uso de ampicilina sobre a penicilina, associada à terapia adjuvante com aminoglicosídeo¹⁷. A associação com cloranfenicol, contudo, esteve ligada, muito claramente, a uma maior taxa de mortalidade¹⁶. Esta evolução pode ter relação direta com o efeito produzido pelo cloranfenicol sob a função do PMN. Estudos em nosso laboratório de Bacteriologia²⁴ têm mostrado a propriedade da droga de diminuir de forma importante a

capacidade de fagocitose do PMN.

Em meningites, a despeito da presença de número abundante de células fagocíticas no líquido, a opsonização é diminuída devido à baixa concentração do complemento^{19, 18} em consequência da ação proteolítica das enzimas liberadas pelos PMN.^{20, 21} Além disso, *Listerias* podem escapar à morte devido a habilidade de sobreviver intracelularmente.²²

Estudos recentes, utilizando a combinação de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) para o tratamento de meningite por *Listeria monocytogenes* têm mostrado bons resultados²³. Porém, Winslow e Pankey estudando a efetividade da associação (TMP-SMX) em infecções por *Listeria* encontraram resultados variáveis, com algumas cepas sendo sensíveis a níveis menores do que 19 ug/ml e outras não sendo inibidas por níveis tão altos como 304 ug/ml²⁴. Esses mesmos autores mostraram que o TMP é bactericida contra *Listeria* e que tetraciclina e rifampicina antagonizam sua ação.

Concluindo, a *Listeria* deve ser sempre suspeitada como causa de meningite ou pneumonia em pacientes imunossuprimidos, principalmente naqueles em que existir comprometimento da imunidade celular. Na suspeita de meningite, a bacterioscopia do líquido é frequentemente negativa, e o tratamento deve ser iniciado utilizando-se uma associação de penicilina ou ampicilina com um aminoglicosídeo ou SMX/TMP.

SUMMARY

A case of Listeria monocytogenes meningitis arising in a patient with established Hodgkin's Disease is reported. Autopsy showed parenchymal, CNS disease, and pneumonia was not observed. Both total leukocyte counts in

the spinal fluid and the percentage of either mononuclear or polymorphonuclear cells had little diagnostic or prognostic importance. The patient was receiving corticosteroids before Listeria meningitis developed. The use of intravenous chloramphenicol during treatment resulted in prompt return of symptoms.

Based on those data, we recommend that patients with Listeria meningitis be treated with ampicillin and gentamicin or TMP/SMX.

REFERÊNCIAS

1. CHENIK, HL; ARMSTRONG D; POSNER J: *Central Nervous System infections in patients with Cancer*. MEDICINE 52:563,1973.
2. GANTZ N M; MYEROWITZ R L; MEDEIROS AA, AL; *Listeriosis in immunosuppressed patients. A Cluster of eight cases* AM. J. MED 58:637,1975.
3. LAURIA D B; HENSLE T, ARMSTRONG D, AL: *Listeriosis complicating malignant disease: a new association*. ANN INTERN MED 67:261,1967.
4. FINEGOLD S; BRADLEY J; CAMPBELL M: *Listeria monocytogenes meningitis: summation of literature and report of two new cases*. ARCH. INTERN. MED 93:515, 1954.
5. LAVETTER A; LEEDOM J; MATHIES A, AL: *Meningitis due to Listeria monocytogenes. A review of 25 cases*. N ENGL J MED 285:598,1971.
6. BAUER AW; KIRBY WMM; SHERRIS JC, TURK M: *Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method*. AM J CLIN PATHOL 45:493,1960.
7. BACHNER L, SCHNEERSON S: *Clinical and Laboratory aspect of Listeria monocytogenes infections*. AM J MED 45:904,1968.
8. MILLER J G; *Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias*. ANN INTERN MED 57:703,1962.
9. MILLER JK, HEDBERG M: *Effects of cortisone on susceptibility of mice to listeria monocytogenes*. AM J CLIN PATH 43:248,1965.
10. NORDLAND, O S; *Host-parasite relations in initiation of infection*. CANAD J COMP MED 24:57,1960.
11. STANLEY NF: *Studies on Listeria monocytogenes. Isolation of a monocytosis producing agent*. AUST J EXP BIOL MED 27:123, 1949.
12. KEELER RF, GRAY ML: *Antigenic and related biochemical properties of Listeria monocytogenes*. J BACT 80:683, 1960.
13. MACKANESS GB: *Cellular resistance to infection*. J EXP MED 116:38,1962

14. HORWITZ MA: *Phagocytosis of microorganisms*. REV INFECT DIS 4:104,1982
15. DRUTZ D, GRAYBILL JR: *Infections Diseases in Basic and clinical Immunology*. Fudenberg H H, Lange Medical Publications, California, 1978.
16. CHERUBIN C. MARR J; SIERRA M, BECKER S: *Listeria and Gram-negative Bacillary meningitis in New York City, 1972-1979*. AM JMED 71:199,1981.
17. MOELLERING R, MEDOFF G; LEECH I, AL: *Antibiotic synergism against Listeria monocytogenes*. ANTIMICROB AGENTS CJEMOTHER. 1:30,1972.
18. COVA JL, PROPP RJ, BARRON KD. *Quantitative relationships of the fourth complement component in human cerebrospinal fluid*. J LAB CLIN MED 89:615,1977.
19. WHITTLE HC, GREENWOOD BM; *Cerebrospinal fluid immunoglobulins and complement in meningococcal meningitis*. J CLIN PATHOL 30:720,1977
20. SIMBERKOFF MS, MOLDOVER NH, RAGALL JJ: *Absence of bactericidal and opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluids*. CLINICAL RESEARCH 27:356A,1979.
21. BERMUDEZ L E: *O tratamento da Meningite Pós-traumática*. REV BRAS CANCEROL (no prelo).
22. LANE FC, UNANUE ER: *Requirement of thymus lymphocytes for resistance to listeriosis*. J EXP MED 135:1103,1972.
23. IWARSON S, LIDIN-JANSON G, SVENSSON R: *Listeria meningitidis in the non-compromised host*. INFECTION 5:204,1977.
24. BERMUDEZ, L E; MARQUES SILVA, VM; VIDAL, E: *Effects of chloramphenicol in vitro function of leukocytes PMN*. BRAZILIAN J MED BIOL RESEARCH (no prelo).

SENSIBILIDADE "IN VITRO" E "IN VIVO" DAS CEPAS DE *Staphylococcus epidermidis* ISOLADAS EM PACIENTES COM CÂNCER

LUIZ EDUARDO BERMUDEZ^{1, 2}
CARLOS ALBERTO DE SOUZA MARTINS¹
ERALDO VIDAL^{1, 2}

Comissão de Infecção (1) e Laboratório de Bacteriologia (2)
do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro

RESUMO

Diversas cepas de S. epidermidis isoladas no hospital foram testadas quanto à susceptibilidade a diversos agente antimicrobianos pelos métodos de difusão em placa e microdiluição em caldo. Diferenças nos padrões de susceptibilidade aos antibióticos foram discutidas, com base em duas implicações epidemiológicas e terapêuticas.

Infecções por *Staphylococcus* constituem significativa problema Hospitalar desde o aparecimento de fagos resistentes à penicilina.¹ *S. epidermidis* tem sido isolado causando infecções em locais cada vez mais diversos, nos últimos anos. Até recentemente, pouca atenção tem sido dada à epidemiologia da resistência antimicrobiana do *Staphylococcus epidermidis*. Diversos estudos²⁻⁴ têm mostrado

Staphylococcus coagulase-negativos resistentes a penicilinas penicilinase-resistentes e gentamicina, causando epidemias hospitalares. Mais ainda, alguns investigadores têm evidenciado focos de infecção hospitalar por *S. epidermidis* em Serviços de Cirurgia Cardíaca e Neonatologia^{4, 5} Outros estudos têm mostrado que cepas isoladas de determinadas infecções contêm DNA extracromossomial em

uma freqüência surpreendente⁶, plasmídeos estes responsáveis pela resistência do *S. epidermidis* a diversos antibióticos.

Devido à recente importância do *S. epidermidis* como agente etiológico de infecções nosocomiais em nosso Hospital, nós realizamos um estudo comparativo da susceptibilidade das cepas de *S. epidermidis* isoladas a 8 antibióticos ativos contra a bactéria.

MÉTODOS

MICROORGANISMOS: *Staphylococcus epidermidis* foram isolados em infecções diversas no Hospital do Instituto Nacional de Câncer, no período de junho de 1982 a outubro de 1983. Das 21 cepas estudadas, 9 foram isoladas em infecções cirúrgicas, 6 em hemoculturas, 2 da uri-

na de pacientes com sonda vesical, 1 de secreção uretral, 1 de traqueostomia e 2 do ouvido externo. As culturas só tiveram valor, no caso do sangue, quando a bactéria foi isolada de 2 amostras colhidas no mesmo dia, e no caso das outras infecções quando ficou comprovada a etiologia infecciosa da bactéria. As cepas foram cultivadas em ágar sangue durante 18 a 24 horas a 37°C, e após isso foram identificadas. Todas as bactérias foram submetidas ao teste do coagulase, conforme descrito previamente.³ Os *Staphylococcus* coagulase-negativos foram testados para a produção de ácidos pelo metabolismo dos carboidratos, aerobicamente, a fim de diferenciar o *S. epidermidis* de outras espécies coagulase-negativas.

SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS: Os antibiogramas foram determinados pelo método "standard" de difusão com discos de Kirby-Bauer.⁷ As bactérias foram classificadas em sensíveis ou resistentes aos antibióticos, dependendo do diâmetro do halo de inibição.

ESTUDO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM): A CIM foi determinada para as cepas de *S. epidermidis* isoladas do sangue, pelo método de diluições sucessivas em meio de Mueller-Hinton. O material é encubado por 18 horas a 37°C, sendo a leitura realizada através da turvação do meio. A CIM foi considerada como a mais baixa concentração de antibiótico inibindo o crescimento visível.

RESULTADOS

Foram estudados 21 casos de infecção por *S. epidermidis* em pacientes com câncer, no período de junho de 1982 a outubro de 1983. Dos casos estudados, 6 (28,6%) evoluíram para o óbito, sendo

que 5 (23,8%) tiveram infecção como *causa mortis*.

O tempo médio de internação entre os 21 pacientes estudados foi de 34 dias (variando de 5 a 143 dias). Todas as cepas isoladas provavelmente foram adquiridas no Hospital. Dos 6 casos em que o *S. epidermidis* foi isolado do sangue, 3 (50%) estavam internados na UTI, e 2 (33%) tinham diagnóstico de leucemia ou linfoma. Quatro dos seis (66%) encontravam-se leucopênicos durante o período da infecção.

Dos pacientes com infecções cirúrgicas, a grande maioria (82%) eram doentes submetidos a grandes cirurgias ou à radioterapia, apresentavam tumor em estágio avançado e encontravam-se desnutridos. Seis (70%) apresentavam outras infecções associadas. Dois apresentaram septicemia por bactéria gram-negativa, 2, infecção urinária por bactéria gram-negativa, 1 infecção broncopulmonar por anaeróbio e 1 osteomielite por anaeróbio.

Entre os 21 pacientes estudados, 13 (61,9%) fizeram uso prévio de antibiótico por diversas causas. Seis utilizaram gentamicina, 3 carbenicilina, 4 cefalotina, 3 oxacilina, 2 ampicilina, 2 penicilina e 2 Sulfametoxazol-trimetoprim (SMX/TMP).

Das cepas isoladas, 76,2% eram sensíveis à tobramicina, 71,4% eram sensíveis à oxacilina e 57% sensíveis à cefalotina e SMX/TMP.

Das cepas isoladas em infecções cirúrgicas, 78% eram sensíveis à gentamicina e tobramicina, 67% à amicacina, 55% à rifampicina e 44% à SMX/TMP, cefalotina e oxacilina.

Quando analisamos a sensibilidade das cepas isoladas no sangue, 83% foram sensíveis à rifampicina, 67% à tobramicina, amicacina e oxacilina e 50% à gentamicina.

A sensibilidade à vancomicina foi testada em 17 cepas isoladas, tendo mostrado poder bactericida *in vitro* contra 93% das cepas.

Em nenhuma das infecções estudadas ficou evidenciada a possibilidade de transmissão de resistência entre cepas da mesma espécie ou de espécies diferentes.

DISCUSSÃO

Até recentemente pouca atenção tem sido dada à epidemiologia e resistência antimicrobiana do *Staphylococcus epidermidis*. A bactéria que até poucos anos atrás era considerada contaminante quando isolada em cultura, atualmente tem sido descrita como agente etiológico de

TABELA 1:
Sensibilidade das cepas de *S. epidermidis*, *in vitro*, aos antibióticos – INCa 1982–1983

Antibiótico	% de Cepas sensíveis
tobramicina	76,2%
amicacina	71,4%
rifampicina	71,4%
gentamicina	66,6%
penicilina	61,9%
oxacilina	61,9%
cefalotina	57,1%
SMX/TMP	57,1%

diversas infecções, principalmente infecções hospitalares em pacientes neutropênicos, com doença neoplásica avançada ou ainda em pacientes utilizando cateteres plásticos endovenosos ou "shunts" de drenagem do SNC.^{2,3,4,7}

A aceitação do *S. epidermidis* como patógeno causador de infecções hospitalares tem levado ao desenvolvimento de métodos de estudo epidemiológico em diversos hospitais. Parisi e al.⁴ descreveram uma epidemia hospitalar por *S. epidermidis* causador de plasmídeo. Cohen e al.⁸ conseguiram demonstrar a presença de um grande plasmídeo mediante resistência à gentamicina e penicilina em cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis* causadores de uma epidemia hospitalar na Universidade de Kentucky. Essas observações são de grande importância, já que a transferência de plasmídeos entre as bactérias é um mecanismo de rápida disseminação da resistência aos antibióticos. Tal transferência pode ocorrer entre bactérias de espécie ou gênero diferentes, e tem sido demonstrada mais conclusivamente entre as Enterobactérias e outros bacilos gram-negativos.⁹ Estudos recentes sugerem que transferência semelhante pode ocorrer entre *Streptococcus* do grupo B e D.¹⁰ Embora o *Staphylococcus* não tenha mostrado ser capaz de transferir material genético por conjugação, tem-se sugerido que os plasmídeos podem ser transferidos por transdução.

Plasmídeos resistentes a antibióticos podem ser transferidos experimentalmente entre diferentes cepas de *S. epidermidis*, e *in vivo*, *S. epidermidis* tem se mostrado servir como reservatório para plasmídeos de *S. aureus* virulentos.¹¹

Baseados na crescente importância do *S. epidermidis*

como agente etiológico de infecções hospitalares, principalmente em pacientes imunossuprimidos, nós realizamos este estudo com a proposta de estabelecer parâmetros epidemiológicos das infecções pelo germe no Hospital do Instituto Nacional de Câncer, além de conhecer os padrões de susceptibilidade aos antibióticos entre as cepas isoladas.

Nossos resultados mostram que infecções por *S. epidermidis* foram evidenciadas quase sempre em pacientes com doenças neoplásicas avançadas ou neoplasia hematológica, muitas vezes submetidos previamente à cirurgia ou radioterapia.

Quando o *S. epidermidis* foi isolado do sangue, o foi de pacientes internados na UTI ou em doentes com leucemia e linfoma, sendo que 66% destes pacientes encontravam-se leucopênicos. As cepas isoladas no sangue apresentaram maior sensibilidade à rifampicina, porém somente 67% dessas cepas foram sensíveis aos aminoglicosídeos. (CIM de 4 a 10 µg/ml para gentamicina), e à oxacilina (CIM de 15µg/ml).

Observa-se que a sensibilidade das cepas isoladas em infecções cirúrgicas e sangue, foi, em média, baixa em relação a todos os antibióticos testados. Apesar de 61,9% destes pacientes terem feito uso prévio de antibióticos, nós acreditamos que este padrão de resistência deva-se pouco a influências do meio, já que o padrão de sensibilidade encontrado é comum à maioria dos *S. epidermidis* isolados. Mais ainda, entre os casos estudados não existe evidência epidemiológica que indique transferência de resistência antimicrobiana no Hospital que indique transferência de resistência antimicrobiana no Hospital até o momento.

Em resumo, a epidemiologia das infecções por *S. epidermidis* e o padrão de resistência aos antibióticos são importantes para a compreensão do comportamento do germe no Hospital, além da razão terapêutica.

Desde que o número de cepas testadas nesse estudo foi pequena para que se possa ter uma conclusão mais definitiva, estudos adicionais estão sendo realizados.

SUMMARY

S. epidermidis isolated in hospital infections was tested for susceptibility to a number of antimicrobial agents by disk agar diffusion and broth microdilution methods. Differences in antimicrobial susceptibility patterns are discussed, along with their epidemiological and therapeutics implications.

REFERÊNCIAS

1. GRIEBLE HG, KRAUSE S, PAPPAS SA, AL: *The prevalence of high level methicillin resistance in multiply-resistant Staphylococcus*. Medicine 60:62,1981
2. WEINSTEIN RA, KABINS SA, NATHAN C, AL: *Gentamicin-resistant Staphylococcus as Hospital Flora: Epidemiology and resistance Plasmids*. J. INFECT. DIS. 145: 374,1982
3. JAFFE HW, SWEENEY HM, NATHAN C, AL: *Identity and interspecific transfer of gentamicin-resistance plasmids in S. aureus and S. epidermidis*. J. INFECT. DIS 141:738,1980
4. PARISI JT, HETCHET DW.: *Plasmids Profiles in Epidemiologic Studies of Infections by S. epidermidis*. J. INFECT. DIS. 141: 637,1980
5. BLOUSE LE, LATHROP GD, KOLONEL LN: *Epidemiologic features and phage types associated with nosocomial infections caused by S. epidermidis*. ZENTRALBL. BAKTERIOL 241:119,1978
6. LAUFS R, HECZKO P, PULVERER G: *Detection and preliminary characterization of extrachromosomal DNA in clinical isolates of S. aureus and S. epidermidis*. ZENTRALBL. BAKTERIOL 241:60,1978
7. SHURTLEFF DB, FOLTZ EL, WEEKS RD, AL: *Therapy of S. epidermidis in infections associated with cerebrospinal fluid shunts*. PEDIATRICS 53:55,1974
8. COHEN ML, WONG ES, FALKOW S: *Common R Plasmids in S. aureus and S. epidermidis During a Nosocomial S. aureus out-*

- break.* ANTIMICROB AGENTS
CHEMOTHER 21:210,1982 .
9. FALKOW S: *Infectious multiple
drugs Resistance.* Pion, London,
1975
10. HERSHFIELD V: *Plasmids media-
ting multiple drug resistance in
group B Streptococcus.* PLASMID
2:137,1979
11. LACEY RW: *Antibiotic Resistance
Plasmids of S. aureus and their
Clinical Importance.* BACTERIOL
REV 39:1,1975

A CERULOPLASMINA COMO ENZIMA MARCADORA DE ATIVIDADE NEOPLÁSICA MALIGNA

L. A. ABREU §
R. R. ABREU §§

Centro de Pesquisa Básica, Instituto Nacional de Câncer,
Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Os autores estudaram os níveis de atividade oxidásica da ceruloplasmina sérica em ratos machos da linhagem isogênica U inoculados com um sarcoma singênico. Hiperceruloplasminemia estatisticamente significativa foi observada em todos as fases de crescimento tumoral. Valores normais de ceruloplasmina foram obtidos unicamente após a 1ª dose de ciclofosfamida (100 mg/kg, por via intraperitoneal). A subsequente administração semanal da droga não bloqueou o reaparecimento da hiperceruloplasminemia nos animais portadores de sarcoma. Ratos normais tratados pela ciclofosfamida, de acordo com o mesmo esquema, apresentaram queda na atividade enzimática após a 1ª dose. Os autores concluem que a hiperceruloplasminemia sugere a presença latente de células neoplásicas viáveis e pode servir como um teste bioquímico para monitorizar o processo maligno.

INTRODUÇÃO

Níveis elevados de ceruloplasmina foram encontrados em

soros de pacientes com diferentes tipos de neoplasias malignas. 6, 9, 11 Em ratos albinos Wistar portadores de um

fibrossarcoma transplantável. Abreu¹ observou aumento considerável na concentração de ceruloplasmina sérica. Esses dados foram confirmados por Thomas e Constantinescu¹² e Thomas, Olinescu e Constantinescu¹³ trabalhando com ratos inoculados com carcinoma de Jensen e tumor O-Ya, respectivamente. Estudos recentes com o carcinoma VX₂ implantado em coelhos^{14, 15} sugeriram que a hiperceruloplasminemia poderia servir como marcadora de atividade neoplásica. O presente trabalho foi executado visando obter dados sobre a atividade oxidásica da ceruloplasmina no soro de ratos durante o crescimento de um sarcoma singênico. Foram igualmente estudados os efeitos da administração de ciclofosfamida (CY) sobre a ceruloplasminemia em ratos normais e em portadores de sarcoma.

§ Médico e §§ Química, Pesquisadores em Ciências da Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. Bolsistas Pesquisadores do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

MATERIAL E MÉTODOS

Ratos machos da linhagem isogênica U, pertencentes à colônia do Instituto Nacional de Câncer, foram usados em todas as experiências. Esses animais foram mantidos com ração balanceada e água "ad libitum" e pesavam 180 a 200 g. O sarcoma II, tumor singênico para o rato U, originalmente induzido pela inoculação de 20-metilcolantreno, é mantido por passagens em séries nos ratos machos U pela implantação subcutânea dorsal de 2 a 3 mm³ de tecido tumoral por meio de trocar. Os sarcomas utilizados no presente trabalho encontravam-se na 82ª, 83ª e 84ª passagens. O tempo de sobrevivência médio dos ratos portadores de sarcoma II foi de 23,2 ± 7,3 dias (média ± desvio padrão para 15 animais).

Ratos U normais foram usados como controles.

Os ratos portadores de tumor foram sangrados aos 7, 14, 21 e 26 dias após a inoculação com sarcoma II. Um grupo de ratos implantados com sarcoma II foi tratado semanalmente pela administração intraperitoneal de CY (100 mg/kg), e um outro grupo de animais normais recebeu igual terapêutica. Em todos os ratos tratados com CY o sangue foi obtido sempre 24 horas após a injeção da droga.

O sangue de todos os animais foi colhido por punção intracardíaca sob anestesia pelo éter etílico. Os soros foram separados e estocados a -18°C.

Com a finalidade de padronizar a dosagem da ceruloplasmina fizeram-se curvas padrões para determinação do cobre sérico pelo método de Gubler e colaboradores⁵ baseado na reação com dietilditiocarbonato de sódio. As curvas foram feitas nas concentrações de 0 a 8 µg de cobre nos espectrofotômetros

Zeiss mod. PMQ-II e Gilford mod. 240 ambas em 440 nm. Em seguida foram efetuadas diversas determinações de cobre sérico total e livre em um "pooling" de soros de ratos U normais pelo método de Gubler e colaboradores.⁵ Como foi por nós estudado anteriormente¹ 99% do cobre sérico no rato não é livre e encontra-se combinado fazendo parte da molécula de ceruloplasmina.

Encontramos no "pooling" de soros 180 µg de cobre ceruloplasmínico por 100 ml. Tendo em vista que a molécula de ceruloplasmina (peso molecular = 151000 daltons) contém 0,34% de cobre a concentração da enzima no "pooling" de soros de ratos foi 52,9 mg por 100 ml. A concentração normal de ceruloplasmina sérica no rato é superior à encontrada no homem: 32,3 ± 4,9 mg/100 ml pelo método de Ravin.¹⁰ Esse fato foi por nós demonstrado.^{1,2}

A mistura de soros de ratos acima estudada foi utilizada para construir curvas-padrão de atividade da ceruloplasmina de acordo com o método enzimático espectrofotométrico de Ravin,¹⁰ baseado na atividade oxidásica em pH 5,4 usando como substrato o dicloridrato de p-fenilenodiamina. As curvas foram obtidas nos espectrofotômetros Zeiss mod. PMQ II e Gilford mod. 240, com cubas de 10 mm de caminho ótico em 530 nm. Fizeram-se 5 pontos com os seguintes volumes de soro padrão: 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 e 0,05 ml e calcularam-se as constantes das curvas. Encontramos, como anteriormente, exata proporcionalidade entre as concentrações de ceruloplasmina e a atividade oxidásica. Em função do tempo a oxidação enzimática do substrato segue a cinética de ordem zero (linear). Passamos a fazer, rotineiramente,

determinações de ceruloplasmina com alíquotas de 0,02 ml de soro de rato.

Os níveis de atividade oxidásica da ceruloplasmina foram assim determinados pelo método de Ravin¹⁰ nos soros de todos os ratos sendo os resultados expressos em mg/100 ml de soro. A média e o respectivo desvio padrão da média de cada grupo de animais foram calculados e a significância estatística das diferenças entre os vários grupos de ratos foi avaliada pelo teste t de Student. Valores de P iguais ou menores do que 0,05 foram considerados como significantes no citado teste.

RESULTADOS

O efeito do crescimento do sarcoma II sobre a atividade oxidásica da ceruloplasmina no soro dos ratos portadores é mostrado na Tabela 1. Observa-se hiperceruloplasmínia estatisticamente significativa em todas as fases de evolução tumoral estudadas, desde o 7º até o 26º dia (fase terminal). Não foram encontradas diferenças significativas entre os vários grupos de portadores.

A influência da administração de CY na ceruloplasmínia de ratos normais é apresentada na Tabela 2. Uma depressão estatisticamente significativa nos níveis da enzima foi observada somente após a 1ª dose de CY, sendo que a atividade da oxidase volta a taxas não significativamente diferentes dos controles 24 horas após a 2ª dose da droga (Tabela 2).

Na Tabela 3 podemos observar o efeito da terapia com CY sobre a ceruloplasmina sérica em ratos inoculados com sarcoma II. Foi evidente a influência da droga na 1ª semana de tratamento. Os níveis da oxidase foram mantidos dentro da normalidade tendo em vista que a diferença em relação ao grupo de ra-

tos normais sem tumor não foi estatisticamente significativa (Tabela 3), embora a média dos animais tratados com CY seja mais baixa. Por outro lado, com 14 e 21 dias de evolução tumoral observa-

mos hiperceruloplasminemia altamente significativa. Esse fato é bastante interessante tendo-se em mente que os animais continuaram a terapêutica com altas doses de CY.

COMENTÁRIOS

A ceruloplasminemia nos ratos da linhagem U é mais alta que as concentrações da enzima observadas em homens normais.¹⁰ Esses achados estão de acordo com os resultados de Abreu^{1,2} e de Thomas, Olinescu e Constantinescu¹³ usando diferentes linhagens de ratos. Os dados apresentados no presente e em outros trabalhos^{1,2,12,13} permitem concluir que os neoplasmas malignos induzem hiperceruloplasminemia no rato. Recentemente Ungar-Warion e colaboradores¹⁴ e Voelkel e colaboradores¹⁵ observaram elevadas taxas de ceruloplasmina no plasma de coelhos portadores de carcinoma VX₂. É interessante aqui lembrar que Abreu e Abreu³ observaram queda significativa nos níveis de ceruloplasmina sérica em estágios avançados de desenvolvimento do carcinoma ascítico de Ehrlich em camundongos Swiss. Tendo sido descritas altas concentrações de ceruloplasmina no soro de pacientes cancerosos^{6,9,11} os nossos dados sugerem que o rato parece ser um modelo experimental melhor do que o camundongo para estudos sobre ceruloplasminemia em neoplasias.

A CY possui um potente efeito imunossupressivo^{7,8,16} além de ser uma droga de escolha na quimioterapia oncológica⁴. Em ratos normais a CY acarreta hipoceruloplasminemia após a 1ª dose. Com o esquema de doses usado no presente trabalho a droga mantém a ceruloplasmina em níveis normais somente após a 1ª administração em ratos portadores de sarcoma II. Subseqüentemente, mesmo em tratamento com CY verifica-se a recorrência da hiperceruloplasminemia embora o crescimento tumoral não tenha sido detectado pela palpação. Aparentemente os

Tabela 2
Níveis de ceruloplasmina no soro de ratos U normais tratados com ciclofosfamida (CY)^a.

Tratamento	Nº de ratos	Ceruloplasmina ^b Média ± DPM ^c	p ^d
CY (1ª dose)	5	40.8 ± 4.8	< 0.05
CY (2ª dose)	6	81.3 ± 7.6	< 0.2
Controles (sem CY)	10	64.2 ± 9.4	---

- a 100 mg/kg por via intraperitoneal com um intervalo de 7 dias entre a 1ª e a 2ª dose.
b mg/100 ml de soro.
c DPM = desvio padrão da média.
d Significância estatística em relação aos controles.

Tabela 1
Atividade da ceruloplasmina sérica em ratos U portadores de sarcoma II.

Dias após inoculação	Nº de ratos	Ceruloplasmina ^a Média ± DPM ^b	p ^c
7	5	89.1 ± 5.3	< 0.05
14	5	95.4 ± 8.0	< 0.05
21	5	93.1 ± 5.1	< 0.02
26	5	98.2 ± 2.5	< 0.01
Controles (não inoculados)	10	64.2 ± 9.4	---

- a mg/100 ml de soro.
b DPM = desvio padrão da média.
c Significância estatística em relação aos controles.

Tabela 3
Ceruloplasmina sérica em ratos U portadores de sarcoma II tratados com ciclofosfamida^a.

Dias após inoculação do sarcoma II	Nº de ratos	Ceruloplasmina ^b Média ± DPM ^c	p ^d
7	5	50.8 ± 2.7	< 0.2
14	5	100.3 ± 6.3	< 0.01
21	3	93.8 ± 1.3	< 0.01
Controles (não inoculados)	10	64.2 ± 9.4	---

- a 100 mg/kg por via intraperitoneal nos dias 6, 13 e 20 após o transplante do sarcoma II.
b mg/100 ml de soro.
c DPM = desvio padrão da média.
d Significância estatística em relação aos controles.

animais parecem livres de tumores com 21 dias de terapia mas a ceruloplasmina permanece em altos níveis. O tratamento com a CY foi interrompido depois da 3ª dose e o sarcoma recidivou matando os ratos hospedeiros num período de 100 a 120 dias após o transplante. Por conseguinte a hiperceruloplasminemia sugere a presença de células latentes de sarcoma e pode servir como um teste bioquímico para monitorizar o processo neoplásico.

A depressão observada na ceruloplasminemia em ratos normais bem como nos animais inoculados com sarcoma II após a 1ª dose de CY é um dado intrigante. Parece-nos prematuro tentar explicar com base na presente investigação o mecanismo do efeito da CY sobre a ceruloplasmina, tendo em vista que os mediadores que controlam a síntese da enzima ainda não são suficientemente conhecidos. Recentemente, Voelkel e colaboradores¹⁵ observaram aumentos paralelos de ceruloplasmina, prostaglandina E₂ (PGE₂) e seu metabólito 13,14-dihidro-15-ceto-PGE₂ (PGE₂-M) no plasma de coelhos inoculados com carcinoma VX₂. O aumento da ceruloplasmina é precoce bem como o de PGE₂-M (que chega a 20 vezes a taxa plasmática normal), sendo que o tumor secreta elevadas concentrações da prostaglandina.

SUMMARY

Hyperceruloplasminemia was detected in U strain isogenic male rats bearing a syngeneic sarcoma in all phases of neoplasm evolution. Normal levels of ceruloplasmin oxidase activity were only observed after the first dose of intraperitoneally administered cyclophosphamide (100 mg/kg). However subsequent weekly therapy with the drug did not prevent the return of high levels of serum ceruloplasmin in the tumor hosts. Healthy rats treated similarly with cyclophosphamide presented a fall in the enzyme activity after the first dose. The constant hyperceruloplasminemia observed suggests the presence of viable latent sarcoma cells and can serve as a biochemical test to monitorize the malignant process.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREU, L. A., *Contribuição ao estudo da ceruloplasmina*. Tese, 1961.
2. ABREU, L. A., *Determination of serum ceruloplasmin oxidative activity*. Rev. Brasil. Biol. 21:97:103, 1961.
3. ABREU, L. A. & ABREU, R. R., *Serum ceruloplasmin in mice with Ehrlich ascites carcinoma*. Experimentia 27:85, 1971.
4. CALABRESI, P. & PARKS JR., E. R., *Alkylating agents, antimetabolites, hormones, and other antiproliferative agents* in GOODMAN, L. S. & GILMAM, A., *The pharmacological basis of therapeutics*, 5th edition, New York, Macmillan, Chapter 62, 1254-1307, 1961.
5. GUBLER, C. J., LAHEY, M. E., ASCHENBRUCKER, H., CARTWRIGHT, G. E. & WINTROBE, M. M., *Studies on copper metabolism. I. A method for the determination of copper in whole blood, cells, and plasma*. J. Biol. Chem. 196:209-220, 1952.
6. HUGHES, N. R., *Serum transferrin and ceruloplasmin concentrations in patients with carcinoma,*

melanoma, sarcoma and cancers of haematopoietic tissues. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 50:97-107, 1972.

7. MARUSIC, M., ALLEGRETTI, N. & CULO, F., *The timing of cyclophosphamide therapy in tumor-bearing rats affects the resistance to tumor challenge in survivors*. Experimentia 34:1355-1356, 1978.
8. PATERSON, P. Y., DROBISCH, D. C. & BIDDICK, A. S., *Cyclophosphamide inhibition of experimental allergic thyroiditis and thyroid antibody production*. J. Immunol. 106:570-572, 1971.
9. PINEDA, E. P., RAVIN, H. A. & RUTENBURG, A. M., *Serum ceruloplasmin: observations in patients with cancer, obstructive jaundice, and other diseases*. Gastroenterology 43:266-270, 1962.
10. RAVIN, H. A., *An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin*. J. Lab. Clin. Med. 58:161-168, 1961.
11. SULLIVAN, J. F. & HART, K. T., *Serum benzidine oxidase*. J. Lab. Clin. Med. 55:260-267, 1960.
12. THOMAS, E. & CONSTANTINESCU, R., *Coeruloplasmin modifications by HNa₂PO₄ administration to rats bearing Jensen carcinoma*. Clin. Chim. Acta 13:708-710, 1966.
13. THOMAS, E., OLINESCU, R. & CONSTANTINESCU, R., *Coeruloplasmin modifications by HNa₂PO₄ administration to O-Ya ascitogen tumor-bearing rats*. Clin. Chim. Acta. 13:711-712, 1966.
14. UNGAR-WARON, H., GLUCKMAN, A., SPIRA, E., WARON, M. & TRAININ, Z., *Ceruloplasmin as a marker of neoplastic activity in rabbits bearing the VX-2 carcinoma*. Cancer Res. 38:1296-1299, 1978.
15. VOELKEL, E. F., LEVINE, L., ALPER, C. A. & TASHJAN JR., A. H., *Acute phase reactants ceruloplasmin and haptoglobin and their relationship to plasma prostaglandins in rabbits bearing the VX₂ carcinoma*. J. Exp. Med. 147:1078-1088, 1978.
16. WORTHINGTON, M., RABSON, A. S. & BARON, S., *Mechanism of recovery from systemic vaccinia virus infection. 1. The effects of cyclophosphamide*. J. Exp. Med. 136:277-290, 1972.

O CONTROLE DA DOR EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER AVANÇADO — UM PROBLEMA NACIONAL NEGLIGENCIADO

Aspectos medicamentosos

SERGIO EDGAR ALLAN *

RESUMO

Muitos pacientes portadores de câncer avançado sofrem de dor crônica e severa, mesmo após o uso dos modernos recursos da quimioterapia e neurocirurgia para controle da dor e necessitam de narcóticos em doses adequadas e a intervalos regulares para terem uma vida digna relativamente livre de dor. O medo de tornar estes pacientes dependentes de narcóticos não tem fundamento no contexto de doença terminal. Os médicos em geral têm um conhecimento inadequado sobre o controle da dor. Em nosso país existem apenas dois tipos de narcóticos (morfina e petidina) e somente injetáveis. A atitude de nossas autoridades governamentais tem sido exclusivamente policial. O problema do viciado de rua interfere com quem sofre de câncer avançado, o que não é justo. A venda e distribuição de narcóticos são complexas e difíceis. Temos que ter no comércio narcóticos orais como por exemplo a Metadona, hidromorfona comprimidos (Dilaudid) e solução líquida oral de morfina ou hidromorfona. Também necessitamos de morfina em supositórios e injetáveis mais potentes. Nos últimos anos, vários narcóticos foram retirados do mercado, provavelmente devido ao abuso ilícito, ficando os pacientes com dor sem alívio adequado. Infelizmente, um grande número de pacientes passam seus últimos dias com dor excruciante, em nosso país. É uma obrigação social, moral e ética da classe médica e do governo amenizar este problema.

Com o avanço da terapêutica moderna estamos obtendo melhores resultados no tratamento do câncer, mas infelizmente apenas um terço dos pacientes ficam curados.¹ Mais de 60% dos pacientes com câncer avançado vão sofrer de dor crônica e severa. Vários procedimentos têm sido usados: quimioterapia paliativa, hormonioterapia, radioterapia e neurocirurgia. Esta última especialidade tem avançado muito neste setor utilizando cordotomia percutânea, neuroadenólise, bloqueio com agentes neurolípticos, estimulação elétrica percutânea e outros métodos. Muitos pacientes são encaminhados para a clínica da dor em centros especializados. Apesar de todos estes avanços ainda um grande número de pacientes deixam de responder a todos estes processos e tornam-se um problema real, caindo na categoria

de paciente "indesejável"². Contudo este paciente tem o direito de uma vida digna livre de dor e constitui dever moral e social do médico continuar seguindo-o e aliviando a dor até o êxito letal.

Em 1680, Sydenham escreveu³: "Entre os remédios que Deus Todo Poderoso favoreceu em dar ao homem para aliviar seus sofrimentos, nenhum é tão universal e tão eficaz quando o ópio". Em 1803, a morfina foi extraída e isolada do ópio³ e tem sido considerada o padrão de comparação para outros analgésicos. O uso de analgésicos não narcóticos, tais como a aspirina e anti-inflamatórios, deve ser para dor discreta ou moderada ou como adjuvante ao uso de narcóticos. A maioria dos pacientes com câncer avançado necessita de um opiáceo em dose adequada e a intervalos regulares.

Recentemente o American College of Physicians tomou posições definidas a este respeito⁴:

1 — A finalidade da terapia por droga para dor crônica e severa em doença terminal é fazer o paciente relativamente livre de dor.

2 — Administração oral de agentes narcóticos (por exemplo morfina ou metadona) em base regular proverá à maioria de paciente terminais alívio da dor crônica e severa e do medo de sua recorrência. Alguns pacientes, especialmente aqueles com dor episódica ficam bem com narcóticos SOS, i. e., quando necessitam. O American College of Physicians advoga que o médico deve permanecer flexível ao tratar de dor severa e crônica em doença terminal, ajustando a via de administração, dosagem e frequência às necessidades do paciente.

3 — Não há evidência de que a heroína melhorará a terapia da dor severa e crônica.

4 — Contudo o medo de que os pacientes fiquem dependentes dos narcóticos tem limitado o uso da morfina; tal medo não tem fundamento, porque a dependência é de pouca conseqüência no contexto de doença terminal.

Vários trabalhos demonstraram que os médicos têm conhecimento inadequado deste problema cometendo graves erros na conduta do tratamento da dor severa e crônica.^{5,6} Em um dos artigos⁵ sobre o estudo da dor em pacientes internados foi demonstrado que 73% deles permanecem em angústia severa tratados com doses inadequadas de analgésicos.

Outros estudos^{7,8} sobre dependência psicológica e abuso de drogas demonstraram que, quando propriamente administrados, narcóticos usados terapêuticamente para prevenir dor não levam ao vício ou dependência em pacientes terminais. Vício entre pacientes que recebem narcóticos para dor é excepcional, a incidência é provavelmente não maior que 0,1%⁹. Mesmo aqueles que desenvolvem tolerância e dependência física têm pouca probabilidade de tornarem-se viciados, e a retirada pode ser levada a efeito facilmente se o estímulo doloroso não está mais presente.^{10,11} O propósito das drogas para estes pacientes é o alívio da dor; os viciados de rua, em contraste, tomam drogas para diferentes propósitos.¹²

Em nosso país o problema do alívio da dor crônica e severa em pacientes terminais é bastante complexo e difícil e nenhuma ação está sendo tomada para que seja corrigido. Inicialmente temos apenas narcóticos injetáveis: cloridrato de morfina em ampolas de 10 mg e 20 mg e petidina ou meperidina (Demerol ou Dolantina) em ampolas de 100 mg. Há cerca de três anos atrás, a morfi-

na esteve fora do mercado, mas felizmente retornou, após ação eficaz da atual direção da DIMED.

Focalizando o problema no Rio de Janeiro, onde a aquisição é bastante complicada, saliente-se que existem raras farmácias somente na zona urbana que vendem narcóticos. A receita tem que ser aprovada pela Divisão de Fiscalização do Exercício da Medicina (D.F.E.M.) localizada no centro da cidade, e no máximo vinte ampolas de cada vez. Vários pacientes vivendo na periferia do Rio, necessitando quatro a seis ampolas diárias, obrigam seus familiares a fazer duas viagens semanais muitas vezes mais de 100 km (ida e volta), para viverem com menos dor. Por lei, todas as farmácias são obrigadas a vender até três ampolas com receituário oficial, sem autorização prévia, em caso de emergência, mas na realidade a grande maioria recusa dispensá-las. Nos fins de semana e feriados com a D. F. E. M. fechada não há como comprar narcóticos. Não há previsão legal para o médico poder adquirir narcóticos para sua mala de emergência ou consultório. Quase todos os hospitais se recusam a dispensar narcóticos a seus próprios pacientes ambulatoriais. Pacientes em cidades pequenas mais afastadas ou sem familiares que possam vir ao Centro do Rio vivem miseravelmente sofrendo de dor sem o menor alívio, ou são obrigados a permanecer hospitalizados.

Recentemente, a D. F. E. M. reduziu o talão de narcóticos de cinquenta para vinte receitas, admitindo que alguns médicos estejam vendendo ou usando drogas ilícitamente, provavelmente uma atitude policial. Já que há um aumento no abuso de drogas na rua de difícil controle, a D. F. E. M. deve ter concluído que a diminuição do

talonário resultará em menos receitas e com isso menos drogas na rua, o que ainda não aconteceu, pois o abuso continua. Excepcionalmente, um médico sem caráter poderá estar contribuindo para o abuso, e neste caso todas as providências legais devem ser tomadas.

Em muitos casos somos obrigados a manter um paciente terminal hospitalizado para que ele tenha um fim digno livre de dor, onerando desnecessariamente o sistema hospitalar já deficitário e sobrearregado. O ideal é manter o paciente em sua residência nos seus últimos dias; ele se sentirá mais satisfeito e confortado tendo a família a seu lado. O médico tem que prover o narcótico a ser aplicado pela família. Fica a critério do médico julgar se a família tem responsabilidade suficiente para não desviar o narcótico ilicitamente. Isto não é difícil de avaliar. O paciente sem família é obrigado a ficar no hospital. Este é outro problema sério; o paciente deveria ser transferido para um hospital de apoio, mas estes mantêm criminosamente um paciente terminal com dor sem narcótico algum, infringindo a dignidade humana.

O que podemos fazer para melhorar a situação? Inicialmente temos que sensibilizar e motivar a classe médica para um melhor atendimento aos pacientes terminais, que não são seres indesejáveis, e para um melhor conhecimento das poucas drogas existentes.

O propoxifeno injetável e puro (Algafan) é considerado narcótico e em combinações com outras substâncias em forma de comprimido (Algafan, Doloxene-A, Antagon) pode ser comprado livremente. É importante lembrar que a ampola de propoxifeno injetável com 75 mg equivale apenas a meia ampola de morfina, i. e., 5 mg¹. A quanti-

dade de propoxifeno nos comprimidos varia e sempre com um poder analgésico inferior a um comprimido de aspirina.¹³ É aconselhável não usar o propoxifeno para dor severa e crônica. Serve para dor discreta ou moderada.

A Petidina ou Meperidina (Demerol ou Dolantina) tem uma meia-vida de duas horas e é inadequada para o uso de quatro em quatro horas quando necessário. Serve para dor esporádica ou em pós-operatório. A solução analgésica, muito popular no Brasil, fornece pequenas quantidades de narcóticos, é ideal para o pós-operatório de pequenas cirurgias pouco dolorosas, mas nunca para dor severa. Infelizmente muitos médicos preferem a Petidina para dor intensa e crônica.

A morfina tem meia-vida de quatro horas e o paciente pode receber de 40 a 60 mg diários (4 a 6 ampolas). O regime SOS para dispensação de narcóticos tem sido muito criticado^{14, 15} e alguns autores sugerem que a droga seja administrada a intervalos fixos para prevenir a dor em vez de tratá-la. Um outro artigo mais recente¹² sugere que a droga seja dada a intervalos regulares e a dose ajustada pelo próprio paciente. Na realidade, o médico tem que ser flexível e fazer um esquema para cada paciente como sugere o American College of Physicians.⁴ Morfina em doses adequadas é a droga de escolha para câncer avançado.

Drogas adjuvantes no tratamento da dor devem ser usadas, tais como aspirina, propoxifeno, aminopirinas, acetaminofen, anti-inflamatórios, corticosteróides, antidepressivos tricíclicos e sedativos (diazepam). A anfetamina é um bom adjuvante mas foi retirada do mercado. O secobarbital, excelente para induzir o sono nestes pacientes, também saiu do mercado.

Com o apoio da classe médica, devemos então levar o problema às nossas autoridades governamentais, que até o presente momento estão unicamente preocupadas com o uso ilegal de narcóticos, o que é realmente um problema e todos nós temos que nos preocupar com isto, sem no entanto, esquecer do paciente portador de câncer avançado com dor crônica e severa. O viciado de rua é um acidente da sociedade e não pode impedir que o paciente, necessitando alívio da dor possa obter o narcótico apropriado em quantidades suficientes. Até o momento a atitude das autoridades governamentais tem sido exclusivamente policial, tentando restringir ao máximo o uso de narcóticos às custas do sofrimento do paciente terminal.

Temos que ter maior número de farmácias dispensando narcóticos. A Divisão de Fiscalização do Exercício da Medicina tem que delegar autoridade a órgãos locais para autenticação das receitas. Não é aceitável que os familiares tenham de viajar longas distâncias para adquirir narcóticos. Não é admissível que as pequenas cidades não tenham narcóticos para pacientes em seus domicílios. Os hospitais de apoio têm que administrar narcóticos para alívio da dor de maneira regular. Os hospitais locais aonde estão matriculados os pacientes terminais devem ser responsáveis pelos mesmos, dispensando narcóticos para uso em suas residências por determinado número de dias. Alguns hospitais exigem uma receita para cada aplicação de narcótico, o que traz um controle quase que perfeito do uso, mas deixa muito paciente com dor durante a internação. Esta é uma atitude deplorável e desumana. Qualquer enfermagem organizada tem seu pequeno estoque diário com livro de registro com

o nome dos pacientes que receberam narcóticos e o saldo restante. A idéia de devolver a ampola vazia é simplesmente ingênua e um controle ineficiente.

Temos que melhorar o nosso arsenal terapêutico de narcóticos. Necessitamos de agentes orais. Estes foram inicialmente usados na Inglaterra. A mistura de Brompton, consistindo de morfina, heroína, fenotiazina, cocaína e álcool em um xarope açucarado, que foi dada a pacientes em base regular com a dose do analgésico adaptada às necessidades individuais, foi o primeiro de todos os analgésicos líquidos,⁴ Estudos clínicos posteriores^{16, 17} indicaram que cocaína e heroína não precisam fazer parte da mistura. Mount et al.¹⁸ demonstraram que morfina oral líquida em uma solução alcóolica de 10%, com o sabor escolhido pelo paciente, é eficaz em controlar a dor em doença terminal.¹⁹ Para este propósito, nos Estados Unidos, a hidromorfona (Dilaudid) é comercializada em frascos contendo 15 grãos (972 mg) da substância em forma de pó.

Um dos analgésicos narcóticos orais mais preferidos é a Metadona, em comprimidos de 5 e 10 mg, que devido à sua longa vida, pode ser administrada cada 8 a 12 horas. Além da analgesia, produz uma sensação de bem-estar e euforia.^{20, 21} A probabilidade de períodos de controle inadequado da dor é diminuída. No início de 1981, havia um pequeno estoque de Metadona no Instituto Nacional de Câncer e foi usada com muito sucesso. Infelizmente o estoque terminou e não foi possível renová-lo. Definitivamente a Metadona deve retornar ao Brasil.

A hidromorfona (Dilaudid—Knoll) foi retirada do mercado mas é de grande utilidades em suas várias apresentações. Recentemente foi lançado nos

Estados Unidos o Dilaudid-HP²² na concentração de 10 mg/ml o que corresponde a oito ampolas de morfina (80 mg), para aqueles pacientes terminais que desenvolvem tolerância. Não temos similar, e surge um grande problema quando a morfina de 20 mg não faz mais efeito.

A morfina, além da injetável, pode ser apresentada em comprimidos e supositórios de 5, 10 e 20 mg. Ou mesmo em conta-gotas na concentração de 20 mg por ml.

A codeína pura pode ser encontrada em raras farmácias do Rio de Janeiro e a receita tem que ser aviada especialmente. Em geral coloca-se aspirina ou acetoaminofen na mesma cápsula com 30 ou 60 mg de sulfato de codeína. É um excelente analgésico. A codeína ligada à resina como em certas cápsulas para tosse (Setux) não tem valor analgésico, provavelmente devido à liberação lenta.

O Levorfanol é outro agente de grande utilidade que nos falta. Infelizmente o Butorfanol, uma combinação agonista-antagonista, foi erroneamente classificado como narcótico em nosso país e não foi colocado no mercado (comunicação pessoal do representante da Bristol Laborte-rápica). Nos Estados Unidos é vendido sob prescrição médica, receituário comum.

Não temos nenhuma antagonista da morfina para casos de superdosagem. O mais indicado é o Naloxone³. Como terapia adjuvante o Secobarbital deve retornar ao comércio, pois é um importante e eficaz indutor do sono.

Por alguma razão estranha, as companhias farmacêuticas resistem a qualquer idéia de colocar narcóticos no mercado brasileiro. Em outros países, os narcóticos são anunciados em revistas médicas, são vendidos e lucros são obtidos. Por que aqui não?

Só temos que esperar que a classe médica junto com as autoridades governamentais se sensibilizem com o problema da dor severa e crônica em pacientes terminais, e venham tentar resolver o problema de modo adequado, respeitando assim a dignidade dos que falharam ao nosso tratamento.

SUMMARY

Many advanced cancer patients suffer from chronic and severe pain, even after the use of the modern tools of chemotherapy, radiotherapy and neurosurgery for pain control, and they need narcotic analgesics in adequate doses and at regular intervals for a dignified life relatively pain free.

The fear of patients becoming dependent on narcotics is unfounded in the context of terminal illness. In general, physicians have an inadequate knowledge of pain control. In our Country, there only are two types of narcotics (morphine and meperidine) and only as injectables. The attitude of our governmental authorities has been exclusively as of police. The problem of the street addict interferes with the one suffering from advanced cancer, what is not fair. The sale and distribution of narcotics are complex and difficult. We must have oral narcotics in the market, for example Methadone, hydromorphone tablets (Dilaudid) and liquid oral solution of morphine or hydromorphone. We also need suppositories of morphine and more potent injectables. In the past years, several narcotics were withdrawn from the market, most likely due to the illegal abuse, leaving the pain patient without adequate relief. Unfortunately, a large number of patients spends their last days in excruciating pain in our Country. It is a social, moral and ethical obligation of the medical profession and government to ease this problem.

REFERENCES

1. CATALANO RB. *The medical approach to management of pain caused by cancer.* Seminars in Oncology 1975; 2:379.

2. PAPPER S. *The undesirable patient*. J. Chronic Dis. 1970; 22: 777-9.
3. FGILMA AG, GOODMAN LS, GILMAN A, EDS. GOODMAN & GILMAN'S *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed. New York: MacMillan Publishing Co. Inc; 1980:494.
4. HEALTH AND PUBLIC POLICY COMMITTEE. *American College of Physicians*. Ann Int. Med. 1980; 99:870-3.
5. MARKS RM, SACHAR EJ. *Under-treatment of medical inpatients with narcotic analgesics*. Ann Int Med 1973; 78:173-81.
6. CHARAP AD. *The knowledge, attitudes and experience of medical personnel treating pain in the terminal ill*. Mount Sinai J Med. (NY) 1978; 45:561-80.
7. LACK SA. MANAGEMENT OF PAIN (ABSTRACT). In *Abstracts of the Ninth Annual Medical Symposium on Success in Cancer Management Today*. Boston, Massachusetts Division of the American Cancer Society and the Greater Boston Medical Society; 1977.
8. KANNER RB, FOLEY KM. *Use and abuse of narcotic analgesics in a cancer pain clinic (Abstract)*. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1980; 21:381.
9. PORTER J, JICK H. *Addiction rare in patients treated with narcotics*. N. Engl J Med 1980; 302: 123.
10. BEAVER WT. *Management of cancer pain with parenteral medication*. JAMA 1980; 244:2653-7.
11. TWYXCROSS Rg. *Diseases of central nervous system: relief of terminal pain*. Brit Med J. 1975; 4:212-4.
12. ANGELL M. *The Quality of Mercy*. New Engl J Med 1982; 306:98-9.
13. MOERTEL CG, AHMANN DL, TAYLOR WF. *A comparative evaluation of marketed drugs*. N Engl J Med 1972; 286-813-5.
14. REULER JB, GERARD DE, NARDONE DA. *The chronic pain syndrome: misconceptions and management*. Ann Int Med 1980; 93: 588-96.
15. SHIRMM DS, LOGUE GL, MALTBIE AA, DUGAN S. *Medical management of chronic pain*. JAMA 1979; 241-2408-12.
16. TWYXCROSS R. *Value of cocaine in opiate-containing elixirs*. Br Med J 1977; 2:1348.
17. TWYXCROSS RG. *Choice of strong analgesics in terminal cancer: diamorphine or morphine*. Pain 1977; 3:93-104.
18. MOUNT BM, AJEMIAN I, SCOTT JF. *Use of the Brompton mixture in treating the chronic pain of malignant disease*. Can Med Assoc J 1976; 115:112-4.
19. MELJACK R, MPUNT BM, GORDON JM. *The Brompton mixture versus morphine solution given orally: effects on pain*. Can Med Assoc J 1979; 120:435-8.
20. PORTNOW JM, CORBETT RJ. *Oral Methadone for relief of chronic pain from cancer (letter)*. New Engl J Med 1982; 306:989.
21. HOUDE RW. *The rational use of narcotic analgesics for controlling cancer pain*. Drug Ther 1980; 10:638.
22. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *New dosage form of Dilaudid*. FDA Drug Bulletin 1983; 13:23.

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 (a convite da Comissão de Publicações) 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. Cada manuscrito é apreciado pelo menos por dois relatores. A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da Revista e da decisão do Corpo Editorial. Os manuscritos não aceitos ficarão à disposição dos interessados pelo prazo de um ano. 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 originais devem ser endereçados em duas vias (um original e uma cópia) para:

Revista Brasileira de Cancerologia, Dr. Jorge Wanderley - Instituto Nacional de Câncer - Praça Cruz Vermelha, 23 - Redação. 4º andar, Centro de Estudos.

Devem ser escritos em língua portuguesa, ou em inglês ou espanhol quando apresentados por autores estrangeiros. 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 3 cm. Na página de rosto do manuscrito devem constar o título, nome(s) do(s)

autor(es) 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. O manuscrito deve desenvolver-se nesta seqüência: título do trabalho, nome(s) do(s) autor(es), resumo em português, texto, resumo em inglês, referências bibliográficas. Se houver agradecimentos, acrescentá-los antes do resumo em inglês. Recomenda-se a apresentação dos resumos e das referências bibliográficas em folhas à parte.

Resumos — devem ser apresentados dois resumos, um em português e outro em inglês, no máximo com 300 palavras, observando, para sua redação, as recomendações da UNESCO. Unitermos devem acompanhar os resumos, até o máximo de 10.

Referências Bibliográficas — devem ser apresentadas de acordo com os exemplos abaixo.

Artigos — NOGUEIRA, D.P. & LAURENTI, R. Absenteísmo por doença em mulheres.

Rev. Saúde Pública, S. Paulo, 9:393-9, 1975.

Livros — FORATTINI, O.P. *Epidemiologia geral*. São Paulo, Ed. Edgard Blucher. Ed. Univ. São Paulo, 1976.

BRÓLIO, R. & LIMA FILHO, M.T. Tuberculose Pulmonar. In: Veronesi, R. ed. *Doenças infecciosas e parasitárias*, 6. ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara - Koogan, 1976. p. 317-8.

Se mais de dois autores colaborarem numa publicação, todos poderão ser citados ou então somente o primeiro seguido de *et al.* A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. As referências devem ser organizadas em ordem alfabética do sobrenome do autor ou primeiro autor do tra-

balho e numeradas consecutivamente.

Comunicações pessoais, trabalhos em andamento e inéditos não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas, mas citados em nota de rodapé. Trabalhos de difícil obtenção deverão conter informações para que os leitores possam localizá-los. As citações no texto devem ser feitas por números índices, correspondendo às respectivas referências bibliográficas, podendo ser acrescentado o nome do autor e ano.

Exemplo: "Embora a vacinação BCG por via oral seja defendida por muitos autores 1, 8, outros não manifestam o mesmo entusiasmo pela sua administração (Rosen 9. 1958)". Quando houver mais de dois autores, deve ser citado no texto só o primeiro, seguido de "e col".

Tabelas — devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos; e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. O limite de tabelas é de 5; acima deste número a despesa adicional ficará por conta do(s) autor(es).

Figuras — devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos; devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução em clichês reduzidos a 6,3 cm ou 13 cm; os desenhos devem ser feitos a nanquim preta e as letras traçadas com normógrafo. O limite de figuras é de 5; além deste n.º, as despesas ficarão por conta do(s) autor(es).

Separata — de cada trabalho são tiradas 10 separatas, entregues ao autor ou primeiro autor; exemplares adicionais poderão ser fornecidos a pedido, ficando as despesas por conta do(s) autor(es).

Informações aos autores — maiores detalhes sobre a apresentação de trabalhos para publicação na REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA poderão ser fornecidos a pedido por escrito ou diretamente nos endereços mencionados.

*Schering**

*Pioneira na pesquisa de
Interferon Recombinante*

* Subsidiária da Schering/Plough