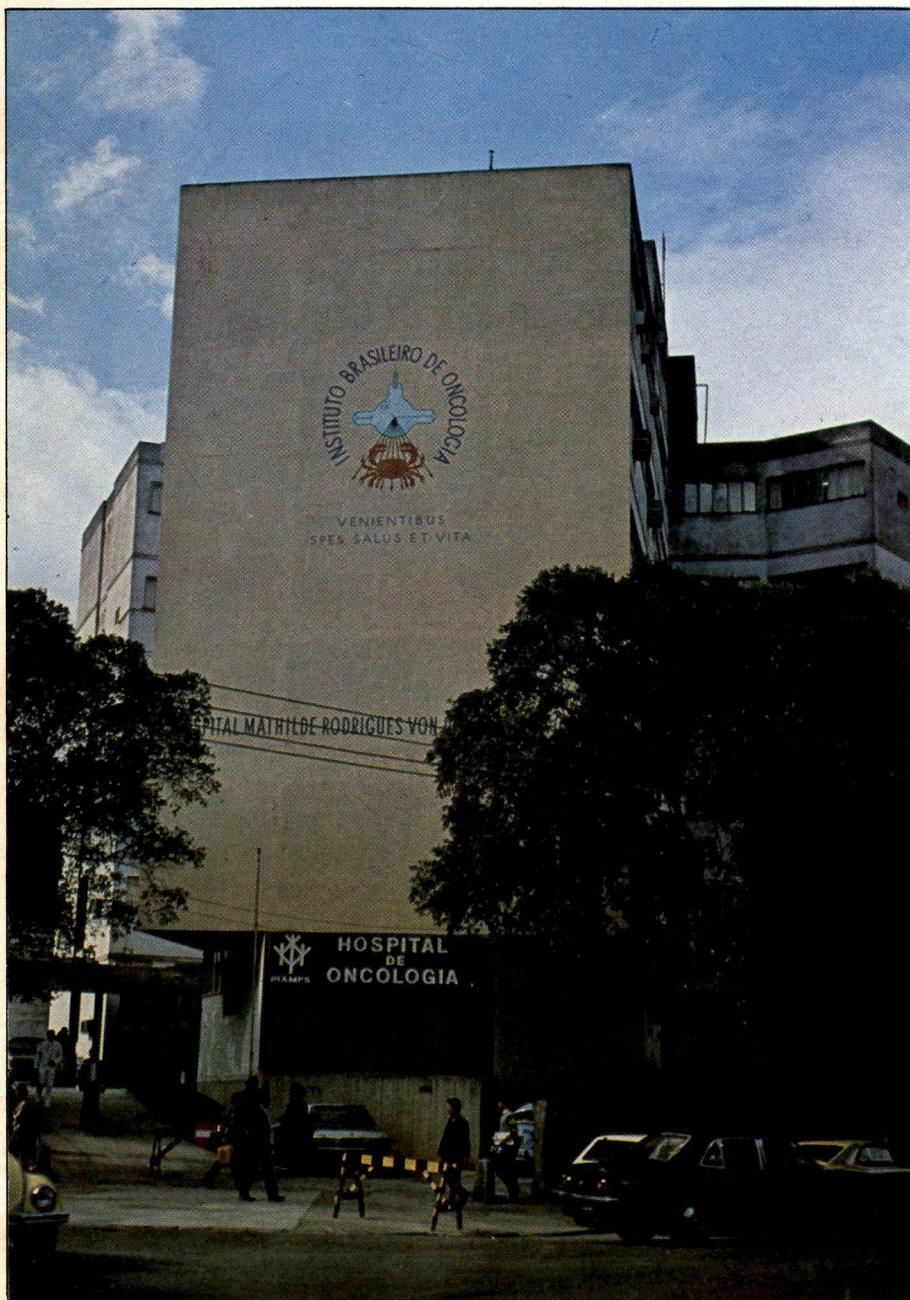


V Ex-3 R

ISSN 0034-7116

Revista Brasileira de Cancerologia



N.º 4
VOL. 29
AGO./SET.
1983

NESTE NÚMERO:

- TRATAMENTO DO CÂNCER AVANÇADO DO OVÁRIO. RESULTADOS COM O AVC (ADRIAMICINA, VM-26 (TENIPOSIDE) E CICLOFOSFAMIDA).
- A CITOPATOLOGIA POR PUNÇÃO ASPIRATÓRIA COM AGULHA FINA (CPAAF) COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO: UM ESTUDO DE 138 CASOS
- BIÓPSIA HEPÁTICA
- ANÁLISE DOS FATORES RELACIONADOS À INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES URINÁRIAS EM PACIENTES COM CÂNCER
- ESTUDO DA RESPOSTA DE CEPAS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA A QUATRO ANTIBIÓTICOS B-LACTÂMICOS E TRÊS AMINOGLICOSÍDEOS "IN VITRO"
- O PAPEL DO LEUCÓCITO NA DEFESA DO HOSPEDEIRO CONTRA CANDIDA ALBICANS
- INSTITUTOS DE CÂNCER E EQUIPES DE SAÚDE

Revista Brasileira de Cancerologia



ARTIGOS

- 3 TRATAMENTO DO CÂNCER AVANÇADO DO OVÁRIO. RESULTADOS COM O AVC (Adriamicina, VM-26 (Teniposide) e Ciclofosfamida).**
José Carlos do Valle, Ernani Francisco de Sena Sampaio, Firmino de Azevedo Gomes Filho, Ivan Bastos Soriano, Eurdice Maria de Almeida Figueiredo, Celso Werneck Ribeiro
- 11 A CITOPATOLOGIA POR PUNÇÃO ASPIRATÓRIA COM AGULHA FINA (CPAAF) COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO: UM ESTUDO DE 138 CASOS**
Elizabeth de Carvalho Alves, Roberto Alfonso Arcuri
- 19 BIÓPSIA HEPÁTICA**
Hilton Augusto Koch, Jesus Zormoza
- 26 ANÁLISE DOS FATORES RELACIONADOS À INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES URINÁRIAS EM PACIENTES COM CÂNCER**
Luiz Eduardo M. Bermudez, Mario Panza, Eraldo Vidal

- 32 ESTUDO DA RESPOSTA DE CEPAS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA A QUATRO ANTIBIÓTICOS B-LACTÂMICOS E TRÊS AMINOGLICOSÍDEOS "IN VITRO"**
Luiz Eduardo M. Bermudez, Eraldo Vidal, Vera Maria Marques Silva, Monica Manes Silva, Julio Cesar Carestiatto, Eduardo Braz Neto

- 36 O PAPEL DO LEUCÓCITO NA DEFESA DO HOSPEDEIRO CONTRA CANDIDA ALBICANS**
Luiz Eduardo M. Bermudez, Vera Maria Marques Silva, Monica Manes Silva, Eduardo Braz Neto, Eraldo Vidal
- 40 INSTITUTOS DE CÂNCER E EQUIPES DE SAÚDE**
Nildo Aguiar

NOSSA CAPA

No número anterior publicamos foto do Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro e no presente número do Hospital de Oncologia do INAMPS, o que iniciará uma série de pequenas homenagens às Instituições que lidam com Câncer no Brasil.

COMISSÃO DE PUBLICAÇÃO

Walter Roriz
Sérgio Allan
Luis Souhami Filho
Elzemann Magalhães
Emílio Mildner
Ether Nunes Pereira
Roberto Alfonso Arcuri

EDITORES

Jorge Wanderley
Luiz Neves
Laert Pita O. Filho

REDAÇÃO

Marcio Octávio Agnese
Luiz Eduardo M. Bermudez
Sandra Faulhaber
Maria Berila Conceição
Secretária: Vera de Castro Silva

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. Alvanita 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 Piaulense de Combate ao Câncer
Dr. Antonio Pedro Mirra - 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 Amaral Carvalho
Dr. Ely Chaves - PB
Fundação Napoleão Laureano
Dr. Fauzer Simão Abrão - SP
Centro de Estudos dos Residentes
do Instituto Central de
Fundação Antonio Prudente
Dr. Frederico Assis de Sales - 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 Caffaro Góes - 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 Loloia
Dra. Lúcia Maria Alcântara de
Albuquerque - CE
Instituto do Câncer do Ceará
Dr. Marcos Davi Lemos de Mello - AL
Santa Casa de Misericórdia de Maceió
Núcleo de Combate ao Câncer
Dr. Marcos Rogério Ceacato - 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. Núbia 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

*Composição, diagramação, arte-final,
fotolitos e impressão:*

Editora Lidador Ltda.

Rua Paulino Fernandes, 58 -

*Botafogo. Tels.: 266-7179 - 266-4105
e 286-7593. Rio de Janeiro - RJ*

Editorial

De início era uma experiência. Experiência resultante da longa busca em que foram envolvidos esforços de entidades e de muitas pessoas. Como enfrentar o desafio do problema do câncer, face às modificações da estrutura assistencial do país? A co-gestão foi iniciada no Instituto Nacional de Câncer numa conjuntura particularmente crítica, quando a própria viabilidade da instituição podia ser posta em dúvida. Sem o nome de "co-gestão", já havia o experimento anterior dos programas de educação médica, produto da junção de esforços da Sociedade Brasileira de Cancerologia, do Ministério da Saúde e do Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social. Digase, aliás, ter se tratado de experimento que se revestiu de êxito pleno. Agora, a co-gestão dá um passo a mais, e de grande importância, que é

o ressurgimento da Revista Brasileira de Cancerologia, o tradicional órgão da Cancerologia Brasileira, que prestou serviços de tão grande valia no passado e que, há pouco, definhava por dificuldades aparentemente invencíveis. O renascimento do INCa e a co-gestão estão tendo o seu desdobramento, o desdobramento das perspectivas para o futuro. Com o n.º 1 do vol. 29, de Setembro de 1982, de novo aparece a Revista Brasileira de Cancerologia como uma fina publicação, graficamente bem elaborada e bonita, contendo material de relevância. A Revista volta, rejuvenescida, ao papel de grande incentivadora dos estudos clínicos, das pesquisas básicas: volta a ser o coletador dos anseios da comunidade oncológica do país, o seu divulgador.

Contudo, é preciso alertar para o fato de que, sem uma ação de âmbito nacional, na-

da de eficaz e permanente se conseguirá. São as entidades de assistência ao canceroso e de combate ao câncer que fazem o grande volume da atividade no gênero. Sem essas entidades, por maior que seja o esforço dos órgãos do Governo, o problema do câncer permanecerá marginalizado. O próprio INCa., agora ressurgido, só terá êxito no seu trabalho normalizador se tiver diante de si a rede hospitalar-assistencial das entidades de combate ao câncer. A Sociedade Brasileira de Cancerologia, como fruto dessas entidades, as quais representa, e pelas quais tem a sua razão de ser vem, mais uma vez, insistir nesse ponto que é fundamental para que a política de câncer no país atinja o êxito esperado nos seus objetivos.

JAIME DE QUEIROZ LIMA
Presidente da Sociedade
Brasileira de Cancerologia

Tratamento do Câncer Avançado do Ovário. Resultados com o AVC (Adriamicina, VM-26 (Teniposide) e Ciclofosfamida).

JOSÉ CARLOS DO VALLE

Diretor do Hospital de Oncologia do INAMPS (RJ), Professor Titular de Clínica Médica e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da SESNI, Livre-Docente da UNI-RIO.

ERNANI FRANCISCO DE SENA SAMPAIO

Assistente da Seção de Oncologia Clínica do Hospital de Oncologia do INAMPS, Assistente da Disciplina de Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da SESNI. —

FIRMINO DE AZEVEDO GOMES FILHO

Da Seção de Oncologia Clínica do Hospital de Oncologia do INAMPS.

IVAN BASTOS SORIANO

Estatístico do Hospital de Oncologia do INAMPS.

EURÍDICE MARIA DE ALMEIDA FIGUEIREDO

Responsável pela Seção de Ginecologia do Hospital de Oncologia do INAMPS.

CELSO WERNECK RIBEIRO

Chefe do Serviço de Clínicas Médico-Cirúrgicas do Hospital de Oncologia do INAMPS.

RESUMO

Vinte e quatro pacientes com câncer avançado de ovário predominantemente de linhagem epitelial (estádios III e IV) foram tratados com uma nova associação de quimioterápicos — VM-26 (Teniposide), adriamicina e ciclofosfamida (AVC). Três ciclos de AVC empregados como quimioterapia de indução (pré-operatória), seguida de histerectomia radical com omentectomia e remoção de todas as metástases celômicas possíveis. Seis ciclos de AVC foram administrados como quimioterapia adjuvante, seguidos de laparoscopia e cirurgia "second-look" na presença de doença residual. 70% das doentes obtiveram respostas objetivas, sendo 10% respostas completas e 60% respostas parciais. Duas doentes que obtiveram respostas completas comprovadas pela operação de "second-look" estão assintomáticas em um período de observação de 26 meses (curadas?). A média de duração das respostas foi de 8,5 meses e a sobrevida 13 meses. As doentes com doença estável (25%) sobreviveram em média 7,6 meses e aquelas com doença em progressão (10%) morreram em 4,5 meses em média. O protocolo AVC — cirurgia — AVC demonstrou-se eficaz para o controle e sobrevida no câncer avançado do ovário e a toxicidade dos medicamentos associados foi considerada aceitável.

Até recentemente o tratamento do câncer avançado do ovário era feito de maneira paliativa pela cirurgia, na qual em grande número de casos não se conseguia realizar sequer a remoção do tumor primário, considerando-se o caso inoperável. Muitas dessas doentes eram enviadas a radioterapia para tratar o abdome e a pelve não se conseguindo reduzir o volume do tumor, em geral $> 10^{12}$ células; e a doente falecia a curto prazo.

A estratégia mudou consideravelmente nos últimos anos. Com o melhor conhecimento do comportamento biológico dos tumores epiteliais do ovário, que se constituem maioria ($> 85\%$) com disseminação preferencialmente celômica; dos conceitos de citorredução cirúrgica e sua importância para a efetividade posterior da radioterapia e quimioterapia e, sobretudo,

com a descoberta e síntese de drogas mais ativas, o prognóstico mudou sensivelmente. Na atualidade, o tratamento agressivo e conjugado entre a cirurgia e quimioterapia ou radioterapia, vem propiciando controle efetivo da doença e, mesmo em estágio III, possibilidade de cura. A incidência do câncer do ovário vem aumentando progressivamente. Nos Estados Unidos 17.000 novos casos foram diagnosticados em 1980 e 11.200 mulheres morreram de câncer do ovário, sendo a 1.^a causa de morte do câncer ginecológico.¹ No Brasil dispomos de levantamentos realizados em 1968² e em 1980³ pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Em 1967 a incidência do câncer do ovário no Brasil foi estimada em 1,6% de todas as neoplasias malignas da mulher e em 1980, 1,8%. Entre os tumores malignos ginecológicos a incidência neste último levantamento foi de 5,8%.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudadas vinte e quatro pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma do ovário todas com tumor avançado (estádio III e IV — FIGO). Vinte foram consideradas elegíveis para avaliação e 4 foram excluídas do protocolo. Os diagnósticos histopatológicos foram firmados como 9/20 (45%) de adenocarcinoma bem diferenciado, 9/20 (45%) de cistoadenocarcinoma seroso, 1/20 (5%) de cistoadenocarcinoma mucinoso e 1/20 (5%) de tumor da teca granulosa (único de linhagem não epitelial) (Tabela 1). Das 4 pacientes excluídas da avaliação final 2 eram carcinomas endometrióides, 1 adenocarcinoma mesonefróide e 1 cistoadenocarcinoma mucinoso. Os motivos da exclusão foram que 1 caso, a doente, estágio IV, com metástase hepática e pulmonar, morreu 27

Tabela 1
Tratamento do Câncer do Ovário — Estádio III-IV
AVC (Adriamicina VM-26 Ciclofosfamida) 20 casos

Histopatológico	N.º
Adenocarcinoma bem diferenciado	09
Cistoadenocarcinoma papilífero (seroso)	09
Cistoadenocarcinoma mucinoso	01
Tumor da teca granulosa	01

dias após o tratamento, com toxicidade gastrointestinal — vômitos freqüentes e diarreia profusa que contribuiu para o óbito. Outra paciente excluída por óbito precoce 10 dias após a quimioterapia, estágio IV, com toxicidade gastrointestinal e medular (leucócitos < 2000). Esta doente foi incorretamente avaliada como PS 3 e, na realidade, seria ineligível para o protocolo por se tratar de PS 4. A terceira paciente abandonou o tratamento após o 1.º ciclo vindo a falecer 3 meses após, e, a 4.^a recusou tratamento após o 1.º ciclo, falecendo em 4 meses.

Quatorze pacientes eram do estágio III e 6 do estágio IV. Foram classificadas segundo a capacidade funcional (PS) proposta pelo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)⁴ do seguinte modo: PS 0 (ativo, ambulatorial e assintomático) 0; PS 1 (ambulatorial, sintomático) 3 (15%); PS 2 (retido no leito < 50% do dia) 13 (65%); PS 3 (retido no leito > 50% do dia) 4 (20%), PS 4 (100% retido no leito) 0. As pacientes PS 4 não foram incluídas devido a sua condição de doentes terminais. Nenhuma era inteiramente assintomática (PS 0). O uso prévio de outros quimioterápicos não as tornava ineligíveis; contudo não foram incluídas as submetidas a irradiação abdominal prévia. A idade limite para o ingresso no protocolo foi de 75 anos. Requisitos iniciais foram leucócitos > 4000/mm³, plaquetas > 150000 mm³, creatinina séri-

ca < 2,0 mg/ml, ECG não demonstrando arritmia grave, ausência de insuficiência coronariana sintomática ou infarto do miocárdio há menos de 6 meses. Todas apresentavam doença clínica mensurável.

O intervalo do diagnóstico à entrada neste estudo variou de 1 a 141 meses (média 17). Doença extra-abdominal estava presente em 6 doentes (30%). A resposta completa foi definida na ausência de qualquer sinal de doença clínica e confirmada no "second-look". Isto nos parece o mais apropriado, pois em condições nas quais se acreditava que a doente havia atingido a remissão completa, a laparotomia demonstrava doença residual. A resposta parcial foi anotada quando da redução > 50% da soma de dois diâmetros perpendiculares do tumor palpável, ausência do aparecimento de novas lesões e a não-deterioração da capacidade funcional. Quando a única manifestação mensurável da doença era ascite e/ou derrame pleural, uma melhoria estimada em cerca de 80% foi o critério adotado para designar resposta parcial. A doença foi considerada estável quando a diminuição do tumor era < 50% e na ausência de novas lesões. Considerou-se a doença em progressão quando havia aumento do volume do tumor, aparecimento de novas lesões ou queda do estado geral. A terapêutica foi mantida até evidência de progressão da doença.

As pacientes admitidas no Protocolo foram submetidas

inicialmente a laparoscopia para diagnóstico. Fragmentos do tumor eram retirados com o líquido ascítico e enviados ao laboratório de anatomopatologia e citopatologia. Após a confirmação do diagnóstico iniciávamos a administração dos quimioterápicos. VM-26 (Teniposide) 67 mg/m² em 25 ml de soro fisiológico IV durante 30 minutos no 1.º dia, adriamicina 30 mg/m² injetada lentamente no tubo de infusão do soro glicosado a 5% no 2.º dia, ciclofosfamida 400 mg/m² injetada lentamente no tubo de soro glicosado a 5% nos 3.º, 4.º e 5.º dias. Após intervalo de 21 dias recomeçava-se o ciclo por 3 vezes. A este protocolo denominamos AVC (Tabela 2).

As doses dos quimioterápicos eram ajustadas de acordo com a toxicidade: leucócitos < 4000 - 3000 > mm³ e plaquetas < 150000 - 100000 > mm³ redução de 25% das doses iniciais; leucócitos < 3000 - 2000 > e plaquetas < 100000 - 75000 > diminuição de 50% das doses iniciais; leucócitos < 2000 ou plaquetas < 75000, suspensão temporária do tratamento até à recuperação da medula óssea. Toxicidade gastrointestinal caracterizada por vômitos ou diarreia 4 vezes ao dia, redução de 25% das doses. Vômitos e/ou diarreia requerendo hidratação venosa, redução de 50% das doses. Na ocorrência de insuficiência cardíaca ou renal, icterícia ou cistite hemorrágica, foi prevista exclusão do protocolo. Após os 3 ciclos as pacientes eram submetidas a laparotomia visando a histerectomia total com omentectomia e remoção máxima possível de metástases intracavitárias. O objetivo era remover toda a doença macroscópica ou deixar doença mínima residual com nódulos de ≤ a 2 cm de diâmetro. Esse critério satisfaz ao conceito recente de que é possível a "cura" do câncer avançado

Tabela 2
Câncer do Ovário
Estádio III e IV (Tumores Epiteliais)
Protocolo AVC

Drogas/Doses	Dias
VM-26 67 mg/m ²	1
Adriamicina 30 mg/m ²	2
Ciclofosfamida 400 mg/m ²	3, 4 e 5
Repetir os ciclos de 21/21 dias	

do ovário com a quimioterapia adjuvante, desde que a cirurgia consiga a remoção do maior volume de massa possível.^{5,6,7}

Após a cirurgia radical as doentes prosseguiram com a quimioterapia pelo AVC por 6 ciclos adjuvantes. Nova laparoscopia era então realizada. Na evidência de doença ainda em atividade, prosseguia-se com o AVC mais 6 ciclos e na negatividade da laparoscopia, nova laparotomia era indicada. Confirmada pela laparotomia a resposta completa, mantinha-se o controle clínico exclusivo mensal. Todavia, em presença de laparotomia positiva, (doença residual), prosseguimos o tratamento por mais 6 ciclos ou até a dose cumulativa máxima da adriamicina de 550 mg/m². Nova laparotomia deveria ser proposta; entretanto, no presente estudo não chegamos a realizar o "third-look"

por falta de indicação (Tabela 3).

Sete doentes (35%) realizaram AVC indutivo com cirurgia radical e AVC adjuvante, 6 (30%) receberam AVC pós-cirurgia com doença residual ≤ 2 cm de diâmetro, 3 (15%) operados fora do hospital, foram encaminhadas como inoperáveis e tratados exclusivamente pelo AVC e 4 (20%) que não se submeteram a qualquer modalidade de cirurgia foram tratados unicamente com o AVC.

RESULTADOS

Os resultados com o presente protocolo denominado por nós de AVC são alentadores (Tabela 4). A média de respostas objetivas alcançadas foi de 70%. Das 20 pacientes avaliadas com doença avançada, 2 conseguiram remissão completa confirmada na laparotomia de "second-look"

Tabela 3
Conduta Terapêutica do Câncer do Ovário
Estádios III e IV (Epiteliais)

1.ª Etapa

Laparoscopia P/Diagnóstico → AVC x 3 → Cirurgia Radical → AVC x 6 → Laparoscopia P/Avaliação

2.ª Etapa

Laparoscopia P/Avaliação → (-) → Second Look → (-) Seguimento Clínico Exclusivo
 → (+) → AVC → (+) Prosseguir AVC

AVC = Adriamicina, VM - 26, Ciclofosfamida

Tabela 4
Tratamento do Câncer do Ovário
– Estádio III-IV AVC (Adriamicina
Ciclofosfamida VM-26) 20 casos

Tipo de Resposta	N.º	%
RC	2	10,0
RP	12	60,0
DE	5	25,0
DP	1	5,0
TOTAL	20	100,0

Obs.: RC + RP + DE = 95%
 RC + RP = 70%

(10%), mantendo-se em RC durante 26 meses, que é o período dessa observação e provavelmente curadas. Doze conseguiram resposta parcial > 50% (60%). A média de duração da remissão do momento desta publicação foi de 8,5 meses (3 - 15 +). Das doze pacientes, cinco tiveram progressão da doença em um período de 8 a 15 meses (média 10 +), e 7 mantêm-se em remissão parcial de 3 a 14 meses (média 7 +); e cinco mantiveram-se com doença estacionária (25%) com duração de 8 a 14 meses (média 7,6 +). Duas pacientes com doença em progressão faleceram em 4 e 5 meses respectivamente.

A figura 1 demonstra a curva de sobrevida de todo o grupo segundo estimativas pelo método de Kaplan e Meier.⁸ A média de sobrevida de 78% do grupo é de 13 meses. A figura 2 mostra a curva de sobrevida dos doentes segundo o tipo de resposta.

A figura 3 exemplifica o caso de cistoadenocarcinoma considerado inoperável devido ao precário estado geral (PS 3), emagrecimento > 10kg e ascite. Não respondeu a dois ciclos de melfalan 6 mg/m² durante cinco dias com 30 dias de intervalo e nem tampouco ao tratamento com vincristina, 5-fluourouracil, methotrexate e ciclofosfamida associados. Após 2 ciclos desse novo esquema foi tentado pela primeira vez o AVC. Duas sema-

CÂNCER DO OVÁRIO
 ESTADIO III-IV - PROTOCOLO AVC (ADRIAMICINA+VM-26+CICLOFOSFAMIDA)
 CURVAS DE SOBREVIDA EM 20 DOENTES (KAPLAN-MEIER)

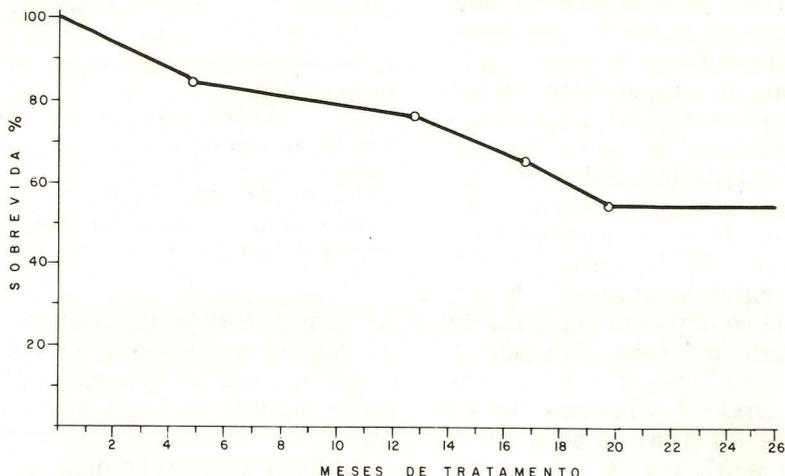


Figura 1

CÂNCER DO OVÁRIO
 ESTADIO III-IV - PROTOCOLO AVC (ADRIAMICINA+VM-26+CICLOFOSFAMIDA)
 CURVAS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO (KAPLAN-MEIER)
 N=20

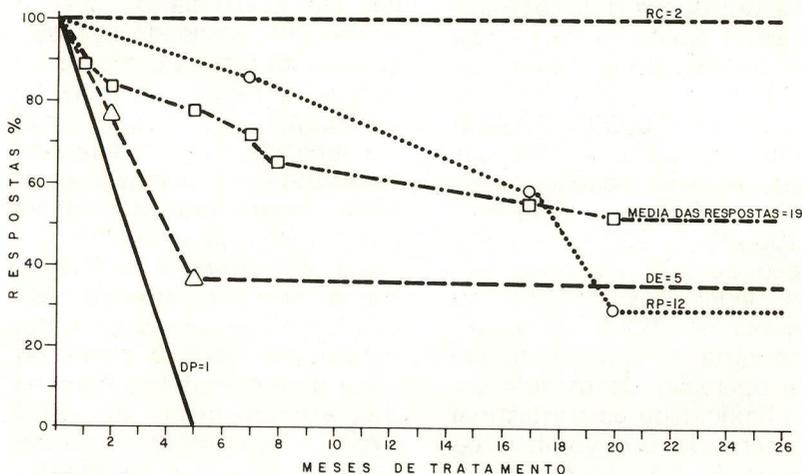


Figura 2

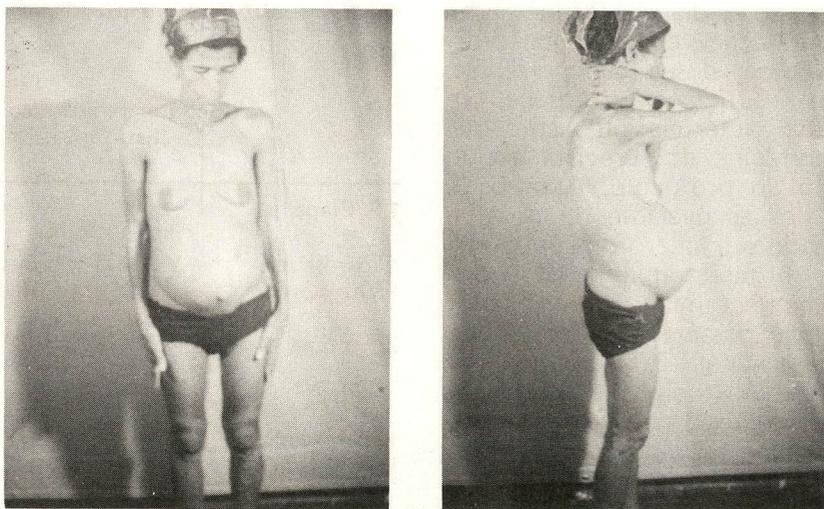


Figura 3 – Mostra emagrecimento acentuado e ascite por cistoadenocarcinoma do ovário estágio III. Não houve resposta a 2 modalidades de quimioterapia.

nas após o 1.º ciclo, houve redução considerável da ascite. Ao término do 3.º ciclo, havia resposta objetiva com ganho de 2 kg, sem ascite (PS 2), quando a paciente foi encaminhada à cirurgia. Realizada panhisterectomia com omentectomia (figura 4).

Manteve-se o AVC adjuvante durante 12 meses, tendo havido ganho de 15 kg. Recusou o "second-look". A figura 5 mostra a foto da doente 26 meses após totalmente assintomática, tendo ganho 30 kg e provavelmente curada.

TOXICIDADE

O tratamento foi bem tolerado. Embora as náuseas, vômitos e alopecia estivessem presentes em virtualmente todas as pacientes, a toxicidade dose-limitante foi a mielossupressão. A agranulocitopenia foi encontrada a cada determinação pré-quimioterápica, mas não chegou a ser proibitiva ao prosseguimento do tratamento. A trombocitopenia não teve significado clínico. A mielossupressão foi progressivamente cumulativa pelo fato de que ao realizar a quimioterapia adjuvante havia necessidade de se reajustar as doses 25 – 50% menores. Em nenhum caso ocorreu cardiotoxicidade causada pela adriamicina e tampouco foi atingida a dose cumulativa de 550 m/m². Episódios de infecção associado a granulocitopenia foram ocasionais e perfeitamente controlados com antibióticos. Não houve episódios de hemorragia relacionada a trombocitopenia nem ascite hemorrágica por ciclofosfamida. Uma síndrome fugaz semelhante ao resfriado foi vista em dois casos quando da administração do VM-26, sem contudo necessitar de tratamento.

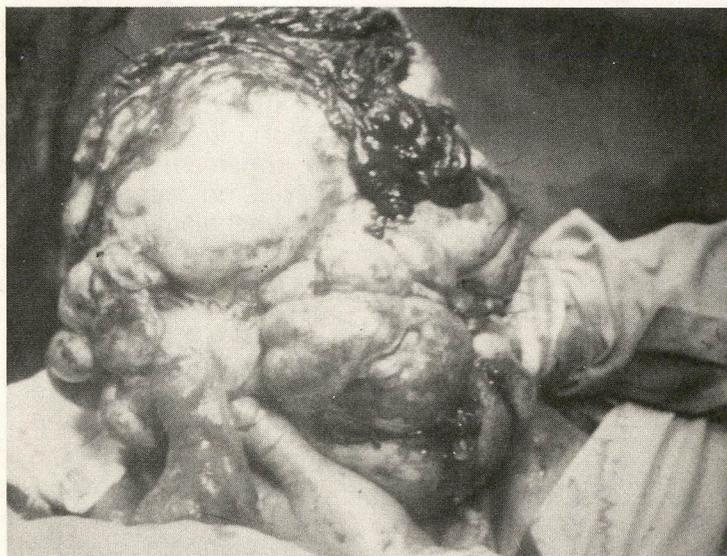


Figura 4 — Aspecto da cirurgia com volumosa massa constituída por tumor bilateral do ovário aderido a alças intestinais e com comprometimento do útero e epíplao. Havia disseminação metastática em toda cavidade abdominal.



Figura 5 — A paciente em controle 26 meses após o início do tratamento com AVC e cirurgia. Houve ganho de 30 kg.

COMENTÁRIOS

A média de respostas objetivas do presente estudo — 70% — é expressiva e demonstra que a associação VM-26, adriamicina e ciclofosfamida é muito eficaz e bem tolerada para o tratamento indutor e adjuvante do câncer avançado do ovário. O emprego das drogas como quimioterapia de indução tem a finalidade de se testar a sua eficácia *in vivo*. Em presença de resposta objetiva pré-operatória, temos a certeza de que a quimioterapia adjuvante será ativa. O presente estudo parece confirmar esta hipótese. O trata-

mento multidisciplinar do câncer de ovário pela conjunção quimioterapia — cirurgia radical — quimioterapia adjuvante — "second-look", demonstra a posição agressiva que tem que ser adotada para o controle e mesmo a cura dos casos outrora considerados inoperáveis. O confronto do presente programa com outras condutas menos radicais⁹ pode ser demonstrado pela figura 6. Quando se empregam modalidades de tratamento que vão desde a simples cirurgia, associada a radioterapia exclusiva, cirurgia

associada a mono-quimioterapia ou associada a duas drogas os resultados são inferiores aos conseguidos no presente relato. Resultados considerados bons foram publicados por Smith e Rutledge¹⁰ empregando o "melfalan" isolado. A figura 7 representa a projeção da sobrevida do grupo de 20 pacientes tratados pelo AVC confrontada com as doentes com respostas objetivas conseguidas por aqueles autores. Nota-se que mesmo incluindo as pacientes com doença estável, portanto não considerados como res-

postas objetivas (30%), as curvas se sobrepõem, o que demonstra a superioridade associada ao AVC.

Inúmeros esquemas de associações de drogas têm sido noticiados com bons ou mesmo excelentes resultados. A tabela 5 representa as associações comumente utilizadas. Com a síntese do cisplatino novas combinações foram experimentadas e os resultados melhorados. O cisplatino é, na atualidade, uma das mais importantes e efetivas drogas no tratamento do câncer do ovário, ao lado dos alquilantes (melfalan, ciclofosfamida, clorambucil) e adriamicina. A hexametilmelamina tem se demonstrado efetiva mas sua toxicidade tem limitado o seu emprego. Essa droga permanece em investigação e ainda não foi liberada nos Estados Unidos pelo Food and Drug Administration. A tabela 6 mostra as associações contendo cisplatino que têm sido experimentadas com respostas objetivas oscilando entre 50 e 90%. Entretanto, não temos notícia de nenhuma publicação que avaliasse a eficácia do VM-26 em associação com outras drogas no tratamento do câncer do ovário. Em publicação anterior, um dos autores, estudando o VM-26 em estudo fase II pôde verificar sua eficácia em tumor maligno do ovário, atribuindo os resultados possivelmente, a sua seletividade pelas células mesenquimais.^{2,3} Provavelmente o tropismo pelo o peritônio facilitaria a sua ação como veneno do fuso celular e da fase G2 nas metástases celômicas. A intenção de se utilizar no AVC as drogas de modo seqüencial, empregando em primeiro lugar um veneno mitótico a parada celular na fase M e G2 (já demonstrado).^{2,4} A adriamicina no 2.º dia encontraria a população de células malignas proliferativas na fase S, quando então

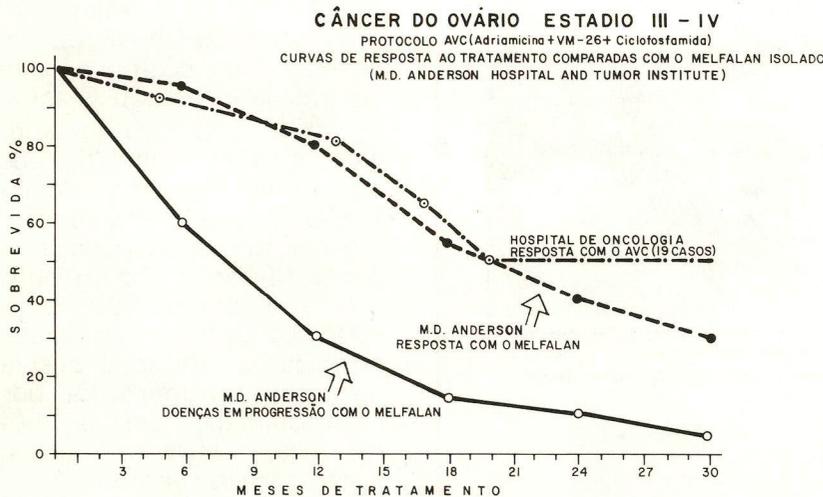


Figura 6

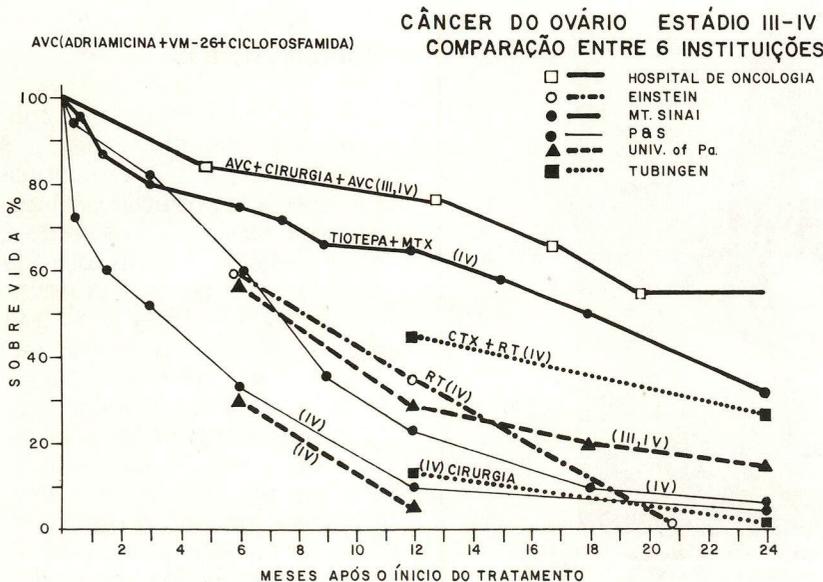


Figura 7

Tabela 5
Combinações Atualmente em Uso no
Tratamento do Câncer Avançado do Ovário

Combinação	Doses	Esquema	Resposta %	Referência
Actinomicina D 5-Fluorouracil Ciclofosfamida	0,5 mg/IV x 5 dias 8 mg/kg IV x 5 dias 7 mg/kg IV x 5 dias	Cada 4 sem.	45,53	11,12
Ciclofosfamida Hexametilmelamine	250 mg/kg v.o. IV x 5 dias 4 mg/kg v.o. IV x 14 dias	Cada 4 sem.	53	13
Ciclofosfamida 5-Fluorouracil Hexametilmelamine Metotrexate	150 mg/m ² v.o. IV x 14 dias 600 mg/m ² IV dias 1,8 150 mg/m ² v.o. IV x 14 dias 40 mg/m IV no 1 e 8 dias	Cada 4 sem.	75	14
Ciclofosfamida Adriamicina	500 mg/m ² IV 40 mg/m ² IV	Cada 3-4 sem.	36	15

Tabela 6
Combinações Contendo Cisplatinum Para
o Câncer Avançado de Ovário

	Dose e Esquema	Média de Respostas Iniciais (%)	Referência
Cis-Platinum Adriamicina	50 mg/m ² IV x 21 dias 50 mg/m ² IV x 21 dias	66	16
Cis-Platinum Clorambucil	20 mg/m ² IV x 21 dias 0.15 mg/kg por dia v.o., dias 2-8 x 21 dias	60	17
Cis-Platinum Hexametilmelamine Adriamicina	50 mg/m ² IV dia 1, x 21 dias 200 mg/m ² v.o., dias 8-21, x 21 dias 30 mg/m ² IV dias 1, x 21 dias	50	18
Cis-Platinum Hexametilmelamine Adriamicina Ciclofosfamida	50 mg/m ² IV, dias 1, x 28 dias 150 mg/m ² v.o., dias 8-21, x 28 dias 25 mg/m ² IV, dia 1, x 28 dias 600 mg/m ² IV dia 1, x 28 dias	90	19
Cis-Platinum Adriamicina Ciclofosfamida	50 mg/m ² IV x 28 dias 30 mg/m ² IV x 28 dias 300 mg/m ² IV x 28 dias	50	20
Cis-Platinum Adriamicina Ciclofosfamida	50 mg/m ² IV 50 mg/m ² IV x 21 dias 750 mg/m IV x 21 dias	61	21
Cis-Platinum Hexametilmelamine Ciclofosfamida 5-Fluorouracil	30 mg/m ² IV dias no 1 e 8 dias 150 mg/m ² v.o. dias 2-7, 9-16, x 28 dias 150 mg/m ² v.o. dias 2-7, 9-16 x 28 dias 600 mg/m ² IV, dias no 1 e 8, x 28 dias	83	22

seria mais efetiva. A ciclofosfamida, droga cicloinespecífica, agiria, por fim, nas células em qualquer fase do ciclo, mas, principalmente, naquelas paradas em G1 após a ação tóxica da adriamicina em S.

Ao findar o presente artigo estamos experimentando nova associação de drogas no câncer avançado do ovário empregando o cisplatino, adriamicina e ciclofosfamida, de modo igualmente seqüencial, e mesma metodologia: quimioterapia de indução — cirurgia o mais radical possível e quimioterapia adjuvante.

SUMMARY

Twenty four patients with advanced carcinoma of the ovary, predominantly of the epithelial type (stage III and IV) were treated with a new association of chemotherapeutic agents — VM 26 (TENIPOSIDE), ADRIAMYCIN and CYCLOPHOSPHAMIDE — (AVC). Three courses of AVC were given as preoperative chemotherapy followed by radical hysterectomy with omentectomy and removal of all possible celomic metastasis. Six courses of AVC were administered as adjuvant chemotherapy followed by laparoscopy and second-look for eventual search of remainig residual disease. Seventy per cent of all patients showed objective response. Of those, 10% gave complete response, although 60% gave only partial response. Two patients with complete response confirmed at a second-look operation remained asymptomatic for a 26 months follow-up period. The average maintenance of therapeutic response was 8.5 months with a survival of 13 months. All patients with controlled disease (25%) have survival for 7.6 months (average) where as those with rapidly progressive disease (10%) were dead at the end of 4.5 months (average). The AVC — Surgery — AVC protocol has proven useful in control and survival of

advanced carcinoma of the ovary. The toxicity has been considered (to be within) folerable limits.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer Facts and Figures 1980. — American Cancer Society Publication, New York, 1980.
2. VALLE, J.C. — Aspectos clínicos do Câncer Gástrico Inicial. — Medicina de Hoje, 57:642-648, 1979.
3. BRUMINI, R. (Ed.) e cols. — Câncer no Brasil: dados histopatológicos = Cancer in Brazil: histopathology data 1976 — 1980. — Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Câncer, Ministério da Saúde, 1982.
4. ZUBROD, G. et alli — Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylenethio phosphoramide. — Journal of Chronic Diseases, 11:7-33, 1960.
5. DELCLOS, L. & QUINLAN, E.J. — Malignant tumor of the ovary managed with postoperative megavoltage irradiation. — Radiology, 93:659-663, 1969.
6. GRIFFITHS, C.T. — Surgical resection of bulk tumor in the primary treatment of ovarian carcinoma. — Symposium on Ovarian Cancer. Natl. Cancer Ins. Mongr., 42:101-104, 1975.
7. SMITH, J.P. & DAY, T.G. — Review of ovarian cancer at the University of Texas Center, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. — Am. J. Obstet. Gynecol., 135:984-993, 1979.
8. KAPLAN, E.L. & MEIER, P. — Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. — Journal of the American Statistical Association, 53:457-481, 1958.
9. Clinical Cancer Chemotherapy. — Edited by E.M. Greenspan. Raven Press, New York, 1975. Chapter 10, pgs. 207-220.
10. SMITH, J.P. & RUTLEDGE, F. — Chemotherapy in the treatment of cancer of the ovary. — American Journal of Obstetrics and Gynecology, 107:691-701, 1970.
11. SMITH, J.P.; RUTLEDGE, F.; WHARTON, J.T. — Chemotherapy of ovarian cancer. New approaches to treatment. Cancer 30:1565, 1972.
12. BARLOW, J.J. & PIVER, M.S. — Single agent vs. combination chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. — Obstet. Gynecol., 49:609, 1977.
13. MCGUIRE, W.P.; YOUNG, R.C. — Ovarian cancer, in Staquet MJ (ed): Randomized Trials in Cancer: A Critical Review by Sites. — New York, Raven Press, 1978, pp. 273-288.
14. YOUNG, R.C. et alli — Advanced ovarian adenocarcinoma: A prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) vs. combination chemotherapy (Hexa-CAF). — N. Engl. J. Med., 299:1261, 1978.
15. EDMONSON, T.H.; Fleming, T.R.; Decker, D.G.; Malkasian, G.D. et al — Different chemotherapeutic sensitivities and host factors affecting prognosis in advanced ovarian carcinoma versus minimal residual disease. — Cancer Treat. Rep., 63:241, 1979.
16. BRUCKNER, H.W. et alli — Chemotherapy of gynecological tumors with platinum II. — J. Clin. Hematol. Oncol., 7:619, 1977.
17. WILTSHAW, E.: Discussion in Clinical trials of cis-platinum diammine dichloride, Krakoff, IH. — J. Clin. Hematol. Oncol., 7:617, 1977.
18. GREENWALD, E.; VOGL, S.E.; KAPLAN, B.H.; WOLLNER, D. — Hexamethylmelamine (H) and diamminedichloroplatinum (D) alone or with adriamycin (A) in patients with advanced ovarian cancer resistant to alkylating agents. — Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 19:327, 1978.
19. VOLG, S.E.; BERENZWEIG, M.; KAPLAN, B.H.; MOUKHTAR, M.; BULKIN, W. — The CHAD and HAD regimens in advanced ovarian cancer: Combination chemotherapy including cyclophosphamide, hexamethylmelamine, adriamycin and cis-dichlorodiammine platinum (III). — Cancer Treat. Rep., 63:311, 1979.
20. BRUCKNER, H.W. and alli — Combination chemotherapy for ovarian carcinoma with cyclophosphamide, adriamycin and cis-dichlorodiammineplatinum (III) after failure of initial chemotherapy. — Cancer Treat. Rep., 62:1021, 1978.
21. EHRlich, C.E.; EINHORN, L.H.; WILLIAMS, S.D.; MORGAN, J. — Chemotherapy for stage III-IV epithelial ovarian cancer with cis-dichlorodiammine-platinum (III), adriamycin and cyclophosphamide. A preliminary report. — Cancer Treat. Rep., 63:281, 1979.
22. YOUNG, R.C.; VON HOFF, D.D.; GORMLEY, P.; MAKUCH, R.; CASSIDY, J.; HOWSER, D.; BULL, J.M. — Cis-Diamminedichloroplatinum II for the treatment of advanced ovarian cancer. — Cancer Treat. Rep., 63:1539, 1979.
23. VALLE, J.C.; SARAIVA PONTES, A.A.; CARVALHO FILHO, R.; MATTOS, M.M.H. — Estudo clínico do VM-26 em associação de drogas no tratamento dos linfomas malignos, leucemias e tumores sólidos. — Rev. Bras. Cancer., 4:47-57, 1977.
24. STAHELIN, H. — VM-26, a new podophyllotoxin glucoside derivative with anti L 1210 activity. — Proc. Amer. Ass. Cancer. Res., 10:86, 1969.

A Citopatologia por Punção Aspiratória com Agulha Fina (CPAAF) Como Método Diagnóstico: um estudo de 138 casos

ELIZABETH DE CARVALHO ALVES

Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Mário Kroeff (Rio de Janeiro)

ROBERTO ALFONSO ARCURI

Patologista do Instituto Nacional de Câncer (Rio de Janeiro) e do Hospital Mário Kroeff (Rio de Janeiro)

RESUMO

Estudam-se 138 casos de lesões tumorais e não tumorais pela técnica de Citopatologia por punção aspiratória com agulha fina (CPAAF) e comparam-se os resultados com os histopatológicos, com uma segurança diagnóstica de 80,4% e um erro de 4,34%, dados que se assemelham aos achados por outros autores. Na mama, com 98 casos estudados, a segurança diagnóstica correspondeu a 75,5% e o erro a 3,06%. Analisam-se os achados cito-histopatológicos segundo lesões malignas de mama por tipo histológico e segundo lesões benignas e malignas da mama. Os autores descrevem os critérios citopatológicos reafirmando o valor da CPAAF no diagnóstico pré-operatório. Explicam os motivos dos falso-positivos e falso-negativos achados e acreditam que se pode chegar a diagnósticos de quase certeza em lesões tais como fibroadenoma, carcinoma ductal, papilífero e medular de mama, mioblastoma de tecidos moles e melanoma. Assinalam as dificuldades diagnósticas em outras lesões da pele e em tireóide, analisando alguns detalhes citopatológicos em lesões de tecidos moles e de aparelho urinário. Questionam a validade do critério de escassez de material como sinônimo de benignidade e analisam o valor e significado das imagens de canibalismo e mitoses comparando as típicas e atípicas. Concluem que existem suficientes critérios para incluir a técnica definitivamente na metodologia diagnóstica da rotina hospitalar em oncologia.

UNITERMOS: *Citopatologia aspiratória. Biópsia por agulha. Citologia por agulha fina.*

* Trabalho realizado no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Mário Kroeff, Rua Magé 326, Penha Circular, 21020, Rio de Janeiro.

Apresentado no IX Congresso Brasileiro de Cancerologia, Rio de Janeiro, dezembro de 1979. Recebeu Prêmio Heloisa e Jorge de Marsillac (3.^a colocação). A bibliografia foi atualizada para a presente publicação.

INTRODUÇÃO

A Citopatologia por Punção Aspiratória com Agulha Fina (CPAAF) é uma técnica citológica amplamente difundida em países escandinavos e anglo-saxões, onde é conhecida como "Fine Needle Aspiration Biopsy" ou "Fine Needle Aspiration Cytology".¹

Com esta técnica estudam-se lesões tumorais benignas, malignas e pseudo-tumorais nas mais diversas localizações: mama,^{2,3,4,5,6,7,8} ovário,^{9,10,11} próstata,^{12,13,14,15} tireóide,^{16,17} tumores intra-abdominais,^{18,19} tumores mediastinais,²⁰ glândulas salivares,^{21,22} pulmão e pleura,^{23,24,25} sistema nervoso central²⁶ e outros. Utiliza-se a introdução de uma agulha fina e aplicação de vácuo, fazendo com o produto extraído esfregos em lâminas para posterior observação ao microscópio de luz.

A técnica, descrita inicialmente por Guthrie²⁷ em 1921, Ellis²⁸ em 1926 e Stewart^{29,30} em 1933 e

1935, é sistematizada e difundida a partir dos trabalhos de Zajicek^{3,1,3,2} em 1965 e 1967, que propôs o método de colheita até hoje usado.

A simplicidade da obtenção do material, a ausência de riscos para o paciente, a prescindência do uso de anestesia e a rapidez do processamento no laboratório para posterior leitura, tornam o método de grande valor para o diagnóstico em oncologia.^{1,2,3,5,6,8,9,10,18,20,32,33}

Em setembro de 1978 iniciamos no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Mário Kroeff (Rio de Janeiro) um trabalho experimental aplicando a técnica da CPAAF em extirpações cirúrgicas. Os resultados deste trabalho experimental ao alcançar 138 casos em agosto de 1979 são os apresentados nesta comunicação. (Atualmente, 1983, contamos com mais de 600 casos).

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudadas pela CPAAF 138 lesões hiperplásicas, pseudo-tumorais, tumorais benignas ou malignas. A condição básica foi que o material a estudar chegasse sem fixação ao Serviço de Anatomia Patológica.

Extraíam-se amostras citológicas da lesão pela técnica de Zajicek,^{3,1,3,2} usando seringa de vidro de 10 cc e agulha 30/7. Os esfregaços foram fixados em álcool 96.º por 24 h e corados pelo método de Shorr com hematoxilina de Erlich.

Os casos foram rotulados com numeração diferente das outras usadas no laboratório e observadas ao microscópio com total desconhecimento do resultado histopatológico. As citologias foram referidas como: (+)

positivo para malignidade; (-) negativo para malignidade; (?) inconclusivo para malignidade e (insuf) insuficiente para diagnóstico.

Foram realizadas duas avaliações com a comparação dos resultados citopatológicos e histopatológicos: uma ao chegar aos 70 casos e outra, global, ao término da etapa experimental com 138 casos. Na primeira avaliação resolvemos aceitar os diagnósticos de (insuf) como (-).

Os 138 casos se distribuíram por localização segundo a tabela 1.

Tabela 1
Distribuição das Lesões
Segundo Localização

mama	98
genital feminino	6
digestivo	9
urinário e genital masculino	3
pele	8
tireóide	3
linfonodos	4
ossos e tecidos moles	7
Total	138

Tabela 2
Comparação Global dos Resultados Cito e
Histológicos Segundo Lesões Benignas e
Malignas

Resultado Histológico		Resultado Citológico				
	Total	(+)	(-)	(?)	Insuf.	Total
Malignas	62	51	4	1	6	62
Benignas	76	2	59	2	13	76
Total	138	Total				138

Os critérios citopatológicos de malignidade utilizados correspondem aos dados clássicos internacionais,^{8,3,1,3,2,3,4,3,5,3,6,3,7,3,8} com preferência pelos descritos por Nieburg^{3,9} referentes à distribuição de cromatina, estudos das bandas cromáticas, cromocentros, espaços claros, membrana nuclear e nucléolo (núcleos anisocromáticos e macronucleolares). Anali-

sou-se também a presença de mitoses típicas e atípicas (Figuras 1, 2, 3 e 4). A pre-

RESULTADOS

Dos 138 casos, 110 têm diagnósticos semelhantes na presença de fibroblastos misturados com células ductais típicas foi considerada como própria do fibroadenoma de mama (Figuras 5, 6, 7 e 8). CPAAF e na histopatologia. Quatro foram falso-negativos; dois falso-positivos; três inconclusivos e 19 foram (na revisão global) insuficientes para diagnóstico (tabela 2). A segurança diagnóstica foi de 80,4% e o erro 4,34%.

Na primeira avaliação decidiu-se não utilizar o critério de "insuficiente para diagnóstico" pela frequência desse achado em lesões fibrosas não tumorais da mama.

Os 98 casos de mama representaram a maior proporção (71%). Os tumores malignos (classificados histologicamente) foram: carcinoma ductal infiltrante (Figuras 1, 2, 3 e 4);^{2,6} carcinoma lo-

bular infiltrante;² carcinoma papilífero³ (Figura 9) e carcinoma medular (Figura 10),³ com um total de 34 casos. Os resultados comparativos (tabela 3) mostram uma segurança de 79%. Analisados os 7 casos comprovou-se que 6 deles não portavam células neoplásicas e deviam ser considerados insuficientes para diagnóstico. O sétimo correspondeu

Tabela 3
Comparação dos Resultados Cito-Histopatológicos em Lesões Malignas de Mama, Distribuídas por Tipo Histológico (os casos INSUF estão incluídos nos (-))

Diagnóstico Citológico	Diagnóstico Histológico				Total
	Ductal	Lobular	Papilífero	Medular	
(+)	20	2	2	3	27
(-)	6	0	1	0	7
Total	26	2	3	3	34

Tabela 4
Comparação dos Resultados Cito-Histopatológicos em Lesões Malignas de Mama, Distribuídas por Tipo Histológico

Diagnóstico Citológico	Diagnóstico Histológico				Total
	Ductal	Lobular	Papilífero	Medular	
(+)	20	2	2	3	27
(-)	0	0	1	0	1
(inconc)	6	00	0	0	6
Total	26	2	3	3	34

a um carcinoma papilífero interpretado erroneamente como fibroadenoma (Figura 9). Incorporando o critério de insuficiente para diagnóstico, o erro desceu para 2,9%. Os novos resultados estão na tabela 4. Cabe assinalar que dos 3 casos histopatológicos de carcinoma medular, em dois foi sugerido esse diagnóstico na CPAAF (Figura 10).

Dos tumores benignos de mama foram estudados 27 fibroadenomas e 5 papilomas. Nos fibroadenomas (Figuras 5, 6, 7 e 8) houve 24 CPAAF negativas (17 sugeriram o diagnóstico de fibroadenoma), 2 falso-positivos e 1 inconclusivo. A segurança diagnóstica foi de 88,8% e o erro de 7,4%. Os 5 papilomas foram considerados negativos na citologia.

Considerando os 66 casos de tumores de mama (tabela 5) a segurança diagnóstica foi de 84,84% e o erro de 4,54%.

Nas lesões não neoplásicas de mama foram incluídos: mastopatia fibrocítica (16 casos), esclero-hialinose mamária (11 casos), citoesteatonecrose (4 casos), lipomatose (2 casos), adenose esclerosante (1 caso) e tecido mamário normal, incluindo ginecomastia (2 casos). Quatro apresentaram concomitantemente uma lesão neoplásica benigna: papiloma (3 casos) e fibroadenoma (1 caso). Trinta e cinco casos foram rotulados como nega-

tivos e 1 como inconclusivo (segurança 97,2%). Na avaliação final observamos uma porcentagem elevada de material escasso (13 casos).

A avaliação dos 98 casos de mama (tabela 6) mostrou uma segurança de 75,5% e um erro de 3,06%.

Resultou muito difícil uma análise conclusiva dos estudos das lesões não márias pelo baixo número (40 casos) e pela variedade de origens.

No aparelho genital feminino houve total concordância nos diagnósticos cito e histológicos nos 6 casos: 2 malignos (endométrio e colo) e 4 benignos (2 miomas uterinos, 1 tecoma e 1 tumor de Brenner).

No aparelho digestivo também houve concordância, estudados 9 tumores malignos: 3 de rebordo gingival, 2 de parótida, 3 de estômago e 1 de ceco.

No aparelho urinário 2

Tabela 5
Comparação dos Resultados Cito-Histopatológicos em Tumores de Mama Segundo Diagnóstico Histológico Benigno ou Maligno

Resultados Histopatológicos	Total	Resultados Citopatológicos				Total
		(+)	(-)	(?)	Insuf.	
Tumores Malignos	34	27	1	0	6	34
Tumores Benignos	32	2	29	1	0	32
Total	66	29	30	1	6	66

tumores transicionais malignos de bexiga (Figura 11) foram positivos na citologia e 1 fibroma do cordão espermático negativo.

Da pele, foram analisados 8 casos (7 malignos e 1 benigno), com 1 falso negativo e nenhum falso positivo ou inconclusivo. É interessante destacar que os 2 melanomas estudados foram identificados citopatologicamente pela presença de melanina (Figura 12).

Dos linfonodos (4 casos:

Tabela 6
Comparação dos Resultados Cito-Histopatológicos em
Lesões de Mama, Segundo Diagnóstico Histopatológico
de Lesão Benigna ou Maligna

Resultados Histopatológicos		Total	(+)	(-)	(?)	Insuf.	Total
Lesões Malignas	34	27	1	0	6	34	
Lesões Benignas	64	2	47	2	13	64	
Total	98	29	48	2	19	98	

2 carcinomas metastáticos, 1 doença de Hodgkin e 1 hiperplasia linforreticular inespecífica) houve 1 inconclusivo (Hodgkin) e não houve diagnósticos falsos.

Sete casos corresponderam a tecidos moles e osso (4 lesões malignas, 1 benigna e 2 processos não tumorais). Deveríamos ter considerado 1 falso-negativo, mas é discutível já que corresponde a um grosseiro tumor de pescoço cujo diagnóstico histopatológico (fibrossarcoma bem diferenciado) é duvidoso, podendo tratar-se de um pseudo-sarcoma (Figura 13). A lesão benigna foi sugerida na CPAAF como mioblastoma e confirmada histologicamente (Figura 14).

DISCUSSÃO

A análise dos resultados gerais do trabalho experimental mostra uma segurança diagnóstica de 80,4% e um erro de 4,34%, dados comparáveis a outros,^{1,2,3,6,9,10,20,33,40} especificamente os de Epstein¹⁴ que em um estudo de 118 casos obtém uma segurança de 86,4% com 6 falso-negativos e 5 falso-positivos.

A presença em nosso estudo de 4 falso-negativos e 2 falso-positivos reafirma o valor da CPAAF como método diagnóstico auxiliar em oncologia. Adquire grande importância na complementação do diagnóstico, seja

per-operatório por congelação ou por parafina.

Os 2 falso-positivos foram 2 fibroadenomas de mama, com grande celularidade e hiperplasia epitelial ductal. A posterior revisão permitiu reconhecer o erro, pela presença de grande quantidade de fibroblastos e ausência de critérios nucleares reais de malignidade (Figuras 5, 6, 7 e 8).

Dos 4 falso-negativos, 1 corresponde a mama, tratando-se de um carcinoma papilífero infiltrante (Figura 9), confundindo-se células cilíndricas irregulares com fibroblastos e errônea conclusão de fibroadenoma. Na revisão foi facilmente reconhecida a diferença. Dos outros três falso-negativos, um corresponde a tireóide, outro a pele e o terceiro a tecidos moles, do qual já assinalamos a dúvida diagnóstica (fibrossarcoma? fibromatose?) (Figura 13).

O critério de escassez de material como sinônimo de lesão benigna é errado e não deve ser aplicado na CPAAF. Os resultados obtidos na mama mostram que de 34 lesões malignas, 6 (17,64%) foram catalogadas finalmente como insuficientes e de 64 lesões benignas, 13 (20,31%) receberam a mesma interpretação.

Os fibroadenomas de mama (Figuras 5, 6, 7 e 8) são identificáveis pela mistura de fibroblastos e células epiteliais ductais com grande

quantidade de células soltas nas quais há uma grande proporção de "linfócitos" ou "núcleos pequenos e densos". Apesar da marcada celularidade não há imagens nucleares atípicas (malignas).⁴¹

Os carcinomas medulares (Figura 10) da mama são sugeridos pela presença de núcleos atípicos claros e imaturos, misturados com abundantes linfócitos.

Os carcinomas de células escamosas de pele representam grande problema diagnóstico pela maturação celular com raros núcleos atípicos em células queratinizadas. Também representam um grave problema diagnóstico em citologia as lesões da tireóide.

O melanoma é visto como uma lesão muito celular, imatura e pleomorfa, por vezes sugerindo um sarcoma, mas os macronúcleos e o pigmento melânico induzem ao diagnóstico correto (Figura 12).

No caso de mioblastoma (tumor de células granulares) de tecidos moles da coxa, foi sugerido o diagnóstico pela presença de grandes células com citoplasma finamente granular e núcleos vesiculares típicos (Figura 14).

Foi assinalado numa CPAAF de tumor de tecidos moles da face (diagnosticada com positivo para malignidade e sugestiva de sarcoma) a presença de inclusões arredondadas, vermelhas, intracitoplasmáticas e extracelulares de origem obscura. A biópsia da lesão foi diagnosticada como sarcoma, compatível com rabdomyossarcoma ou lipossarcoma. Também foram observadas na amostra tissular as referidas inclusões e aventada a possibilidade de se tratar de fibras musculares degeneradas. A peça cirúrgica revelou lipossarcoma como diagnóstico definitivo.

A presença de células longas e de aspecto fascicular nos tumores transicionais pouco diferenciados de bexiga poderia confundirlos como de origem mesenquimal somente em casos de trabalhar desconhecendo o local de origem do material.

Aceita-se, em geral, que o fenômeno de "canibalismo" e a presença de mitoses são próprios de processos de rá-

pido crescimento em pouco espaço.^{3,4,35} Nós observamos ocasionalmente "canibalismo" com núcleos típicos e mitoses típicas em lesões benignas (Figura 8). Entretanto, "canibalismo" com núcleos atípicos (Figuras 3 e 4) e mitoses atípicas (Figura 1) foram somente achados em lesões malignas, o que reafirma seu valor co-

mo critério diagnóstico na CPAAF.

Baseados em todo o exposto, reafirmamos o valor da CPAAF como método simples e de baixo custo operacional de diagnóstico, com um índice de segurança diagnóstica aceitável e baixo índice de erro, o que o torna apto para a rotina hospitalar.

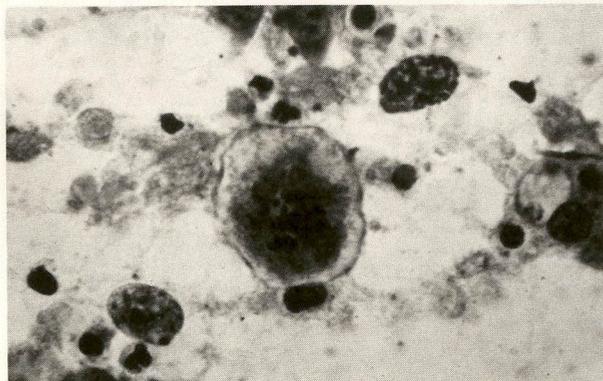


Figura 1 - C037 Carcinoma ductal infiltrante. Duas mitoses atípicas. Shorr x 100

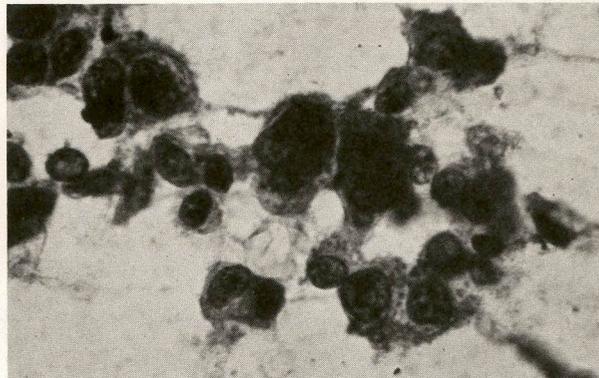


Figura 2 - C051 Carcinoma ductal infiltrante. Grandes atipias nucleares. Shorr x 1000

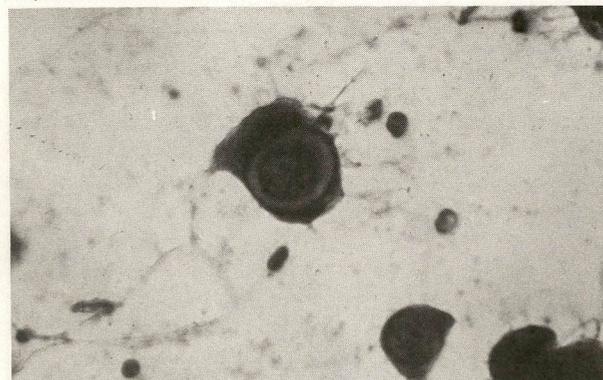


Figura 3 - C041 Carcinoma ductal infiltrante. Canibalismo maligno. Shorr x 1000

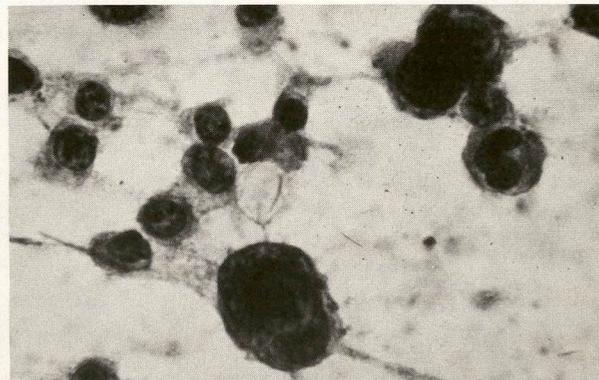


Figura 4 - C051 Carcinoma ductal infiltrante. Dois canibalismos malignos. Shorr x 1000

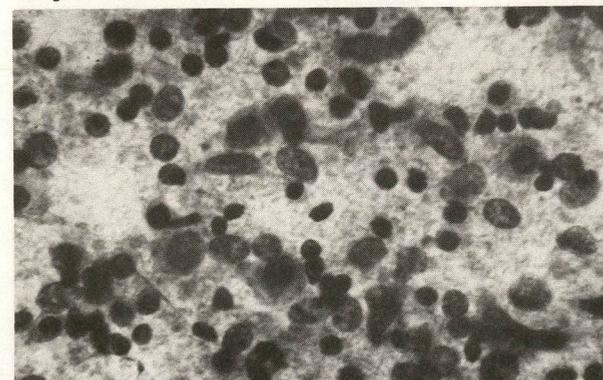


Figura 5 - C081 Fibroadenoma de mama. Celularidade mista. Shorr x 1000

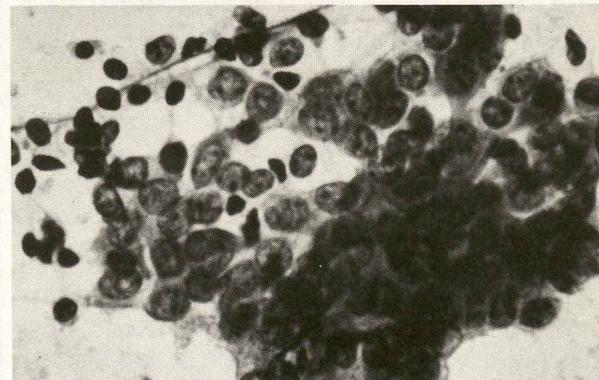


Figura 6 - C016 Fibroadenoma de mama. Agrupamentos celulares. Shorr x 1000

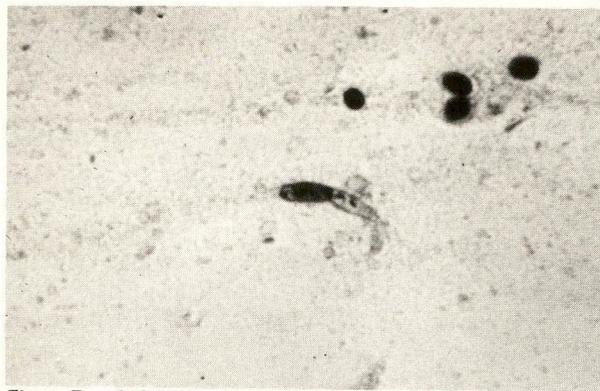


Figura 7 — C027 Fibroadenoma de mama. Fibroblasto. Shorr x 1000

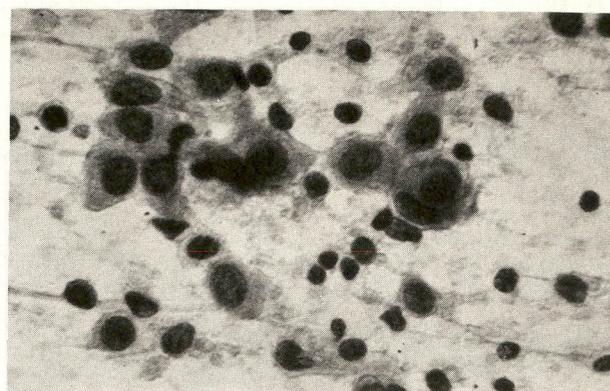


Figura 8 — C081 Fibroadenoma de mama. Canibalismo benigno. Shorr x 1000

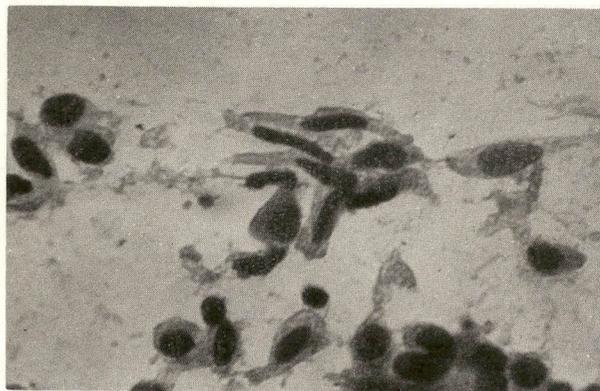


Figura 9 — C074 Carcinoma papilífero de mama. Células fusiformes. Shorr x 1000



Figura 10 — C154 Carcinoma medular de mama. Células indiferenciadas com linfócitos. Shorr x 1000



Figura 11 — C054 Carcinoma de células transicionais de bexiga. Células neoplásicas fasciculadas. Shorr x 400

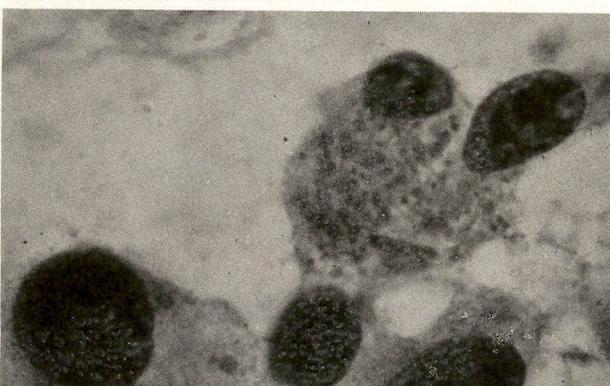


Figura 12 — C067 Melanoma nodular. Pigmento intracitoplasmático. Shorr x 1000



Figura 13 — C126 Tumor de tecidos moles de pescoço. Fibrossarcoma? Fibromatose? Shorr x 1000



Figura 14 — C083 Tumor de tecidos moles de coxa. Tumor de células granulares. Shorr x 1000

SUMMARY

One hundred and thirty-eight cases of neoplastic and non-neoplastic lesions were studied by the fine needle aspiration cytology method, comparing the results with the histopathology study; diagnostic accuracy was of 80.4 per cent and diagnostic mistakes ranged 4.34 per cent; similar results are found in the literature. The study of 98 cases of breast lesions showed a diagnostic accuracy of 75.5 per cent and a failure rate of 3.05 per cent. Histopathologic findings of benign and malignant lesions of breast were included.

The criteria for cytologic diagnosis emphasizing the utility of the fine needle aspiration cytology in the preoperative work-up are studied. False positive and false negative findings studies showed that there is good possibility of diagnosing lesions such as fibroadenoma and ductal, papillar and medular carcinomas of breast, as well as granular cell myoblastoma and malignant melanoma. The diagnostic difficulties in skin and thyroid lesions are emphasized, and certain cytologic details in soft tissue and urinary tract lesions are discussed. The value of the criteria of scant material as sign of benignity is questioned, and the meaning of the findings of canalism and typical and atypical mitosis is evaluated we conclude that there is enough support to include the method in the diagnostic routine in oncology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHU E.W. & HOYE R.C.: *The clinician and the citopathologist evaluate fine needle aspiration cytology.* Acta Cytol., 17:413-417, 1973.
2. WILSON S.L. & EHRMANN R.L.: *The cytologic diagnosis of breast aspirations.* Acta Cytol., 22:4570-475, 1978.
3. THOMAS J.M.; FITZHARRIS, B.M.; REDDING, W.H. et al.: *Clinical examination, xeromammography, and fine-needle aspiration cytology in diagnosis of breast tumours.* British Medical Journal, 2:1139-1141, 1978.
4. MOURIQUAND, J. & PASQUIER, D.: *Fine Needle Aspiration of Breast Carcinoma. A preliminary cytoprognostic study.* Acta Cytol., 24:153-159, 1980.
5. DZIURA, B.R. & BONFIGLIO, T.A.: *Needle cytology of the breast. A quantitative and qualitative study of the cells of benign and malignant ductal neoplasia.* Acta Cytol., 23:332-340, 1979.
6. BELL, D.A.; HAJDU, S.I.; URBAN, J.A. & GASTON, J.P.: *Role of aspiration cytology in the diagnosis and management of mammary lesions in office practice.* Cancer, 51:1182-1189, 1983.
7. KREUZER, J.: *Aspiration biopsy cytology in proliferating benign mammary dysplasia.* Acta Cytol., 22:128-132, 1978.
8. FRANZÉN, S. & ZAJICEK, J.: *Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies.* Acta Radiol. (Stockholm), 7:261-262, 1968.
9. ANGSTROM, T.; KJELLGREN, O. & BERGMAN, F.: *The citologic diagnosis of ovarian tumors by means of aspiration biopsy.* Acta Cytol., 26:336-341, 1972.
10. KJELLGREN, O.; ANGSTROM, T.; BERGMAN, F. & WIKLUND, D.E.: *Fine needle aspiration biopsy in diagnosis and classification of ovarian carcinoma.* Cancer, 28:967-976, 1971.
11. RANZY, I. & DELANEY, M.: *Signet-ring cell stromal tumor of ovary. Cytologic appearances of fine needle aspiration biopsy.* Acta Cytol., 21:14-17, 1977.
12. EPSTEIN, N.A. & FATTI, L.P.: *Prostatic carcinoma. Some morphological features affecting prognosis.* Cancer, 37:2455-2466, 1976.
13. EPSTEIN, N.A.: *Prostatic carcinoma. Correlation of histologic features of prognostic value with citomorphology.* Cancer, 38:2071-2077, 1976.
14. EPSTEIN, N.A.: *Prostatic biopsy. A morphologic correlation of aspiration cytology with needle biopsy histology.* Cancer, 38:2078-2087, 1976.
15. FRANZEN, S., GIERTZ, G. & ZAJICEK, J.: *Citological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report.* Brit. J. Urol., 32:192-196, 1960.
16. FIALHO, F. BASILIO DE OLIVEIRA, C.A. et al.: *Citopatologia nos carcinomas tireoidianos.* Medicina de Hoje, agosto 1980, 314-321.
17. FIALHO, F., BASILIO DE OLIVEIRA, C.A. et al.: *Da citopatologia nas tireoidopaties - 2.^a e última parte.* Folha Méd., 77:561-576, 1978.
18. ZORNOZA, J.; CABANILLAS, F.F.; ALTOFF, T.M. et al.: *Per-cutaneous needle biopsy in abdominal lymphoma.* American Journal of Radiology, 136:97-103, 1981.
19. SABBAB, R.; GHANDOUR, M.; ALI, A. & LEWALL, D.: *Tru-Cut needle biopsy of abdominal tumors in children: a safe and diagnostic procedure.* Cancer, 47:2533-2535, 1981.
20. STERRETT, G.; WHITAKER, D.; SHILKIN, K.B. et al.: *The fine needle aspiration cytology of mediastinal lesions.* Cancer, 51:127-135, 1983.
21. ENEROTH, C.M.; et al.: *Aspiration biopsy of salivary gland tumors. A critical review of 910 biopsies.* Acta Cytol., 11:470-472, 1967.
22. MAVEC, P.; ENEROTH, C.M.; FRANZÉN, S.; MOBERGER, G. & ZAJICEK, J.: *Aspiration biopsy of salivary gland tumors. I. Correlation of cytologic reports from 652 aspiration biopsies with clinical and histologic findings.* Acta Otolaryng., 58:471-484, 1964.
23. KRUMERMAN, M.S.: *Laiomyosarcoma of the lung: primary cytodiagnosis in two consecutive cases.* Acta Cytol., 21:103-108, 1977.
24. KING, E.B. & RUSSELL, W.M.: *Needle aspiration biopsy of the lung. Technique and cytologic morphology.* Acta Cytol., 11:319-324, 1967.
25. GRANBERG, I. & WILLEMS, J.: *Endometriosis of lung and pleura diagnosed by aspiration biopsy.* Acta Cytol., 21:295-297, 1977.
26. WATSON, C.N. & HAJDU, S.: *Cytology of primary neoplasms of the central nervous system.* Acta Cytol., 21:40-47, 1977.
27. GUTHRIE, C.G.: *Gland puncture as a diagnostic measure.* Johns Hopkins Hospital Bulletin, 366:269, 1921.
28. MARTIN, N.E. & ELLIS, F.G.: *Aspiration biopsy.* Surg. Gynec. Obstet., 59:578-589, 1934.
29. STEWART, F.W.: *The diagnosis of tumors by aspiration.* Amer. J. Path. (suppl), 9:801-802, 1933.
30. HAYES, E.M. & STEWART, F.W.: *The advantages and limitations of aspiration biopsy.* Symposium on biopsies, 20th Annual Meeting. Amer Radium Society Atlantic City, New Jersey, June 10-11, 1935.
31. ZAJICEK, J.: *Sampling of cells from human tumors by aspiration biopsy for diagnosis and research.* Europ. J. Cancer, 1:258 1965.
32. ZAJICEK, J.; FRANZÉN, S.; JAKOBSSON, P.; RUBIO, C. & INSGAAED, B.: *Aspiration biopsy of mammary tumors in diagnosis and research. A critical review of 2200 cases.* Acta Cytol., 11:169-175, 1967.
33. LINE, T.S.: *Masquerades of malignancy. A review of 4241 aspirates from the breast.* Acta Cytol., 25:263-266, 1981.
34. KOSS, L.G.: *Diagnostic cytology and its histopathologic bases.* 2nd Ed. Philadelphia and Toronto: J.B. Lippincott Co., 1968.
35. NAIB, Z.M.: *Exfoliative cytopathology.* 2nd Ed. Boston: Little Brown and Co., 1976.
36. RIOTTON, G.; CHRISTOPHERSON, W.M.; & LUNT, R.: *Citología de las localizaciones no ginecológicas. Clasificación Histológica Internacional de Tumores N.º 17.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud (OMS), 1977.
37. SCHONDORF, H.: *Aspiration Cytology of the breast, English Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, Toronto, London, 1978.*
38. TETSUTARO TAKEDA et al.: *Studies on cytologic characteristics of mammary aspiration smears based on histologic types.* Acta Cytol., 21:424-428, 1977.

39. NIEBURG, H.E.: *Diagnostic cell pathology in tissue and smears.* New York: Grune & Stratton Inc., 1967.
40. ELSTON, C.W.; COTTON, R.E.; DAVIES, C.J. & BLAMEY, R.W.:

A comparison of the use of the "Tru-Cut" needle and fine needle aspiration cytology in the pre-operative diagnosis of carcinoma of the breast. *Histopathology*, 2:239-254, 1978.

41. ALVES, E.C. & ARCURI, R.A.: *Citopatologia por punção aspiratória com agulha fina no fibroadenoma de mama. Um estudo de 87 casos.* IN PRESS.

AVISO

O Centro Nacional de Referência para os Tumores da Infância (CENARTI), patrocinado pela SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER (MINISTÉRIO DA SAÚDE) e o CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPq), tem por objetivos:

- Centralizar informações sobre os Tumores da Infância;
- Prover consultoria especializada aos interessados na patologia tumoral da infância;

- Produzir e distribuir material de ensino, fazendo circular entre especialistas periódicos contendo resumos, notícias mais recentes, etc.;
- Colaborar nos programas de ensino em todos os níveis, por solicitação de Escolas Médicas e outras instituições de ensino.
- Funcionar como órgão de assessoramento de entidades oficiais, incentivando estudos

Para maiores informações escreva para o
CENTRO DE INVESTIGAÇÃO E TREINAMENTO
EM PATOLOGIA PEDIÁTRICA (CITPP)
RUA OITO DE DEZEMBRO, 717
20550 — RIO DE JANEIRO — BRASIL

colaborativos inter-institucionais.

Os interessados poderão manter intercâmbio enviando toda e qualquer informação sobre Câncer na Criança, solicitando informes ou formulários.

Solicite a lista de material em preparação como apoio aos programas de educação continuada.

Biópsia Hepática

HILTON AUGUSTO KOCH

*Professor Adjunto do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Radiologista do Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde – Rio de Janeiro*

JESUS ZORNOZA

Professor do Departamento de Radiologia Diagnóstica, The University of Texas System Cancer Center, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas.

INTRODUÇÃO

Freqüentemente a presença de uma neoplasia em qualquer localização, se associa a anormalidades nos testes de função hepática e defeito focal nos estudos de imagens (radiografias convencionais, ultrassonografia, tomografia computadorizada e através dos radionucleotídeos), dados fortemente sugestivos de envolvimento metastático do fígado; mas permanece a necessidade de confirmação histológica. O diagnóstico da doença hepática maligna deve ser feito com a máxima precisão, pois um diagnóstico falso negativo de doença metastática do fígado pode resultar em uma cirurgia inútil, e um diagnóstico falso positivo pode resultar na omissão de

uma intervenção cirúrgica necessária.

Antigamente, a biópsia do fígado era usualmente realizada com a agulha de Vim-Silverman. Menghini,¹¹ introduziu uma nova técnica a qual habilitava uma pessoa a obter uma biópsia em um segundo em vez dos 5 a 10 segundos requeridos com a agulha de Vim-Silverman. Apesar deste refinamento a biópsia do fígado pelo método de Menghini traz uma taxa de mortalidade de 0,194%, mas um índice alto de complicações, 11 a 17%.^{10,19} Também sua especificidade com respeito a doença maligna é alta, mas sua sensibilidade é menor.^{2,6,13} Recentemente há um esforço para reduzir o número de complicações usando-se agulhas de pequeno cali-

bre para aspiração-biópsia do fígado.

INDICAÇÕES

As agulhas de fino calibre para biópsia aspirativa do fígado não têm a intenção de substituir a agulha padrão na rotina de biópsia hepática, na evolução das doenças do fígado. Pelo contrário esta técnica representa um novo complemento para biópsia hepática podendo evitar laparotomia exploradora.

Basicamente são as seguintes as indicações:

1. Lesão do lobo esquerdo do fígado, ou em áreas do lobo direito inacessível para a agulha de Menghini.

2. Em pacientes com ascite e/ou colestase na qual a agulha convencional é contra-indicada devido à freqüência de peritonite.¹⁹

3. Em lesões muito vascularizadas.

Trabalho realizado na University of Texas System Cancer Center, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute – Houston – Texas – USA.

Outras indicações incluem hepatite aguda, cirrose, anormalidades metabólicas e esteatose.⁹

CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS

APARELHOS

A fluoroscopia com intensificador de imagem tem sido utilizada em muitas biópsias trans-abdominais. Qualquer sala com um intensificador de imagem pode servir para este propósito.

O ultra-som tem sido amplamente usado na demonstração de lesões que ocupam espaço e recentemente tem sido muito útil para orientar as biópsias percutâneas.³ Na presença de lesão cística a agulha poderá ser vista dentro da massa no osciloscópio.^{4,14}

O sucesso da tomografia computadorizada está na habilidade de demonstrar claramente a exata localização da agulha dentro da lesão. O sistema de gradear a pele facilita a localização dentro de milímetros do local onde será feita a punção e o tumor a ser biopsiado. A tomografia computadorizada proporciona maior precisão para localizar pequenas lesões e as localizadas mais profundamente no fígado. Agulhas mais grossas podem ser usadas com tomografia computadorizada porque atingem diretamente a lesão, sem causar maiores danos. As desvantagens da tomografia computadorizada para obter biópsias são o alto custo da unidade, uma maior dose de radiação e o período de tempo envolvendo este procedimento.

INSTRUMENTO

Agulhas de diferentes calibres podem ser usadas para biópsia aspirativa. As agulhas comercialmente à disposição são de 10, 15 e 20 cm. Destas, as mais comumente usa-

das são as de calibre 22 e 23. A agulha original Chiba¹² e de calibre 22 têm um diâmetro externo de 0,78 mm e o diâmetro interno de 0,53 mm. Estas agulhas são comercialmente fabricadas nos Estados Unidos por Johannah Med. Ser. Inc., e Cook Inc., com pequenas variações nos diâmetros interno e externo recebendo, então, o nome de seu fabricante. Podem também ser usadas agulhas de calibre 18 e 19, mas costumam ser evitadas devido ao traumatismo que podem provocar (Figura 1).

TÉCNICA DE BIÓPSIA

Os pacientes raramente requerem pré-medicação, excetuando os pacientes pediátricos. Nos pacientes muito ansiosos costuma-se usar 10 mg de Valium (diazepam) intramuscular. Quando é usada a fluoroscopia com intensificador de imagem um objeto radiopaco é posicionado na pele diretamente sobre a lesão que será biopsiada. Em pacientes com pequenas lesões, lesões profundas no lobo direito e lesões do lobo esquerdo, deve-se dar preferência pela localização pela Tomografia Computadorizada. O local de penetração da agulha deve ser o de menor distância perpendicular à massa (Figura 2).

A pele e o tecido subcutâneo são anestesiados até o peritônio com Xilocaína a 2%. Faz-se uma pequena incisão com o bisturi e separa-se o tecido com uma pinça de hemostasia a fim de facilitar a entrada da agulha. A agulha é introduzida através da parede abdominal anterior. Deve-se ter o máximo cuidado para que a agulha se mantenha no curso vertical desejado pois qualquer desvio provocará erro e deve-se retirar a agulha e avançar novamente. A posição da agulha deve ser checada constantemente através da fluoroscopia.

As agulhas de calibre 22 ou 23 tendem a dobrar se forem introduzidas muito rapidamente. Por isto é recomendado que enquanto uma mão estabiliza a pele a outra introduza a agulha com pequenos avanços que também devem ser checados pela fluoroscopia. Este procedimento é demorado porque é difícil para o paciente obter uma respiração estável, sem movimentos bruscos.

Após atingir a massa, o ponto desejado para a biópsia pode ser verificado por projeções oblíquas, quando a biópsia está sendo realizada sob fluoroscopia, e por Tomografia Computadorizada quando a biópsia é realizada sob T.C. No caso da Tomografia Computadorizada a biópsia ainda pode ser facilitada pela introdução e/ou injeção de uma pequena quantidade de material de contraste.¹⁸ Quando a biópsia de lesão sólida é realizada sob Ultrassonografia, usando-se agulha de fino calibre, a posição não pode ser verificada.

Durante a biópsia gira-se a agulha no sentido horário e anti-horário em torno do eixo longitudinal. Esta manobra desprende material celular junto à ponta da agulha. Após a agulha ter sido girada por algum tempo remove-se o mandril e anexa-se uma seringa. É feita sucção enquanto a agulha é delicadamente movida para cima e para baixo, algumas vezes, com aproximadamente 1 centímetro de incursão. Esta manobra retém o tecido na agulha da qual é possível ejetá-lo facilmente para um vidro contendo a solução preservativa. O mesmo procedimento é realizado 2 a 3 vezes para obter suficiente material citológico (Figura 3).

Após a aspiração de uma lesão cística pode ser injetado meio de contraste (meglumine diatrizoato) e ar para determinar radiologicamente as características da parede

(Figuras a, b, c, d). Quando há suspeita de uma massa necrótica devem-se tomar cuidados especiais para fazer a aspiração do fundo da cavidade porque as células descamadas usualmente sedimentam na porção mais baixa da lesão.

COMENTÁRIOS

A agulha de Menghini para biópsia do fígado, ainda que represente um bom auxiliar no procedimento para estabelecer o diagnóstico, tem uma baixa sensibilidade para doenças malignas hepáticas. Os resultados obtidos em vários estudos mostram um rendimento diagnóstico de 50 a 70%.^{2,6,13} A laparotomia com biópsia é indicação específica no diagnóstico de doença hepática maligna, mas com sensibilidade de apenas 75%,

uma taxa baixa para um procedimento tão grande.¹⁶

Resultados promissores têm sido obtidos com a agulha fina de biópsia por aspiração. Num estudo retrospectivo feito por Lundquist⁹ de 1748 biópsias, com esta agulha, obteve-se diagnóstico definitivo em 77% dos casos. Johansen and Svendsen⁵ relataram o diagnóstico correto de malignidade em 94%, usando a fina agulha de aspiração biópsia orientados pela cintilografia. A combinação do método de biópsia com o ultra-som, tem sido superior à biópsia com a agulha de Menghini na detecção de doença hepática maligna.⁸ Esta melhora nos resultados devem-se ao fato de que estas agulhas são direcionadas para o defeito focal observado via diferentes modalidades de localização, e também porque são longas, podendo al-

cançar lesões mais profundas.^{1,5,7,20}

Dos 44 pacientes biopsiados, com lesão no fígado, no M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, foi obtido um sucesso global na porcentagem de 84%. Destes casos 8 eram simples cistos hepáticos. O fluido aspirado foi claro e de coloração similar ao cisto renal simples. As paredes lisas foram demonstradas através da injeção de meio de contraste e ar (Figuras 4 e 5).

Em uma série de 2611 biópsias do fígado com a agulha fina não houve ocorrência de peritonites, pleuriz ou pneumotórax, e somente um caso de hemorragia intra-hepática necessitou cirurgia.⁸ Um caso de peritonite biliar¹⁷ e uma morte¹⁵ foram descritos. De outro modo o procedimento tem sido praticamente livre de complicações.

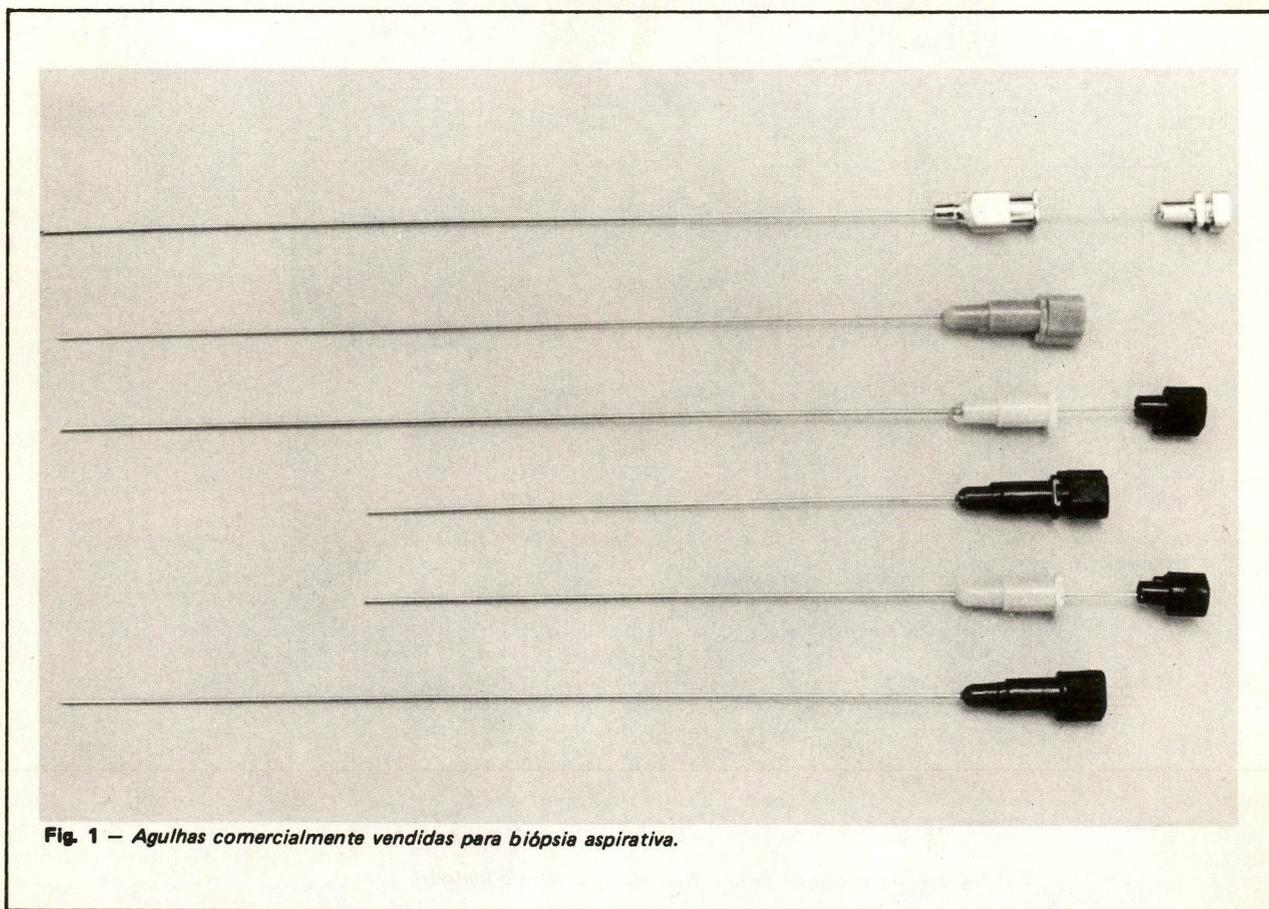
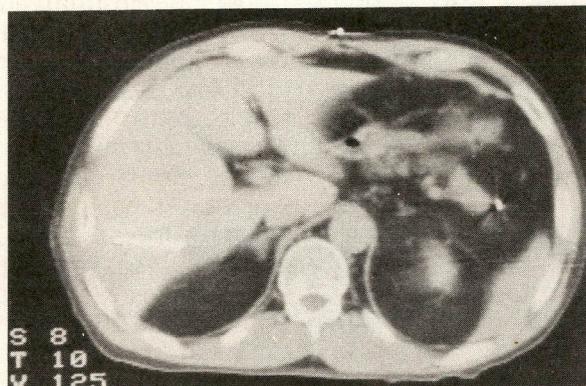
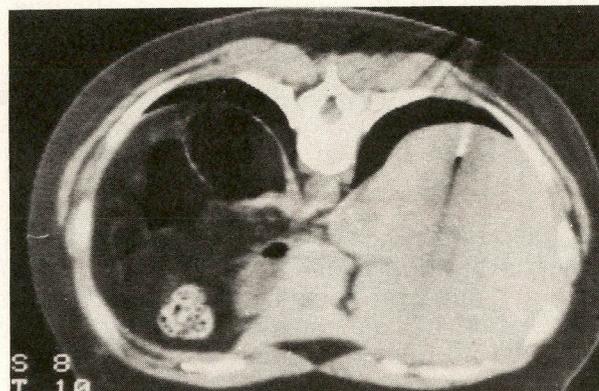


Fig. 1 - Agulhas comercialmente vendidas para biópsia aspirativa.

Fig. 2 – Lesões hepáticas, profundas no lobo direito.



a – Paciente em decúbito dorsal – punção lateral.



b – Paciente em decúbito ventral – punção posterior.

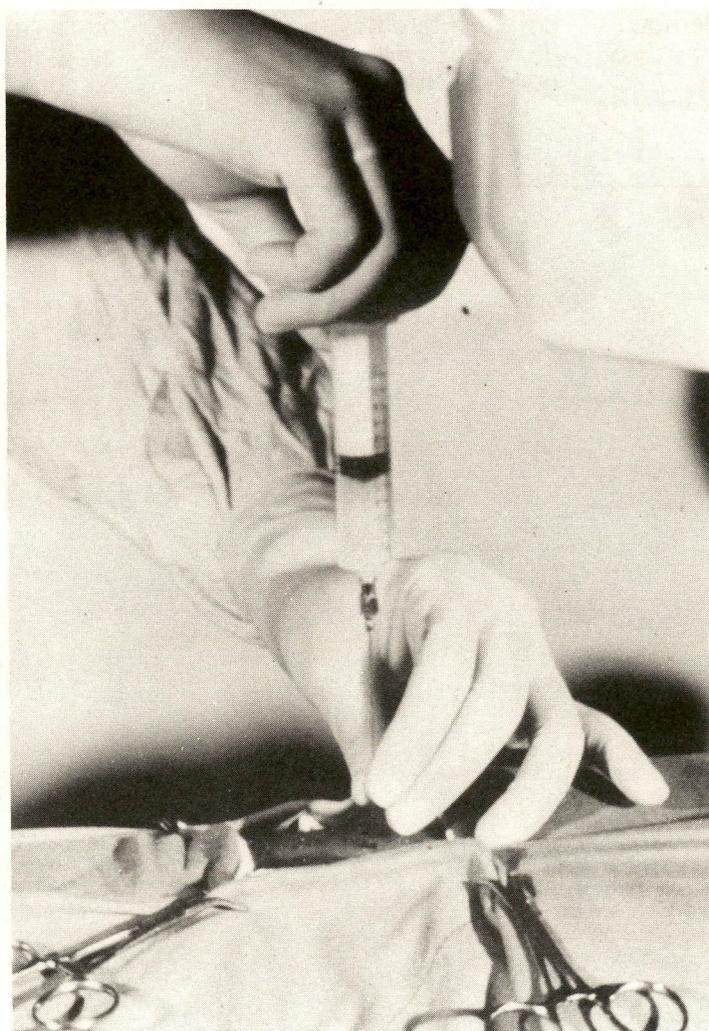


Fig. 3 – Aspiração de tecido. Rotação e sucção do material.

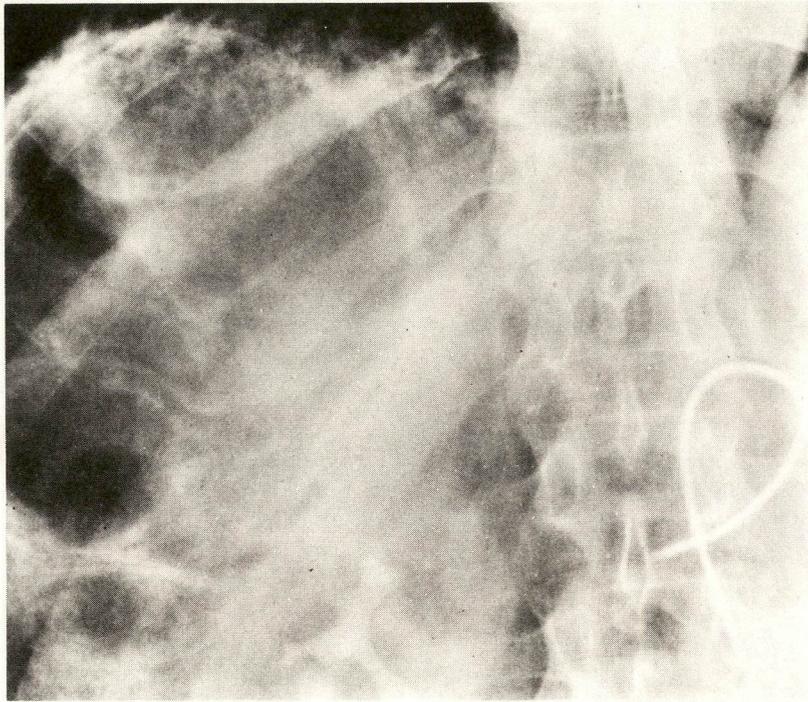
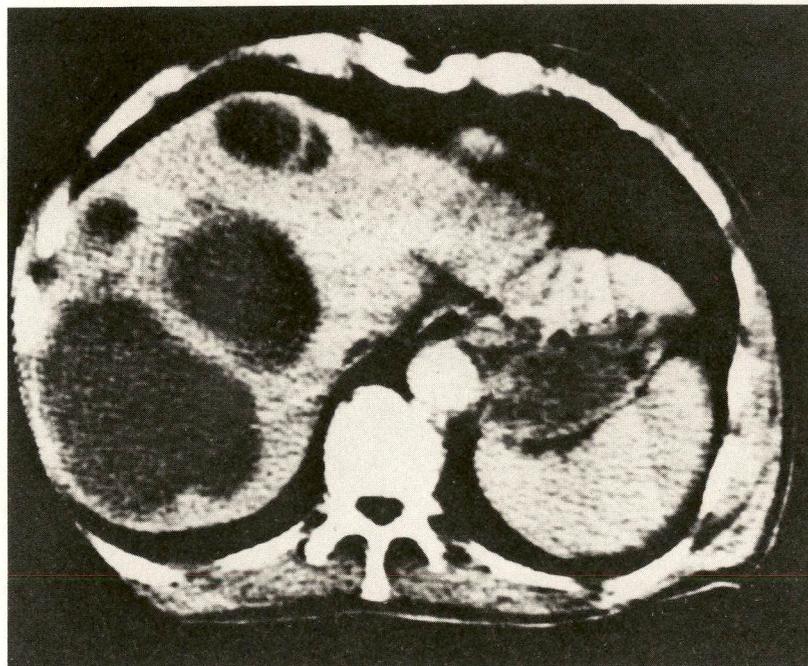


Fig. A, B — Lesão cística mostrada através de angiograma e tomografia computadorizada.



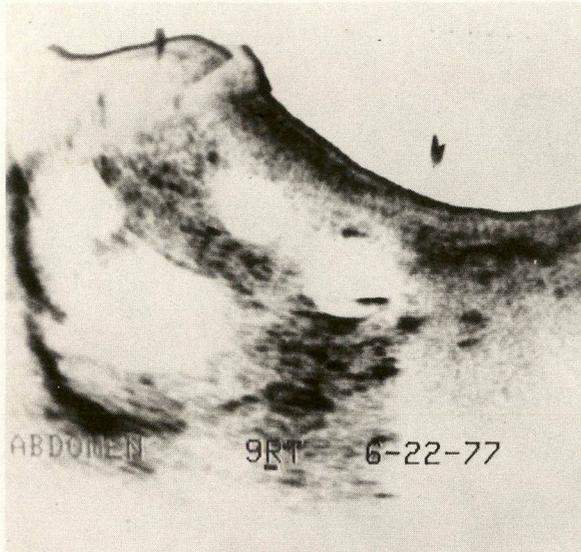


Fig. 4 C – Lesão cística hepática demonstrada através da ultrassonografia.

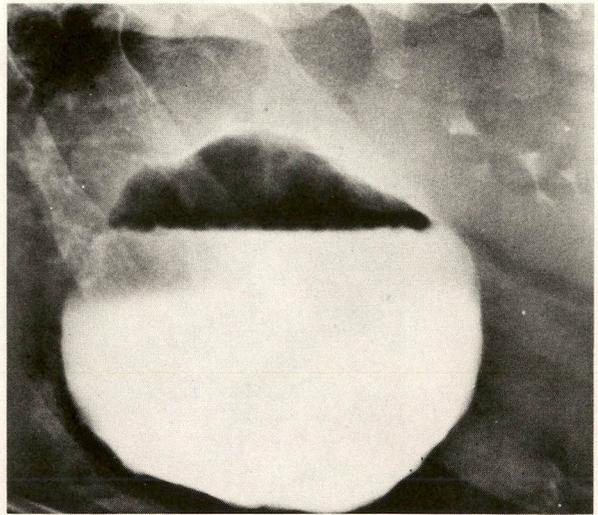


Fig. 4 D – A mesma lesão demonstrada após aspiração e injeção de meio de contraste radiopaco e ar.

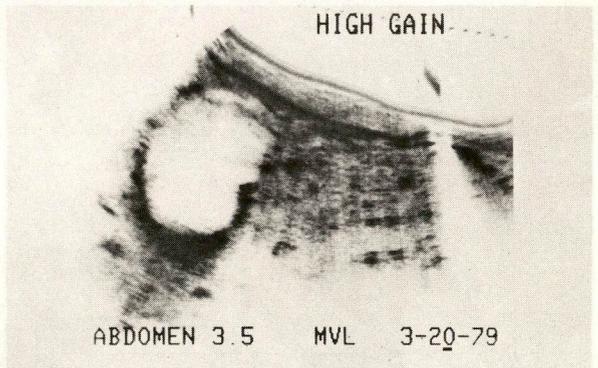
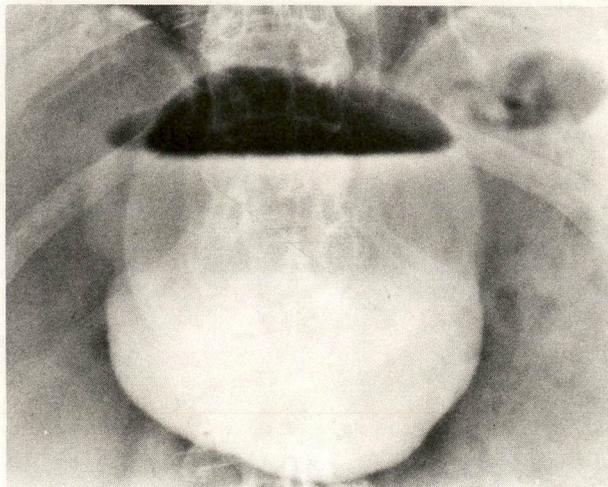


Fig. 5 – Lesão cística hepática demonstrada através do ultra-som.



Após a punção e introdução do meio de contraste.

SUMMARY

Needle biopsy by aspiration in hepatic lesions was evaluated; the authors comment the use of Chiba's needle as a better instrument than Menghini's needle, mainly in left lobe lesions, some otherwise inaccessible right lobe lesions, as well as in ascitic patients and in those with cholestasis and highly vascular lesions.

Success in histologic diagnosis ranged 84%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARNEY, C.N. — *Clinical cytology of the liver*. Acta Cytol., 19:244-250, 1975.
2. CONN, H.O.; YSNER, R.A. — *A re-evaluation of the needle biopsy in the diagnosis of metastatic cancer of the liver*. Am. Intern. Med., 59:53-61, 1963.
3. HOLM, H.H.; PEDERSEN, J.K.; RASMUSSEN, S.H.; HANCKE, S.; JENSEN, F. — *Ultrasonically guided percutaneous puncture*. Radiol. Clin. North. Am., 13:493-503, 1975.
4. HOLM, H.H.; RASMUSSEN, N.; KRISTENSEN, J.K. — *Ultrasonically guided percutaneous puncture technique*. J. Clin. Ultrasound., 1:27-31, 1973.
5. HURWITZ, A.L.; GUELLER, R.; PUGAY, P. — *Fine needle aspiration of malignant hepatic nodules for cytodiagnosis*. JAMA, 299:814-815, 1974.
6. JOHANSEN, P. and SVENDSEN, K.N. — *Scan guided needle aspiration biopsy in malignant hepatic disease*. Acta Cytol., 22:292-296, 1978.
7. JOHANSEN, S.; MYREN, J. — *Fine needle aspiration biopsy smears in the diagnosis of the liver diseases*. Scand. J. Gastroenterol., 6:583-588, 1971.
8. LUNDQUIST, A. — *Fine needle aspiration biopsy for cytodiagnosis of malignant tumor in the liver*. Acta Med. Scand., 188:465-470, 1970.
9. LUNDQUIST, A. — *Fine-needle aspiration of the liver*. Acta Med. Scand. (suppl.), 520:5-28, 1971.
10. MADDEN, R.E. — *Complications of needle biopsy of the liver*. Arch. Surg., 83:154-157, 1961.
11. MENGHINI, G. — *One second biopsy of the liver — problems of its clinical applications*. N. Engl. J. Med., 283:582-585, 1970.
12. OKUDA, K.; TANIKAWA, K.; EMURA, T.; KURATOMI, S.; JINNOUCHI, S.; URABE, K.; SUMIKOSHI, T.; KAREDA, Y.; FUKUYAMA, Y.; MUSA, H.; MORI, H.; SHIMOKAWA, Y.; YAKUSHYI, F.; MATSUJURA, Y. — *Nonsurgical percutaneous trans-hepatic cholangiography-diagnostic significance in medical problems of the liver*. Am. J. Dig. Dis., 19:21-36, 1974.
13. OVLISEU, B.; BADEN, H. — *Liver biopsy by the method of Menghini*. Nord. Med., 83:297-299, 1970.
14. RASMUSSEN, S.H.; HOLM, H.H.; KRISTENSEN, J.K.; BARLEBO, H. — *Ultrasonically guided liver biopsy*. Br. Med. J., 2:500-502, 1972.
15. RISKA, H.; FRIMAN, C. — *Fatality after fine needle aspiration biopsy of the liver*. Br. Med. J., 1:517, 1975.
16. SAUER, R.; FAHRLANDER, H.; FRIDRICH, R. — *Comparison of the accuracy of the liver scan and peritoneoscopy in benign and malignant primary and metastatic tumours of the liver*. Scand. J. Gastroenterol., 8:389-394, 1973.
17. SCHULTZ, T.B. — *Fine needle biopsy of the liver complicated with bile peritonitis*. Acta Med. Scand., 199:141-142, 1976.
18. STEPHENSON, T.F.; MEHNERT, P.J.; MARX, A.J.; BOGER, J.N.; MOYO, L.R.; BALAJI, M.R.; NADARAJA, N. — *Evaluation of contrast markers for CT aspiration biopsy*. AJR, 133:1097-1100, 1979.
19. ZAMCHECK, N.; KLAUSENSTOCK, O. — *Liver biopsy (concluded). II. The risk of the needle biopsy*. N. Engl. J. Med., 249:1062-1069, 1953.
20. ZORNOZA, J.; WALLACE, S.; ORDONEZ, N.; LUKEMAN, J.M. — *Fine needle aspiration biopsy of the liver*. AJR, 134:331-334, 1980.

Análise dos Fatores Relacionados à Incidência de Infecções Urinárias em Pacientes com Câncer*

LUIZ EDUARDO M. BERMUDEZ

Internista do INCa. Membro da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do INCa. (CCIH).

MARIO PANZA

Chefe da Clínica Médica de Apoio do INCa. Presidente da CCIH.

ERALDO VIDAL

Bacteriologista do INCa. Membro da CCIH.

A infecção urinária adquirida no hospital está entre as mais comuns de todas as infecções hospitalares. Na maioria dos hospitais gerais ela ocupa o primeiro lugar em incidência. Dados de diversos hospitais têm mostrado que 30 a 40% de todas as infecções hospitalares envolvem o trato urinário.^{1,3} No INCa, hospital em que a maioria das doentes é portadora de doença maligna, essa incidência é de 19%.⁴

A urina normalmente é estéril. Quando é colonizada com bactérias, todas as estruturas do trato correm o risco de serem invadidas.

A maioria das infecções urinárias adquiridas nos hospitais está relacionada à cateterização vesical de demora e outros tipos de instrumentação urológica. A frequência de infecções nesses estudos

muitas vezes é difícil de comparar devido às variações nas definições de infecções, métodos de investigação e seleção da população a ser estudada.

Podemos dizer que no INCa, cerca de 3 pacientes para cada 100 admitidos no hospital adquirem infecção urinária. Isto corresponde aproximadamente a 120 infecções urinárias por ano. Embora a morbidade e a mortalidade relacionadas a essas infecções ainda não tenha sido adequadamente estabelecida, estima-se que pelo menos 15% delas estão associadas com bacteriemia e, potencialmente com risco de vida.

Embora o hospedeiro comprometido possa ser afligido por uma variedade de infecções "exóticas", na maioria dos casos a patogenia das infecções urinárias e os organismos que as causam não dife-

rem daqueles que ocorrem em hospedeiros não comprometidos.

Com a finalidade de uma análise dos fatores relacionados com sua incidência em nosso Hospital, as infecções urinárias foram estudadas no período de junho de 1981 a junho de 1982.

MÉTODOS

Foram estudados 96 pacientes com infecção urinária adquirida após a internação, todos portadores de alguma doença maligna em atividade. A razão para que o paciente tivesse sua urina cultivada baseava-se na presença de sintomas urinários, ou na presença de febre sem etiologia evidente, ou por estar fazendo uso de sonda vesical há pelo menos três dias, ou ainda por ter sido submetido a qualquer outro manuseio das vias urinárias. Todos os pacientes sondados fizeram drenagem

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), R.J., M.S.

urinária semi-fechada e não receberam irrigação de anti-bióticos pela sonda. O material foi colhido sempre de forma asséptica e os casos em que houve qualquer suspeita de contaminação foram retirados do trabalho. A urina era enviada rapidamente para o Setor de Microbiologia e semeada nos meios de culturas seletivos. A contagem de colônias era feita pela metodologia de Edwards e Ewing. A susceptibilidade aos antibióticos foi realizada pela técnica de difusão com discos de Kirby e Bauer.⁶ A definição de infecção baseou-se na contagem de colônias igual ou maior que 100.000 colônias por mililitro de urina.⁷

RESULTADOS

Foram estudados 96 casos de infecções urinárias adquiridas no hospital. Os pacientes foram estudados em dois grupos. Um grupo que fez uso de sonda vesical e outro que não o fez. A *Escherichia coli* foi o agente etiológico mais comum, sendo encontrada em 38% das bacteriúrias no hospital. *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp* e *Serratia marcescens* foram responsáveis pelo restante das infecções atribuídas a bacilos gram-negativos.

No grupo em que não foi utilizada a sonda vesical a *Escherichia coli* foi responsável por 56% das infecções, enquanto que *Proteus mirabilis* por 20% e *Klebsiella sp* por 12% (tabela 1). Neste grupo encontram-se pacientes que foram submetidos ao manuseio urinário e pacientes nos quais a infecção ocorreu de forma similar à população comunitária. Destas infecções 73% ocorreram em mulheres. A morbidade por infecção urinária foi maior nos homens do que nas mulheres.

Tabela 1
Infecção Urinária em Pacientes não Sondados
INCa junho de 1981 — junho de 1982

Germe	Número	Porcentagem
<i>Escherichia coli</i>	14	56,0
<i>Proteus mirabilis</i>	5	20,0
<i>Klebsiella sp</i>	3	12,0
<i>Enterobacter sp</i>	2	8,0
<i>Serratia marcescens</i>	1	4,0
Total	25	100,0

Pacientes idosos, comparativamente, tiveram infecção urinária mais freqüentemente do que os mais novos. Entre os homens, 70% das infecções ocorreram em pacientes com mais de cinquenta anos de idade (p 0,005). Entre as mulheres, 40% das que tiveram infecção tinham menos do que cinquenta anos de idade. Os pacientes com doenças neoplásicas mais disseminadas ou de estado nutricional precário tiveram maior incidência de infecção.

No grupo dos pacientes sondados a incidência e freqüência de agentes etiológicos foi diferente. Nesse grupo, a *Escherichia coli* também foi o germe mais comumente encontrado; porém somente em 32,4% dos casos, enquanto que *Klebsiella sp* em 18,3%, *Proteus mirabilis* em 15,5% e *Pseudomonas aeruginosa* em 12,7% (tabela 2).

O risco de adquirir infecção urinária está muito ligado à técnica de cateterização e

ao sistema de drenagem usado. Em nosso hospital usamos o sistema semi-fechado, isto é, o tubo de drenagem não tem boa adaptação ao recipiente coletor. O risco aumentou também com o tempo de hospitalização, a uma freqüência de aproximadamente 15 a 20 % por dia de cateterização.

Pseudomonas aeruginosa e *Serratia marcescens* são mais prováveis causadores de infecções mais tardiamente durante a internação do que a *Escherichia coli* (Figura 1).

As infecções urinárias nosocomiais foram mais comumente encontradas (74,3% — P 0,001) quando o paciente foi submetido à cirurgia pélvica, ou ainda, possuía um tumor pélvico — genital (colo uterino, vulva, próstata, pênis e bexiga). As cirurgias abdominais, tanto altas quanto baixas, nas quais os pacientes permaneceram em média 6 dias com sonda vesical, foram responsáveis por 21,5% das

Tabela 2
Incidência de Infecção Urinária em Pacientes Sondados
INCa — junho de 1981 — junho de 1982

Germe	Número	Porcentagem
<i>Escherichia coli</i>	23	32,4
<i>Klebsiella sp</i>	13	18,3
<i>Proteus mirabilis</i>	11	15,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	12,7
<i>Enterobacter sp</i>	8	11,7
<i>Serratia marcescens</i>	6	8,4
Outros	1	1,4
Total	71	100,0

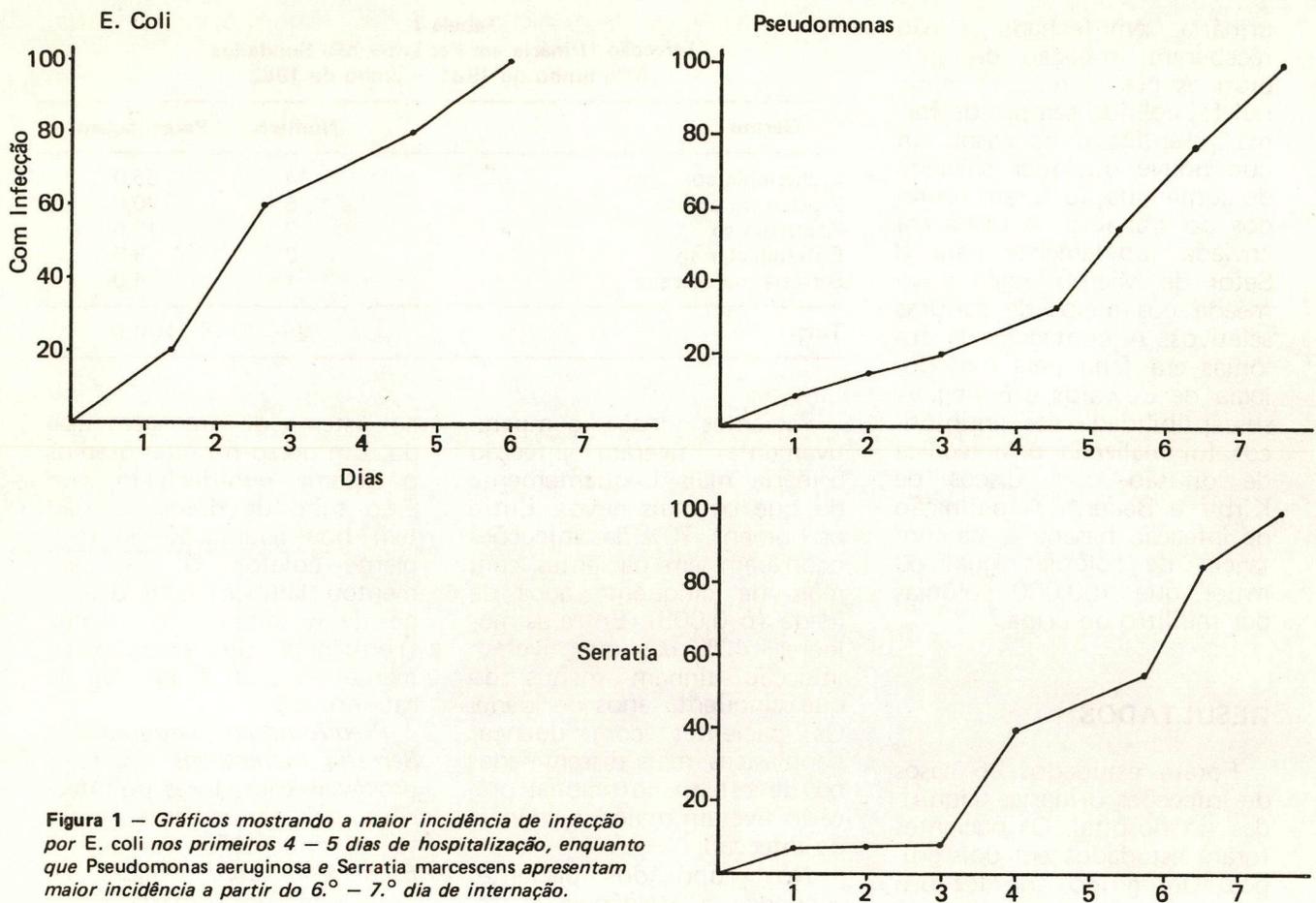


Figura 1 — Gráficos mostrando a maior incidência de infecção por *E. coli* nos primeiros 4 — 5 dias de hospitalização, enquanto que *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens* apresentam maior incidência a partir do 6.º — 7.º dia de internação.

infecções urinárias no hospital. Nestas, a *Escherichia coli* foi isolada em 70% dos casos, sendo outras bactérias gram-negativas responsáveis pelo restante. No caso das cirurgias pélvico-genitais, ao contrário, a *Escherichia coli* ocorreu em 35% dos casos, com grande incidência de infecções por *Klebsiella sp* (20%), *Pseudomonas aeruginosa* (17%) e *Proteus mirabilis* (17%).

Foi observada grande incidência de infecção urinária por *Proteus mirabilis* nos pacientes com patologia de próstata e pênis (80% dos casos), sendo que 60% desses pacientes haviam feito uso de anti-microbiano antes da internação, devido a infecções urinárias por outros germes.

Serratia marcescens e *Pseudomonas aeruginosa* parecem estar associadas com uma frequência maior de bacteriemia.

A *Escherichia coli* foi responsável por bacteriemia em 24,3% dos casos em que era o agente etiológico da infecção urinária. Porém, em grande parte desses casos, havia a coexistência de infecção cirúrgica ou intra-abdominal por um germe da mesma espécie. Como não foi feito estudo antigênico das bactérias, não podemos dizer qual o germe que estava causando a bacteriemia.

O estudo feito em pacientes submetidos à radioterapia, mostrou que a curto prazo não se observa diferença na incidência e no agente etiológico da infecção urinária nesses pacientes, quando comparados com outros não submetidos à radioterapia. O acompanhamento desses pacientes a um prazo mais longo pode fornecer outras informações. Por outro lado, os pacientes

submetidos à quimioterapia tiveram aumentado o risco de adquirir infecção urinária de 15% para 25% ao dia quando previamente cateterizados ou ainda, não sendo previamente cateterizados, se fossem portadores de tumores ginecológicos obstruindo as vias urinárias. Aqueles que se encontravam fora desses parâmetros não tiveram risco aumentado de adquirir infecção, como tampouco, de apresentarem episódios de bacteriemia, exceto duas pacientes com neoplasia mamária que fizeram uso prévio de ciclofosfamida, vindo a apresentar bacteriemia após o uso da droga. Isto, possivelmente, mostra que a droga poderá facilitar o aparecimento de episódios de bacteriemia, em pacientes com bacteriúria assintomática ou não, por lesar algumas vezes o epitélio vesical.

CONCLUSÕES

Embora faça parte da prática médica diária, a infecção urinária vem há muito tempo sendo associada com frequência elevada de morbidade e mortalidade, principalmente após cateterização ou outros manuseios das vias urinárias.⁸ Estudo realizado no Hospital do INCa mostrou que o risco de adquirir uma infecção urinária está ligado a diversos fatores; entre eles, a idade e o sexo do paciente, sendo mais comum nos pacientes homens com mais de 50 anos de idade e mais freqüente nas mulheres com menos de 40 anos de idade. Este fato provavelmente está relacionado a alguns fatores já conhecidos, como a maior facilidade da mulher jovem em ter colonização vaginal por *E. coli* de origem intestinal, com receptores específicos nas células vaginais,⁹ como a menor faixa etária das pacientes submetidas à cirurgia ginecológica. Nos homens, obviamente, a maior incidência de infecção após os 50 anos está ligada à presença de patologia prostática prévia, o que muitas vezes induz ao uso prolongado de sonda vesical no pós-operatório.

Tem sido demonstrado que com o aumentar da idade e do grau de debilitação, há também um aumento na colonização da pele e membranas mucosas por bactérias gram-negativas,¹⁰ provavelmente por mudança na estrutura bioquímica do receptor bacteriano de superfície.¹¹ Esta alteração não só dificultaria o ancoramento da flora normal, como criaria diversas facilidades para a presença de outros germes, entre eles os gram-negativos. A aderência da bactéria gram-negativa a um receptor próprio, encontrado na pele e mucosas de pacientes mal nutridos é facilitada pela diminuição da população bacteriana constituinte da flora.

Além disso, esses pacientes apresentam deficiências na produção de anticorpos protetores da mucosa urinária, assim como leucócitos qualitativamente ineficazes, com importantes alterações nos mecanismos de quimiotaxia, migração, adesividade e fagocitose.^{12,15} Na realidade, é possível que esses pacientes sejam mais susceptíveis à bacteriúria adquirida em hospital, mesmo na ausência de cateterização.¹⁶

A infecção vaginal de pacientes imunossuprimidos é facilitada pelo uso de antibióticos, corticosteróides e drogas imunossupressoras.

Foi encontrada uma significativa diferença na incidência dos agentes etiológicos das infecções urinárias nosocomiais quando comparamos o grupo de pacientes sondados com o grupo de pacientes não sondados. A maior incidência de *E. coli* no segundo grupo, é semelhante à encontrada na população normal.¹⁷ A presença de *Proteus mirabilis* neste grupo é explicada pelo uso prévio de antibióticos, selecionando a flora intestinal, assim como pelo simples fato de ser o intestino grosso o maior reservatório de *Gen. Proteus* no organismo.¹⁸ Porém, quando estudamos o grupo de pacientes sondados, podemos observar que germes hospitalares como *Klebsiella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp* e *Serratia marcescens*, passam a ser responsáveis pela maioria das infecções.

O risco de adquirir bacteriúria hospitalar é influenciado pelo método e duração da cateterização. A incidência de infecção varia de 1% ou menos para uma cateterização apenas para esvaziamento vesical a 100% para cateterizações prolongadas por quatro dias em sistema de drenagem aberto.^{7,16} A média de risco para o aparecimento de infecção hospitalar no Hospital do

INCa, com sistema de drenagem semi-fechado é de 20% por dia, concluindo-se portanto que após cinco dias de cateterização 100% dos pacientes apresentam infecção urinária.

Organismos outros que não *E. coli*, mais precisamente *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*, tendem a produzir infecção urinária mais tardiamente durante a internação sendo o pico máximo de incidência no 7.º dia de internação.

Este fato pode encontrar explicação na diferença quanto à fonte inicial da infecção, quando comparados aos pacientes com infecção por *E. coli* nos quais a fonte é, na maioria das vezes, provavelmente endógena, enquanto que na maioria das infecções por *P. aeruginosa* e *S. marcescens* a fonte parece ser, na maioria das vezes, exógena.¹⁹ Portanto, essas últimas bactérias tornar-se-iam infectantes quando transmitidas através do manuseio das sondas vesicais. Essa hipótese encontra base na grande incidência de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens* em pacientes sondados, o que não ocorre com os não sondados, nos quais esses germes não são praticamente encontrados.

Tem sido postulado que os organismos ganham acesso ao trato urinário através de três caminhos: primeiramente através da introdução ou transporte da uretra para o interior da bexiga no momento da cateterização.²⁰ Os organismos introduzidos deste modo, geralmente são bem tolerados e podem ser controlados apenas pelo bom fluxo urinário e pelos mecanismos de defesa próprios da bexiga.

Na segunda forma, as bactérias podem ganhar acesso à bexiga por meio de um fino filme de fluido uretral que corre entre a sonda vesical e a parede da uretra.²¹ Em ter-

ceiro lugar, a bactéria pode migrar ao longo da luz do catéter, após o sistema ter sido contaminado.^{2,2,3} Esta última forma parece ser responsável pela maioria das infecções urinárias nosocomiais, como já dito anteriormente. Os organismos ganham entrada no catéter através da desconexão do mesmo tubo de drenagem, para coleta de urina ou por acidente. A contaminação cruzada entre catéteres urinários, isto é, transmissão de bactérias de um paciente para outro através das mãos do pessoal hospitalar é provavelmente um modo extremamente importante de disseminação de microorganismos causando bacteriúria hospitalar.^{2,2,4,2,5} Além disso, sendo transmitidas pelas mãos do pessoal hospitalar, as bactérias algumas vezes são introduzidas via soluções antissépticas contaminadas, citoscópios mal desinfetados e fluidos de irrigação não esterelizados.^{2,6} A contaminação dos coletores urinários pode preceder a infecção urinária nos pacientes cateterizados, sugerindo a via retrógrada para a bexiga como fator causador. Em um estudo, 17 de 20 pacientes deixados durante mais de um dia com o coletor contaminado, desenvolveram bacteriúria com a mesma bactéria previamente isolada no coletor.^{2,7} Estamos realizando um estudo epidemiológico em nosso hospital com o propósito de confirmar esses dados.

No Hospital do INCa, as cirurgias pélvico-abdominais, ou por manuseio vagino-uretral ou por permanência prolongada de sonda vesical, foram responsáveis por 74,3% das bacteriúrias. Pacientes submetidos a cirurgias abdominais tiveram permanência média de seis dias com a sonda vesical, aumentando em muito o risco de adquirir bacteriúria. Muitos desses pacientes (aproximadamente 35% deles) não tiveram cultura de

urina, apesar de sondados por tempo prolongado, o que prejudicou uma melhor análise epidemiológica nos mesmos. Nos casos de cirurgias abdominais 70% das infecções urinárias foram causadas por *E. coli* e 58% desses pacientes apresentavam infecção cirúrgica pela mesma espécie bacteriana. Infelizmente não nos foi possível tipar estas cepas; porém, comparando-se esta incidência com os apenas 35% de infecções por *E. coli* em pacientes com cirurgias pélvicas, sem abertura de alça intestinal, pode-se levantar com firmeza a hipótese de que em muitos pacientes submetidos a cirurgias abdominais, a bacteriúria, sempre secundária, tenha sido causada pelo manuseio inadequado do paciente.

Serratia marcescens e *Pseudomonas aeruginosa* foram os germes mais freqüentemente associados a episódios de bacteriemia pós-bacteriúria. Na verdade devem existir diversos fatores para explicar esta maior incidência, alguns deles ligados a características das próprias bactérias. A maior parte desses pacientes ou tiveram sondagem vesical prolongada (92%), ou apresentavam grau de desnutrição importante (68%), ou ainda eram portadores de neoplasia disseminada (61%). Todos esses três aspectos podem ter facilitado não somente a colonização vesical, como também a disseminação orgânica da bactéria.

Vários estudos têm mostrado que a terapia antimicrobiana retarda o aparecimento de infecção em pacientes com catéter vesical. A administração de sulfas em doses subclínicas para pacientes que requerem no máximo cinco dias de cateterização vesical parece oferecer bons resultados.^{2,2,8} Porém, quando o tempo de permanência do catéter é maior, a utilidade de esquemas profiláticos passa a não existir.^{2,9,3,0} Há também

consenso geral em que pacientes nos quais a bacteriúria é adquirida durante a cateterização, mas que permaneçam assintomáticos, não deveriam fazer uso de antimicrobianos, por causa do risco de colonização persistente e/ou aparecimento de organismos hospitalares mais resistentes, causando infecções mais graves.^{3,0} O uso de irrigação do catéter vesical com antibióticos, qualquer que seja o método empregado, acarreta riscos de infecção urinária ascendente, ao invés da profilaxia proposta.^{3,1}

SUMMARY

The incidence of nosocomial urinary tract infection (UTI) in 96 patients with cancer was studied. We found a great incidence of urinary infections in old male patients, contrasting with the greater incidence of urinary tract infection in younger woman.

The UTI was most frequent after lower abdominal surgery, and had increased frequency when compared with other abdominal and thoracic surgical procedures.

*The difference concerning the etiologic agent in patients with indwelling-catheters and in patients without catheters was clear. In patients with *O. aeruginosa* and *S. marcescens* infections a higher risk of septicemia was observed.*

Propective studies will be necessary to clarify some epidemiologic aspects of UTI in our hospital.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Nosocomial Infections Study Report: Annual Summary 1974. Atlanta, Center for Disease Control, 1977, pg. 1-11.
2. BARRET, F.F.; CASEY, J.I.; FINLAND, M. — Infections and antibiotic use among patients at Boston City Hospital. N. Engl. J. Med., 278:5-9, 1968.
3. McNAMARA, M.J.; HILL, M.C.; BALOWS, A., al. — A study of bacteriologic patterns of hospital infections. Ann. Intern. Med., 66:486, 1967.
4. AGUIAR, N.; BERMUDEZ, L.E.; VIDAL, E.; PANZA, M., al. — Controle de Infecção Hospitalar no INCa. Revista Brasileira de Cancerologia, 29:7, set, 1982.

5. EDWARDS, P.R.; EWING, W.H. — *Identification of Enterobacteriaceae*. Second Edition. Minneapolis. Burgess, 1962.
6. BAUER, A.W.; KIRBY, W.M.M.; SHERIS, J.C. — *Antibiotics susceptibility testing by a standardized single disk method*. Am. J. Clin. Pathol., 45:493, 1966.
7. KASS, E.H. — *Asymptomatic infections of the urinary tract*. Trans. Assoc. Am. Physicians, 69:56, 1956.
8. DUPONT, H.L.; SPINK, W.W. — *Infections due to gram negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center*. Medicine, 48:307, 1969.
9. *Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. The role of bacterial adherence*. J. Urol., 117:472, 1977.
10. JOHANSON, W.G.; PIERCE, A.K.; STANFORD, J.P. — *Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients*. N. Engl. J. Med., 281:1137, 1969.
11. OFEK, I.; BEACHEY, E.H. — *Bacterial adherence*. In GH Stollerman. *Advances in Internal Medicine*. Vol. 25. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1980, pg. 503-532.
12. STAMEY, T.A.; WEHNER, N.; MIHARA, G.; al. — *The immunologic basis of recurrent bacteriuria*. MEDICINE, 57:47, 1978.
13. MILLER, T.E.; NORTH, J.D.K. — *Host response in urinary tract infections*. KIDNEY INT., 5:179, 1974.
14. LEHMANN, J.D.; SMITH, J.W.; MILLER, T.E.; al. — *Local immune response in experimental pyelonephritis*. J. Clin. Invest., 47:2541, 1968.
15. SMITH, J.; HOLMGREN, J.; AHLSTEDT, S.; al. — *Local antibody production in experimental pyelonephritis: amount, avidity, and immunoglobulin class*. Infect. Immun., 10:411, 1974.
16. TURCK, M.; GOFFE, B.; PETERSDORF, R.G. — *The urethral catheter and urinary tract infection*. J. Urol., 88:834, 1962.
17. STAMEY, T.A.; SEXTON, C.C. — *The role of vaginal colonization with Enterobacteriaceae in recurrent urinary infections*. J. Urol., 113:214, 1975.
18. CHOW, A.W.; TAYLOR, R.R.; al. — *A nosocomial outbreak of infections due to multiple resistant Proteus mirabilis: Role of intestinal colonization as a major reservoir*. J. Infect. Dis., 139:621, 1979.
19. PANZA, M.; BERMUDEZ, L.E.; VIDAL, E.; al. — *Epidemia de infecções por Pseudomonas aeruginosa resistente à Amicacina*. BOLETIM CCIH-INCA, Dez., 1982.
20. HELMHOLZ, H.F. — *Determination of the bacterial content of the urethra*. J. Urol., 64:158, 1950.
21. KASS, E.H. — *Entry of bacteria into the urinary tract of patients with indwelling catheters*. N. Engl. J. Med., 282:33, 1970.
22. GARIBALDI, R.A.; BURKE, J.P.; al. — *Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization*. N. Engl. J. Med., 291:215, 1974.
23. KUNIN, C.M.; McCORMACK, R.C. — *Prevention of catheter-induced urinary tract infection by sterile e closed drainage*. N. Engl. J. Med., 274:1155, 1966.
24. BERMUDEZ, L.E. — *Comunicação pessoal*.
25. STAMEY, T.A. — *Urinary infections*. Baltimore, Md. Williams e Wilkins, 1972.
26. MOORE, B.; FOREMAN, A. — *An outbreak of urinary tract infections by Pseudomonas aeruginosa acquired during urological operations*. Lancet., 2:929, 1966.
27. STAMM, W.E.; MARTIN, S.M.; BENETT, J.V. — *Epidemiology of nosocomial infections due to gram negative bacilli*. J. Infect. Dis., 136S:151, 1977.
28. LACEY, S.S.; DRACH, D.W.; COX, C.E. — *Incidence of infections after prostatectomy and efficacy of prophylaxis*. J. Urol., 105:836, 1971.
29. GERSTEIN, A.R.; OKUM, R.; GONICK, H.V. — *The prolonged use of methanamide hippurate in the treatment of chronic urinary tract infections*. J. Urol., 100:767, 1968.
30. KUNIN, C.M. — *Detection, Prevention and Management of urinary tract infections*. Philadelphia, Lea e Febiger, 1979.
31. WARREN, J.; PLATT, R.; al. — *Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary tract infection*. N. Engl. J. Med., 299:570, 1978.

AVISOS

CIRURGIA TORÁCICA

"O Departamento de Cirurgia Torácica da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia fará realizar o 3.º Congresso Nacional de Cirurgia Torácica nos dias 13,14 e 15 de outubro de 1983, no Centro Médico Naval do Rio de Janeiro. Informações com Dr. Walter Roriz de Carvalho — Rua Barão da Torre, 217 — apt.º 301 — CEP 22411 Rio de Janeiro, RJ".

"INDEX MEDICUS LATINO-AMERICANO (IMLA)"

O IMLA, editado pela BIREME, Centro Latino-Americano de Informação em Ciências da Saúde, é uma bibliografia com resumos de artigos publicados em mais de 200 revistas médicas latino-americanas. As modificações introduzidas em sua estrutura, sua frequência trimestral e, agora, seu baixo custo, pagável em moeda nacional, trans-

formam-no em uma fonte de informação que não pode estar ausente das bibliotecas médicas da região.

Formalize hoje mesmo sua subscrição e estará contribuindo para a continuidade da obra. Dirija-se a: K.Shiraishi, Setor de Publicações, BIREME, Rua Botucatu 862, Vila Clementino, 04023 São Paulo, Brasil".

Estudo da Resposta de Cepas de *Pseudomonas Aeruginosa* a Quatro Antibióticos B-lactâmicos e três Aminoglicosídeos "in vitro"

LUIZ EDUARDO BERMUDEZ
Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – INCa.

ERALDO VIDAL
Chefe de Bacteriologia – INCa.

VERA MARIA MARQUES SILVA
Bióloga da Bacteriologia – INCa.

MONICA MANES SILVA
Bióloga da Bacteriologia – INCa.

JULIO CESAR CARESTIATO
Bioquímico da Bacteriologia – INCa.

EDUARDO BRAZ NETO
Biólogo da Bacteriologia – INCa.

Até o aparecimento da carbenicilina no fim da década de 60, praticamente nenhuma penicilina ou cefalosporina exibia atividade significativa contra a *Pseudomonas aeruginosa*.¹ Nos últimos dez anos, um número cada vez maior de antibióticos B-lactâmicos têm sido isolados;² porém no INCa, somente a cefalotina, cefalexina, ampicilina e a carbenicilina estão disponíveis para o uso clínico.

Os aminoglicosídeos representam uma classe de antimicrobianos com atividade contra a *Pseudomonas aeruginosa*. Porém mais recentemente têm sido descritas, com frequência cada vez maior, cepas de *P. aeruginosa* resistentes à gentamicina, tobramicina e até mesmo à amicacina.^{3,4,5,6} Plasmídeos das cepas de *Pseudomonas* resistentes têm sido isolados, mostrando que a resistência aos antimicrobianos é transmitida, de uma

bactéria para outra, por conjugação.^{5,6,7}

No Hospital do Instituto Nacional do Câncer (INCa), a incidência de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* corresponde a 23,9% dos casos identificados. Sabe-se que em infecções causadas por este germe, para que a terapêutica seja eficaz, é necessária a utilização de associação antibiótica, mais especificamente um aminoglicosídeo e um antibiótico B-lactâmico, que possuam ação sinérgica.^{8,9} No Hospital do INCa, as infecções por *Pseudomonas aeruginosa* têm-se tornado um problema sério, desde o aparecimento de cepas resistentes a todas as drogas disponíveis.⁶

A carbenicilina é um derivado da benzilpenicilina (α -carboxibenzilpenicilina) com atividade bactericida contra a *P. aeruginosa*. A amicacina parece ser o aminoglicosídeo de maior atividade

contra a *Pseudomonas* devido à raridade de enzimas capazes de inativar a ação da droga.¹⁰ O baixo grau de sensibilidade da *P. aeruginosa* à carbenicilina em nosso hospital e a detecção de micro-epidemia por cepas resistentes à amicacina, o que pode acarretar na transmissão desta tendência às demais cepas existentes no hospital, levaram-nos a estudar comparativamente a resposta da *Pseudomonas aeruginosa*, "in vitro", aos antibióticos B-lactâmicos e aos aminoglicosídeos mais utilizados.

MÉTODOS:

ANTIBIÓTICOS: Os antibióticos são fornecidos pelas indústrias farmacêuticas fabricantes. A Ampicilina é sal da Roche, a Cefalotina da Lilly. A Carbenicilina é fornecida pela Beecham e a Cefalexina pela Lorenzini. A Amicacina e Gentamicina foram forneci-

das pela CEME e a Tobramicina pela Lilly.

As concentrações utilizadas foram preparadas com água destilada estéril.

CEPAS BACTERIANAS: As cepas de *Pseudomonas aeruginosa* foram isoladas em infecções diversas no Hospital do INCa; aproximadamente em 25% das infecções do trato respiratório, 31% das infecções cirúrgicas, 29% das infecções urinárias, e os 15% restantes das infecções de pele, líquido pleural, sangue e outras. As cepas foram cultivadas em ágar sangue e CETRIMIDE (NNN tri-metilamônia 0,5g/l) durante 18 a 24 hs., sendo identificadas após este período, por provas bioquímicas específicas.

ANTIBIOGRAMAS: A susceptibilidade das amostras de *Pseudomonas aeruginosa* aos antibióticos foi estudada em placas pela técnica de difusão com discos de Kirby-Bauer.¹¹ Diversas amostras foram submetidas a diluições para identificação da Concentração Inibitória Mínima (CIM). A CIM dos antibióticos foi estipulada pelo método de diluições progressivas da droga para um mesmo inócuo de bactérias. O material é deixado em estufa a 37° durante 18 hs., sendo a leitura realizada através da turvação do meio. As dosagens utilizadas como CIM nos discos empregados foram de: 100 ug/ml para a carbenicilina, 10 ug/ml para a ampicili-

na, 30 ug/ml para a cefalotina, 30 ug/ml para a amicacina, 10 ug/ml para a gentamicina, 30 ug/ml para a tobramicina e 30 ug/ml para a cefalexina. O meio utilizado para as diluições foi o de Mueller-Hinton. As placas foram lidas após 24 horas de incubação a 37° C. A CIM foi considerada como a mais baixa concentração de antibiótico inibindo o crescimento visível.

RESULTADOS

Foi estudada a sensibilidade de 218 amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas no Hospital do INCa, aos antibióticos B-lactâmicos e aminoglicosídeos.

PENICILINAS E CEFALOSPORINAS: Duas penicilinas e duas cefalosporinas foram testadas. A ampicilina apresentou pouca atividade contra as amostras em teste. Apenas 3% das amostras de *P. aeruginosa* isoladas em feridas cirúrgicas (secreção abdominal), foram sensíveis. Todas as amostras isoladas na urina, trato respiratório, sangue, pele e líquido foram resistentes ao antibiótico. A cefalotina e cefalexina tiveram comportamento semelhante entre si, apresentando baixa atividade, principalmente porque as concentrações utilizadas foram de 30 ug/ml. Em concentrações de 16 ug/ml de cefalotina, apenas 4,6% das amostras iso-

ladas na urina, 5,5% no trato respiratório, 11% no sangue (p 0,10), 7,5% nas secreções cirúrgicas, 66% no líquido e 10% na pele foram sensíveis. A carbenicilina, penicilina anti-pseudomonas, também mostrou pequena atividade contra as amostras de *P. aeruginosa* identificadas. Em estudo realizado no nosso hospital (Bermudez, em comunicação pessoal), a sensibilidade das *P. aeruginosa* à carbenicilina era de aproximadamente 80% até 6 meses atrás. Porém através da aquisição de resistência, provavelmente induzida geneticamente, as amostras de *P. aeruginosa* isoladas no hospital mostram-se atualmente produtoras de grande quantidade de B-lactamases.

Nas 218 amostras estudadas a carbenicilina foi ativa contra 12,5% das cepas isoladas na urina, 24% no trato respiratório, 45% no sangue, 25,4% em feridas cirúrgicas e em 15% na pele. As cepas foram resistentes até mesmo a concentrações de 138,3 ug/ml de carbenicilina.

AMINIGLICOSÍDEOS: As atividades dos três aminoglicosídeos testados foram relativamente desiguais (tabela 1). A gentamicina, menos ativa, inibiu poucas cepas em concentrações de 8 ug/ml. A amicacina mostrou CIM mais baixas, com grande número de cepas susceptíveis a concentrações de 0,5 ug/ml. A amicacina foi capaz de inibir o

Tabela 1
Atividade comparativa de 7 antibióticos contra 218 amostras de *P. aeruginosa*.

Antibiótico	Urina	Secreção Respirat.	Sangue	Secreção Cirúrgica	Líquor	Pele
Cefalotina	3 (4,6%)	3 (5,5%)	1 (11%)	5 (7,5%)	2(66%)	2(10%)
Amicacina	52(81,6%)	52(95 %)	9(100%)	60(90 %)	—	18(90%)
Ampicilina	—	—	—	3(4,8%)	—	—
Tobramicina	38(59,4%)	26(47 %)	1(11%)	31(47 %)	—	8(40%)
Gentamicina	21(33 %)	20(37 %)	1(11%)	28(42 %)	—	3(15%)
Cefalexina	2(40 %)	5(6,2 %)	—	8(8,0%)	—	—
Carbenicilina	8(12,5%)	13(24 %)	4(45%)	17(25,4%)	—	3(15%)

crescimento de 81,6% das *Pseudomonas* isoladas na urina, 95% no trato respiratório, 100% no sangue, 90% em feridas cirúrgicas e 90% na pele. A tobramicina em concentrações de 30 ug/ml foi ativa contra 59,4% das amostras isoladas na urina, 47% no trato respiratório, 11% no sangue, 47% em infecções cirúrgicas, e 40% na pele.

CONCLUSÕES

Este estudo examinou a resposta "in vitro" de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a quatro penicilinas e três aminoglicosídeos. Das quatro penicilinas testadas, nós encontramos uma resposta muito fraca da *Pseudomonas aeruginosa* à ampicilina, cefalotina e cefalexina, fato já firmado há muitos anos, já que estas drogas são extremamente sensíveis à B-lactamases das *Pseudomonas*. O achado de que 66% das cepas isoladas em líquido são sensíveis à cefalotina, não tem explicação possível até o momento, já que corresponde a apenas dois casos encontrados.² Em relação à carbenicilina, nós podemos classificar as cepas em resistentes, susceptíveis e hipersusceptíveis; sendo as últimas aquelas sensíveis a concentrações plasmáticas de carbenicilina em torno de 23 ug/ml. Estas cepas dificilmente são encontradas. A grande maioria das cepas encontradas na prática clínica, ou tem CIMs de 30-64 ug/ml, ou são resistentes à droga.¹¹ Em nosso hospital, a percentagem de *Pseudomonas* resistentes à carbenicilina é extremamente grande, fato que vem ocorrendo principalmente nos últimos seis meses. Em trabalho realizado previamente, mostramos que a carbenicilina é utilizada somente em casos suspeitos ou comprovados de infecção por *P. aeruginosa*,¹² o que torna menos provável a

indução de resistência pelo uso indiscriminado da droga; isto é, resistência por indução genética. Existe a possibilidade de que o uso indiscriminado de outros antibióticos B-lactâmicos possa induzir a produção de B-lactamases capazes de inativar a ação da carbenicilina. É de interesse comentar que o número de cepas isoladas de *Pseudomonas* resistentes à carbenicilina começou a crescer em período subsequente a um importante aumento no consumo de cefalosporinas no hospital (Bermudez, comunicação pessoal). Esse fenômeno já foi descrito anteriormente em relação aos aminoglicosídeos,¹³ e precisa de maiores estudos para ser comprovado ou não.

Entre os aminoglicosídeos estudados, somente a amicacina foi efetiva contra quase todas as cepas isoladas, excetuando-se as isoladas na urina, contra as quais a amicacina foi efetiva em 81,6% dos casos. Esta resistência aumentada das cepas encontradas na urina, em relação às encontradas em secreções respiratórias, sangue, infecções cirúrgicas e pele talvez possa ser explicada pela freqüente transmissão de resistência entre as bactérias encontradas em infecções urinárias.¹⁴ Os estudos epidemiológicos previamente realizados indicam que provavelmente esta resistência é mediada por plasmídeos.⁶

É interessante notar a distribuição bimodal das cepas resistentes à tobramicina. Apenas uma cepa das nove isoladas no sangue foi sensível à droga, enquanto aproximadamente 50% das cepas isoladas em outros locais foi sensível à mesma. Apesar do número de cepas não ser grande, a porcentagem de 11% de sensibilidade encontrada é significativa. A resistência dessas cepas poderia ser devida à produção de enzimas inativantes da droga. Esta hipótese torna-se mais provável quando

verificamos que fenômeno relativamente semelhante ocorre em relação à gentamicina, e não ocorre em relação à amicacina. Das hidroxilases e fosforilases produzidas pelos gram-negativos, apenas uma é capaz de inativar a amicacina, enquanto que todas as seis têm capacidade de inativar tanto a tobramicina quanto a gentamicina.¹⁵ A gentamicina também apresentou baixo poder de ação contra a *Pseudomonas*, o que se deve provavelmente ao uso da droga em larga escala no hospital.

Concluindo, três pontos devem ser enfatizados. Primeiro, as cefalosporinas ou possuem CMI muito alta contra as *Pseudomonas*, ou não são efetivas, não devendo ser utilizadas em infecções por este germe. Em segundo, dos açúcares aminados, a amicacina é a de maior poder de ação; porém deve ser usada com muito critério quando o paciente apresentar infecção urinária por *Pseudomonas*. E, em terceiro, é sempre bom ter em mente o que parece ser, para alguns antibióticos, o contraste entre a bem conhecida atividade "in vivo" e os pobres resultados "in vitro".^{16,17}

SUMMARY

Two hundred eighty one *Pseudomonas aeruginosa* isolates were tested for their susceptibility to four penicillins and three aminoglycosides, by the agar diffusion and agar dilution methods. Amikacin was the most active of seven B-lactam and aminoglycoside antibiotics, inhibiting 95% of the strains, except when these were isolates of urinary tract infections. Penicillins and cephalosporins showed poor activity. Among others aminoglycosides, tobramycin inhibited nearly 50% of the strains tested.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KNUDSEN, E.T.; ROLINSON, G.N.; SUTHERLAND, R. — Carbenicillin: a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Br. Med. J., 3:75, 1967.

2. ZAK, O. — *Antibiotics and Pseudomonas aeruginosa*. In L.D. Sabath (ed.) *Pseudomonas aeruginosa*. Huber, Bern, 1980, 133-159.
3. BRYAN, L.E.M.S.; SHAHRABADI — *Gentamicin resistance in P. aeruginosa: R-factor mediated resistance*. Antimicrob. Agents Chemother., 6:919, 1974.
4. HOLMES, R.K.; MINSHEW, B.H.; GOULD, K.; et al. — *Resistance of P. aeruginosa to gentamicin and related aminoglycoside antibiotics*. Antimicrob. Agents Chemother., 6:253, 1974.
5. JACOBY, G.A. — *Properties of R plasmids determining gentamicin resistance by acetylation in P. aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother., 6:239, 1974.
6. PANZA, M.; BERMUDEZ, L.E.; VIDAL, E.; col. — *Boletim da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do INCa*, Dez. 82.
7. KATO, T.; SATO, Y.; et al. — *Plasmid-mediated Gentamicin resistance of Pseudomonas aeruginosa and its lack of expression in E. coli*. Antimicrob. Agents Chemother., 22:358, 1982.
8. YU, V.L.; FELEGIE, T.P.; YEE, R.B.; al. — *Synergistic interaction in vitro with use of three antibiotics simultaneously against Pseudomonas*. J. Infect. Dis., 142:602, 1980.
9. BODEY, G.P.; et al. — *B-lactam antibiotics alone or in combination with gentamicin for therapy of gram negative bacillary infection in neutropenic patient*. Am. J. Med. Sci., 271:179, 1976.
10. DAVES, J.; COURVALIN, P. — *Mechanisms of resistance to aminoglycosides*. Am. J. Med., 62:868, 1977.
11. NOGUCHI, H.; KUBO, M.; et al. — *Antibacterial activity of apalcillin (PC-904) against gram-negative bacilli, especially ampicillin, carbenicillin and gentamicin-resistant clinical isolates*. Antimicrob. Agents Chemother., 13:745, 1978.
12. AGUIAR, N.; BERMUDEZ, L.E.; VIDAL, E.; et al. — *Controle da infecção hospitalar no Instituto Nacional do Câncer*. Rev. Bras. Cancerol., 29(1):7, 1982.
13. YOUNG, L. — *Use of Amikacin in patients with leucopenia*. International Symposium of Leukemia. St. Jude Children's Research Hospital Memphis, Tenn., 1978.
14. BERMUDEZ, L.E.; PANZA, M.; VIDAL, E. — *Análise dos fatores relacionados à incidência de infecções urinárias em pacientes com câncer*. Rev. Bras. Cancerol. (Nesta edição).
15. EISENSTEIN, B. — *Antibiotic action*. In Stollerman, *Advances in Internal Medicine*. Year Book Medical Publ., Chicago, III, 1981.
16. CANAWATI, H.; WITTE, J.; et al. — *Temperature effect on the susceptibility of Methicillin-resistant S. aureus to four different Cephalosporins*. Antimicrob. Agents Chemother., 21:173, 1982.
17. RICHMOND, M.H. — *Resistance of P. aeruginosa to antibiotics*. In L.D. Sabath (ed.) *Pseudomonas aeruginosa: the organism, diseases it causes, and their treatment*. Huber, Bern, 1980, pp. 176-192.

O Papel do Leucócito na Defesa do Hospedeiro Contra *Candida Albicans*

LUIZ EDUARDO M. BERMUDEZ

Membro da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do INCa (CCIH)

VERA MARIA MARQUES SILVA

Bióloga do Setor de Microbiologia – INCa

MONICA MANES SILVA

Bióloga do Setor de Microbiologia – INCa

EDUARDO BRAZ NETO

Biólogo do Setor de Microbiologia – INCa

ERALDO VIDAL

Chefe do Setor de Microbiologia

Infecções sistêmicas por *Candida albicans* têm-se tornado cada vez mais comuns como resultado de uma variedade de fatores, incluindo o maior número de pacientes "imunossuprimidos", o uso de hiperalimentação endovenosa, e o uso cada vez maior de antibióticos de largo espectro.^{1,4} Muitos outros processos utilizados para prolongar a vida de pacientes seriamente doentes, diminuem os mecanismos de defesa do hospedeiro, tornando esses indivíduos mais susceptíveis a infecções por fungos. *Candida* sp. são os fungos que mais comumente causam infecções em pacientes com doenças hematológicas.^{5,6} Muita atenção tem sido dada ao papel da imunidade celular na defesa contra as infecções por *Candida*.^{7,9} Sabe-se porém, que uma vez na corrente sanguínea, o principal mecanismo de defesa contra a *Candida* é dependente dos polimorfonucleares

(PMN). Em animais experimentais o controle da infecção coincide com a presença de grande quantidade de PMN na circulação, e um atraso na mobilização dos leucócitos, induzido pela administração de corticosteróides é acompanhado por um importante aumento da infecção.¹⁰

Entretanto, existe grande dúvida sobre a efetividade da morte intracelular das células de *Candida* pelos neutrófilos humanos. Os resultados variam de completa sobrevivência à morte de dois-terços das *Candidas* ingeridas.^{11,12} Portanto decidimos estudar o papel do PMN na defesa do organismo nas infecções por *Candida*, e o significado da permanência da *Candida* viva no interior dos neutrófilos.

MÉTODOS

Cepas de *Candida Albicans*: As cepas de *Candida albicans* foram originalmente isoladas

do trato respiratório de um paciente com infecção pulmonar comprovadamente causada pelo fungo, utilizando respirador de volume há aproximadamente um mês. As leveduras cresceram em ágar Sabouraud com 2% de glicose, por 18 horas a 37° C. Em seguida foram lavadas duas vezes e re-suspendidas em solução buffer de fosfato (PBS), a uma concentração de 10⁷/ml.

PREPARAÇÃO DOS LEUCÓCITOS: Quarenta mililitros de sangue foram obtidos de um controle normal. Este foi heparinizado a uma concentração final de 10 U/ml, de heparina aquosa, e combinando com dextran a 10% (peso molecular de 40.000 – CEME) na relação de 2 volumes de sangue para um volume de dextran. Após uma hora de sedimentação à temperatura ambiente, a camada supernatante, rica em leucócitos, foi separada, centrifugada durante 30 minutos a 400 rpm, la-

vada uma vez e re-suspendida em solução de cloreto de amônio a 0,83%. Após a lise hipotônica dos eritrócitos, a preparação foi lavada outra vez, centrifugada e re-suspendida em solução salina balanceada de Hanks, acrescentando-se albumina humana. Mais do que 98% dos PMN pareceram viáveis na sua habilidade de excluir o "trypan blue" a 0,4%. Foi feita contagem quantitativa e diferencial dos leucócitos, e a concentração final foi de 10^7 PMN/ml.

ESTUDO DA FUNÇÃO DO NEUTRÓFILO: Tubos duplicados contendo 0,1 ml de *Candida albicans* previamente ajustadas em 10^7 células, 0,5 ml de PMN, e 0,3 ml de solução salina balanceada de Hanks, foram colocados sob rotação contínua a 37° C. Misturas contendo *Candida albicans* e solução de Hanks sem PMN foram incluídas no teste para servir de controle. A 0,30, 60 e 120 minutos, amostras foram colhidas, diluídas com água destilada e o número de *Candida* por mililitro foi determinado pelo método de "pour-plate". A percentagem de *Candida albicans* fagocitada e morta pelos PMN foi calculada utilizando a diferença na contagem dos tubos com e sem PMN.

MEDIDA DA FAGOCITOSE: O índice visual de fagocitose foi determinado combinando-se *Candida albicans* com granulócitos em solução salina balanceada de Hanks. Após 20 minutos de agitação contínua a 37° C, uma camada de células foi preparada, corada pelo Wright e examinada ao microscópio. A percentagem de granulócitos associados à *Candida albicans* e o número de *Candida albicans* por granulócitos foi determinado contando-se 200 células.

ANALISE ESTATÍSTICA: A comparação entre os tubos com e sem PMNs, e a resistência da *Candida albicans* à fagocitose, *in vitro*, foram

analisadas pelo teste de Student.

RESULTADOS

As cepas de *Candida albicans* isoladas, foram testadas para a fagocitose, pelo PMN, na ausência de plasma, para evitar a ação de substâncias opsonizantes; porém foi adicionada albumina à solução, para que houvesse, no meio, íons importantes nos mecanismos de fagocitose.

No grupo de controle, sem a presença de PMN no meio, houve pouco crescimento de colônias de *Candida albicans* na placa de "pour-plate", quando comparadas ao grupo com polimorfonucleares, mostrando que a *Candida albicans* encontrou dificuldades para crescer no meio, na ausência de neutrófilos.

Os testes comparativos para ingestão, que foram feitos com as cepas de *Candida albicans*, mostraram um padrão similar de ingestão pelos

PMNs. Nenhuma diferença significativa ($P > 0,10$) nos índices de fagocitose foi detectada entre as cepas testadas.

Com a adição dos PMNs ao sistema a percentagem média de *Candida albicans* morta foi de 68% após 1 hora de incubação, índice este que pouco se alterou após duas horas de incubação. Esta diferença foi significativa para $P > 0,005$, pelo teste de Student.

Até 30 minutos de incubação, praticamente não houve variação na quantidade de colônias de *Candida albicans* isoladas no "pour-plate", mostrando que até esse momento os PMNs não haviam sido capazes de fagocitá-las, ou ainda de destruir as células fúngicas (figura 1).

Nos fagócitos houve sobrevivência de *Candida albicans*, sendo este padrão evidente aos 120 minutos de incubação quando o número de células fúngicas intracelulares, vivas, permaneceu praticamente inalterado ($P > 0,10$).

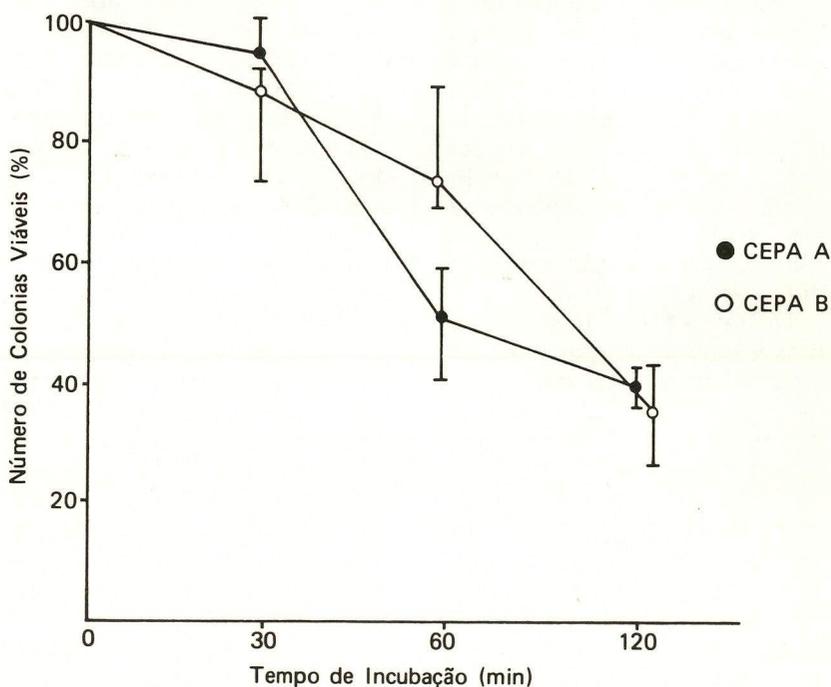


Figura 1 — Número de colônias de *Candida albicans* sobreviventes das cepas A e B, após incubação na presença de PMNs durante 30, 60 e 120 minutos. Os resultados estão expressos em número médio, com as variações de mais e menos representadas.

CONCLUSÕES

Esses experimentos documentam o papel do leucócito polimorfonuclear na defesa orgânica contra *Candida albicans*.

As infecções sistêmicas por *Candida albicans* têm-se tornado extremamente comuns, principalmente em pacientes com neoplasias disseminadas, em vigência ou não de quimioterapia. O mecanismo imediato de defesa do organismo à entrada deste fungo é dependente da presença de PMNs.¹¹ Porém diversos trabalhos tem mostrado que a inclusão e a destruição da *Candida albicans* pelo PMN não se faz imediatamente, e mais ainda, que diversas células permanecem vivas no interior do neutrófilo apesar da presença de enzimas fungicidas.¹³

Exceto em um único estudo, as evidências indicam que a maioria das *Candidas* ingeridas sobrevivem no interior dos PMNs. A morte intracelular que ocorre é relacionada a mecanismos dependentes e não dependentes da mieloperoxidase.¹¹ Em um pequeno número de casos, a deficiência de mieloperoxidase tem sido associada com o aparecimento de *Candidíase* disseminada, mas na maioria dos casos de deficiência de mieloperoxidase, a infecção por *Candida* não tem ocorrido.

Neste estudo nós utilizamos cepas virulentas de *Candida albicans* e as colocamos na presença de PMNs teoricamente são. Os experimentos foram realizados na ausência de plasma, a fim de estudarmos apenas a função dos PMNs, independente da presença dos fatores opsonisantes do plasma. Um estudo do grupo controle adotado, mostrou que o crescimento da *Candida albicans* foi maior quando incubada na presença de neutrófilos, o que reforça a hipótese da sobrevivência intra-

celular do fungo. No grupo controle, o número de colônias encontradas não variou com o momento em que foram colhidas as amostras (tabela 1).

Candida albicans com PMNs 3, 4 ou até 5 horas após a incubação. Porém, os dados já obtidos parecem indicar que não haverá variação estatisticamente significativa no número

Tabela 1
Número de colônias isoladas após incubação com PMNs

Tubos contendo <i>C. albicans</i> e leucócitos	número de colônias isoladas após incubação			
	0 min	30 min	60 min	120 min
A	67 ± 10	68 ± 8	32 ± 4	26 ± 10
B	32 ± 2	38 ± 1	14 ± 2	14 ± 1
Tubos contendo <i>C. albicans</i>				
A	3 ± 0,5	3 ± 0,5	2 ± 1	3
B	4	4 ± 0,3	2 ± 0,5	2

Os resultados obtidos mostram que a *Candida albicans*, após ser fagocitada pelo PMN, necessita no mínimo de 1 hora para ser ingerida pelo mesmo, conforme se viu em trabalhos anteriores.^{14,15} Após 60 minutos, 68% das células de *Candida albicans*, inicialmente incubadas em solução com PMNs, estavam mortas ($P > 0,005$). Porém, após 120 minutos este percentual praticamente não se alterou ($P < 0,10$), mostrando que os 32% de *Candida albicans* que permaneceram vivas no interior dos leucócitos resistiram à ação dos mesmos. Isto nos leva a admitir que cepas virulentas de *Candida albicans* podem ser fagocitadas por neutrófilos e permanecer viáveis no seu interior. O reconhecimento de células resistentes nas cepas utilizadas de *Candida albicans* levanta a hipótese de que essas células teriam provavelmente componentes de superfície celular que as tornassem resistentes à digestão pelo fagócito. Clones diferentes em uma mesma cepa já foram encontrados anteriormente por Richardson e Smith.¹⁶

Seria possível repetir esses experimentos colhendo — se amostras da solução de *Can-*

de fungos mortos pelos fagócitos após 1 hora de incubação.

A sobrevivência de clones de cepas virulentas de *Candida albicans* no interior dos neutrófilos, pode ser importante nos estágios mais tardios da infecção. Por exemplo, a sobrevivência no interior dos fagócitos deveria permitir o alastramento dos blastoporos para outros tecidos, como o rim; a invasão tecidual poderia então ocorrer se a sobrevivência e o posterior crescimento ocorresse nos macrófagos que são fixos em órgãos, tais como o fígado e o baço.

O paradoxo dos PMNs parecendo essenciais para a limitação da infecção sistêmica e a limitada habilidade dessas células em matar a *Candida* ingerida, sugere que o neutrófilo deve ser capaz de causar danos à *Candida albicans* na ausência da fagocitose convencional, provavelmente pela liberação de constituintes lisossômicos.¹⁷

Estudos estão em desenvolvimento na tentativa de comparar a ação dos fagócitos contra a *Candida albicans* na presença e ausência do complemento.

SUMMARY

Two strains of *Candida albicans* were obtained from patients with respiratory infections and were virulent for them. After incubation with human leukocytes, some clones of these strains were able to survive inside of phagocytes. The viability of the strains was maintained after 120 minutes of incubation; thus the leukocyte nonspecific defense mechanisms had limited effect on virulent strains in vitro, and this effect is maximum after 1 hour of incubation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LOURIA, D.B.; STIFF, D.P.; BENNETT, B. — *Disseminated moniliasis in the adult*. *Medicine*, 41:307, 1962.
2. HART, P.D.; RUSSELL, E.; REMINGTON, J.S. — *The compromised host and infection*. *J. Infect. Dis.*, 120:169, 1969.
3. CURRY, C.R.; QUIE, P.G. — *Fungal septicemia in patients receiving parenteral hyperalimentation*. *N. Engl. J. Med.*, 285:1221, 1971.
4. SEELIG, M.S. — *The role of antibiotics in the pathogenesis of *Candida* infections*. *Am. J. Med.*, 40:887, 1966.
5. BODEY, G.P. — *Fungal infection complicating acute leukemia*. *J. Chron. Dis.*, 19:667, 1966.
6. HUTTER, R.V.P.; COLLINS, H.S. — *The occurrence of opportunistic fungus infections in a cancer hospital*. *Lab. Invest.*, 11:1035, 1962.
7. SALVIN, S.B. — *Immunologic aspects of the Mycoses*. *Proc. Allergy*, 7:213, 1963.
8. FOLB, P.I.; TRONCE, J.R. — *Immunologic aspects of *Candida* infection complicating steroid and immunosuppressive drug therapy*. *Lancet*, 2:1112, 1970.
9. HURLEY, D.L.; BALOW, J.E.; FAUCI, A.S. — *Experimental disseminated candidiasis*. *J. Infect. Dis.*, 132:393, 1975.
10. LOURIA, D.B.; FALLON, N.; BROWNE, H.G. — *The influence of cortisone on experimental fungus infections in mice*. *J. Clin. Invest.*, 39:1435, 1960.
11. LEHER, R.I. — *Functional aspects of a second mechanism of candidacidal activity by human neutrophils*. *J. Clin. Invest.*, 51:2566, 1972.
12. STAPLES, P.J.; BOUJAK, J.; al. — *Disseminated candidiasis in a previously healthy girl: implication of a leukocyte candidacidal defect*. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 7:157, 1977.
13. LEHER, R.I.; CLINE, M.J. — *Interaction of *Candida albicans* with human leukocyte and serum*. *J. Bacteriol.*, 98:996, 1969.
14. LAFORCA, F.M.; MILLS, D.M.; als. — *Inhibition of leukocyte candidacidal activity by serum from patients with disseminated candidiasis*. *J. Lab. Clin. Med.*, 86:657, 1975.
15. BELCHER, R.W.; CARNEY, J.F.; MONAHAM, F.G. — *An electron microscopic study of phagocytosis of *Candida albicans* by PMN leukocytes*. *Lab. Invest.*, 29:620, 1973.
16. RICHARDSON, M.D.; SMITH, H. — *Resistance of virulent and attenuated strains of *Candida albicans* to intracellular killing by human and mouse phagocytes*. *J. Infect. Dis.*, 144:557, 1981.
17. DIAMOND, R.D.; KRZESICKI, R.; JAO, W. — *Damage to pseudohyphal forms of *Candida albicans* by neutrophils in the absence of serum in vitro*. *J. Clin. Invest.*, 61:349, 1978.

Institutos de Câncer e Equipes de Saúde

NILDO AGUIAR

Titular do Col. Bras. de Cirurgiões – Ministério da Saúde

Assessor do Ministério da Saúde

Coordenador da Campanha Nacional de Combate ao Câncer

A Organização Pan-Americana da Saúde, nos seus mais recentes documentos técnicos, informa que as neoplasias malignas representavam, em anos próximos a 1978, a segunda mais freqüente causa de morte em 30 de 37 países e territórios do continente americano.

As taxas de mortalidade devidas ao câncer, ajustadas por grupos etários, têm variado de 38,5 óbitos por cem mil habitantes, na América Central a 80,8 por cem mil na América do Sul.

Os Ministérios de Saúde dos diversos países, estão em escala crescente, dando especial atenção ao câncer como importante problema de saúde pública e, em conseqüência, instituindo programas de controle e de tratamento das neoplasias malignas.

Estima-se que existam 62 instituições em 16 países

da América Latina e do Caribe dedicando-se exclusivamente ao tratamento do câncer.

No Brasil, como decorrência da grande diversidade das condições sociais e econômicas e das desigualdades de distribuição social e geográfica da renda, as grandes endemias, as doenças evitáveis ou redutíveis e os problemas de desnutrição incidem, ainda, em escala significativa. Nada obstante, o câncer representa já expressiva prevalência.

Em 1944 foi criado o Serviço Nacional de Câncer do Ministério da Saúde e o Instituto Nacional de Câncer, com atribuições específicas de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento na área de neoplasias malignas com ênfase na formação em todos os níveis de equipes de saúde voltadas para o problema do câncer no País.

Nesse momento o INCa apresentou o núcleo central de formação de recursos humanos, com enfoque técnico multiprofissional da doença.

Ampliou-se, de maneira significativa, através de uma Coordenação a nível nacional, o Programa de Combate às neoplasias malignas, contribuindo para o reaparelhamento da instituição.

A Campanha Nacional de Combate ao Câncer, com características próprias, dotada de grande flexibilidade administrativa, foi explicitamente definida como tendo a finalidade de "intensificar e coordenar, em todo o território nacional as atividades públicas e privadas de prevenção, de diagnóstico precoce, de assistência médica, de formação de técnicos especializados, de pesquisa, de educação, de ação social e de recuperação, relacionadas com as neoplasias malignas em todas as suas formas clínicas, com a finali-

Recebido para publicação em dezembro de 1982

dade de reduzir-lhes a incidência".

O papel abrangente da Campanha Nacional de Combate ao Câncer, portanto, compreende não apenas a prestação de assistência preventiva e curativa, mas, por igual, a realização de programas de ensino e pesquisas.

Entre as suas atribuições, a Campanha Nacional de Combate ao Câncer em 1975 procedeu a um estudo das necessidades básicas setoriais dos recursos materiais e humanos nas diversas instituições, públicas e privadas, nas variadas regiões do País, do que resultou a aquisição, no exterior, de 19 bombas de cobalto, que foram cedidas, em regime de comodato, ainda em pleno funcionamento (tabela 1).

HOSPITAIS DE CÂNCER

Outro fato digno de registro na esfera dos programas de combate ao câncer no Brasil foi a implantação, a partir de 1980, do regime de co-gestão no Instituto Nacional de Câncer, do MS com o INAMPS/MPAS reunindo esforços até então dispersos.

Dentro dos objetivos definidos pelos Ministérios da Saúde e da Previdência e Assistência Social, no sentido de promover uma perfeita integração das suas atividades de proteção e recuperação da

saúde, seria recomendável, por todos os motivos, a instituição de um instrumento de articulação, que disciplinasse as relações entre o Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social e cada uma das unidades médico-assistenciais do Ministério da Saúde.

O processo de articulação e integração foi definido nos princípios gerais da CO-GESTÃO: Administração conjunta, pelas entidades governamentais da área, de bens e interesses públicos comuns vinculados à saúde, de forma que os objetivos institucionais possam ser alcançados mediante o emprego racional de recursos técnicos e financeiros, respeitadas as identidades das finalidades e a competência das Unidades Médico-Assistenciais nele envolvidas.

Esse instrumento de articulação, em plena vigência no Instituto Nacional de Câncer, com indiscutíveis resultados altamente positivos, apresenta as seguintes características básicas:

1. Utilização entre os dois Ministérios (Saúde e Previdência), de recursos financeiros, materiais e humanos, de conformidade com as necessidades de implantação dos programas.

2. Transferência de recursos em cada caso específico, segundo as normas estabelecidas, sempre tendo em vista os

objetivos comuns de elevação da produtividade e dos padrões técnicos de cada unidade de saúde.

3. Ao Ministério da Saúde e ao Ministério da Previdência, como decorrência desse perfeito entrosamento facilitou a tomada de decisões com fundamento em elementos de ordem estritamente técnica.

Instalada em outubro de 1980, a CO-GESTÃO possibilitou a introdução de alterações positivas no Instituto Nacional de Câncer, não apenas nos seus indicadores técnicos, na sua produção de serviços, mas, também, na sua programação de ensino e pesquisa.

O Centro de Pesquisa Básica do INCa desenvolve linhas de pesquisa e experimentação de medicamentos antiblásticos, contando para isso com 17 pesquisadores.

Na área da pesquisa aplicada, conta o INCa com a colaboração de outros países no desenvolvimento de 5 projetos já aprovados pela Secretaria Internacional de Cooperação Técnica-SUBIN.

Neste ano foi firmado o apoio do Canadá, na área de radioterapia e transplante de medula óssea; da República Federal da Alemanha em projetos de Anatomia Patológica e do Japão em endoscopia digestiva.

O INCa dispõe no Centro de Radioterapia e Física Médica de equipamentos em funcionamento de alta tecnologia, entre os quais: 1 Acelerador Linear 18 MeV, 1 Simulador de Campo *THERAZINE* 750, 2 Bombas de Cobalto *THERATRON* 780/60, 1 Bomba de Cobalto Eldorado 78, 1 Aparelho de Raios X Stabilipam 250 kv, 1 Aparelho de Raios X Philips 100 kv, Betaterapia *STRONCIO* 90, Fontes seladas de Radium 226, Fontes seladas de Cesium 137 (After-Loading),

Tabela 1
Bombas de Cobalto Adquiridas pelo Ministério da Saúde e Cedidas em Comodato, por Região, Brasil, 1979

Região	N.º de Bombas de Cobalto	% O Total
Norte	1	5,3
Nordeste	6	31,6
Centro-Oeste	1	5,3
Sudeste	9	47,3
Sul	2	10,5
Brasil	19	100,0

Fonte: M. Saúde/DNDCD/SNPES

para tratamento intracavitário.

Dispõe o INCa de recursos humanos qualificados, entre os quais 13 médicos radioterapeutas (tabela 2).

Na área de recursos humanos o INCa conta com 190 médicos na grande maioria especialistas no campo da oncologia médica, cirurgia oncológica, hematologia e centro de hemoterapia (tabela 3).

Na área da Anatomia Patológica o INCa mantém intercâmbio com a Universidade Federal Fluminense formando profissionais na especialização.

Hoje a Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas e a Campanha Nacional de Combate ao Câncer con-

tam com o Programa Nacional de Patologia — Tumores com registros de 1975 a 1980, estando catalogados 306 laboratórios com cerca de 400 mil diagnósticos de tumores malignos e displasias de colo uterino.

Na formação de especialistas em oncologia o INCa acolhe, no momento, 34 profissionais, nas seguintes áreas: oncologia médica, cirurgia oncológica, radioterapia e anesthesiologia. Além disso, mantém uma turma de 40 alunos do curso de Auxiliar de Enfermagem, Curso regular de Técnicos em Radioterapia, em número de 8, bem assim estagiários em Medicina, Enfermagem e Serviço Social.

Tabela 2
Recursos do Serviço de Radioterapia e Física Médica do INCa

Humanos			Materiais
Categoria Profissional	Quantidade	Equipamentos	Quantidade
Médicos Especialistas	13	Acelerador Linear 18 e MeV	1
Físicos Medicina	5	Betaterapia Stroncio 90	2
Dosimetristas	2	Bombas de Cobalto	3
Técnicos	16	Raios X superficial	2
Auxiliares	2	Simulador Radium Césio (fontes seladas)	1
			—
Total	38	Total	9

Tabela 3
Recursos Humanos — INCa — 1982

Categoria Profissional	Número
Médicos Especialistas	190
Pesquisadores	17
Odontólogos	7
Enfermeiros	68
Farmacêuticos	10
Assistentes Sociais	12
Psicólogos	2
Nutricionistas	10
Biólogos	12
Outros	10
Técnicos Nível Médio	472
Total	810

O regime de Co-gestão, pioneiro no Instituto Nacional de Câncer, sob a direção e participação efetiva de Ary Frauzino Pereira, com apoio técnico de Edmur Flávio Pastorelo, Diretor da Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas e Superintendente da Campanha Nacional de Combate ao Câncer, contou com integral apoio do Ministro da Saúde Waldyr Mendes Arcoverde. A iniciativa merece ser analisada com especial atenção, uma vez que poderá servir de modelo e ter caráter reprodutivo, influenciando, positivamente, não apenas o programa de combate ao câncer, como, também, o Programa Nacional de Saúde como um todo.

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
Rua do Resende, 128 — Centro
Rio de Janeiro — a cargo da
Redação
(Dr. Jorge Wanderley)
podendo também ser diretamente entregues ao Instituto Nacional de Câncer — Praça Cruz Vermelha, 23 — Redação da Revista.

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).

Separatas — 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.

