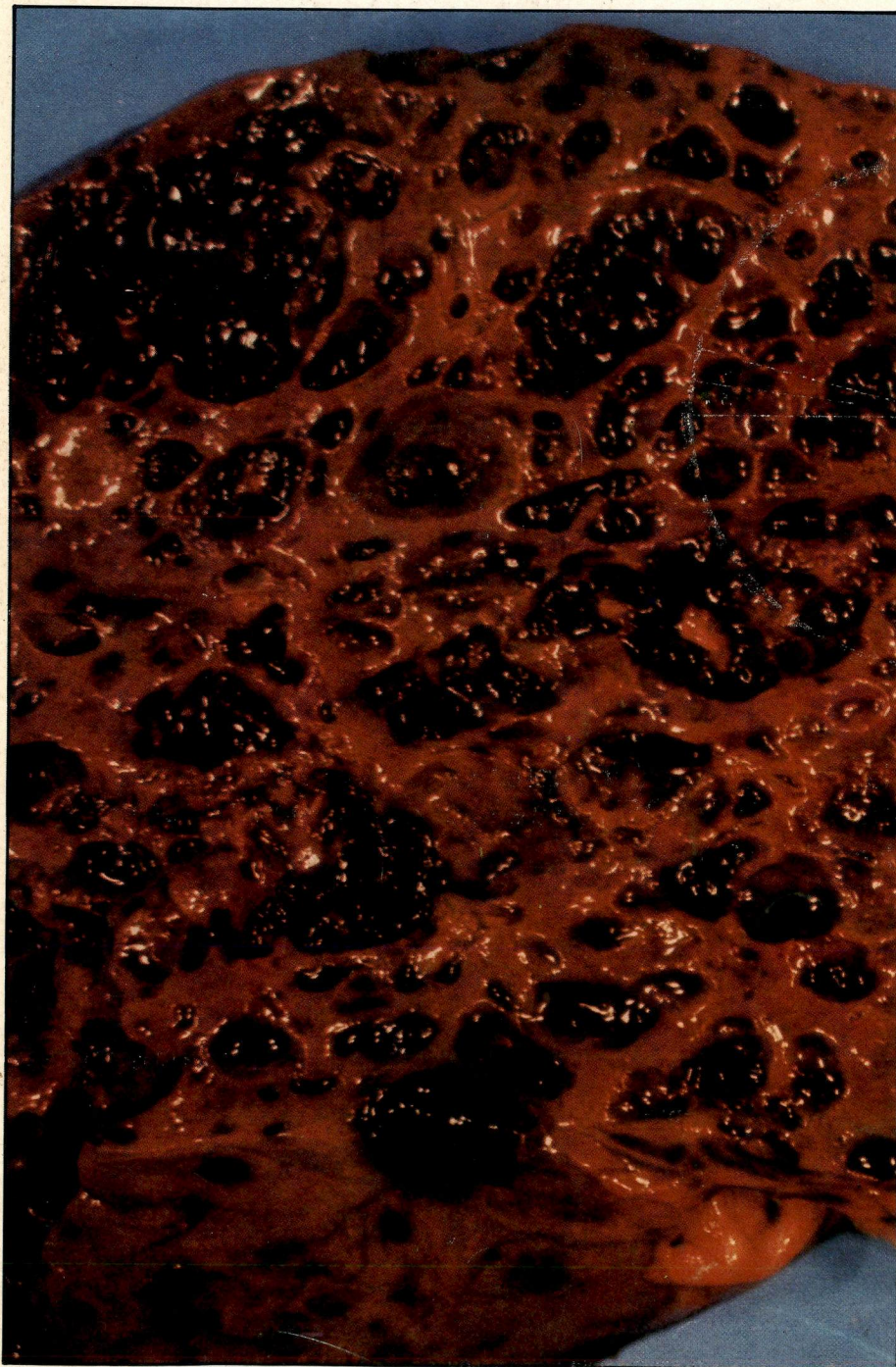


R ~~Ex 9~~

Revista Brasileira de Cancerologia



Nº 2
VOL. 29
DEZEMBRO
1982

NESTE NÚMERO:

- HIPERCALCEMIAS DAS NEOPLASIAS MALIGNAS
- TUMORES MALIGNOS DA VESÍCULA BILIAR
- A POLITOMOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DO PROLACTINOMA
- TUMORES MALIGNOS DO CORPO UTERINO AVALIAÇÃO DE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS
- INCIDÊNCIA DE NEOPLASIA MALIGNA EM NÓDULO SOLITÁRIO DA TIREÓIDE
- ANTRACOSSILICOSE SIMULANDO CARCINOMA DE PULMÃO
- CONDUTA TERAPÊUTICA NA COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E NA FIBRINOLISE
- METABÓLITO DO ÁCIDO FOLICO INIBIDOR DA XANTINA DESIGROGENASE EM CÉLULAS TUMORAIS
- MARCADORES BIOLÓGICOS POTENCIAIS NA AVALIAÇÃO DO CÂNCER DA MAMA
- OMS ADVERTE, ABUSO TORNA INÚTEIS OS ANTIBIÓTICOS
- PROTESES BUCOMAXILOFACIAIS

Nolvadex*

(Tamoxifen)

Terapêutica antiestrogênica do câncer de mama

• Eficácia comprovada

Um crescente número de estudos de diferentes países vêm confirmando a eficácia e a aceitação de NOLVADEX no tratamento do câncer de mama, seja como agente de primeira escolha ou não.

Tabela 1 - Resposta ao tratamento com NOLVADEX sem considerar o tratamento sistêmico prévio⁽¹⁾.

PD = Progressão da doença SA = Sem alteração
RP = Remissão parcial RC = Remissão completa

Número de Pacientes	RESPOSTAS				RP + RC
	PD	SA	RP	RC	
1.269	595	264	330	80	410 (32%)

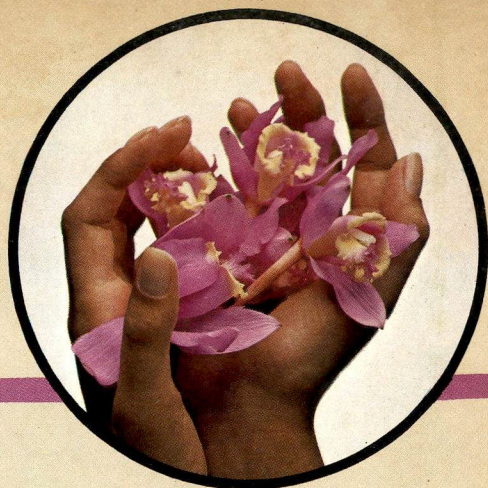
Tabela 2 - Resposta ao NOLVADEX relacionada à terapêutica prévia⁽¹⁾.

Sem tratamento anterior	RP + RC	118/292	40%
Quimioterapia prévia exclusiva	RP + RC	52/122	42%
Hormonioterapia + Quimioterapia anteriores	RP + RC	70/195	36%

Tabela 3 - Resposta ao tratamento com NOLVADEX relacionada com a resposta à terapêutica endócrina prévia.

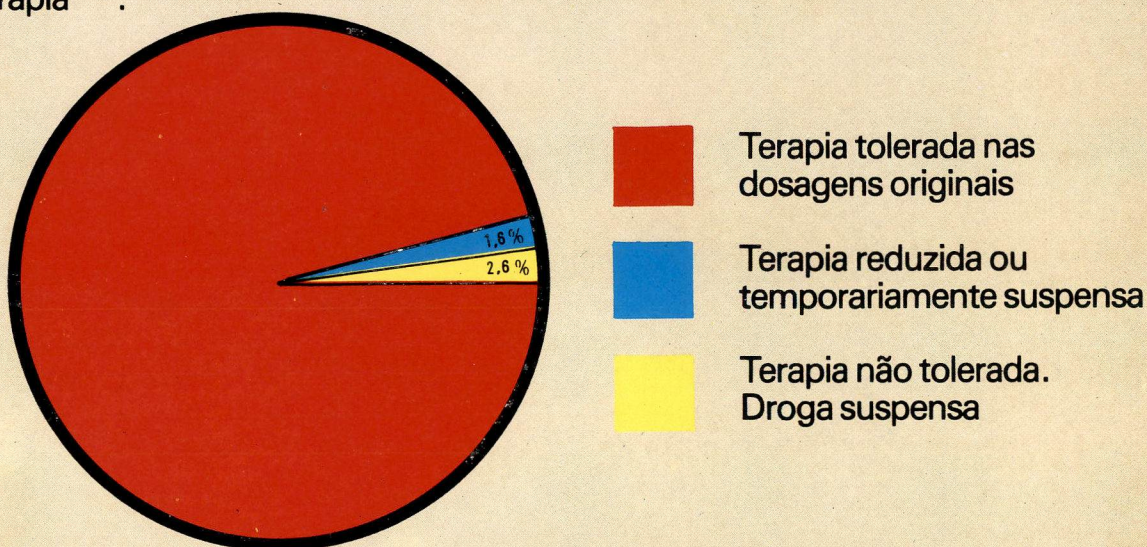
	Número de Pacientes	Resposta ao NOLVADEX	%
Resposta à terapêutica endócrina anterior	46	31	67
Falha na terapêutica endócrina anterior	34	5	15

O primeiro antiestrogênico específico, não esteróide, aprovado no tratamento do câncer de mama



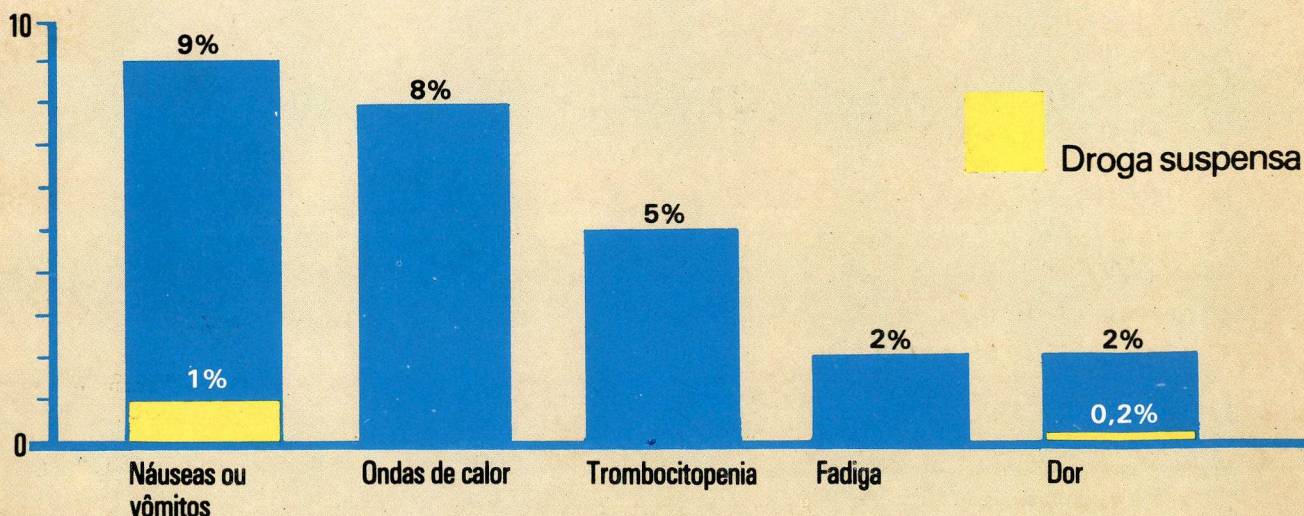
• Ótima tolerância

... "em 1122 pacientes tratados com NOLVADEX não foi reportado nenhum caso que envolvesse risco de vida, e, somente 2,6% das pacientes demonstraram intolerância à terapia" ⁽¹⁾.



• Baixa incidência de efeitos secundários

... "a reduzida incidência de efeitos secundários apresentados deve-se à propriedade antiestrogênica de NOLVADEX ou a efeitos mais genéricos como por exemplo intolerância gastrointestinal" ⁽¹⁾.



Melhor qualidade de vida
à paciente...





Nolvadex* (Tamoxifen)

Terapêutica antiestrogênica do câncer de mama

À classe médica

Nolvadex* contém tamoxifen, que é o trans isômero de 1-[4-(2-dimetilaminoetoxi)fenil] 1,2-difenil 1-buteno. Nas doses abaixo recomendadas NOLVADEX* possui propriedades anti-estrogênicas, provavelmente porque compete com estrógeno pelas ligações aos receptores nos órgãos alvo. NOLVADEX* não possui propriedades androgênicas.

Indicação

NOLVADEX* é indicado no tratamento paliativo do câncer de mama. A proporção de portadoras de câncer de mama que respondem a NOLVADEX* é similar à que responde ao tratamento com estrógenos ou andrógenos. Entretanto, por produzir efeitos colaterais menos sérios, NOLVADEX* é melhor aceito pelas pacientes.

Posologia

Recomenda-se iniciar o tratamento com comprimido de 10 mg duas vezes ao dia. Se não ocorrer resposta satisfatória dentro de 1 mês, deve-se aumentar a dose para 20 mg (2 comprimidos) duas vezes ao dia.

Contra-indicações

NOLVADEX* não deve ser administrado durante a gravidez. Mulheres na pré-menopausa devem ser cuidadosamente examinadas antes do tratamento para excluir a possibilidade de gravidez.

Precauções e advertências

Uma certa proporção de mulheres na pré-menopausa que receberam NOLVADEX* para tratamento de câncer de mama tiveram a menstruação suprimida. Edema ovariano cístico reversível tem raramente sido observado quando essas mulheres foram tratadas com doses de 40 mg duas vezes por dia durante curtos períodos de tempo.

Um pequeno número de pacientes com metástases ósseas desenvolveu hipercalemia no início do tratamento.

Em bases teóricas esperar-se-ia que uma superdosagem aumentasse os efeitos colaterais anti-estrogênicos desta droga. Observações em animais mostraram que superdosagem extrema (100 a 200 vezes a dose diária recomendada) pode provocar efeitos estrogênicos.

Alterações córneas e maculares que resultaram em visão embaçada foram descritas num pequeno número de casos tratados

continuamente com 12 a 16 vezes a dose diária inicial recomendada durante períodos de mais de 17 meses. Não há antídoto específico para superdosagem, devendo o tratamento ser sintomático.

Efeitos colaterais

Durante tratamento a longo prazo, os efeitos colaterais são menos numerosos e menos sérios que os provocados por andrógenos ou estrógenos, que também são usados no tratamento paliativo de câncer de mama. Os efeitos colaterais atribuídos a NOLVADEX* podem ser classificados como sendo devidos a sua ação anti-estrogênica, como por exemplo ondas de calor, sangramento vaginal, prurido vulvar ou como efeitos gerais, como por exemplo intolerância gastro-intestinal, dor, cefaléias e ocasionalmente retenção de fluidos.

Quando os efeitos colaterais forem severos, às vezes é possível controlá-los através de uma simples diminuição das doses, sem perder o controle da doença. Se os efeitos colaterais resistirem a esta medida, pode ser necessário interromper o tratamento.

Diminuição transitória na contagem de plaquetas, geralmente ao nível de 80.000 a 90.000 e ocasionalmente maior, tem sido relatada. Não houve relato de tendência hemorrágica e a contagem voltou ao normal mesmo com a continuação do tratamento.

Composição

Cada comprimido contém:

Tamoxifen	10 mg
Excipientes q.s.p.	1 comprimido

Apresentações

Embalagens contendo 30 e 250 comprimidos.

Bibliografia

1. Mouridsen, H., Palshof, T., Patterson, J. and Battersby, L. (1978) "Tamoxifen in advanced breast cancer". Cancer Treatment Reviews, 5, 131. Trata-se de um trabalho de revisão com 40 citações bibliográficas.



Laboratórios Wellcome S.A.
Rodovia Raposo Tavares, Km 26.9
Caixa Postal 503 - CEP 06700
COTIA - Estado de São Paulo

*Marca Registrada de Imperial Chemical Industries PLC Inglaterra

Revista Brasileira de Cancerologia



Nossa Capa

Hemangioendotelioma maligno de Fígado

ARTIGOS

5 HIPERCALCEMIAS DAS NEOPLASIAS MALIGNAS — Drs. *Sonia M. O. Guerra, Wlademir Gonzales, Mario Panza*

12 TUMORES MALIGNOS DA VESÍCULA BILIAR — REVISÃO DA LITERATURA — ANÁLISE DE 10 ANOS NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER DO RIO DE JANEIRO — Drs. *Márcio Cezar Botelho Nascimento, Alemar Roge Salomão, Marco Antonio Moraes do Carmo, Carlos Eduardo Pinto*

18 A POLITOMOGRÁFIA NO DIAGNÓSTICO DO PROLACTINOMA — Dr. *Carlos Eduardo Lassance Cabral*

23 TUMORES MALIGNOS DO CORPO UTERINO — AVALIAÇÃO DE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS — Drs. *Maria Luíza Pessoa Cavalcanti, Newton Villar*

30 INCIDÊNCIA DE NEOPLASIA MALIGNA EM NÓDULO SOLITÁRIO DA TIREÓIDE — Drs. *Jacob Kligerman, Jorge Marcos Braz, João Cabas Neto*

36 ANTRACOSSILICOSE SIMULANDO

CARCINOMA DE PULMÃO — Drs. *Paulo de Biasi, Flávio Nogueira, Fernando Monastério Viruez, Walter Roriz, Ronald Nyr Alonso da Costa*

38 CONDUTA TERAPÊUTICA NA COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA E NA FIBRINÓLISE — Dr. *Luiz Carlos Famadas*

42 METABÓLITO DO ÁCIDO FÓLICO INIBIDOR DA XANTINA DESIDROGENASE EM CÉLULAS TUMORAIS — Drs. *O. R. Afonso, V. Cavallari, C. V. Ayres de Moura, E. Mitidieri*

46 MARCADORES BIOLÓGICOS POTENCIAIS NA AVALIAÇÃO DO CÂNCER DA MAMA — Drs. *M. R. Q. de Kastner, A. M. S. Schettino, M. R. Pereira*

55 MEDICINA E SOCIEDADE — OMS ADVERTE, ABUSO TORNA INÚTEIS OS ANTIBIÓTICOS — Prof. *Uriel Zanon*

57 PRÓTESES BUCOMAXILOFACIAIS — Dra. *Ani Cristine Crêlier*

65 OBITUÁRIO — Dr. *Jorge Wanderley*

COMISSÃO DE PUBLICAÇÃO

Walter Roriz
Sérgio Allan
Luis Souhami Filho
Elzemann Magalhães
Emílio Mitidieri

EDITOR

Jorge Wanderley

REDAÇÃO

† Carlos Gentile de Melo
Márcio Octávio Agnese
Luiz Eduardo M. Bermudez
Secretária: Vera de Castro Silva

JORNALISTA RESPONSÁVEL

Dr. João Ferreira Santos Neto

RELAÇÃO DO CONSELHO EDITORIAL

Adayr Eiras de Araújo — RJ
Adonis R. L. de Carvalho — PE
Alípio Augusto Camelo — RJ
Aloysio Salles da Fonseca — RJ
Antônio Carlos C. Junqueira — SP
Antônio de Oliveira Lima — RJ
Antônio Pedro Mirra — SP
Antônio Pinto Vieira — RJ
Ary Frauzino Pereira — RJ
Augusto Gonzaga — RJ
Carlos José Serapião — RJ
Celso Werneck Ribeiro — RJ
Clementino Fraga Filho — RJ
Djalma de Oliveira — PE
Edmur Flávio Pastorelo — SP
Ernani Aboim — RJ
Fernando Paulino — RJ
Geraldo Mattos de Sá — RJ
Hiram Silveira Lucas — RJ
Hugo Caire Farias — RJ
Humberto Torloni — DF
Ivo Carlos Roestler — PE
Jaime Queiroz Lima — PE
Jean Chicre Miguel Bittar — RJ
João Abrão — RJ
João Sampaio Júnior — SP
Jorge Sampaio de Marsillac Motta — RJ
José Aristodemio Pinotti — SP
José Barbosa — SP
José Caetano Cancado — MG
José Hilário Oliveira e Silva — RJ
José Wazzen da Rocha — RJ
Josias de Andrade Sobrinho — RJ
Luiz Carlos Calmon Teixeira — BA
Mércês Pontes Cunha — PE
Nildo Eimar de Almeida Aguiar — RJ
Romero Bezerra Barbosa — DF
Walter Correa de Souza — RJ

Publicada pela



EDITORA DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS LTDA.

Rio de Janeiro: Rua Major Suckow, 30/36
Tel.: (PBX) 201-3722 — Cx. Postal 1555 — CEP 20911
Inscrição: 81.413.177 — CCG: 33.897.679/0001-12
São Paulo: Rua Borges Lagoa, 426 — Vila Clementino
Tels.: 570-6594 e 549-2982 — CEP 04038
Inscrição: 108.704.425 — CCG: 33.897.679/0002-01

EDITOR: J.M.S. Melo
GERENTE ADMINISTRATIVO: Joarez Eudócio de Souza
DEPTO. FINANCEIRO: Luiz Carlos A. Souza
SECRETARIA: Licia M^a de Andrade Menezes

REDATOR: Almir Lourenço da Fonseca
SECRETARIA: Márcia de O.L. Ferreira
ASSISTENTE: Tania M. Paranhos

REVISÃO: M^a Rosário R. Silva
Joel Vasconcelos
Tania Regina P. Souza

ARTE/PRODUÇÃO
PRODUÇÃO GRÁFICA: Edson de Oliveira Vilar
DIAGRAMAÇÃO: João Bosco de Araújo
ARTE-FINAL: Rui da Paixão Oliveira
TRÁFEGO: Jorge Moura Bastos

DEPTO. PUBLICIDADE
Rio de Janeiro: CONTATOS: Sílvia F. Faria
Hélio Moura

SECRETARIA: Regina C. P. Cabral
São Paulo: GERENTE: Herberto Afonso
Pedro C. Barros Silva

SECRETARIA: Janete C. Vasconcelos
ASSISTENTE: Maria Isabel Frugis

IMPRESSÃO: AGEL — Ávila Gráfica e Editora Ltda.
TIRAGEM: 2.500 exemplares
DISTRIBUIÇÃO: DATEC — Distribuidora, Gráfica e Mala Direta Ltda.

ASSINATURA: 1 ano (Cr\$ 3.200,00)
Número Avulso (Cr\$ 800,00)

Hipercalcemias das Neoplasias Malignas

SONIA M. O. GUERRA
WLADEMIR GONZALEZ

Médicos do Serviço de Clínica Médica do Instituto Nacional do Câncer.

MÁRIO PANZA

Chefe do Serviço de Clínica Médica do Instituto Nacional do Câncer

RESUMO

Os autores fazem uma revisão dos mecanismos fisiopatológicos de hipercalcemia em neoplasias malignas, abordando também o quadro clínico e diagnóstico diferencial, assim como as diversas formas de tratamento disponíveis. Um caso clínico é descrito para fins ilustrativos.

INTRODUÇÃO

A hipercalcemia é uma complicação freqüente na evolução das neoplasias malignas, constituindo muitas vezes uma emergência que exige diagnóstico e tratamento imediato.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão dos mecanismos fisiopatológicos controvertidos que produzem hipercalcemia em câncer, assim como focalizar pontos importantes no diagnóstico e estabelecer uma conduta mais ou menos uniforme para o seu tratamento.

FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis permanecem duvidosos, mas em linhas gerais podemos

considerar dois tipos. Na maioria dos casos a hipercalcemia depende de reabsorção óssea produzida diretamente pelo tumor primitivo ou metastático^{8, 22, 23, 31, 32}. Em outros a reabsorção óssea depende de mecanismos humorais sem que haja invasão óssea aparente^{6, 13, 18, 23, 25, 29, 32, 35, 37}.

Não podemos omitir a possibilidade de coexistência de outra causa de hipercalcemia como associação de hiperparatireoidismo primário que é encontrado com relativa freqüência em câncer de mama^{9, 16}.

Hipercalcemia ocorre quando os mecanismos que produzem reabsorção óssea são mais intensos do que aqueles que regulam a osteogênese e a excreção de cálcio^{22, 27}. Vários

fatores individuais são importantes, tanto no que se refere ao nível da calcemia como ao quadro clínico correspondente. Fatores como nível sérico de proteínas, eletrólitos incluindo magnésio, equilíbrio acidobásico, hidratação, função renal, doenças intercorrentes e imobilizações prolongadas (que diminuem a formação óssea) podem influenciar na sintomatologia ou precipitação de uma hipercalcemia grave. Da mesma forma o tratamento hormonal do câncer da mama com estrogênios, androgênios e, em menor freqüência, com antiestrogênios podem precipitar uma crise hipercalcêmica. Isto demonstra a dependência hormonal desses tumores, exacerbando a doença e aumentando a reabsorção óssea com liberação de grande quantidade de cálcio e fósforo no líquido extracelular. No entanto, este assunto ainda é controvertido, pois mesmo alguns pacientes que apresentam boa resposta à hormonioterapia podem apresentar hipercalcemia. O câncer de mama produz metástases osteolíticas, que podem produzir hipercalcemia, e osteoblasticas, havendo fases em que uma

delas predomina. O estrogênio pode estimular a reabsorção óssea e portanto inverter a fase osteoblástica em osteoclástica produzindo hipercalemia^{3, 12, 17, 22}.

O mecanismo molecular pelo qual a metástase produz reabsorção óssea e conseqüente hipercalemia não é bem definido. Prostaglandinas, esteróides osteolíticos, AMP cíclico e outros mediadores locais produzidos pelo tumor, tal como o fator ativador de osteoclastos, estão sendo pesquisados, mas provavelmente muitas outras substâncias serão descritas no futuro.

O fator de ativação dos osteoclastos (OAF), liberado por leucócitos após estímulo por antígenos, causa reabsorção óssea. A importância biológica deste mediador ainda é incerta, mas evidências de secreção desta substância foram descritas em linfomas e mielomas^{6, 14, 23, 31, 32, 35}.

Nos casos em que não há evidência de metástase óssea, o mecanismo da hipercalemia seria produzido por substâncias humorais secretadas pelo tumor primitivo e que, liberadas na circulação, produziram reabsorção óssea. Albright em 1941¹ foi o primeiro a sugerir a produção de paratormônio ou substância similar em carcinoma de células renais. Desde então, além de paratormônio ou polipeptídeos com ação biológica semelhante, outras substâncias foram descritas, tais como prostaglandinas do tipo E, vitamina D ou seus metabólitos, esteróides com ação semelhante à vitamina D e cabe pensar que muitos outros possivelmente surgirão^{31, 35}.

A entidade conhecida como pseudo-hiperparatireoidismo por produção ectópica de paratormônio já foi descrita em uma variedade de tumores: carcinoma epidermóide de pulmão, hipernefroma, carcinoma de parótida, sarcoma de células reticulares, adenocarcinoma de supra-renal, tumores de bexiga, ovário e endométrio, hepatomas, linfomas, carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, carcinoma de células escamosas do reto e adenocarcinoma de mama^{13, 18, 21, 32}.

A prostaglandina do tipo E (PGE₁ e PGE₂) tem sido encontrada em níveis elevados nas culturas de células tumorais e seus metabólitos são detectados na urina de pacientes portadores de vários tipos de tumores sólidos. Como se sabe, a prostaglandina do tipo E é um potente estimulador da reabsorção óssea *in vi-*

tro. Além disso, inibidores da síntese de prostaglandinas, tais como a indometacina e o ácido acetilsalicílico, diminuem, em alguns casos, a excreção urinária de metabólitos das prostaglandinas. Pseudo-hiperparatireoidismo por produção de prostaglandinas produz um quadro clínico e laboratorial idêntico ao da síndrome de liberação ectópica de paratormônio^{20, 24, 25, 29, 36, 37}.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As manifestações clínicas de hipercalemia, como já comentamos, dependem de vários fatores, entre eles a rapidez com que esta se instala, o estado de hidratação e metabólico e a concentração de proteínas^{27, 28}. Apesar do cálcio livre ser o importante na regulação neuromuscular, o cálcio total reflete bem o nível da calcemia em ausência de hipoalbuminemas acentuadas. Para cada 1g% de aumento da albumina e globulina sérica há uma elevação de aproximadamente 0,8mg% do nível da calcemia total. Cerca de 50% desse cálcio é ionizável e o cálcio ligado à proteína pode ser calculado pela fórmula:

$$\text{Cálcio ligado à proteína (\%)} = 8 \text{ albumina} + 2 \text{ globulina} + 3$$

Em geral, com calcemias até 12 mg%, os sintomas mais comuns são: cansaço, fraqueza muscular, distúrbios gastrintestinais como náuseas, vômitos, constipação e dores abdominais, poliúria e polidipsia. Os sintomas iniciais não são muitas vezes valorizados pelo paciente ou são mal interpretados pelo médico e o quadro agrava-se. Desidratação, uremia, alcalose metabólica, hipertensão, arritmias, pancreatite, diabetes insípido nefrogênico, nefrocalcinose, nefrolitíase, dores localizadas ou generalizadas, hiporreflexia fazem parte da síndrome.

Níveis de calcemia acima de 15 mg% se acompanham geralmente de sonolência, desorientação ou coma. Quadros psiquiátricos também são freqüentes, desde a apatia, depressão, mudança de comportamento até quadros tipicamente psicóticos. Estes sintomas podem ser confundidos com metástases cerebrais ou com a fase terminal de uma neoplasia maligna generalizada.

A valorização de certos sintomas inexpressivos pode prevenir o aparecimento de uma crise hipercalcê-

mica com diminuição da mortalidade. Os sintomas acima referidos em pacientes com doenças malignas com ou sem metástase óssea devem ser julgados com determinação da calcemia.

Calcemias superiores a 15 mg% são consideradas como crise hipercalemica e devem ser tratadas intensivamente, se possível com monitorização cardíaca. Calcemias acima de 18 mg% são geralmente fatais.

Sabemos que as neoplasias malignas constituem a principal causa de hipercalemia e no diagnóstico diferencial consideramos necessário fazer distinção entre metástase óssea, pseudo-hiperparatireoidismo e hiperparatireoidismo associado^{18, 22, 27, 28, 32}.

As metástases ósseas são geralmente afastadas com radiologia do esqueleto e cintilografia óssea. Nesses casos além da hipercalemia e hipercalcúria, a fosfatemia está geralmente normal ou elevada e a fosfatase alcalina normal ou alta.

A distinção entre pseudo-hiperparatireoidismo e hiperparatireoidismo primário é, em geral, praticamente impossível, sem ajuda de dados laboratoriais sofisticados, de difícil acesso em nosso meio^{26, 32}.

O quadro 1 demonstra os dados clínicos e laboratoriais que podem auxiliar nesta diferenciação. Como vemos, o pseudo-hiperparatireoidismo tem uma evolução mais rápida, com sintomas por quatro a seis meses no máximo, história de perda ponderal, anemia e raramente apresenta nefrolitíase ou nefrocalcinose. Em 50 casos de pseudo-hiperparatireoidismo descritos por Lafferty em 1966¹⁸ apenas dois casos apresentavam alterações histológicas de osteíte fibrosa cística, sendo que nenhum apresentava sinais radiológicos. Ao contrário, em hiperparatireoidismo primário estes sinais radiológicos são encontrados em 21 a 36% dos casos e 60 a 80% apresentam sintomatologia renal.

Em relação a certos dados bioquímicos, não podemos tirar conclusões definitivas. A fosfatemia é igualmente baixa em ambos os casos e o nível de cloreto é geralmente inferior a 102 mEq/l em pseudo-hiperparatireoidismo, com uma relação cloreto/fosfato menor que 33. Como muitos fatores alteram a fosfatemia e o equilíbrio acidobásico, esta relação torna-se variável e inconclusiva.

QUADRO 1

	HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO	PSEUDO-HIPERPARATIREOIDISMO
Calcemia 14mg%	Rara	Freqüente
Calciúria	Aumentada	Aumentada
Fosfatemia	Pouco diminuída ou normal	Pouco diminuída ou normal
Cloretos 102 mEq/l	Raro	Freqüente
Osteíte Fibrosa Cística	Radiologia — 26-30% Histológica	Zero Rara
Anemia	Rara	Freqüente
Perda de Peso	Rara	Freqüente
Cálculo Renal	Freqüente	Raro
História dois anos	Freqüente	Rara
PTH	Muito aumentada	Pouco aumentada ou normal

A dosagem de paratormônio por radioimunoensaio auxilia no diagnóstico diferencial, em alguns casos, mas podemos ter níveis elevados ou normais em ambos os casos. O paratormônio produzido por tumores malignos, apesar de peso muito elevado, apresenta estrutura molecular diferente e é imunologicamente diferente do paratormônio glandular, sendo desse modo menos detectável por métodos que utilizam anticorpos específicos para paratormônio glandular^{26, 27}.

O cateterismo seletivo das veias do pescoço, com amostras de sangue para dosagem de paratormônio em vários níveis, tem muito valor na localização do tumor e diferenciação diagnóstica.

TRATAMENTO

Para cada tipo de tumor certas medidas terapêuticas são mais eficazes e devem ser empregadas de imediato, mas medidas gerais devem ser tomadas independentemente, como vemos no quadro 2^{10, 22, 27}.

Temos que considerar o estágio da doença para a decisão quanto a medidas terapêuticas mais ou menos agressivas. O tratamento específico da doença neoplásica, através de ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia ou corticosteróides, é indispensável no controle da hiper-

calcemia. O procedimento cirúrgico só deverá ser efetuado após a conveniente hidratação do paciente e com níveis de calcemia inferiores a 11,5mg%.

na dieta é de um a três gramas, quantidade esta desprezível. Além disso, os alimentos ricos em cálcio são também ricos em fosfato e a diminuição da absorção deste elemen-

QUADRO 2

Medidas gerais no tratamento de hipercalcemia.

1. Corrigir ou evitar desidratação.
2. Corrigir o desequilíbrio hidreletrolítico e metabólico.
3. Reduzir a dose de digital quando em uso.
4. Evitar imobilização ou aumentar a mobilização no leito.
5. Manter sinais vitais, pressão venosa central e volume urinário.
6. Monitorização cardíaca quando necessária.
7. Suspender fatores precipitantes, por exemplo hormonioterapia e vitamina D.
8. Não usar diuréticos tiazídicos, antiácidos absorvíveis como hidróxido de alumínio.

O tratamento da hipercalcemia em si está simplificado no quadro 3, porém no texto discutiremos as diversas medidas.

I — Diminuição da Absorção Intestinal de Cálcio

A diminuição da absorção intestinal de cálcio por dieta pobre em cálcio, evitando-se leite e derivados, tem efeito razoável em outras causas de hipercalcemia, mas efeito insignificante naquelas produzidas por aumento de reabsorção óssea. O osso contém 1.000 a 1.200 gramas de cálcio e a quantidade de cálcio

to poderá inclusive aumentar a calcemia^{10, 27}.

Alguns alimentos ricos em oxalato ou fitato de sódio podem ter valor, diminuindo a absorção de cálcio, mas em geral são pouco tolerados pelo paciente. O fosfato de celulose é melhor aceito nesse sentido mas é pouco utilizado.

Os glicocorticóides, principalmente prednisona, além de atuarem especificamente em algumas neoplasias, inibem os mecanismos normais de absorção intestinal do cálcio, bloqueando a ação de vitamina D no intestino.

QUADRO 3

Tratamento de hipercalcemia	
1 — Diminuição da Absorção Intestinal de cálcio	
A)	Dieta hipocalcêmica
B)	Oxalato, fitato de sódio, fosfato de celulose
C)	Corticosteróides
2) Aumento da excreção de cálcio	
A)	Infusão de soro fisiológico
B)	Diuréticos: Furosemida e Ácido Etacrínico
C)	Sulfato de sódio e Citrato de sódio
D)	EDTA
E)	Diálise peritoneal ou hemodiálise
3) Estímulo à formação óssea e Diminuição da Reabsorção Óssea	
A)	Fosfato oral ou venoso
B)	Mitramicina
C)	Calcitonina
D)	Corticosteróides

II — Aumento de Excreção de Cálcio

O método mais aceito no momento para o tratamento das hipercalcemias de qualquer etiologia é o aumento de excreção renal de cálcio por infusão de soro fisiológico e diuréticos^{10, 27, 33}.

A primeira medida a ser tomada é a reidratação do paciente, pois a desidratação diminui a taxa de filtração glomerular e consequentemente diminui a excreção de cálcio. O *clearance* de cálcio depende do *clearance* de sódio e o aumento da concentração de sódio no túbulo proximal e alça de Henle diminui a reabsorção de cálcio, aumentando sua excreção em vários gramas por dia.

Tanto a reidratação como o aumento da excreção renal de cálcio podem ser efetuados através da infusão de soro fisiológico. Dependendo da gravidade do quadro clínico, estado hemodinâmico e função renal do paciente, podem-se utilizar entre quatro a 10 litros em 24 horas de soro fisiológico a 0,9 ou 0,45%. A monitorização freqüente dos sinais vitais, da pressão venosa central e da diurese, a avaliação do estado de hidratação do paciente e a dosagem dos eletrólitos são medidas obrigatórias.

A eliminação de cálcio pode ser extremamente aumentada se associarmos um diurético do tipo da furosemida ou ácido etacrínico, que são natriuréticos e calciúricos. Os diuréticos tiazídicos aumentam a reabsorção tubular de cálcio e por isso não devem ser utilizados. A administração de diuréticos inicia-se após a reidratação do paciente e

a dose de furosemida recomendada é de 40 a 100 mg a cada 1-6 horas, dependendo da diurese³³. A suplementação de potássio é, naturalmente, indispensável.

Na grande maioria dos casos a reidratação e o aumento da excreção de cálcio através da infusão de soro fisiológico e do uso de diuréticos são as medidas terapêuticas necessárias para a diminuição acentuada de calcemia em 24 a 48 horas. Vários gramas de cálcio são excretados pela urina e em oito a 12 horas já se observa uma queda na calcemia. Em outros casos há necessidade de se associarem outras medidas. As limitações ou contra-indicações para o uso de grandes volumes de soro fisiológico são insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e insuficiência renal grave.

Sulfato de sódio isotônico (0,12 M) e citrato de sódio podem ser utilizados em substituição ao soro fisiológico, com a mesma finalidade de promover a excreção de cálcio. O sulfato, apesar de mais eficaz que o cloreto, por produzir complexos de cálcio na urina, pode provocar hipernatremias, hipopotassemias graves e distúrbios hemodinâmicos freqüentes, e por esses motivos é pouco utilizado.

A mais potente droga hipocalcemiante conhecida é o etilenodiamino tetraacetato dissódico (EDTA), o qual forma complexos solúveis com cálcio, que são filtrados e não reabsorvidos pelo túbulo renal. O seu efeito é rápido mas transitório, sendo que complicações ocorrem com freqüência, sendo elas hipocalcemias graves, lesão tubular renal e insuficiência renal. Cerca de um

grama de EDTA se liga a aproximadamente 216 mg de cálcio livre ou é ligado a proteínas. As complicações renais ocorrem em geral quando a droga é utilizada por mais de 24 a 48 horas ou com doses superiores a três gramas. Portanto, esta substância é reservada para casos de extrema emergência, quando outras formas de tratamento foram ineficazes.

Através da diálise peritoneal ou da hemodiálise podemos remover grande quantidade de cálcio em poucas horas, mas o efeito é geralmente transitório. A diálise está indicada no tratamento de crises hipercalcêmicas associadas com insuficiência renal ou como medida temporária, enquanto se aguarda a resposta a outra forma de tratamento clínico ou cirúrgico. Naturalmente deverá ser tentada quando os demais recursos foram postos em prática sem sucesso.

III — Estímulo à Formação e Diminuição da Reabsorção Óssea

O uso de fosfato foi introduzido em 1930² mas devido às complicações que apresentava caiu em desuso até 1966¹¹, quando Goldsmith e Ingbar publicaram a sua experiência em pacientes com hipercalcemias de diversas etiologias.

O mecanismo de ação do fosfato em hipercalcemias não é totalmente conhecido, mas acredita-se que a supersaturação no líquido extracelular com cálcio e fosfato promova a precipitação de complexos nos ossos e tecidos moles tais como rins e sistema vascular^{10, 11}.

A diminuição da calcemia, no entanto, continua a se processar após a suspensão da infusão e é máxima em cinco a sete dias. Portanto, outros mecanismos parecem responsáveis e uma das hipóteses é a ação direta no aumento da formação óssea e diminuição da reabsorção óssea. O fosfato administrado por via oral também diminui a reabsorção intestinal de cálcio, por formação de complexos com cálcio não-absorvíveis.

A dose de fosfato por via oral é de um a três gramas por dia ou um a dois mmols por kg de peso por dia. O fosfato neutro sob a forma de comprimidos não é comercializado, mas poderá ser preparado em farmácia. A solução fosfatada de *Fleet*-enema na dose de 10 a 15 ml por via oral a cada seis horas é perfeita-

mente satisfatória. A inconveniência do fosfato oral é a intolerância gastrointestinal que ocorre frequentemente. Como opção podemos utilizar o *Fleet*-enema a cada quatro a seis horas, fazendo-se retenção por 30 a 60 minutos.

A dose recomendada por via venosa é de 31 mg ou 1 mmol por kg de peso por dia do elemento fósforo e através de solução neutra de fosfato a 0,1 M. Esta solução pode ser preparada adicionando-se 0,081 mol de Na_2HPO_4 e 0,019 mol de KH_2PO_4 em 1.000 ml de glicose a 5%. Esta solução contém 100 mmoles de fosfato (3,1 gramas), 162 mEq de sódio e 19 mEq de potássio. A infusão de 500 a 1.000 ml em oito a 12 h, desta solução poderá ser repetida diariamente havendo relatos do seu uso por 20 a 30 dias, sem complicações graves¹¹.

O fosfato habitualmente encontrado entre nós é o fosfato ácido de potássio, sendo esta uma mistura de fosfato dibásico de potássio e fosfato monobásico de potássio, contendo respectivamente 15, 67 g e 3 g em 100 ml e 2 mEq de fosfato e potássio por ml. A dose máxima utilizada desta mistura é de 50 a 60 ml diluídos em soro glicosado a 5% em oito a 24 horas. A reposição de potássio também tem que ser calculada, considerando-se o elemento potássio existente na solução, ou seja, 3,94 g de potássio em 50 ml. Devemos estar atentos para outras composições de soluções fosfatadas e calcular a dose em relação ao elemento fósforo existente na mistura, ou seja, 31 mg por kg de peso por dia.

As complicações observadas com o uso de fosfato são hipocalcemia graves, parada cardíaca, hipertensão arterial e calcificações intra e extra-vasculares levando à necrose cortical renal e insuficiência renal. Estas complicações são mais frequentes quando a fosfemia inicial é elevada ou há diminuição da função renal. A indicação de fosfato venoso em hipercalcemias moderadas ou graves é perfeitamente aceita desde que a função renal seja satisfatória e medidas menos agressivas tenham sido ineficazes¹⁹.

Recentemente, compostos do difosfonato, análogo ao pirofosfato, foram usados no tratamento da hipercalcemia por neoplasias malignas. Estes compostos inibem a reabsorção óssea, provavelmente absorvendo cristais de hidróxi-apatita, re-

tardando desse modo a dissolução e o acúmulo da parte mineral do tecido ósseo. Também inibem os osteoclastos e provavelmente reduzem a absorção intestinal de cálcio e aumentam a sua deposição nos ossos e tecidos moles. A substância difosfonato diclorometileno pode ser utilizada por via oral ou venosa em vários tipos de neoplasias malignas, aparentemente com bons resultados e com poucos efeitos colaterais, mas o seu uso precisa ser melhor investigado¹⁵.

A mitramicina é um antibiótico inibidor da síntese de DNA dependente do RNA, com atividade antitumoral primordial para tumores de origem testicular. Apresenta um efeito hipocalcemiantes potente por inibição da reabsorção óssea, bloqueando provavelmente a ação do PTH e vitamina D. A diminuição da calcemia é gradativa e máxima em 24 a 48 horas, mas transitória, com duração de aproximadamente sete dias, podendo produzir fenômenos de rebote. A dose utilizada é de 25 μg por kg de peso por via endovenosa a cada sete dias, se necessário. Os efeitos colaterais encontrados com mais frequência são distúrbios gastrointestinais, trombocitopenia, lesão hepática e diátese hemorrágica de etiologia desconhecida, com mortalidade de 5%. Por seu efeito lento, não é a droga de escolha para crises hipercalcêmicas e por seus efeitos colaterais prefere-se o seu uso em portadores de neoplasias malignas que não responderam a outro tipo de tratamento menos agressivo²⁷.

A calcitonina é um polipeptídeo produzido pelas células parafoliculares da tireóide e quando usada em dose farmacológica no homem apresenta diversas ações. Seu efeito hipocalcemiantes é devido à inibição dos osteoclastos através do AMP cíclico, diminuindo a reabsorção óssea. Também bloqueia a ação do paratormônio e a formação de 1,25 hidroxicalciferol, que é o metabólito ativo da vitamina D. Por ação direta no túbulo renal aumenta a excreção de cálcio, magnésio, sódio, potássio e fósforo^{7, 27}.

Apesar de a calcitonina do salmão ser mais potente, por ter estrutura semelhante à do homem, a calcitonina de porco é a habitualmente encontrada. A dose recomendada em hipercalcemia é de quatro a 32 MRC U por kg de peso por dia dividida em três ou quatro doses para calcitonina de porco e de 300 a 500

MRC U por dia para calcitonina de salmão.

Teoricamente a calcitonina é o melhor agente em hipercalcemia por câncer, mas na prática necessita de maior comprovação. O efeito máximo se dá em sete a 10 dias, porém nem todos os pacientes respondem da mesma maneira. Além disso, após algum tempo de uso, fenômenos de escape e reações de hipersensibilidade podem ocorrer. Devido aos fenômenos alérgicos frequentes, deve ser feito teste de sensibilidade no início do tratamento. Em pacientes com função renal diminuída, a calcitonina é uma ótima escolha.

A associação de calcitonina com solução de fosfato oral tem mostrado bons resultados em hipercalcemias leves a moderadas. A associação com glicocorticóides parece ter boa ação em hipercalcemias por doenças malignas⁴.

O cortisol e seus vários derivados sintéticos atuam satisfatoriamente em hipercalcemias por mieloma múltiplo, linfoma e carcinoma de mama, mas outras formas de neoplasias sólidas respondem mal aos glicocorticóides.

Seu mecanismo hipocalcemiantes principal é o da inibição da reabsorção de cálcio intestinal, mas há também uma ação direta nos osteoclastos, com diminuição da reabsorção óssea. Seu uso prolongado tem a desvantagem de inibir a síntese do colágeno e conseqüentemente produzir osteoporose. Seu efeito máximo aparece em sete a 10 dias e é usado na dose de 40 a 60 mg de prednisona por dia ou equivalente.

Outros agentes, como indometacina e salicilatos, inibidores da síntese de prostaglandinas, têm sido utilizados em alguns tumores secretores de prostaglandinas com inibição da excreção urinária de seus metabólitos. O efeito a longo prazo não está comprovado e em crise hipercalcêmica tem pouco valor imediato^{5, 34}.

CONCLUSÃO

Hipercalcemia é uma complicação freqüente em neoplasias malignas e muitas vezes permanece sem diagnóstico ou é confundida com outras entidades. Os mecanismos fisiopatológicos são controversos podendo dever-se a fatores mecânicos locais ou a fatores humorais locais circulantes, todos eles produ-

zindo um aumento de reabsorção óssea. A associação de hiperparatireoidismo primário ou de outros agentes etiológicos não deve ser esquecida.

O tratamento deve ser orientado em relação à doença básica, quando possível, e à correção de desidratação e distúrbio hidreletrolítico. A escolha do tratamento deve ser individualizada para cada caso, mas o aumento da excreção renal de cálcio por infusão de soro fisiológico e diuréticos é, no momento, a melhor forma de tratamento, controlando a maioria dos casos não complicados por insuficiência cardíaca e renal ou hipertensão. Em certos casos de hipercalcemias moderadas, há necessidade da associação de fosfato oral, glicocorticóides ou calcitonina. Em hipercalcemias graves, fosfato venoso ou mitramicina podem estar indicados. Em presença de insuficiência renal grave, calcitonina, glicocorticóides e diálise peritoneal ou hemodiálise são as formas de tratamento mais aconselháveis.

APRESENTAÇÃO DE UM CASO

Paciente de 57 anos, do sexo feminino (J.M. INCa. 803.904) com diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama direita com estágio T₄N₃Mo em agosto de 1978. Foi submetida à ooforectomia e ra-

dioterapia e em janeiro de 1979 iniciou-se quimioterapia. Em novembro de 1980 apresentava progressão local da doença e foi iniciado tratamento hormonal com estrogênios. Cinco dias após começou a apresentar dificuldade de expressão, sonolência progressiva, anorexia, náuseas e vômitos, parestesias e hipotonia muscular, palpitações, poliúria e polidipsia. Foi hospitalizada 10 dias após e ao exame físico apresentava-se desorientada, sonolenta, desidratada, com sinais vitais normais, fundo de olho normal e exame neurológico com hipotonia e hiporreflexia generalizadas. A mama direita reduzida de volume, consistência pétre e fixa ao gradil costal, apresentava vários nódulos cutâneos, alguns deles ulcerados e linfadenopatia axilar e supraclavicular direita fusionados. Os exames laboratoriais nesta internação são mostrados no quadro 4. Houve piora rápida e progressiva com evolução para um quadro psicótico com alucinações auditivas e visuais. O estudo do esqueleto evidenciou múltiplas metástases ósseas.

Feito o diagnóstico de crise hipercalcêmica iniciou-se o tratamento com a correção da desidratação, diurese forçada com furosemida e rigorosa hidratação com soro fisiológico, corticóides e reposição calcêmica. Houve melhora do estado mental e clínico que se correlacio-

naram com o controle de calcemia. Em 24 horas a calcemia caiu a níveis próximos da normalidade e em uma semana de evolução apresentava-se assintomática e normocalcêmica.

Foi mantida em controle ambulatorial por 10 semanas, com hidratação oral, diuréticos e reposição calcêmica.

Dois meses após, subitamente apresentou quadro clínico semelhante ao de internação anterior e foi feito novo diagnóstico de crise hipercalcêmica, complicada com hipertensão arterial e evoluindo para insuficiência renal (quadro 5). Apesar do esquema de tratamento instituído ser semelhante ao anterior não houve boa resposta, agravando-se o quadro mental e chegando ao coma profundo. A calcemia manteve-se em níveis elevados e tentou-se o uso de fosfato venoso, sem sucesso. Com o agravamento da insuficiência cardíaca programou-se diálise peritoneal, a qual não foi efetuada por ter ocorrido óbito.

Os achados da necropsia foram: câncer de mama direita com metástases para ossos, úlcera de stress, múltiplas calcificações metastáticas para os pulmões e rins.

COMENTÁRIO

Este caso ilustra a seqüência de diagnóstico e tratamento de uma

QUADRO 4

1ª Internação

	Htc.	Alb.	Glob.	Ur	Cr	Na	Cl	K	Ca	P	R.Alc.	F.Alc.
03-12	24	3,8	2,5	81	2,0	138	92	3,4	9,0	3,4	40,3	68
08-12	—	4,0	2,5	109	4,0	140	109	4,2	8,0	—	25,2	102
09-12	26	—	—	120	3,2	138	110	3,8	5,7	5,4	24,2	—
15-12	43	3,5	2,8	42	1,5	140	109	3,2	4,2	3,3	23,2	—
22-12	37	—	—	40	1,4	142	104	3,3	4,5	3,2	25,2	—

QUADRO 5

2ª Internação

	Hct.	Alb.	Glob.	Ur	Cr	Na	Cl	K	Ca	P	R.Alc.	F.Alc.
26-02	23	5,1	1,5	85	4,4	138	100	4,2	8,2	—	37,3	210
27-02	22	—	—	74	4,7	138	111	4,1	8,2	—	—	—
01-03	27	—	—	59	3,2	130	110	4,1	7,0	—	—	—
03-03	34	—	—	115	4,8	140	132	4,2	9,0	—	—	—
04-03	34	—	—	84	7,6	146	—	4,0	8,0	—	—	—

crise hipercalcêmica que apresentou uma resposta excelente à reposição volêmica, ao aumento da excreção renal de cálcio com solução de soro fisiológico e furosemida. O quadro surgiu logo após o uso de estrogênios que, como dissemos anteriormente, pode exacerbar o câncer de mama e aumentar a reabsorção óssea. Na segunda crise, no entanto, complicações tais como hipertensão, insuficiência renal e insuficiência cardíaca dificultaram o tratamento. O uso de fosfato, apesar de indicado, trouxe prováveis complicações, como agravamento da insuficiência renal e calcificações ectópicas comumente descritas, em órgãos onde o pH se encontra elevado. Infelizmente o óbito ocorreu sem que a diálise peritoneal pudesse ser tentada.

SUMMARY

The authors have revised the physiological mechanisms of hypercalcemia in malignant diseases. They also present the clinical aspects and differential diagnosis, as well as the different treatments available in such cases. The study of one clinical case is added as an example of steps of treatment mentioned in the text.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBRIGHT, F. — Cited in case Records of the Massachusetts General Hospital; Case 27461. *N. Engl. J. Med.*, 225: 789-791, 1941.
- ALBRIGHT, F.; BAUER, W.; CLAFFLIN, O. *et al.* — Studies in parathyroid physiology III. The effect of phosphate ingestion in clinical hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.*, 11: 411-435, 1953.
- BECKER, V.L. — Hypercalcemia associated with estrogen administration in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 24: 610-616, 1969.
- BINSTOCK, M.L.; MUNDY, G.R. — Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann. Intern. Med.*, 93: 269-272, 1980.
- BRETERON, H.D.; HALUSHKA, P.V.; ALEXANDRE, R.W. *et al.* — Indomethacin-responsive hypercalcemia in a patient with renal cell adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 291: 83-85, 1974.
- BREWER, H.B. — Osteoclastic Bone Resorption and the hypercalcemia of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 291: 1081-1082, 1974.
- DEFTOS, L.J.; FIRST, B.P. — Calcitonin as a drug. *Ann Intern. Med.*, 95: 192-197, 1981.
- EILON, G.; MUNDY, G.R. — Direct resorption of bone by human breast cancer cells in vitro. *Nature*, 276: 726-728, 1978.
- FAN, H.W.; FAHEY, T.J.; NASH, A.G. *et al.* — Primary hyperparathyroidism and cancer. *Am. J. Surg.*, 126: 539-543, 1973.
- GOLDSMITH, R.S. — Treatment of hypercalcemia. *Med. Clin. of North America*, 56: 951-960, 1972.
- GOLDSMITH, R.S.; — INGBAR, S. H. — Inorganic Phosphate treatment of hypercalcemia of diverse etiologies. *N. Engl. J. Med.*, 274: 1-7, 1966.
- HICKEY, R.C.; SAMAAN, N.A.; JACKSON, G.L. — Hypercalcemia in patients with breast cancer. *Arch Surg*, 116: 545-552, 1981.
- HIRSHORN, J.E.; VRHOUSEK, E.; POSEN, S. — Carcinoma of the breast associated with hypercalcemia and the presence of parathyroid hormone-like substance in the tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 217-221, 1979.
- HORTON, J.E. *et al.* — Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*, 177: 793-795, 1972.
- JACOBS, T.P.; SIRIS, E.S.; BILEZIKIAN, J.P. *et al.* — Hypercalcemia of malignancy: Treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann. Intern. Med.*, 94: 312-316, 1981.
- KAPLAN, L.; KATZ, A.D.; BEN, I.C. *et al.* — Malignant neoplasms and parathyroid adenoma. *Cancer*, 28: 401-407, 1971.
- KENNEDY, B.J.; TIBBETS, D.M.; NATHANSON, I.T. *et al.* — Hypercalcemia, a complication of hormone therapy of advanced breast cancer. *Cancer Res.*, 13: 445, 1953.
- LAFFERTY, F.W. — Pseudohyperparathyroidism. *Medicine* 45: 247-260, 1966.
- LENTZ, R.D.; BROWN, D.M.; KJELLSTRAND, C.M. — Treatment of Severe hypophosphatemia. *Ann. Intern. Med.*, 89: 941-944, 1978.
- LEVINE, L.; HINKLE, P.M.; VOELKEL, E.F. *et al.* — Prostaglandin production by mouse fibrosarcoma cells in tissue culture: inhibition by indomethacin and aspirin. *Bioch. Biophys Res. Commun.*, 47: 888-896, 1972.
- MAVLIGIT, G.M.; COHEN, J.L.; SHERWOOD, L.M. Ectopic production of parathyroid hormone and carcinoma of the breast. *N. Engl. J. Med.*, 285: 154-156, 1971.
- MUGGIA, F.M.; HEINEMANN, H. C. — Hypercalcemia associated with Neoplastic Disease. *Ann. Intern. Med.*, 73, 2: 281-290, 1970.
- MUNDY, G.R.; RAISZ, L.G.; COOPER, R.A. *et al.* — Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 291: 1041-1046, 1974.
- POWELL, D.; SINGER, F.R.; MURRAY, T.M. *et al.* — Nonparathyroid humoral hypercalcemia in patients with neoplastic diseases. *N. Engl. J. Med.*, 289: 176-181, 1973.
- RAISZ, L.G. — Prostaglandins and the Hypercalcemia of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 289: 214-215, 1973.
- RAISZ, L.G.; YAJNIK, C.H.; BOKMAN, R.S. *et al.* — Comparison of commercially Available Parathyroid Hormone Immunoassays in the differential diagnosis of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignancy. *Ann. Intern. Med.*, 91: 739-740, 1979.
- SCHNEIDER, A.B.; SHERWOOD, L.M. — Calcium homeostasis and the pathogenesis and management of hypercalcemic disorders. *Metabolism*, 23: 975-1007, 1974.
- SCHOLTZ, D.A.; PURNELL, D.C.; GOLDSMITH, R.S. *et al.* — Diagnostic considerations in hypercalcemic Syndromes. *Med. Clin. of North America*, 56: 941-950, 1972.
- SEYBERTH, H.W.; SEGRE, G.V.; MORGAN, J.L. *et al.* Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 293: 1278-1283, 1975.
- SHERWOOD, L.M. — Ectopic hormone syndromes. In: Ingbar S.M., ed contemporary endocrinology Vol. I New York. Plenum Press, 341-386, 1979.
- SHERWOOD, L.M. — The Multiple causes of hypercalcemia in malignant disease. *N. Engl. J. Med.*, 303: 1412-1413, 1980.
- STEWART, A.F.; HORTS, R.; DEFTOS, L.J. *et al.* — Biochemical evaluation of patients with cancer — Associated hypercalcemia: Evidence for humoral and nonhumoral groups. *N. Engl. J. Med.*, 303: 1377-1383, 1980.
- SUKI, W.N.; YIUM, J.J.; VON MINDEN, M. *et al.* — Acute Treatment of hypercalcemia with furosemida. *N. Engl. J. Med.*, 283: 836-840, 1970.
- TASHJIAN Jr. A. H.; VOELKEL, E.F.; GOLDHABER, P. *et al.* — Successful treatment of hypercalcemia by indomethacin in mice bearing a prostaglandin-producing fibrosarcoma. *Prostaglandins*, 3: 515-524, 1973.
- TASHJIAN Jr., A.H. — Tumor Humors and the hypercalcemias of cancer. *N. Engl. J. Med.*, 290: 905-906, 1974.
- TASHJIAN Jr. A. H. — Prostaglandins, hypercalcemia and cancer. *N. Engl. J. Med.*, 293: 1317-1318, 1975.
- TASHJIAN, Jr., A.H. — Role of prostaglandins in the production of hypercalcemia by tumors. *Cancer Res.*, 38: 4139-4141, 1978.

Tumores Malignos da Vesícula Biliar.

Revisão da Literatura e Análise de 10 Anos no Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro

MARCIO CEZAR BOTELHO NASCIMENTO

Médico Assistente da Seção de Cirurgia Abdominopélvica do INCa.

ALEMAR ROGE SALOMÃO

Chefe da Seção de Cirurgia Abdominopélvica do INCa.

MARCO ANTONIO MORAES DO CARMO

CARLOS EDUARDO PINTO

Médicos Residentes em Cirurgia na Seção de Cirurgia Abdominopélvica do INCa

RESUMO

Foram analisados 19 casos de neoplasias malignas primárias da vesícula biliar, que passaram pela seção de cirurgia abdomino pélvica do Instituto Nacional de Câncer no período de 1962 a 1972. O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma, afetando, principalmente, pacientes do sexo feminino, numa faixa etária entre 50 e 70 anos. Observamos colelitíase associada em 10 casos. As metástases ocorreram com maior frequência para o cólon. Os melhores resultados foram obtidos em casos de tumor inicial, restrito ao órgão. O cálculo da sobrevida foi prejudicado, uma vez que em 12 pacientes perdeu-se o follow-up. Por ser uma doença de difícil diagnóstico, concluímos que o futuro do tratamento está no progresso dos protocolos quimioterápicos e dos métodos propedêuticos visando diagnóstico precoce, onde a cirurgia obtém os melhores resultados.

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas da vesícula biliar são conhecidas há mais de dois séculos⁹ e apesar do avanço tecnológico e dos conhecimentos adquiridos através do tempo seu prognóstico e a sobrevida dos doentes permanecem muito aquém do que seria esperado.

É uma doença que ocorre com pouca frequência, ocupando o quinto lugar entre as neoplasias malignas do trato gastrointestinal^{23 2} e varian-

do entre 0,2% e 5% em pacientes submetidos a cirurgia biliar¹¹. Seus sinais e sintomas confundem-se com os das enfermidades benignas, como colecistite, litíase biliar e outras, sendo este um dentre vários fatores que fazem com que os pacientes, em sua maioria, procurem o especialista portando lesões já extensas, com metástases regionais ou disseminadas.

Devido à sua localização e às relações que tem com os demais órgãos da cavidade abdominal, a vesí-

cula biliar, quando sede de neoplasia, pode desenvolver inúmeros sinais e sintomas decorrentes do comprometimento destes órgãos pelo tumor, desnortando o médico que recebe o paciente pela primeira vez.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados os pacientes portadores de neoplasias malignas da vesícula biliar que passaram pela seção de cirurgia abdomino pélvica do Instituto Nacional de Câncer, no período compreendido entre 1962 e 1972. Consideramos elegíveis para o presente estudo apenas os casos com confirmação histopatológica.

Os 19 casos assim obtidos foram analisados com relação a certos aspectos epidemiológicos, à clínica apresentada, aos achados patológicos, ao tratamento efetuado e ao prognóstico. Os resultados conseguidos foram comparados aos da literatura mundial.

EPIDEMIOLOGIA

Estes tumores atingem preferencialmente o sexo feminino, em

proporções que variam de 3:1 a 4:1^{11 18} numa faixa etária localizada por volta do quinto-sexto decênio. Em nossa série (Quadro 1) as mulheres predominaram. O pico de incidência foi entre os 50 e 59 anos. O paciente mais jovem tinha 47 anos e o mais velho 76 anos. Como média de idade, em anos, obtivemos 60,3.

QUADRO 1

Distribuição do Câncer de Vesícula Biliar Segundo Idade e Sexo

FAIXA ETÁRIA (anos)	Nº DE HOMENS	Nº DE MULHERES	TOTAL
40 - 49	0	1	1
50 - 59	2	6	8
60 - 69	1	5	6
70 - 79	1	3	4
TOTAL	4	15	19

O grande número de neoplasias malignas da vesícula observado em populações onde a colelitíase é comum (índios dos EUA) comparado à baixa frequência com que ocorrem estes tumores em populações onde os cálculos biliares são raros (os Bantu, p.ex.) gerou grande interesse e polêmica quanto ao papel dos cálculos na etiologia das neoplasias de vesícula¹¹. Há quem aceite o papel de agente etiológico direto (irritativo) ou indireto dos cálculos^{6 17} havendo relatos de tumores experimentais conseguidos após introdução de corpos estranhos sólidos na luz da vesícula de cobaias¹⁷.

Outros autores, baseados no acompanhamento a longo prazo de portadores de colelitíase assintomática, não aceitam uma relação direta - cálculo/câncer²⁵.

Qualquer que seja a hipótese mais correta, o fato é que, inegavelmente, o achado de colelitíase associado ao câncer da vesícula é grande, variando na literatura de 65 a 100%, tendo como média 76 a 87%²¹. Muitos cirurgiões utilizam este dado para defender a colecistectomia profilática nos portadores de cálculos ditos "silenciosos"^{7 8 9 19}. Segundo Glenn⁸ atualmente a taxa de mortalidade na colecistectomia eletiva em pacientes até 50 anos de idade é de 0,1%.

Outro ponto em que existe divergência é quanto a possibilidade de degeneração maligna nos tumores benignos da vesícula (papilomas). Há quem não admita este ponto de vista^{11 4}; outros o defendem²².

Colocando-nos à margem da controvérsia existente quanto ao possível efeito carcinogênico dos cálculos *per se*, limitamo-nos a relatar a ocorrência de 10 dos nossos casos com litíase associada (Quadro 2). No que diz respeito à malignização de papilomas, não temos dados em nossa casuística que possibilitem uma tomada de posição.

QUADRO 2

Distribuição Comparativa de Colelitíase em Portadores de Câncer da Vesícula Biliar

	COM CÁLCULOS	SEM CÁLCULOS	SEM REFERÊNCIA	TOTAL
INCa	10	5	4	19
Appleman (5)	20	1	0	21
Hardy (9)	50	6	3	59
Tanga (23)	29	3	11	43

CLÍNICA

A literatura é unânime em listar os mesmos sinais e sintomas para esta neoplasia, sempre comuns às doenças benignas: dor no hipocôndrio direito, náuseas, vômitos, icterícia e outros^{1 19 25}. O tumor é de início insidioso e a clínica desenvolvida com sua evolução é dependente da repercussão que ele tenha nas estruturas vizinhas¹⁸ e (ou) do grau de obstrução ao fluxo biliar. Teoricamente, a localização junto ao fundo da vesícula propiciaria uma evolução assintomática, até que a lesão tivesse exteriorização serosa e invadisse por contigüidade outro órgão, ou se estendesse até o duto cístico provocando obstrução biliar. Na primeira hipótese, o sinal ou sintoma inicial é, geralmente, relativo ao órgão comprometido por contigüidade (síndrome de estenose pilórica por invasão do duodeno, p.ex.). Já no segundo caso, a clínica seria mais compatível com colelitíase. Por isso, a duração dos si-

nais e sintomas é bastante variável, podendo levar de horas a anos²³. Geralmente, nos casos de neoplasias com clínica prolongada característica de colelitíase, podem-se perceber à anamnese alterações recentes no caráter dos sinais e sintomas, quase sempre tornados mais constantes ou contínuos²³.

Em nossa série (Quadro 3) pudemos notar que apenas os doentes que apresentaram queixas iniciais relativas à obstrução biliar ou à perda ponderal procuraram auxílio médico precocemente. Sintomas dispepticos e dor abdominal não foram tão valorizados pela maioria dos pacientes, já que cedem a medidas paliativas. Deve-se chamar a atenção para um caso cujo primeiro sintoma foi dor lombar, sem qualquer queixa digestiva, e no qual o estudo radiológico demonstrou me-

tástase para a coluna, confirmada histologicamente.

A maioria dos pacientes procurou o INCa num período de até 12 meses após o aparecimento da primeira manifestação clínica (Quadro 4). O tempo mínimo foi de 15 dias e o máximo de oito anos. Como relata a literatura, nos casos de longos períodos de queixas houve alteração nas características da dor, que nem sempre pôde ser pormenorizada pelo paciente.

PATOLOGIA

O tipo histológico mais comum na literatura é o adenocarcinoma nos seus vários graus de diferenciação, seguido dos carcinomas^{9 13 25}. Não devemos nos esquecer, contudo, de que a vesícula pode ser sede de tumores primários mais raros, como adenoacantomas¹⁰, sarcomas¹¹, melanomas¹⁶, além de tumores metastáticos. Em sua fase inicial é possível identificar o sítio de origem tumoral. Segundo Moertel¹¹

em ordem decrescente de frequência, teríamos: fundo, porção média e por fim o colo da vesícula. Esta distribuição, porém, é vista com certas restrições por outros autores¹⁴. Leve-se também em consideração a multicentricidade descrita na literatura⁵.

As vias de metastatização foram muito bem estudadas por Adson e cols.², a saber: via linfática, via hematogênica, via neuronal, via intraperitoneal e via intraductal.

ocorrem, geralmente, após intensa disseminação intra-hepática.

- c) Disseminação neural: de pouco significado prático, uma vez que as áreas de comprometimento nervoso geralmente são ressecadas com a peça.
- d) Disseminação intraperitoneal: por contigüidade (estômago, cólon, duodeno etc). Os im-

plantes neoplásicos são pouco freqüentes².

ratórias só foram evidenciadas em um caso onde havia comprometimento (radiológica e histologicamente comprovado) de vértebras lombares e arco costal. As metástases para esqueleto são estimadas em cerca de 5%¹. Em apenas uma ocasião o laudo referia invasão neural. As metástases tiveram como sítio preferencial o cólon (Quadro 5).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pré-operatório raramente é feito. Warren²⁵ e Pemberton¹⁵ relatam em suas séries apenas 5% e 6,6%, respectivamente. Além da história clínica ser, na maioria das vezes, compatível com a de doenças benignas, os outros métodos semióticos também são falhos.

Radiologia

Tem valor discutível no diagnóstico. A radiografia simples do abdome pode demonstrar calcificações, ar nas vias biliares outras imagens perfeitamente compatíveis com processos de natureza benigna^{1, 18}. Ainda que o estudo contrastado da vesícula seja quase sempre negativo (vesícula excluída) há relatos de exames normais em pacientes com câncer²⁵. Os demais exames radiológicos solicitados por suspeitas outras podem revelar imagens geradas pelo comprometimento dos órgãos vizinhos ao tumor. A serigrafia de esôfago, estômago e duodeno, por exemplo, pode mostrar compressões extrínsecas ou fístulas devidas à invasão tumoral, assim como o clister opaco⁹. A cintilografia hepática não diagnóstica lesões que não tenham comprometimento do fígado.

Laboratório

O exame de maior constância é a dosagem de fosfatase alcalina, que quase sempre se mantém elevada, da mesma forma que nos processos benignos. A dosagem do antígeno carcinoma-embriônico (CEA) ainda exige maiores estudos^{1, 3}.

Com base no Quadro 6, podemos ter a falsa impressão de que os tumores são facilmente identificados. Entretanto, o diagnóstico pré-operatório é bastante difícil; as hipóteses pré-operatórias podem indicar diferentes topografias e entidades nosológicas. Dos casos estudados, quatro deles já nos foram enviados com diagnóstico pós-laparotomia. O diagnóstico per-operatório

QUADRO 3

Comparação entre a Clínica ao Início da Doença e à Época da Primeira Consulta, nos Casos de Câncer de Vesícula Biliar

SINAIS E SINTOMAS	NO INÍCIO DA DOENÇA	QUANDO O PACIENTE PROCUROU O INCa
Dor no Hipocôndrio Direito	10	7
Icterícia	5	10
Emagrecimento	3	8
Prurido	1	5
Massa Palpável no H.D.	1	5
Intolerância a Gorduras	3	1
Epigastralgia	3	1
Vômitos	3	2
Constipação Intestinal	2	1
Dor Lombar	2	2
Colúria	1	1

QUADRO 4

Análise do Tempo Decorrido entre o Primeiro Sinal ou Sintoma e a Primeira Consulta em 19 Casos de Câncer da Vesícula Biliar

PERÍODO	Nº DE CASOS
0 - 3 Meses	7
4 - 6 Meses	1
7 - 9 Meses	1
10 - 12 Meses	6
3 - 5 Anos	2
6 - 8 Anos	1
Sem Dados	1
TOTAL	19

- a) Disseminação linfática: ocorre precocemente, principalmente para os linfonodos regionais (cístico, coledoceano, pancreaticoduodenais superiores etc.) que se encontram comprometidos por ocasião da cirurgia em 60%²⁵ a 80%¹⁰ dos casos.
- b) Disseminação hematogênica: pelo arranjo especial de drenagem venosa do leito da vesícula, as metástases à distância só

plantas neoplásicos são pouco freqüentes².

- e) Disseminação intraductal: através do endotélio dos ductos biliares.

Em nossa série predominou, como tipo histológico, o adenocarcinomas, com 18 casos. Tivemos apenas um caso de carcinoma indiferenciado. Já que na maioria das vezes o tumor ocupava toda a vesícula, foi-nos impossível estabelecer topograficamente sua origem. As metástases pré-ope-

foi feito em duas ocasiões, em cirurgias programadas para doença biliar benigna.

QUADRO 5

Distribuição de Metástases em 19 Casos de Câncer da Vesícula Biliar

SÍTIO AFETADO	Nº DE CASOS
Fígado	7
V. Biliares Extra-Hepáticas	4
Estômago	5
Cólon	8
Duodeno	6
Lig. Falciforme	1
Pâncreas	1
Linfonodos Regionais	4
Sem Referência	1

QUADRO 6

Diagnóstico Pré-Operatório em 19 Casos de Câncer da Vesícula Biliar

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA	Nº DE CASOS
Litíase	2
Colecistite	3
Ca de Cólon D (ângulo esplênico)	3
Úlcera Péptica	2
Ca Gástrico	2
Icterícia Obstrutiva a Esclarecer	3
Ca de Vesícula	7
Ca de Cabeça Pâncreas	2
Hepatoma	4
Ca Metastático Fígado	1

O papel da radiologia em nossa série foi pequeno, uma vez que os dados clínicos colhidos nem sempre levavam a pensar em patologia biliar. Devemos ressaltar a importância do estudo contrastado da vesícula, que

detectou alteração na totalidade das vezes em que foi solicitado (Quadro 7). Dos exames laboratoriais, apenas a fosfatase alcalina se manteve elevada na maioria dos casos, mesmo na ausência da icterícia.

QUADRO 7

Exames Complementares Solicitados em Função das Hipóteses Diagnósticas

EXAME REALIZADO	RESULTADO	FREQÜÊNCIA
SEED	Normal	9
	Invasão Pilórica + Ectasia Gástrica	1
	Compressão Extrínseca Pré-Pilórica + Bulbo Aumentado	1
Colecistograma Oral	Vesícula Exclusa	5
	Vesícula com Cálculos	1
Colangiografia Venosa	Dilatação dos Ductos Biliares com "Stop" no Colédoco	1
	Vesícula Exclusa	1
Clister Opaco	Normal	1
Cintilografia Hepática	Hipocaptação + Distribuição Heterogênea	3
Fosfatase Alcalina	Normal	1
	Níveis Elevados	12

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento que alcança os melhores resultados, até o momento, é a cirurgia. Para lesões em fase inicial, restritas à vesícula, propõe-se a colecistectomia associada ao esvaziamento das cadeias linfáticas regionais¹³. A linfadenectomia impõe-se, pelo menos teoricamente, pois, como já foi assinalado anteriormente, o comprometimento dos linfonodos regionais é precoce.

Para tumores com invasão de estruturas vizinhas, há quem preconize ressecções amplas, incluindo lobectomias ou segmentectomias hepáticas, ressecção de dutos biliares, ou de qualquer órgão envolvido^{9, 14}. Contudo, vários são os autores que reconhecem não existir cirurgias radicais que melhorem a sobrevida dos pacientes a elas submetidos^{5, 7, 15}.

A radioterapia pós-operatória pode ser de valor em certos casos, havendo relatos de bons resultados na literatura^{1, 12}. Quanto à quimioterapia adjuntiva, é método ainda em estudo, com poucos casos de sucesso²⁴.

A sobrevida é calculada em termos de cinco anos, e oscila na literatura de 1%²⁰ a 12%⁵ sendo esta última estimativa baseada em casos operados. Pemberton e cols.¹⁵ encontraram em 100 pacientes uma sobrevida média de quatro meses.

Pelo fato de maior parte de nossos casos ser composta de tumores avançados, os procedimentos cirúrgicos foram muito variados (Quadro 8). Devido ao baixo nível sócio-econômico-cultural da maioria dos pacientes atendidos em nossa instituição, torna-se extremamente difícil

QUADRO 8

Procedimentos Cirúrgicos em 19 Pacientes Portadoras de Câncer da Vesícula Biliar

PROCEDIMENTOS	Nº DE CASOS
Laparoscopia + Biopsia	1
Laparotomia + Biopsia	4*
Biopsia + Gastroenteroanastomose	2
Colecistectomia + Biopsia Hepática	1
Colecistectomia + Coledocostomia	3
Colecistectomia + Coledocostomia + Ooforectomia Bilateral	1
Colecistectomia + Coledocostomia + Gastrectomia Subtotal	1
Colecistectomia + Coledocostomia + Derivação Bílio-Digestiva em Y	2
Colecistectomia + Ressecção Hepática + Hepatojejunostomia	1
Colecistectomia + Coledocostomia + Ressecção Hepática + Gastrectomia Subtotal + Ressecção de Cólon	3**
TOTAL	19

* 1 Caso operado fora do INCa

** 1 Caso gastrectomizado por úlcera

o follow-up dos mesmos. Assim, desta série, apenas em uma ocasião nos foi informado óbito ocorrido em residência. Excetuando-se os seis casos que faleceram no INCa, perdeu-se o seguimento dos 12 restantes.

Nos casos submetidos a tratamento exclusivamente cirúrgico, os melhores resultados foram obtidos com colecistectomia e coledocostomia, em ocasiões onde não se suspeitava de neoplasias: um caso com óbito aos 15 meses de operado, e outro cujo último controle foi feito 14 meses após a cirurgia. Todos os outros pacientes abandonaram o seguimento num período que variou de 15 dias a cinco meses. Tivemos quatro óbitos no primeiro mês de pós-operatório, três deles ocorrendo em pacientes submetidos a cirurgias alargadas.

O uso de quimioterápico pós-operatório ocorreu em apenas um paciente submetido a colecistectomia, coledocostomia, ressecção segmentar de cólon e segmentectomia hepática. O paciente fez uso de 5-Fluoruracil (1 g endovenoso a cada sete dias) durante 11 semanas, quando abandonou o tratamento. Retornou 14 meses após a cirurgia com sinais de doença ativa, sendo considerado fora de possibilidades terapêuticas.

A radioterapia local, numa dose total de 3000 rads foi iniciada em um paciente (submetido a colecistectomia em outro Serviço) que abandonou o tratamento após duas semanas, para não mais retornar.

CONCLUSÃO

As neoplasias malignas da vesícula biliar são tumores que quase

sempre proporcionam resultados decepcionantes. Isto porque evoluem geralmente de forma "silenciosa", ou porque exibem sintomatologia comum às doenças biliares benignas, fazendo com que os pacientes já nos cheguem às mãos em estágios avançados e em condições gerais muitas vezes precárias. Os métodos propedêuticos armados são falhos e os existentes muitas vezes não são empregados, já que a clínica não é compatível com a localização do tumor.

Quanto ao tratamento, cremos haver a cirurgia alcançado o máximo que poderia trazer em termos de benefícios. A literatura e a análise destes casos do Instituto Nacional de Câncer parecem indicar que a era das cirurgias heróicas, pelo menos para tumores desta localização, está findando. Atualmente, baseados em nossa experiência e nos relatos mundiais, acreditamos que a melhor cirurgia a ser proposta para um portador de blastoma maligno ressecável da vesícula biliar seja a colecistectomia associada à ressecção do leito hepático e à linfadenectomia regional. Esta operação não viola princípios oncológicos, é relativamente simples e bem suportada pelo paciente. Qualquer outra medida visará palição (cirurgia de derivação). Os demais métodos terapêuticos que não a cirurgia têm resultados satisfatórios nas mãos de certos autores²⁴ mas na maioria dos relatos seu emprego não muda em praticamente nada o prognóstico^{1 15}. Contudo, por ser doença de difícil diagnóstico, cremos que o futuro do tratamento do câncer da vesícula esteja no progresso dos protocolos quimioterápicos e nos avanços da

propedêutica armada visando diagnóstico precoce, onde a cirurgia obtém os melhores resultados.

SUMMARY

The records of 19 cases of primary malignant neoplasms of the gallbladder seen at the Instituto Nacional de Câncer (1962-1972) were reviewed. All of them but one were adenocarcinomas. The female/male ratio was 3,5:1 and the lesion was predominant in elder patients. The tumor was associated with cholelithiasis in 10 cases. The best results were obtained in patients with cancer discovered at surgery for benign biliary disease. Twelve cases were lost to follow-up.

Early diagnosis is very difficult and we believe that any chance of improving the results seen at our series and those of the literature will lie in the advance of new chemotherapy protocols and in progress of propedeutic methods for early diagnosis, where surgery plays an important role.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMAN, L.V. — Carcinoma of the gallbladder in Del Regato, J.A. e Spjut, H.J. — *Cancer: diagnosis, treatment and prognosis* — St. Louis, C.V. Mosby, 1977, pág. 598.
- ADSON, M.A. — Carcinoma of the gallbladder. *Surg. Clin. North Am.* 53: 1203, 1973.
- AL-SARRAF, M.; BAKER, L. et al. — The value of serial carcinoembryonic antigen (CEA) in predicting response rate and survival of patients with gastrointestinal cancer treated with chemotherapy. *Cancer* 44: 1222, 1979.
- AOKI, Y.; OKAMURA, T. et al. — Papilloma of the gallbladder. *Am. J. Surg.* 131: 614, 1976.
- APPLEMAN, R.M.; MORLOCK, C. G. et al. — Longterm survival in carcinoma of the gallbladder. *Surg. Gyn. Obst.* 117: 459, 1963.
- BURROWS, H. — Gallstones and cancer: a problem of etiology with special reference to the role of irritation. *Br. J. Surg.* 27: 1116, 1939.
- GLENN, F.; HAYS, D.M. — The scope of radical surgery in treatment of malignant tumors of the extra hepatic biliary tracts. *Surg. Gyn. Obst.* 99: 529, 1954.
- GLENN, F. — Silent gallstones. *Ann. Surg.* 1936 (2): 251, 1981.
- HARDY, M.A.; VOLK, H. — Primary carcinoma of the gallbladder; a ten year review. *Am. J. Surg.* 120: 800, 1970.
- KIELL, R.H.; DE WEESE, M.S. — Primary carcinoma of the gallbladder. *Am. J. Surg.* 125: 726, 1973.
- MOERTEL, C.G. — The gallbladder. In Holland J.F. — *Cancer Medicine*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1973.
- MOOSA, A.T.; ANAGUOST et al. — The continuing challenge of gallbladder cancer; survey of 30 year's experience at the University of Chicago. *Am. J. Surg.* 130: 57, 1975.
- NEVIN, J.E.; MORAN, T. J. et al. — Carcinoma of the gallbladder; staging, treatment and prognosis. *Cancer* 37: 141, 1976.

14. PACK, G.T. — Right hepatic lobectomy for cancer of the gallbladder. In Pack G.T. & Arie I.M. — *Treatment of Cancer and Allied Diseases*, N. York, Harper & Row Publishers, 1964.
15. PEMBERTON, L. B.; DIFFENBAUGH, W.F. *et al.* — Surgical significance of the carcinoma of the gallbladder. *Am. J. Surg.* 122: 381, 1971.
16. PEISON, B.; RABIN, L. — Malignant melanoma of the gallbladder; report of 3 cases and review of the literature. *Cancer* 37: 2448, 1976.
17. PETROV, N.N.; KROTNIKA, N.A. — Experimental carcinoma of the Gallbladder; supplementary data. *Am. J. Surg.* 125: 241, 1947.
18. SHERLOK, S. — *Doenças do fígado e das vias biliares*, 5ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.
19. SOSIN, H. — Los calculos silenciosos de la vesicula biliar deben ser tratados por colecistectomia? In Delaney J.P. & Najarian J.S. — *Cirurgia del higado, pancreas e vias biliares*, Barcelona, Editorial Científico-Médica, 1978, 73-79.
20. STRAUCH, J. — citado por Appleman (referência 5).
21. SWINTON, N.; BECKER, W.F. — Tumors of the gallbladder. *Surg. Clin. North. Am.* 28: 669, 1939.
22. TABAH, E.J.; McNEER, G. — Papilloma of the gallbladder with *in situ* carcinoma. *Surgery* 34: 57, 1953.
23. TANGA, M.R.; EWING, J.B. — Primary malignant tumors of the gallbladder; report of 43 cases. *Surgery* 67: 418, 1970.
24. TREADWELL, T.A.; HARDIN, W. J. — Primary carcinoma of the gallbladder; The role of adjunctive therapy in its treatment. *Am. J. Surg.* 132: 703, 1976.
25. WARREN, K.W.; HARDY, K.J. *et al.* — Primary neoplasia of the gallbladder. *Surg. Gyn. Obst.* 126: 1036, 1968.

A Politomografia no Diagnóstico do Prolactinoma

CARLOS EDUARDO LASSANCE CABRAL

Membro Titular do CBR. Mestrando do Curso de Pós-graduação em Radiologia da UFRJ. Médico Instituto Nacional do Câncer – Serviço de Radiodiagnóstico.

RESUMO

Este trabalho visa enfatizar o papel da politomografia como meio diagnóstico do prolactinoma, apresentando cinco casos diagnosticados por este método, mostrando os principais achados radiológicos e aspectos clinicolaboratoriais da doença, assim como a evolução dos cinco pacientes apresentados.

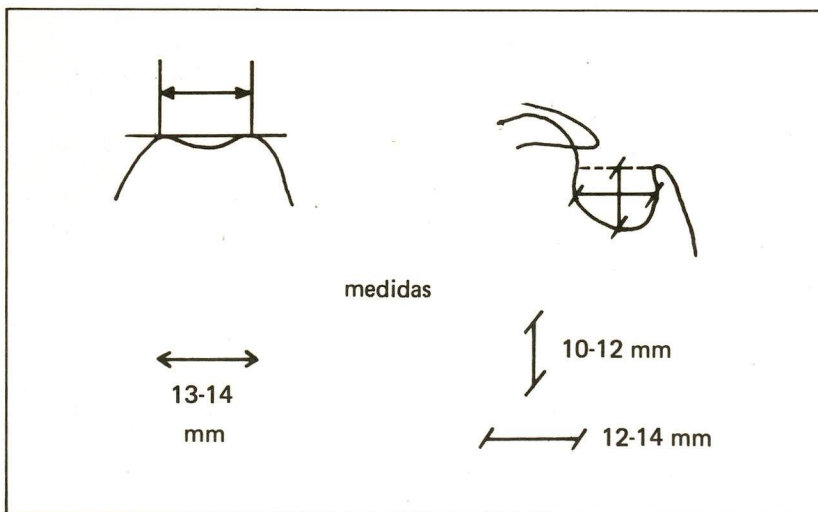


Figura 1 – Diâmetros da sela túrcica.

A SELA TÚRCICA – ANATOMIA – VARIANTES DO NORMAL

A sela túrcica é uma depressão no corpo do osso esfenóide que aloja a glândula pituitária. No adulto jovem, o comprimento antero-posterior é menor que 14 mm, e a altura do assoalho (uma linha entre o tubérculo selar e o pico da clinóide posterior) é menor que 12 mm. As dimensões variam com o biótipo do indivíduo, ainda que permitam o diagnóstico do aumento selar (Figura 1). A largura é a terceira medida que permite o cálculo do volume, possuindo como dimensão normal 13–14 mm.

O volume selar é calculado pela fórmula $V = \frac{l \cdot c \cdot h}{2}$ onde:

V = volume
l = largura
h = altura
c = comprimento antero-posterior

Di Chiro, em trabalhos em que discute o cálculo do volume da sela, estabelece como volume médio 594 mm^3 , num estudo de 173 adultos⁴.

Para se efetuar as medidas lineares é importante definir as referências ósseas onde elas serão realizadas. Quando existe contorno duplo ou triplo, deve-se escolher o mais posterior, de acordo com Carstens⁴.

Bruneton¹, examinando o tubérculo selar, clinóides anteriores e posteriores, assoalho selar e plano esfenoidal de 200 adultos normais, observou as variações do ângulo formado entre a parede anterior, tubérculo selar e plano esfenoidal, avaliados na projeção em perfil. O ângulo obtuso foi o mais encontrado (51,5%) e o agudo (4,5%) o menos, não sendo entretanto nunca inferior a 80° (Figura 2).

Ainda na projeção lateral, podemos observar um duplo contorno do assoalho selar devido a desnível lateral, que pode ser considerado normal se o mesmo, na projeção frontal, for igual ou inferior a 2 mm³. Segundo Dubois³, num estudo de politomografias de 100 adultos são na projeção frontal, o limite da depressão pode ser considerado de 3 mm. Este autor encontrou depressões menores que 1 mm em 27 casos, entre 1 e 2 mm em 13 casos, entre 2 e 3 mm em três casos e acima de 3 mm em três casos. A profundidade máxima encontrada foi de 3,5 mm, considerada como limite máximo da normalidade (Figura 3).

Na projeção frontal, o assoalho selar pode variar consideravelmente em sua forma, sendo o tipo mais comum o côncavo, simétrico e sem septo (21,5%). O assoalho pode ainda ser plano ou convexo, horizontal ou inclinado, e o menos comum foi o plano assimétrico e com septo lateral (3,5%) (Figura 4).

Os ângulos formados pelas margens laterais do assoalho da sela são arredondados em 97% das pessoas examinadas e agudos em 3%, nas quais a depressão do assoalho côncavo é superior a 3 mm.

Nos casos de aumento selar, por tumores intra-selares, estes ângulos tornam-se pronunciadamente mais agudos, o que constitui um sinal de compressão inferior do assoalho da sela, quase sempre devida a massas expansivas intra-selares.

Torna-se pois importante a visualização da sela túrcica na projeção frontal nos aumentos selares, assim como o conhecimento dos diversos tipos encontrados como variações anatômicas, para o correto diagnóstico da sela túrcica patológica.

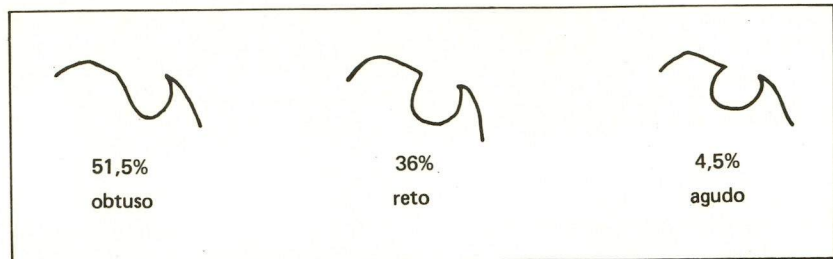


Figura 2 — Variações do ângulo entre o plano esfenoidal, tubérculo selar e parede anterior da sela. Projeção lateral.

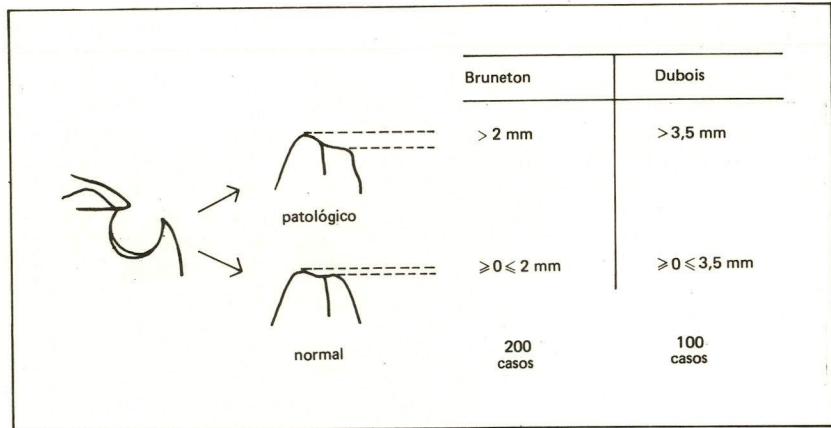


Figura 3 — Duplo contorno do assoalho selar nas projeções lateral e frontal. Limites do normal e patológico segundo Bruneton (1)¹ e Dubois (3) em estudos de 200 e 100 adultos normais, respectivamente. Análise através de politomografias.

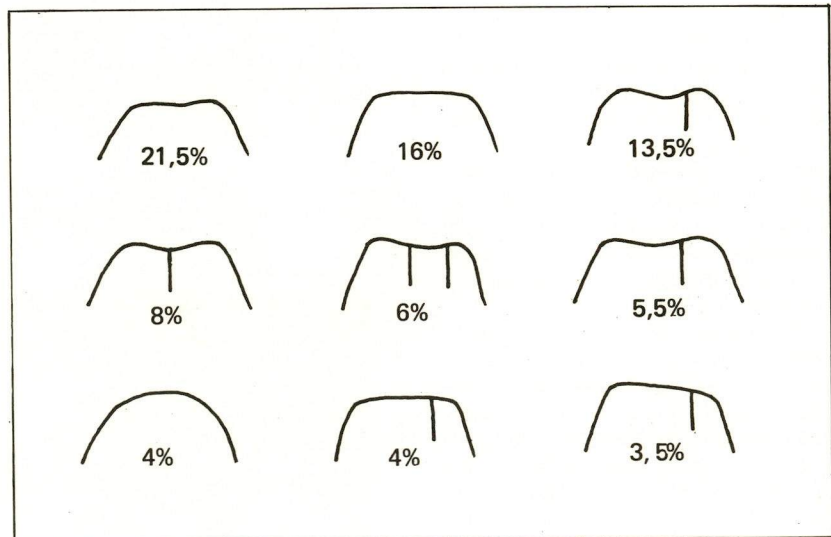


Figura 4 — Tipos de assoalhos da sela túrcica. Projeção frontal.

A sela túrcica, em condições normais, situa-se no meio de um plano inclinado que separa o assoalho da fossa craniana anterior, da fossa posterior. Entretanto, de acordo com as variações de inclinação da base do crânio, a orientação da sela pode sofrer sensíveis modificações.

Nas diferentes faixas etárias, observa-se a gradativa aparição de alterações estruturais, a ponto de que, muitas vezes, é difícil delimitar-se a zona de transição entre o fim do normal e o início do patológico. Além disso, as variações raciais, constitucionais e nutricionais

constituem fatores concorrentes para determinar alterações na estrutura do esfenóide e da sela túrcica⁴

TUMORES DA HIPÓFISE

Até o fim da última década, os tumores da hipófise constituíam cerca de 8,6% dos tumores intracranianos, mas as modernas técnicas de diagnóstico desenvolvidas nos últimos anos aumentaram esta estatística.

Os tumores hipofisários são classicamente classificados segundo o tipo histológico. Os adenomas cromófbos são os mais comuns, não apresentando incidência inferior a 75%. Os eosinófilos, menos comuns, representam 10 a 20% e os basófilos são considerados raros. Outros ainda, como os adenomas mistos e os tumores malignos da hipófise apresentam incidência muito pequena⁴

Modernamente, estes tumores têm sido classificados de acordo com o tipo de substância ou hormônio que secretam, sendo objeto do nosso presente estudo o Prolactinoma, ou tumor hipofisário prolactina-secretante.

O PROLACTINOMA — ASPECTOS CLÍNICOS E RADIOLÓGICOS

A incidência do adenoma hipofisário prolactina-secretante é de 97% em mulheres e a apresentação clínica típica é da síndrome galactorréia-amenorréia. No homem (3%) os sintomas importantes são a impotência, ginecomastia e galactorréia.

O local mais freqüente de acometimento da sela túrcica é a parede ântero-inferior, por abaulamento em 88% dos casos.

O volume selar é normalmente preservado e 53% destes tumores são microadenomas, embora a configuração ou forma da sela seja alterada em 96 dos 100 casos comprovados cirurgicamente e estudados por Richmond⁵. Neste estudo, a tomografia pluridirecional ou politomografia foi útil para prever o tamanho, a localização do tumor e sua extensão para o seio esfenoidal.

MATERIAL E MÉTODOS

No presente trabalho apresentamos os principais aspectos clínico-radiológicos de cinco pacientes do sexo feminino portadoras de prolactinomas comprovados laboratorial e cirurgicamente.

Foram submetidas a politomografia com intervalos de corte milimétricos nas incidências AP e perfil com movimento hipocicloidal.

ASPECTOS CLINICOLABORATORIAIS

Todas as pacientes apresentavam idades de 19 a 29 anos e invariavelmente a síndrome galactorréia-amenorréia entre outros sintomas variáveis como cefaléia, obesidade, alterações do comportamento e hirsutismo. Hiperprolactinemia presente em todos os casos (Tabela I).

Uma das pacientes, de 27 anos, professora, com amenorréia primária e galactorréia, foi operada por via trans-naso-esfenoidal com o diagnóstico de adenoma prolactina-secretante. Apresentou menarca no 39º dia de pós-operatório. O diagnóstico histopatológico foi de

adenoma cromófbico (Tabela I).

ACHADOS RADIOLÓGICOS — POLITOMOGRAFIA

As alterações radiológicas são bastante variáveis, podendo ir desde um simples abaulamento focal do assoalho da sela, até destruição da mesma por aumento exagerado do seu volume. Outras alterações observáveis são a presença do duplo contorno patológico, invasão do seio esfenoidal, erosão da cortical, das clinóides posteriores, adelgaçamento do assoalho selar.

Nas lesões menores que 10 mm (microadenomas), o volume selar é conservado e as alterações radiológicas freqüentes são o abaulamento focal, adelgaçamento localizado e a erosão da cortical, localizadas na parede ântero-inferior em 80% e na pósterio-inferior em 20% dos casos⁷

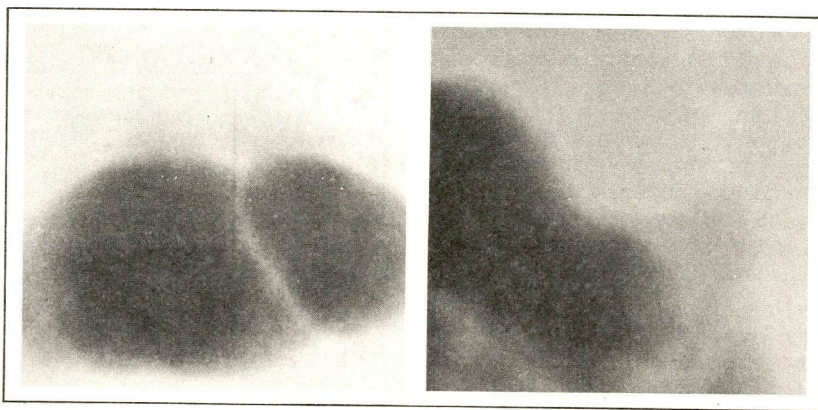


Figura 5 a-b — Politomografia normal em AP e perfil.

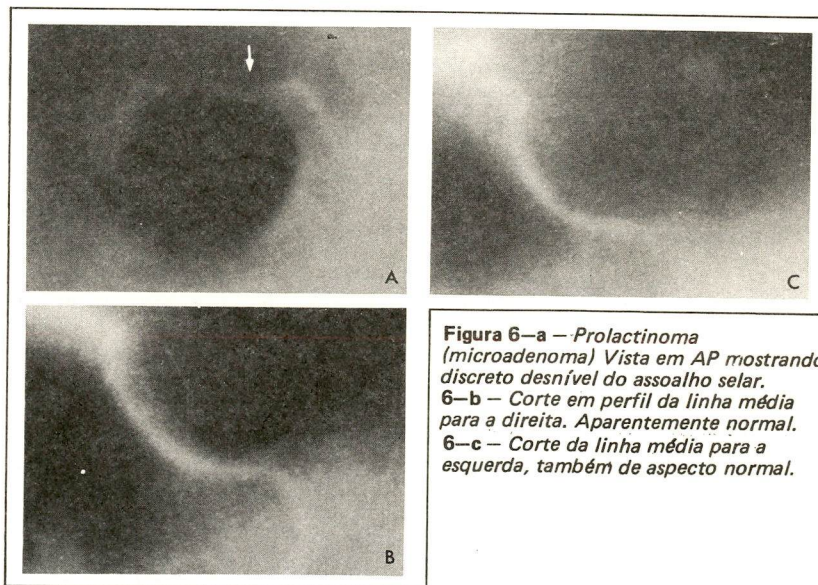


Figura 6-a — Prolactinoma (microadenoma) Vista em AP mostrando discreto desnível do assoalho selar.
6-b — Corte em perfil da linha média para a direita. Aparentemente normal.
6-c — Corte da linha média para a esquerda, também de aspecto normal.

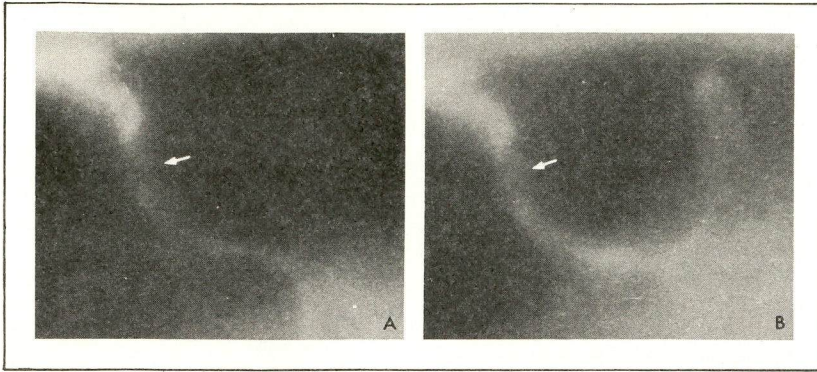


Figura 7 a, b – Mesmo caso da figura 6, mostrando a lesão (microadenoma) em outros cortes intermediários à esquerda da linha média. Observar a erosão da cortical da parede ântero-inferior.

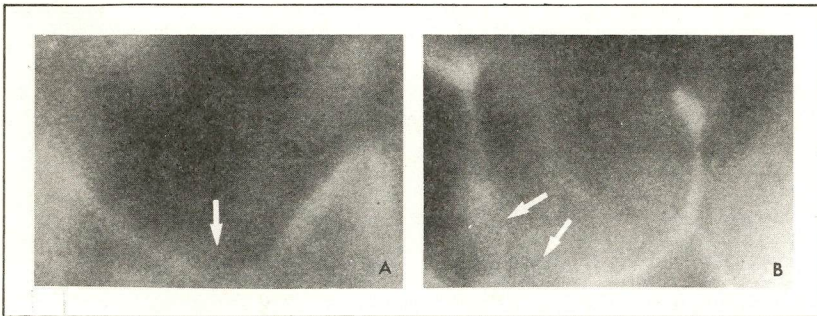


Figura 8 a, b – Tumor expansivo intra-selar.
8-a – Corte em AP mostrando acentuada depressão central maior que 3,5 mm(3).
8-b – Corte em perfil. Observar a destruição da parede ântero-inferior e invasão do seio esfenoidal.

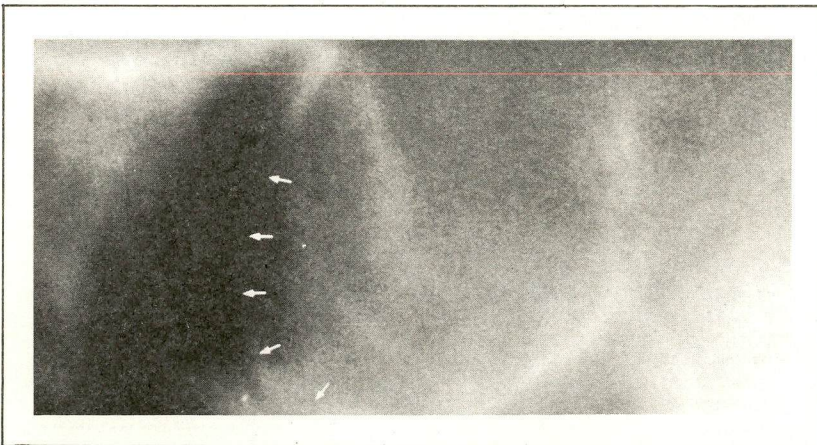


Figura 9 – Mesmo caso da figura 8, mostrando neste corte em perfil detalhes dos contornos da parede ântero-inferior e invasão do seio esfenoidal.

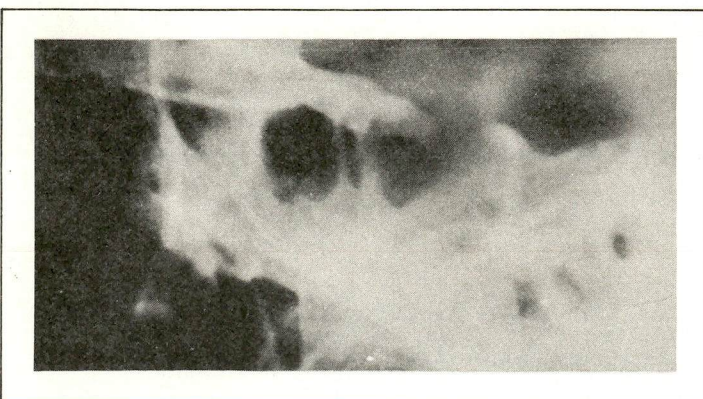


Figura 10 – Radiografia simples da sela. Observar seu aumento de volume.

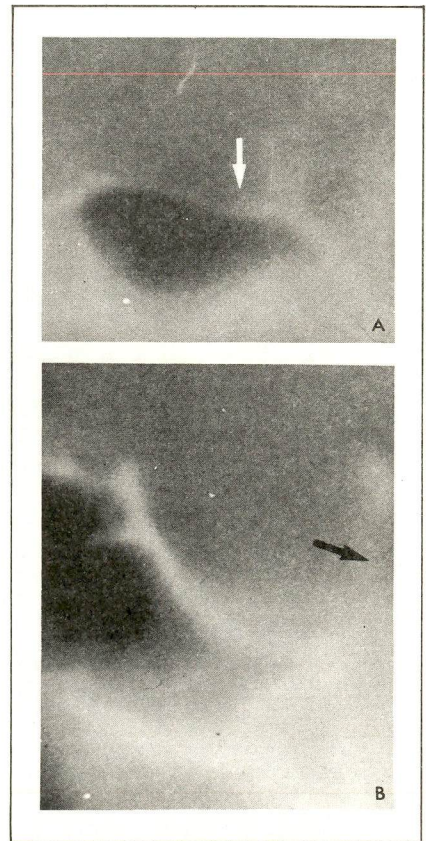


Figura 11 – Mesmo caso da figura 10.
11-a – Corte em AP mostrando desnível inferior à esquerda.
11-b – Corte em perfil. Observar aumento volumétrico e a extensa erosão do dorso da sela.

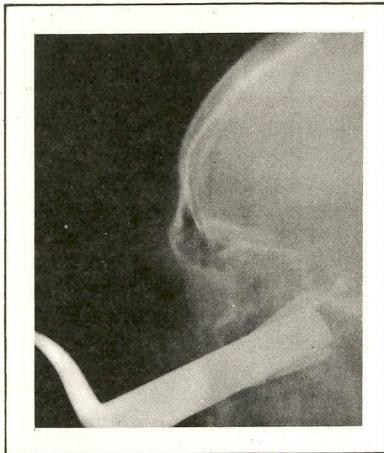


Figura 12 - Radiografia de controle per-operatório em perfil. Observar a via de acesso trans-naso-esfenoidal.

CONCLUSÃO

O nosso trabalho tem a intenção de enfatizar o papel da Politomografia, como meio de diagnóstico do prolactinoma, que evita muitas vezes procedimentos invasivos como a arteriografia e a pneumoencefalografia, podendo fazer com boa margem de segurança o diagnóstico de pequenas lesões, inclusive menores que 10 mm, através dos cortes milimétricos.

Lembramos ainda que uma radiografia simples normal da sela túrcica não afasta, em absoluto, o diagnóstico de prolactinoma em pacientes com a síndrome galactorréia-amenorréia, estando nestes casos indicado o estudo politomográfico.

SUMMARY

The author points to the pluridirectional tomography as a diagnostic tool for Prolactinoma.

Five cases diagnosed by this method are presented to show the principal radiologic data and clinico-laboratorial aspects, as well as the evolution of the five patients studied.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRUNETON, J.N.; DROUILLARD, J.P.; SABATIER, J.C.; ELIE, G.P.; TAVERNIER, J.F. - Normal variants of the sella turcica. Comparison of plain radiographs and tomograms in 200 cases. *Radiology* 131: 99-100, April 1979.
- NETTER, F.H. - The hypophysis. Endocrine System and selected metabolic diseases. The Ciba Collection of MI, vol 4; 3-31, 1965.
- DUBOIS, P.J.; ORR, D.P.; HOY, R.J.;

TABELA 1

Principais aspectos clínicos, laboratoriais e evolutivos pós-cirúrgicos das pacientes portadoras de prolactinomas

IDENT.	IDADE	CLÍNICA/LABORATÓRIO	CIRURGIA	EVOLUÇÃO
M.J.S. 24092 H.U.	26 anos	<ul style="list-style-type: none"> amenorréia, galactorréia há dois anos. alterações visuais. aumento da prolactina. 	<ul style="list-style-type: none"> Em 10/4/79 ADENOMA ACIDÓFILO 	<ul style="list-style-type: none"> 24/4/79 - melhora da visão e diminuição da galactorréia. 15/5/79 - menstruação
R.F. 12025 H.U.	19 anos	<ul style="list-style-type: none"> amenorréia há um ano e quatro meses. obesidade. hirsutismo. aumento da prolactina. 	<ul style="list-style-type: none"> Em 25/6/79 ADENOMA CROMÓFOBO 	<ul style="list-style-type: none"> 4/7/79 - menstruação
S.R.B. 26447 H.U.	27 anos	<ul style="list-style-type: none"> amenorréia primária, galactorréia. cefaléia. aumento da prolactina. 	<ul style="list-style-type: none"> Em 6/8/79 ADENOMA CROMÓFOBO 	<ul style="list-style-type: none"> 15/9/79 - MENARCA
R.F.S. 29610 H.U.	29 anos	<ul style="list-style-type: none"> amenorréia há dois anos, galactorréia desde os 16 anos. cefaléia aumento da prolactina. 	<ul style="list-style-type: none"> Em 16/9/79 ADENOMA ACIDÓFILO 	<ul style="list-style-type: none"> 5/10/79 - diminuição da galactorréia. 21/10/79 - menstruação.
M.R.S. 35302 H.U.	25 anos	<ul style="list-style-type: none"> amenorréia há seis meses, galactorréia há três anos. aumento da prolactina. 	<ul style="list-style-type: none"> Em 18/1/80 TÉC. NECRÓTICO 	<ul style="list-style-type: none"> 20/1/80 - diabetes insipidus 1/2/80 - menstruação

TABELA 2

Estudo comparativo dos resultados de CT e politomografia efetuados em 28 pacientes portadores de prolactinomas comprovados cirurgicamente. Observar apenas um falso-negativo. Modificado de Wolpert⁶.

RESULTADOS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (CT) EM 28 PACIENTES COM PROLACTINOMAS COMPROVADOS	
Normal	15
Baixa densidade dentro da sela	5
Aumento da sela	3
Tumor supra-selar	2
Invasão do seio esfenoidal	2
Tumor expansivo intra-selar	1
POLITOMOGRAFIA NORMAL	1

- HERBERT, D.L.; HEINZ, E.R. - Normal sellar variations in frontal tomograms: *Radiology* 131: 111-114, April 1979.
- CAMINHA, N.C. - A sela túrcica e sua importância clínico radiológica. 92-125, 1975.
- RICHMOND, I.L.; NEWTON, T.H.; GILSON, C.B. - *AJR* 134: 707-710 (4) April 1980.
- WOLPERT, S.M.; KALMON, D.P.; BILLER, B.J.; MOLITCH, M.E. - The value of Computed tomography in evaluating patients with Prolactinomas. *Radiology* 131: 117-119, April 1979.
- BONNEVILLE, J.F.; DIETEMANN, J.L. - Radiology of the sella turcica. Prolactin-secreting Pituitary Adenomas. 99-111, 1981.

Tumores Malignos do Corpo Uterino

Avaliação de Aspectos Epidemiológicos

MARIA LUIZA PESSOA CAVALCANTI

*Chefe da Seção de Ginecologia do Instituto Nacional de Câncer – R.J.
Membro do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.
Titular em Ginecologia e Obstetrícia. Especialista em Cancerologia.*

NEWTON VILLAR

*Ex-médico residente do Instituto Nacional de Câncer – R.J.
Professor Adjunto da Universidade Gama Filho, Chefe de Clínica Ginecológica
do Hospital Universitário da Universidade Gama Filho.*

RESUMO

Os AA. fazem uma avaliação dos principais aspectos epidemiológicos em 120 pacientes portadoras de tumores malignos do corpo uterino, durante o período de 1965 a 1974, atendidas na Seção de Ginecologia do Instituto Nacional do Câncer.

INTRODUÇÃO

Os tumores malignos do corpo uterino apresentam um significativo aumento de sua incidência nas últimas décadas, chegando a alcançar cifras de 41,4 casos por 100.000 habitantes segundo dados de Registro de Tumores da Califórnia de 1973². Este aumento, em parte, é devido à maior longevidade da população feminina e conseqüentemente a um tempo maior de exposição aos fatores de risco. Dentre os tumores malignos, 95%³ se apresentam sob a forma dos adenocarcinomas de endométrio, ficando os 5% restantes

para os sarcomas, carcinomas indiferenciados e coriocarcinomas.

O protótipo da paciente portadora do principal tipo de tumor maligno do corpo uterino (adenocarcinoma segundo a maioria das publicações internacionais) é de uma mulher obesa, de elevada estatura, de bom nível sócio-econômico, hipertensa, diabética, infértil ou de baixa fertilidade, com períodos menstruais longos, abundantes e irregulares.

Este trabalho tem a finalidade de analisar alguns desses aspectos em nossas pacientes e compará-los com dados da literatura internacional existente.

MATERIAL E MÉTODOS

Nosso material consta de 120 pacientes matriculadas na Seção de Ginecologia do Instituto Nacional de Câncer, no período de 1965 a 1974, portadoras de tumores malignos de corpo uterino em seus diferentes tipos histológicos e estádios clínicos.

As pacientes foram distribuídas segundo o gráfico abaixo (Gráfico 1).

Observa-se que no nosso Serviço não houve uma incidência progressivamente crescente de casos como era de se esperar, havendo grandes variações no período estudado. Como refere Novak⁸, ao contrário do câncer de colo, esses tumores são predominantemente tratados em clínica privada, sendo poucas as pacientes drenadas para Serviços previdenciários. Acresce-se a esse fato a evolução mais lenta do tumor em uma boa percentagem de casos e o mais fácil manejo cirúrgico, permitindo seu tratamento em Serviços não especializados em oncologia.

Foram analisados os seguintes dados colhidos nos prontuários médicos: (Tabela 1) – a) Tipos histológicos; b) Idade de aparecimento do

* Trabalho realizado na Seção de Ginecologia do Instituto Nacional de Câncer – MS.

tumor; c) Cor; d) Idade da menarca; e) Idade da menopausa; f) Número de gestações; g) Fatores de risco; h) Referência ao uso de estrogênios exógenos antes ou depois da menopausa; e i) Estadiamento clínico.

TABELA I

Fatores Epidemiológicos

PARÂMETROS AVALIADOS	
1	Tipos Histológicos
2	Faixa Etária
3	Cor
4	Idade da Menarca
5	Idade da Menopausa
6	Número de Gestações
7	Fatores de Risco
8	Referência ao Uso de Estrogênios
9	Estadiamento Clínico

INCa. — 1979

Tipos Histológicos Encontrados (Gráfico 2)

Em nossos 120 casos estudados, 114 (95%) apresentaram-se sob a forma dos adenocarcinomas de endométrio em suas diversas variantes histológicas, ficando os restantes 5% para os outros tipos de tumores referidos. Estes achados são idênti-

cos às diversas outras publicações^{2,3,8,9,10}, demonstrando uma nítida predominância dos tumores endometriais.

Idade de Aparecimento do Tumor (Gráfico 3)

No nosso material a paciente mais jovem tinha 32 anos e a mais idosa 89 anos, com a média de idade de 62, 17 anos. Estes dados estão de acordo com diversos outros trabalhos. Gusberg refere uma idade média de 56 anos, enquanto Novak relata como 57 anos a idade média de aparecimento do tumor.

Incidência de Casos em Relação à Cor (Gráfico 4)

A maior parte das nossas pacientes (79,16%) era de cor branca. Nos trabalhos consultados, encontramos muitas referências a esse aspecto, mas correlacionando a cor a um melhor nível sócio-econômico e consequentemente a um bom estado de nutrição.

Idade da Menarca (Gráfico 5)

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas

em relação à idade média da menarca fisiológica. Não foram pesquisados o tipo menstrual e os catamênios posteriores. No nosso material 90% das pacientes apresentaram a menarca entre os 11 e 15 anos.

Idade da Menopausa (Gráfico 6)

No nosso material 73,3% das pacientes apresentaram a menopausa na faixa etária entre os 41 e os 55 anos, em acordo com a população geral feminina. Não houve predominância de menopausa precoce ou tardia. As oito pacientes menopausadas cirurgicamente estavam no menacme quando do aparecimento do tumor.

Número de Gestações (Gráfico 7)

Em desacordo com os dados da literatura internacional^{2,3,8}, que referem um alto índice de infertilidade em pacientes portadores dos tumores malignos do endométrio, em nosso material encontramos 63,3% de pacientes que tiveram de uma a 10 gestações e 13,35% com mais de 11 gestações. Estes achados sugerem que outros fatores seriam mais importantes ou mais efetivos como predisponentes à carcinogênese.

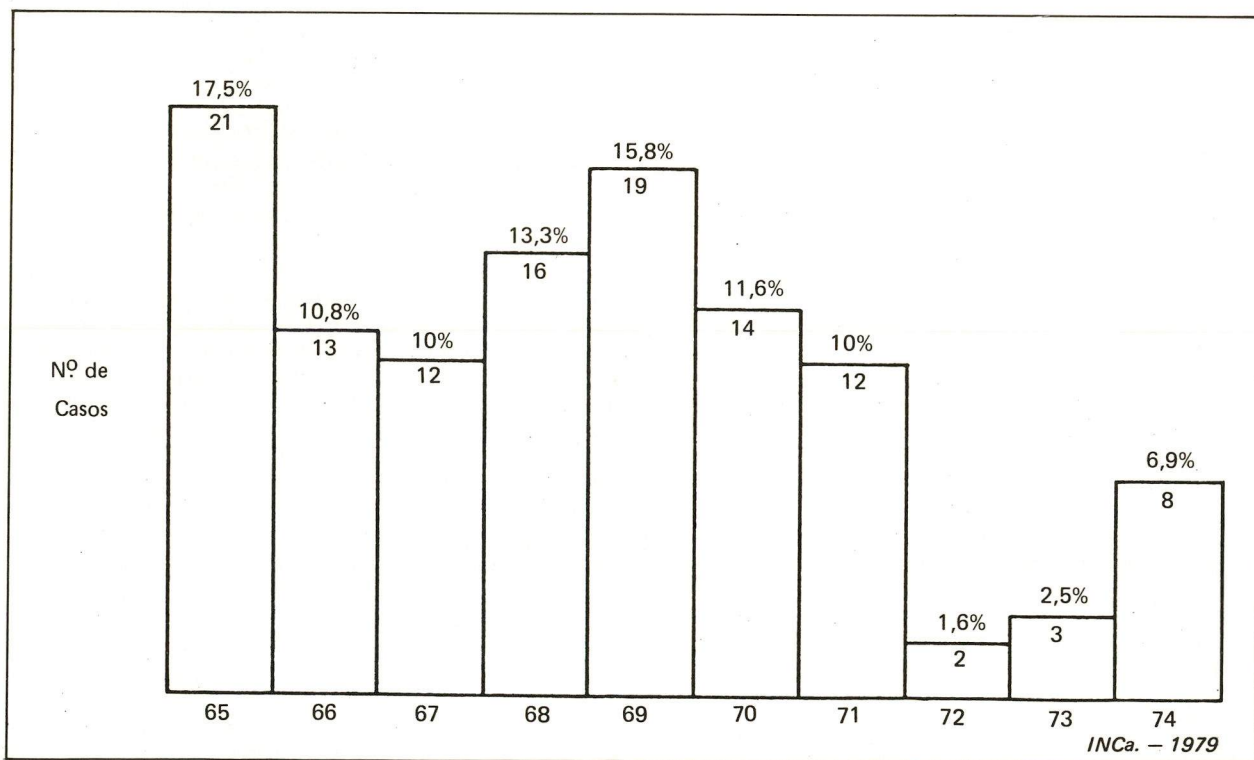


Gráfico 1 — Tumores Malignos do Corpo Uterino. Distribuição de Casos por Ano. Total — 120 Casos.

Carcinoma	1 (0,87%)	
Indiferenciado		
Coriocarcinoma	1 (0,87%)	
Leiomiossarcoma	1 (0,87%)	
Sarcoma de Endométrio	3 (2,39%)	
Adenocarcinoma Diferenciado	61 (53,5%)	114 (95%)
Adenocarcinoma Papilífero	40 (35,1%)	
Adenocarcinoma Indiferenciado	10 (8,7%)	
Adenoacantoma	2 (1,8%)	
Hiperplasia Adenomatosa	1 (0,9%)	

INCa. — 1979

Gráfico 2 — Tumores Malignos do Corpo Uterino. Tipos Histológicos — 120 Casos

Fatores de Risco (Tabela 2)

Está bem demonstrado que numerosas pacientes com tumores malignos do corpo uterino apresentam certas condições clínicas que favorecem ou predis põem à doença. A hipertensão, a obesidade e o diabe-

tes são considerados os principais fatores de risco, enquanto alguns trabalhos citam ainda a estrogenerioterapia, as hiperplasias e a síndrome de Stein-Leventhal como outros fatores.

A revisão do nosso material demonstrou a presença de 55,84% de

pacientes com uma ou mais das três condições principais contra 44,16% de pacientes sem fatores de risco. Houve um acentuado predomínio da obesidade isolada ou em associação (36,65%) sobre os outros fatores em iguais condições, sugerindo ser aquele o principal fator de risco ao câncer de endométrio como refere Neves e Castro⁷.

Estrogênios e Câncer do Corpo Uterino (Tabela 3)

Em nosso material apenas três pacientes (2,5%) referiram o uso de estrogênios exógenos na pré ou pós-menopausa. Há alguns anos existe uma grande polêmica em torno do fato de estrogenerioterapia aumentar o risco de câncer do corpo uterino. Numerosos trabalhos demonstram hipoteticamente a relação causaeifeitos no aparecimento desses tumores (Smith *et al* — 1975; Gusberg *et al* — 1967; Ziolo e Finkle — 1975; Mack *et al* — 1976; IBID — Neves e Castro)⁷, enquanto outros contestam essas afirmações (Rosd *et al* — 1976; Schleyer-Saunders — 1976; Studd — 1976; Pacheco e Kempers — 1968; Neves e Castro IBID — Neves e Castro)⁷. O que está bem estabelecido é: a) A estrona (EI) apresenta efeitos carcinogênicos observados experimentalmente em animais e que em ensaios clínicos têm sido relacionados ao aparecimento de tumores de endométrio¹¹; b) As pacientes obesas apresentam uma transformação periférica de androstenediona em estrona e sendo demonstrada estatisticamente a correlação com uma maior incidência desses tumores^{2,4,12}; c) Há um alto risco de aparecimento precoce de tumores do corpo uterino, como em outras localizações na genitália, em pacientes cujas mães fizeram uso de dietilestilbestrol durante a gestação^{1,10}; d) Algumas publicações demonstram o aparecimento do tumor independente dos fatores de risco, do uso de estrogênios e da presença de hiperplasia concomitante^{5,6,9}.

Estadiamento Clínico (Tabelas 4 e 5)

Os tumores do corpo uterino apresentam um período de latência de cinco a 10 anos antes de sua evidência clínica⁶ com crescimento lento principalmente em suas formas diferenciadas^{2,3,12} permitindo

TABELA 2

Nº de Casos em Relação aos Fatores de Risco

FATORES DE RISCO	Nº DE CASOS	%
Sem Fator de Risco	53	44,16
Hipertensão + Diabetes + Obesidade	5	4,16
Diabetes + Obesidade	3	2,5
Hipertensão + Obesidade	19	15,83
Obesidade	17	14,16
Diabetes	5	4,16
Hipertensão	13	10,87
Hipertensão + Diabetes	5	4,16
TOTAL	120	100

INCa. — 1979

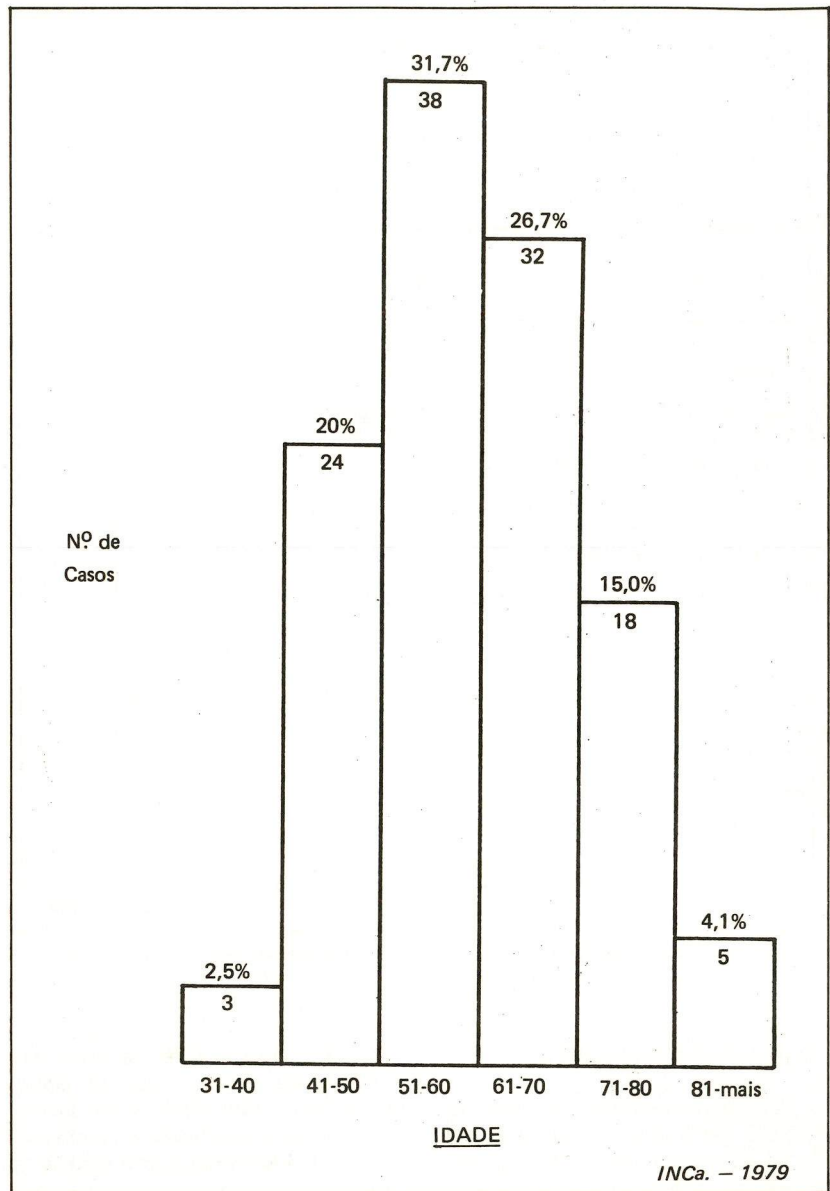


Gráfico 3 – Tumores Malignos do Corpo Uterino. Faixa Etária – 120 Casos. Média – 62, 17 anos.

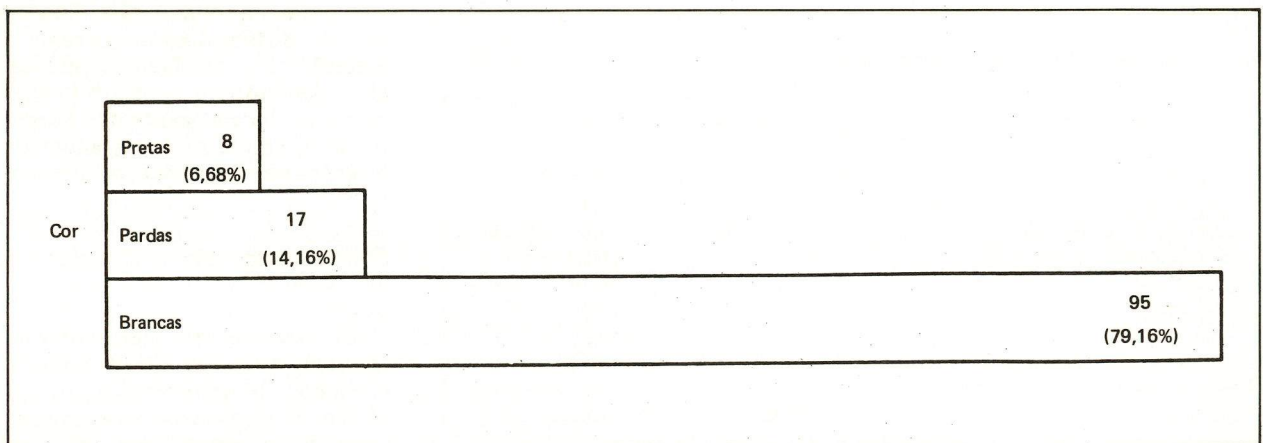


Gráfico 4 – Tumores Malignos do Corpo Uterino. Incidência de Casos em Relação à Cor. Total – 120 Casos.

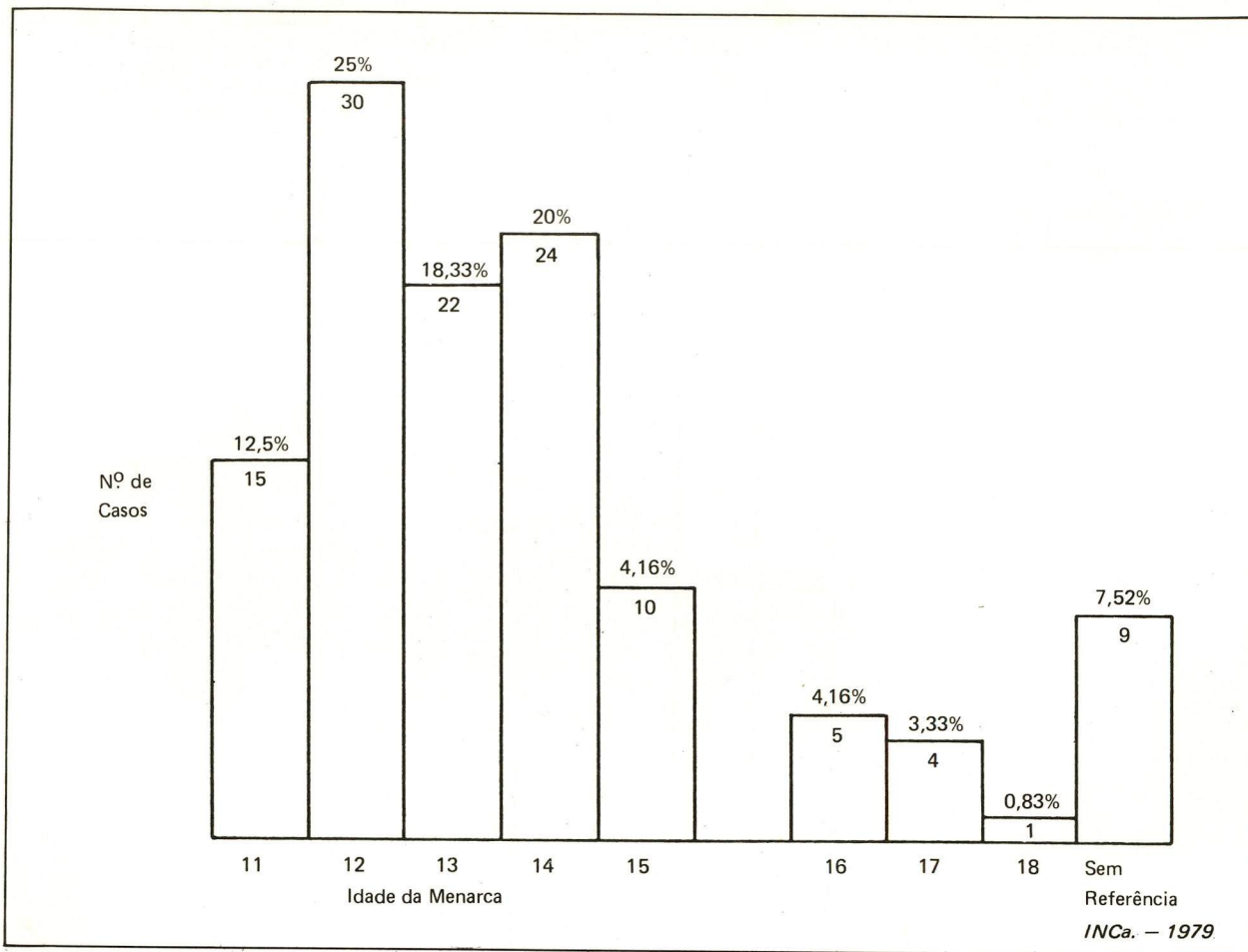


Gráfico 5 - Tumores Malignos do Corpo Uterino. Nº de Casos/Idade da Menarca. Total - 120 Casos.

TABELA 3

Referência ao Uso de Estrogênicos Exógenos em 120 Casos

Sim	3 Casos (2,5%)
Não	117 Casos (97,5%)

INCa. - 1979

um diagnóstico em seus estádios clínicos mais precoces. Em nosso material houve um predomínio das formas incipientes (67,49%), ou seja, nos estádios zero, I e II, excluindo-se os casos não estadiados. Encontramos um caso de hiperplasia adenomatosa rotulada como estágio zero, segundo Gusberg³, enquanto outros autores apresentam critérios diferentes para o adenocarcinoma *in situ* de endométrio.

CONCLUSÕES

Os tumores malignos do corpo uterino apresentam um predomínio

TABELA 4

Estadiamento Clínico/Nº de Casos

ESTÁDIO	Nº DE CASOS	%
0 (Zero) Tu <i>in situ</i>	1	0,83
1a	9	7,50
1b	39	32,50
II	32	26,66
III	5	4,18
1Va	6	5,00
1Vb	6	5,00
Não Estadiados	22	18,33
TOTAL	120	100

(95%) para as formas histológicas de origem endometrial (adenocarcinomas). Não há relação entre a idade da menarca, idade da menopausa, número de gestações e uso de estrogênicos com o aparecimento do tumor no nosso material. Os dados colhidos sugerem que a obesidade é o principal fator de risco, provavel-

mente relacionada com altos níveis de estrona circulante, produzida prefericamente a partir da androstenodiana. As pacientes de cor branca apresentaram uma maior incidência (79,16%) em relação às pardas e pretas. Não encontramos nenhum caso de associação de câncer de endométrio e de mama, como demons-

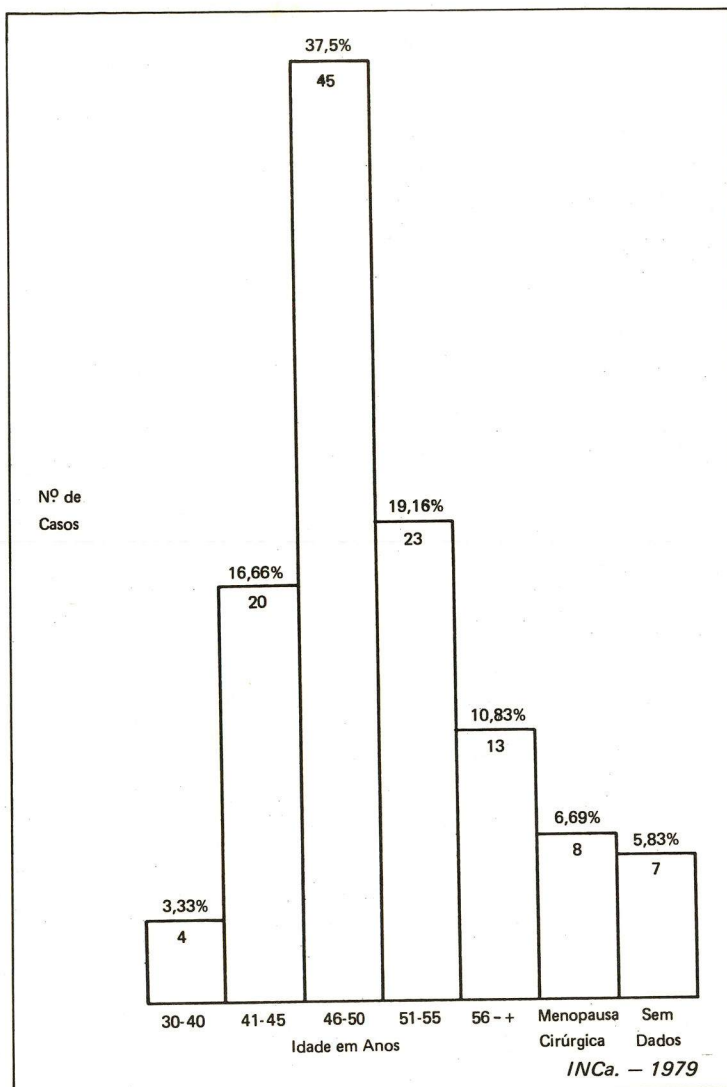


TABELA 5

Estadiamento Clínico

Estádios		
0	Ca. <i>in situ</i>	
I	Ia	Limitado ao Corpo Cavidade \leq 8 cm
	Ib	Cavidade $>$ 8 cm
II	Extensão ao Colo	
III	Extensão além do Útero (na Pequena Pelve)	
IV	IVa	Além da Pequena Pelve Extensão a Bexiga/Reto
	IVb	Metástases a Órgãos Distantes

INCa. - 1979

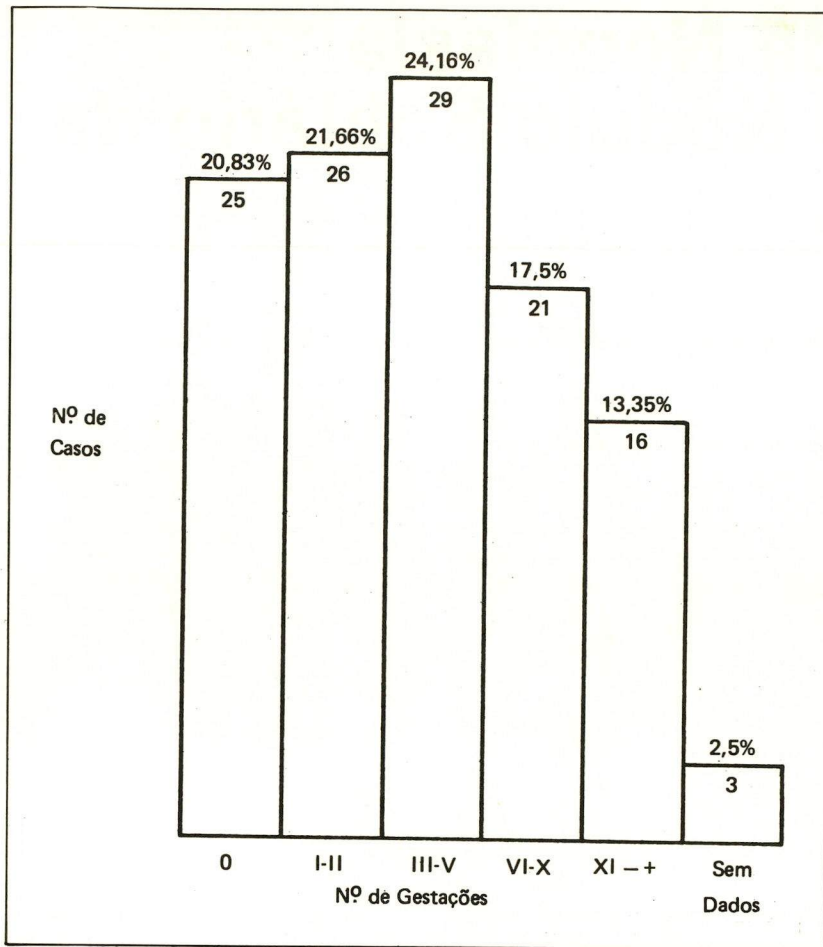


Gráfico 7 - Tumores Malignos do Corpo Uterino. Nº de Casos Comparados com Nº de Gestações - Total - 120 Casos.

tram alguns trabalhos (MacMahon IBID-LIPSETT)⁶. Foi feito um diagnóstico nos estádios I e II em um número significativo de pacientes e a idade média de aparecimento do tumor foi mais elevada (62,17) do que a maioria dos trabalhos.

SUMMARY

The authors evaluate the principal epidemiological aspects in 120 patients, with malignant tumors of the uterine body, during a period that lasts from 1965 to 1974. All patients have been treated in the gynecological section of the Instituto Nacional de Câncer.

REFERÊNCIAS

- CARVALHO, G. - Citologia do trato genital feminino. Págs. 277 a 293, São Paulo, Manole, 1976.
- DEMOPOULOS, R.I. in ANCEL BLAUSTEIN - Pathology of the Female Genital Tract, 278-298, VERLAG N.Y. INC. - 1977.
- GUSBERG, S.B. in HOLLAND J.F. - Cancer Medicine. Corpus Uteri. p.p. 1728 a 1734 - 2ª Edition - Philadelphia, Lea & Febiger, 1974.
- HAUSKNECHT, R.U. and GUSBERG, S.B. - Estrogen Metabolism in patients at high risk for endometrial carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116: 981, 1973.
- INZA, R.; OTTURI, J.E.; CHEVALIER, R.A.; in ARRICHI, L.A. - Lesiones Premalignas Ginecológicas - Lopes Libreros - Buenos Aires, 1976.
- LIPSETT, M.B. in ROBERT, H. WILLIAMS - Textbook of Endocrinology - Endocrine Responsive Cancers of Man. Philadelphia. Saunders 5th Edition - 1974.
- NEVES e CASTRO, M. - O Climatério e a Pós-Menopausa. *A Folha Médica*. Vol. 75 - nº 3: 3-29. Rio, 1977.
- NOVAK, E.R.; JONES, G.S.; JONES Jr., H.W. - Tratado de Ginecologia. 8ª edição. México - Interamericana, 1971.
- PSCHYREMBEL, W. - Ginecologia Practica, Alhambra, Madri, 1971.
- ROTH, L.M. - Clear Cell adenocarcinoma of the Endometrium. *Cancer* 33: 990, 1974.
- SMITH, D.C.; PRENTICE, R.; THOMPSON, D.J. and HERMANN, W.L. - Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *New Engl. J. Med.* 293: 1.164, 1975.
- THE LINDE, R.W. - Ginecologia operatória. Ed. Guanabara. Rio, 1947.
- ZIEL, H.K. and FINKLE, W.D. - Association of estrone with the development of endometrial carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124: 735, 1976.

Incidência de Neoplasia Maligna em Nódulo Solitário da Tireóide

JACOB KLIGERMAN

Chefe da Seção de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

JORGE MARCOS BRAZ

JOÃO CABAS NETO

Médicos Residentes da Seção de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer.

RESUMO

Os autores realizaram um estudo de 272 bóciós nodulares solitários da tireóide, diagnosticados e tratados com confirmação histopatológica, no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer-RJ.

A experiência, contudo, demonstrou ser baixa a ocorrência de carcinomas nestes nódulos (13,2%), rotineiramente ressecados em muitos Serviços, mostrando que há necessidade de melhor seleção dos pacientes na indicação cirúrgica.

Acreditam que não existem dúvidas sobre a eficácia da associação de dados clínicos, cintilografia, ultra-sonografia, terapia de supressão e citologia da biópsia de aspiração na seleção cirúrgica dos pacientes com nódulos solitários da tireóide.

INTRODUÇÃO

A indicação cirúrgica para o tratamento indistinto dos nódulos solitários da tireóide vem sendo submetida a inúmeras avaliações críticas, já que patologias não malignas, não necessariamente cirúrgicas, aparecem sob a forma de nódulo solitário.

A incidência de neoplasia maligna em nódulo solitário da tireóide é variável, com divergências acentuadas, tornando difíceis as comparações.

Nosso estudo visa principalmente analisar a incidência de malignidade nos nódulos solitários da tireóide, tratados na Seção de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer, bem como observar parâmetros clínicos que permitam selecionar os casos realmente suspeitos, evitando cirurgias desnecessárias.

MATERIAL E MÉTODO

Nosso material consta de 272 pacientes submetidos a tireoidectomia durante o período de 1966 a 1980.

Depois de eliminar a documentação que não apresentava dados suficientes para uma análise completa, estudamos 272 pacientes e encontramos a incidência de neoplasia maligna em 36 (13,2%). Os 36 pacientes não representam todos os casos de neoplasia maligna da tireóide vistos durante o mesmo período, pois os casos encontrados em pacientes com nódulos múltiplos foram excluídos de nossa casuística, bem como os casos já comprovados a partir dos linfonodos cervicais.

O estudo é uma revisão de todos os pacientes portadores de nódulo solitário tireoideano, onde procuramos estudar certos fatores e aspectos epidemiológicos.

Foram considerados os seguintes fatores:

- Idade.
- Sexo.
- História de irradiação prévia.
- Aspectos cintilográficos.
- Função tireoideana.
- Confrontação entre resultados da congelação e parafina.

Todos os nódulos solitários foram submetidos a cirurgia, independentemente de seu aspecto cintilo-

gráfico, bem como o exame de congelação no período per-operatório e inclusão em parafina para melhor comprovação.

IDADE

Verificamos que para neoplasia maligna da tireóide, a incidência maior foi entre 31 e 50 anos já para lesões benignas, 21 e 60 anos (Tabela 1).

TABELA 1

Distribuição de 272 pacientes que se submeteram a tireoidectomia, segundo a idade, no INCa. - RJ. (1966 - 1980)

IDADE	BENIGNO		MALIGNO		TOTAL DE CASOS
	Nº	%	Nº	%	
01 - 20	08	88,9	01	11,1	09
21 - 30	47	94,0	03	6,0	50
31 - 40	65	84,4	12	15,6	77
41 - 50	68	88,3	09	11,7	77
51 - 60	32	82,0	07	18,0	39
61 - 70	15	79,0	04	21,0	19
71 ..	01	100,0	-	-	01
TOTAL	236	86,8	36	13,2	272

Katz¹ relatou uma freqüência de 29,6% de câncer em pacientes jovens (21 a 31 anos) e uma freqüência de 40,4% no grupo mais velho (acima de 70 anos de idade).

Apesar de pouco comuns em crianças, cerca de 50% dos nódulos tireoideanos isolados são malignos².

Em relação ao tipo histológico, o carcinoma papilífero tende a acometer os pacientes mais jovens, tendo seu pico de incidência na terceira e quarta décadas. A maioria dos tumores tireoideanos da infância são papilíferos e a história destes pacientes mostra que o primeiro sinal da doença é usualmente o aumento doloroso de um linfonodo cervical. Menos freqüente é um aumento primário da glândula tireóide³.

O carcinoma folicular tem um pico de incidência um pouco mais tardio, na quinta década; o anaplásico, na quinta e sexta décadas da vida.

SEXO

Foram observados para o sexo masculino 26 casos de lesões benignas (70,2%) e 11 casos de malignas (29,8%). Entretanto, para o sexo feminino a incidência foi bem maior, com 210 casos de lesões benignas

(89,4%) e 25 casos de malignas (10,6%) (Tabela 2).

Já está por demais demonstrada a maior incidência de neoplasia maligna, assim como patologias outras tireoideanas, no sexo feminino. O câncer da tireóide é três a quatro vezes mais freqüente em mulheres que em homens⁴.

Thom e cols.⁵, do Hospital das Clínicas de São Paulo, em 86 casos

negam significação.

Willis⁶ encontrou tratamento prévio com RX em 104 casos de câncer da tireóide.

Nishiyama⁷ refere em estudo recente que a freqüência dessa associação é proporcional à experiência do médico informante.

Em nosso material não encontramos um só caso com história de irradiação prévia.

ASPECTOS CINTILOGRÁFICOS

A cintilografia constitui um método atual e importante no fornecimento de elementos de suspeição para o diagnóstico das neoplasias tireoideanas. Em cerca de 75% dos nódulos tireoideanos solitários a cintilografia revelará um nódulo frio ou morno. Aproximadamente 25% dos nódulos solitários tireoideanos mostrar-se-ão quentes ou hipercaptantes (Walfish, P.G.⁸; Becker, S.P.²).

Foram feitos os mapeamentos pré-operatórios de todos os nossos pacientes. De um total de 272 casos, o mapeamento revelou área ou nódulo frio em 192; nódulo morno em 61 e quente em 19. Dos 192 nódulos frios, 159 (82,8%) tiveram confirmação histopatológica de benignidade e 33 (17,2%) de malignidade (Tabela 3).

de carcinomas da tireóide, verificaram que 14 eram do sexo masculino e 72 do sexo feminino.

TABELA 2

Distribuição de 272 pacientes que se submeteram a tireoidectomia, segundo o sexo, no INCa. - RJ. (1966 - 1980)

SEXO	BENIGNO		MALIGNO		TOTAL DE CASOS
	Nº	%	Nº	%	
Masculino	26	70,2	11	29,8	37
Feminino	210	89,4	25	10,6	235
TOTAL	236	86,8	36	13,2	272

HISTÓRIA DE IRRADIAÇÃO PRÉVIA

Tem-se correlacionado o aparecimento de câncer da tireóide, principalmente o do tipo papilífero, em indivíduos jovens, com irradiações feitas na infância por indicações diversas, tais como: hipoplasia tímica, adenopatias etc. Outros negam essa possível ação carcinogênica das irradiações em virtude das doses serem pequenas.

No adulto, essa correlação, se existe, não é nada clara e alguns lhe

Os nódulos quentes ou hipercaptantes raramente são neoplasia, porém não devemos esquecer que qualquer nódulo tireoideano pode ser maligno. Em nossa própria amostra tivemos uma prova disto. De um total de 19 nódulos quentes, dois (10,5%) foram malignos.

A incidência de neoplasia maligna nos nódulos frios varia de nove a 22% (Jackson I.M.D.⁹; Harden, W.J.¹⁰), porém observa-se que a grande maioria dos carcinomas da glândula tireóide, traduzidos clinicamente por nódulos solitários, mos-

tram-se como não captantes, obrigando atualmente a dividir-se os nódulos frios em Hipo e Não Captantes.

Na experiência de Meadows¹¹ a incidência de malignidade nos nódulos hipocaptantes foi de 5%, enquanto nos não captantes atingiu a 58%.

No nosso material, em todos os nódulos frios encontramos um percentual de 17,2% de doença maligna (Tabela 3).

Dos 36 nódulos solitários malignos, cinco eram hipocaptantes e o restante (31) não captantes.

Tivemos um percentual falso-negativo baixíssimo (1,8%) e nenhum caso falso-positivo, o que vem confirmar a real fidedignidade do exame de congelação (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A indicação, bem como os procedimentos cirúrgicos empregados no tratamento do nódulo solitário da tireóide são ainda hoje pouco uniformes e continuam a provocar controvérsias.

estudos mostra uma taxa de cerca de 4-5% de malignidade em todos os nódulos tireoideanos que são cirurgicamente excisados (Crile, G.; Hawk, W.O.¹² e Kirstaedter, H.J.¹³). Em nosso estudo, a indicação cirúrgica em todos os nódulos tireoideanos solitários, independentemente de seu aspecto cintilográfico ou de qualquer outro dado, deu-nos apenas 13,2% de neoplasias malignas.

CLÍNICA

Tem-se relegado a clínica a um plano secundário em várias publicações, sugerindo-se que os dados clínicos contribuem pouco para o diagnóstico do câncer tireoideano em fase inicial.^{14, 15, 16}

Segundo estudos de Shimaoka e cols¹⁷ e Staunton, M.D.³, analisando características clínicas (incidência em idade e sexo; história e sintoma de apresentação) e sinais físicos (características da massa tireoideana, linfonodos cervicais, estudo radiológico da traquéia, exame das

TABELA 3

Distribuição de 272 pacientes submetidos a tireoidectomia, segundo os aspectos cintilográficos, no INCa. — R.J. (1966 — 1980)

ASPECTOS CINTILOGRÁFICOS	BENIGNO		MALIGNO		TOTAL DE CASOS
	Nº	%	Nº	%	
Frio	159	82,8	33	17,2	192
Morno	60	98,4	01	0,6	61
Quente	17	89,5	02	10,5	19
TOTAL	236	86,8	36	13,2	272

FUNÇÃO TIREOIDEANA

No que se refere aos exames que avaliam a função tireoideana o método utilizado consistiu em quantificar a capacidade da glândula tireóide em acumular iodo em 24 horas.

Observamos que dos 272 pacientes, 227 tiveram função tireoideana normal, 21 diminuída e 23 aumentada. O primeiro grupo com 199 (87,7%) lesões benignas e 28 (12,3%) malignas. E finalmente, o último grupo (função tireoideana aumentada) onde 21 pacientes (91,3%) apresentaram lesões benignas e dois (8,7%) lesões malignas (Tabela 4).

A frequência de malignidade em nódulos solitários funcionantes ou hiperfuncionantes é baixa, poucas vezes ocorrendo associação entre carcinoma e disfunção tireoideana (De Groot)⁴.

CONGELAÇÃO x PARAFINA

O estudo histopatológico através do método de congelação, apesar de suas dificuldades técnicas e limitações para o patologista, é realizado rotineiramente na Seção de Cabeça e Pescoço do INCa., prestando-nos grande contribuição no diagnóstico per-operatório das tireopatias.

TABELA 4

Distribuição de 272 pacientes submetidos a tireoidectomia, segundo função tireoideana estudada cintilograficamente no INCa. — R.J. (1966 — 1980)

FUNÇÃO TIREOIDEANA	BENIGNO		MALIGNO		TOTAL DE CASOS
	Nº	%	Nº	%	
Normal	199	87,7	28	12,2	227
Diminuída	16	76,2	05	23,8	21
Aumentada	21	91,3	02	8,7	23
TOTAL	236	86,8	36	13,2	272

TABELA 5

Distribuição dos casos em que houve discordância entre o diagnóstico da congelação com o da parafina no INCa. — R.J. (1966 — 1980)

CONGELAÇÃO	PARAFINA
Ausência de Malignidade	Adenocarcinoma Folicular
Ausência de Malignidade	Adenocarcinoma Papilífero
Ausência de Malignidade	Adenocarcinoma Papilífero
Bócio Nodular Colóide	Adenocarcinoma Papilífero
Adenoma Folicular	Adenocarcinoma Folicular

O abandono de qualquer método seletivo na indicação cirúrgica para o nódulo tireoideano solitário resulta em um grande número de operações desnecessárias. A maioria dos

cordas vocais etc.) foi possível classificar clinicamente os nódulos tireoideanos como benignos, suspeitos de câncer e provavelmente malignos (Tabela 6).

TABELA 6

Incidência de neoplasia maligna em nódulos solitários da tireóide, classificados clinicamente

AUTORES	Nº DE CASOS	BENIGNO	SUSPEITO DE CÂNCER	PROVAVELMENTE CÂNCER
Shimaoka e cols. (62)	235	0,2%	29%	53%
Staunton, M.D. (73)	293	10,0%	30%	60%

Na série estudada por Staunton, M.D.³, 10% dos pacientes não mostraram sinais ou sintomas que sugerissem câncer; 60% poderiam ser colocados como tendo grande possibilidade é 30% como suspeitos, mostrando assim a importância dos dados clínicos. Destes, teríamos:

- Pacientes jovens.
- Sexo masculino.
- Mudança recente por aumento rápido do tamanho ou dor, em bócio de longa duração.
- História de irradiação prévia.
- Nódulo único de consistência endurecida.
- Nódulos fixados a tecidos adjacentes.
- Adenopatia cervical.
- Disfagia ou dispnéia.
- Metástases.

Talvez o sinal mais importante seja a consistência da massa. Staunton, M.D.³ em sua série encontrou apenas 8% de carcinomas com consistência mole. Os restantes foram firmes ou duros. Kendal e Condon¹⁶ acharam que 43% dos carcinomas eram duros, porém somente 11% dos abaulamentos benignos mostraram esta característica clínica.

CINTILOGRAFIA

Com o advento da cintilografia, um grande passo foi dado para a seleção dos nódulos para excisão, pois os nódulos ou bócios quentes quase nunca são malignos (Meadows, P.M.).¹¹

Procedeu-se à ressecção em massa de todo o nódulo cintilograficamente frio, mas após algum tempo notou-se que nestes, a incidência de câncer era apenas de 9-22% (Jackson, I.M.D.⁹; Harden, W.J.¹⁰). No nosso levantamento esta incidência foi de 17,2% (Tabela 7).

Chegou-se, então, a um dilema: ressecando todos os nódulos frios, tem-se uma percentagem de doença benigna, com muitas operações desnecessárias. Caso não se faça a res-

TABELA 7

Incidência de neoplasia maligna em nódulo solitário frio da tireóide

AUTOR	PERCENTUAL
Jackson I. (1971)	0,9%
Harden W.J. (1971)	22,0%
Nós (1981)	17,2%

secção, corre-se o risco da permanência de um câncer tireoideano não diagnosticado e não tratado. Para justificar a operação, muitos alegam, ainda, o mau efeito estético de um nódulo cervical. É bom lembrar que, após a lobectomia por doença benigna, existe a possibilidade de uma hipertrofia compensatória do lobo restante, com um bócio e uma cicatriz cervical esteticamente indesejável.

TERAPIA SUPRESSIVA

Novos trabalhos surgiram, mostrando variados resultados com a união da análise clínica, cintilografia, ultra-sonografia e terapia supressora na seleção dos pacientes para a cirurgia. A corrente contrária alega

que a terapia supressora retira de muitos pacientes a chance de serem tratados precocemente, aliada ao fato de que apenas 1-2% dos pacientes com nódulos tireoideanos solitários experimentam regressão completa do nódulo (Harwick, R.D.)¹⁸.

Colacchio, T.A.¹⁹ afirma em seu trabalho que, baseando-se em critérios clínicos, testes funcionais, respostas à supressão, cintilografia e ultra-sonografia, a percentagem de neoplasia (adenoma ou carcinoma) diagnosticada à operação tem sido somente de 10 a 35%.

Blum e Rothschild²⁰ avaliando 118 pacientes através de dados clínicos, cintilográficos, ultra-sonográficos e terapia supressora indicaram cirurgia em 68, obtendo uma incidência de 79,4% de neoplasia (adenoma ou carcinoma).

Os pacientes selecionados para supressão (clínica negativa para neoplasia) permaneciam em terapia supressora por três meses, com avaliações mensais.

No final do terceiro mês o ecograma foi repetido. A decisão de operar ou não se deu no final do período supressivo, de acordo com alterações do nódulo; regressão foi definida como uma redução de 50% do diâmetro do nódulo no ecograma e no exame clínico. A cirurgia era indicada no caso do crescimento do nódulo, ausência de regressão, ou se a regressão se acompanhasse de nódulo duro remanescente. Observaram regressão em 68% dos pacientes que completaram o curso. Não se sabe, entretanto, quantos pacientes com câncer escaparam à sua detecção (50 pacientes não foram operados, permanecendo em supressão a longo prazo) (Figura 1).

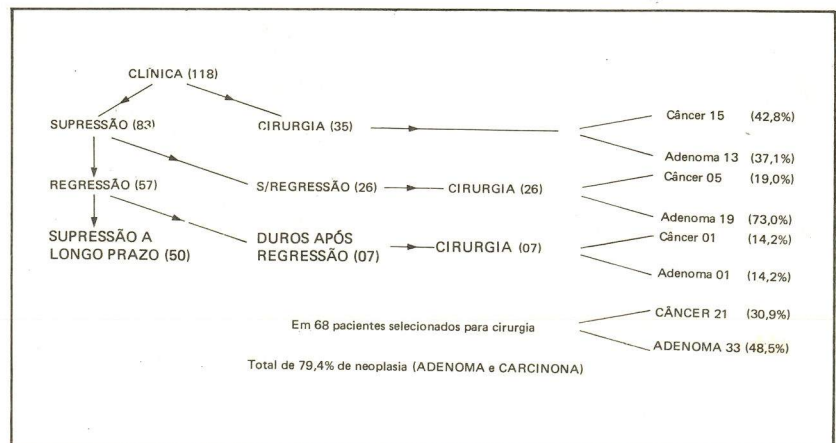


Figura 1 — Blum e Rothschild (80): Análise de 118 pacientes com nódulos solitários frios da tireóide.

ULTRA-SONOGRAFIA

A ecografia apareceu como um importante método para diagnosticar pré-operatoriamente se um nódulo tireoideano é de natureza sólida, cística ou mista.

Cerca de 20% dos nódulos hipofuncionantes da tireóide são císticos, extraordinariamente benignos e podem ser tratados pela aspiração com agulha, envio do líquido para citologia, acompanhamento clínico e supressão tireoideana²¹.

Blain, J.²² afirma que a chance de doença maligna em uma lesão cística menor do que 3 cm é de apenas 2%; entretanto, deve ser enfatizado que os nódulos tireoideanos císticos não são invariavelmente benignos. Rosen, I.B.²³ encontrou 13% de malignidade na população de nódulos císticos e 25% na de nódulos mistos (Tabela 8).

TABELA 8

Irving B. Rosen e cols. (1979)

ACHADOS ECOGRÁFICOS	Nº DE LESÕES	MALIGNIDADE
Sólidos	115 (82,7%)	34%
Císticos	16 (11,5%)	13%
Mistos	08 (5,8%)	25%

É de consenso geral que os nódulos císticos com mais de 4 cm de diâmetro devam ser excisados cirurgicamente.

BIÓPSIA ASPIRATIVA POR AGULHA

Bastante combatida, vem sendo empregada na Suécia, para o diagnóstico de massas tireoideanas desde 1950. Houve e há ainda hoje grande prevenção quanto ao seu uso, havendo mesmo aqueles que acham que deve ser definitivamente abandonada. Os oponentes da técnica argumentam que o procedimento é perigoso e cria a possibilidade da implantação tumoral ao longo do trajeto da agulha¹⁹. Porém tal possibilidade é praticamente desprezível, não havendo relato de complicações em grande parte dos trabalhos^{13, 19, 24, 25}.

A biópsia realizada com agulha fina não deve ser confundida com as biópsias feitas com agulhas de Vim-Silverman e Tru-Cut. A última retira fragmentos para exame histo-

lógico, enquanto que a primeira retira material para exame citológico.

Na tentativa de diminuir o número de cirurgias tireoideanas desnecessárias, alguns grupos começaram a usar a biópsia aspirativa aliada a dados clínicos, cintilográficos, ultra-sonográficos e terapia supressora. Crile, G.; Hawk, W.Q.¹² estimaram que o uso da biópsia aspirativa diminui as cirurgias tireoideanas em 90%.

Com a citologia da biópsia aspirativa os resultados falso-positivos têm sido baixos (0%²⁶ e 1%¹⁹). Já os resultados falso-negativos são um pouco mais elevados (1%¹⁹ e 2,2%²⁶), parecendo estarem diretamente proporcionais à experiência do realizador da biópsia e do citopatologista (Figura 2).

Em cerca de 90% dos casos se consegue uma amostra adequada

para o diagnóstico, observando-se uma maior eficácia para as lesões sólidas (95%), comparadas com 88% para as lesões císticas ou mistas²⁵.

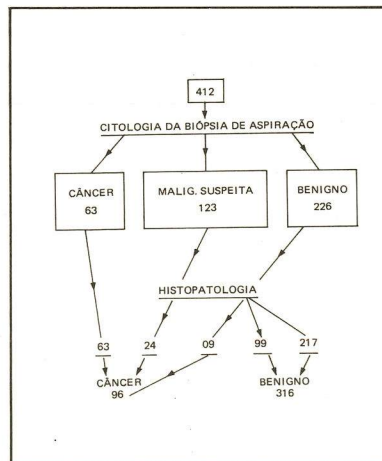


Figura 2 — Lowhagen T. e cols. (79): Fidelidade do diagnóstico de malignidade em nódulo solitário frio da tireóide feito com a CBA, comparada com o diagnóstico histopatológico.

Existem dificuldades para o diagnóstico citológico diferencial entre adenoma verdadeiro e hiperplasia adenomatosa em bócio nodular atóxico, adenoma folicular com adenocarcinoma folicular bem diferenciado, tornando praticamente impossível obtê-lo com a citologia da biópsia de aspiração. Um outro grupo no qual o diagnóstico é difícil é o dos pacientes portadores de tireoidite¹⁹.

Colacchio e cols.¹⁹ recomendam a punção-biópsia com agulha tipo Tru-Cut (quando se colhe material para histopatológico) nos seguintes pacientes: aqueles com diagnóstico citológico de adenoma ou tireoidite e todos os pacientes que se pretende deixar em terapia supressora, com lesões grandes o bastante (maiores que 1 cm) para permitir tal procedimento.

Stavric, G.D. e cols.²⁷ submeteram 1.524 pacientes, sem nenhuma suspeita de malignidade, à citologia da biópsia de aspiração. A cirurgia foi indicada em apenas 68 pacientes e contra-indicada em 1.442.

Os 1.442 pacientes foram acompanhados em um período variável de seis meses e três anos e meio, não tendo sido encontrado qualquer caso de malignidade dentre eles, até a época da publicação de seu trabalho (1980) (Tabela 9).

CONCLUSÕES

Ainda hoje o número de cirurgias tireoideanas desnecessárias em nosso meio é elevado, encarecendo custos hospitalares e submetendo pacientes a terapêuticas e riscos evitáveis.

Em nosso material, operando todos os nódulos tireoideanos solitários, de 272 casos, encontramos apenas 36 malignos (13,2%).

Se operássemos apenas os nódulos tireoideanos solitários frios, encontraríamos 33 malignos em 192 casos (17,2% de malignidade).

Pelos trabalhos apresentados na literatura não existem dúvidas quanto à eficácia da associação de dados clínicos, cintilografia, ultra-sonografia, terapia de supressão e citologia da biópsia de aspiração na seleção cirúrgica dos pacientes com nódulo solitário da tireóide.

Com os procedimentos acima citados, acreditamos que o número de cirurgias tireoideanas desnecessárias será bastante reduzido, porém é necessário que este tipo de aborda-

TABELA 9

George D. Stavric e cols. (80) — Correlação entre achados citológicos e histológicos

ACHADOS CITOLÓGICOS	Nº	HISTOLOGIA		
		Benigno	Maligno	N/operados
Negativo	1479	33	04	1442
Positivo e Suspeito	45	03	28	14 ⁺
TOTAL	1524	36	32	1456

+ Recusaram a Cirurgia

gem seja feita em centros especializados, dotados de citologistas e patologistas experientes, para que a eficácia do método e a sua adoção em larga escala sejam corretamente avaliadas.

SUMMARY

The authors present 272 cases of single nodular goiter of the thyroid gland, confirmed by histopathology, diagnosed and treated in the Head and Neck Department of Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brazil.

This experience demonstrated that the carcinoma occurrence, in these nodes, is low; as a routine, they are resected — and this paper shows that there's a need for better selection of patients for surgery.

The authors believe that there's no doubt about the efficiency of the association of clinical data, scintillography, ultrasound results, suppression therapy and cytology of aspiration biopsy in the surgical selection of patients.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KATZ, A.D.; ZAGER, W.S. — The malignant "cold" nodule of the thyroid. *Am. J. Surg.* 132: 459, 1976.
2. BECKER, F.O.; ECONOMU, P.G. & SCHWARTZ, T.B. — The occurrence of carcinoma in "hot" thyroid nodules: report of two cases. *Amer. Inter. Med.*, 58: 877, 1963.

3. STAUNTON, M.D.; GREENING, W.P. — Clinical Diagnosis of Thyroid Cancer. *British Medical Journal*, 1973, 4, 532-535.
4. DE GROOT, L.J. — *Carcinoma de Tireóide*. Clínica Médica da América do Norte, Setembro 1975; 1233-1246.
5. THOM, A.P. e cols. — Tratamento do Carcinoma da Tireóide. *Rev. Hospital e Clínica Fac. Med. de São Paulo*, 1978.
6. WILLIS, J. — Incidence and etiology of thyroid carcinoma. *British Med J.* 1: 1.646, 1961.
7. NISHIYAMA, R.H.; SCHMIDT, R.W. & BATSAKIS, J.G. — Carcinoma of the thyroid gland in children and adolescents. *JAMA.*, 181: 1.034, 1962.
8. WALFISH, P.G. — Diagnosis and management of thyroid nodules. In Ezrin, C. et al (Editors): *Clinical Endocrinology — A Survey of Current Practice*, New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, pp. 263-280.
9. JACKSON, I.M.D., and THOMPSON, J.A. — *British Journal of Surgery*, 1971, 54, 1.007.
10. HARDEN, W.J. and HARDY, J.D. — *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1971, 132, 450.
11. MEADOWS, P.M. — *JAMA*, 1961, 177, 229.
12. CRILE, HAWK, W.A. — Aspiration biopsy of thyroid nodules. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973, 136: 241-5.
13. KIRSTAEDTER, H.J.; GEHRMANN, C.; SCHULZKE, R. — Die percutane feinnadel-aspirationsbiopsie und cytologie tastbarer tumore. *Verh Dtsch Ges Inn Med.* 1972; 78: 282-5.
14. HALNAN, K.E. — *British Journal of Surgery*, 1965, 52, 736.

15. JACOBSSON, F. — *Acta Radiologica*, 1954, 41, 169.
16. KENDALL, L.W. and CONDON, R. E. — *Lancet*, 1969, 1, 1.071.
17. SHIMAOKA, K.; BADELLO, I.; SOKAL, J.E. and MARCHELL, F.C. — *Journal of the American Medical Association*, 1962, 181, 179.
18. HARWICK, R.D. — Thyroid Cancer — Surgical Decision Making. Seminars in Oncology, Vol. 7, nº 4 (December), 1980.
19. COLACCHIO, T.A. and LOGERFO, P. and FEIND, C.R. — Fine Needle Cytologic Diagnosis of Thyroid Nodules. *The American Journal of Surgery*, Vol. 140, October 1980.
20. BLUM, M. & ROTHSCHILD, M. — Improved Nonoperative Diagnosis of the Solitary "Cold" Thyroid Nodule. *JAMA*, Jan. 18, 1980, Vol. 243 nº 3.
21. CRILE, G. Treatment of thyroid cysts by aspiration, *Surgery*, 59: 210-212, 1966.
22. BLAIN, J. and WALFISH, P.G. — The assessment of thyroid function and structure. *Otolaryngol. Clin. North. Am.*, 11: 419-443, 1978.
23. ROSEN, I.B.; WALFISH, P.G.; MISKIN, M. — *The Ultrasound of Thyroid Masses*. Surgical Clinics of North America Vol. 59, nº 1, February 1979.
24. HOLM, H.H.; PEDERSEN, J.F.; KRISTENSEN, J.K.; RASMUSSEN, S.N.; HANCKE, S.; JENSEN, F. — Ultrasonically guided percutaneous puncture. *Radol. Clin. North. Am.* 13: 493-503, 1975.
25. WALFISH, P.G.; HAZANI, B.; STRAWBRIDGE, H.T.; MISKIN, M.; ROSEN, I. B. — Combined ultrasound and needle aspiration cytology in the assessment and management of hypofunctioning thyroid nodules. *Ann. Intern. Med.* 1977, 87: 270-4.
26. LÖWHAGEN, T.; GRANBERG, P.; LUNDELL, G.; SKINNARI, P.; SUNDBLAD, R.; WILLEMS, J. — *Citologia da Biópsia de Aspiração (CBA) nos tumores da glândula tireóide suspeitos de serem malignos*. Clínicas Cirúrgicas da América do Norte. Vol. 595 nº 1, Fev. 1979.
27. STAVRIC, G.D. and cols. — Early Diagnosis and Detection of Clinically Non-Suspected Thyroid Neoplasia by the Cytologic Method. *Cancer* 45: 340-344 1980.

Antracossilicose Simulando Carcinoma de Pulmão

PAULO DE BIASI

Cirurgião da seção de tórax do INCa

FLÁVIO NOGUEIRA

Residente de 2º ano do INCa

FERNANDO MONASTÉRIO VIRUEZ

Pneumologista do INCa

WALTER RORIZ

Chefe da seção de tórax do INCa

RONALD NYR ALONSO DA COSTA

Chefe de clínica cirúrgica do INCa

RESUMO

Os autores relatam um caso de antracossilicose que simulava neoplasia pulmonar. Discutem aspectos da associação de patologias, pontos do diagnóstico e esquema de tratamento da tuberculose quando relacionada a silicose.

INTRODUÇÃO

Estudos clássicos publicados em 1556 já mostravam que havia alta incidência de tuberculose entre mineiros, principalmente entre os portadores de silicose⁵.

A silicose normalmente se apresenta sob a forma de doença pulmonar difusa que em fase avançada pode adotar a forma de fibrose progressiva maciça com conglomerados de nódulos silicóticos, normalmente múltiplos, especialmente quando associados à tuberculose.

O presente relato visa mostrar um caso de apresentação incomum de antracossilicose, que sugeria a presença de massa tumoral no pulmão direito.

RELATO DO CASO

JPS, 62 anos, masculino, pardo, prontuário nº 902861, natural do Rio de Janeiro, ajudante de transporte. Procurou o INCa em julho de 1979, com queixa de dor no hemitórax direito, face anterior, com irradiação para a região escapular, sem características definidas. Referia também dispnéia aos grandes esforços, anorexia, astenia e emagrecimento de 5 kg. Informava ser hipertenso moderado e negava tabagismo.

A história pregressa revelava contato com tuberculose e o exame físico mostrava um paciente em regular estado geral com pressão arterial de 220 x 100 mmHg, frequência cardíaca de 60/minuto, frequência

respiratória de 24/minutos.

O exame de tórax era sem anormalidades, exceto por diminuição do murmúrio vesicular nos ápices. Outros sistemas sem alterações.

A exploração radiológica apareceu massa no lobo superior direito, periférica, que à tomografia apresentava limites irregulares e esbatidos e ainda pequenos nódulos abaixo da lesão maior, a qual, em relação à radiografia de dois meses antes, havia crescido (Figura 1).

O PPD foi reator fraco.

A broncoscopia foi inteiramente normal, sendo negativas as pesquisas de bacilo álcool-ácido resistente e de células neoplásicas, tanto no lavado brônquico como no escarro pré e pós-broncoscopia.

Em face desses dados o paciente foi à toracotomia exploradora, onde foi encontrada uma tumoração no segmento posterior e apical do lobo superior direito com gânglios hilares não comprometidos, sendo feita a lobectomia superior. O pós-operatório foi sem eventos e o paciente obteve alta no 10º dia. A anatomia patológica mostrou um granuloma hialinizado com incrustações de antracose e ausência de si-

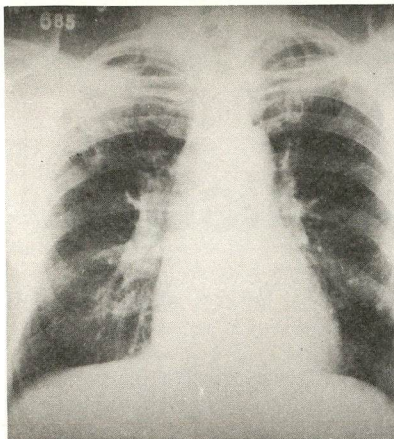


Figura 1 — RX tórax em PA: massa tumoral no lobo superior direito.

nais de malignidade* (Figura 2). Em vista deste laudo, foi feito interrogatório sobre a história profissional antiga do paciente, que nos informou ter trabalhado durante 22 anos numa pedreira, o que nos permitiu fazer o diagnóstico pós-operatório de antracossilicose, possivelmente associada à tuberculose.



Figura 2 — Microscopia da peça cirúrgica mostrando granuloma hialinizado.

O paciente foi manuseado com quimioprofilaxia (hidrazida 400 mg/dia), que usou irregularmente. Um ano após retornou com tosse produtiva, hemoptóicos e um infiltrado no ápice esquerdo no raio X. O PPD

* Drs. Wilhermo Torres e Antonio Nascimento

na época era reator forte (12 mm), sendo então iniciado esquema tríplice com rifampicina, etambutol e hidrazida, após o que o paciente não mais compareceu aos controles.

DISCUSSÃO

Muitos estudos existem na literatura mundial correlacionando a tuberculose com a silicose^{3, 4}.

No Brasil, Mendes, em 1978², publicou um estudo epidemiológico sobre a silicose no Sudeste do Brasil, no qual foram pesquisados sanatórios de tuberculose nos Estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo. Uma das suas conclusões foi que existiam 327 prováveis casos (9,5%) de silicotuberculose dentro da população internada, sendo este diagnóstico feito através de história epidemiológica e análise de radiografia de tórax. Os métodos de diagnóstico de tuberculose quando associada à silicose costumam ser infrutíferos, mesmo se utilizados por especialistas, já que a sintomatologia se confunde e é extremamente difícil a confirmação da tuberculose através do escarro ou lavado brônquico em decorrência da barreira que a fibrose silicótica forma e que impede o acesso da micobactéria ao brônquio. Alguns critérios radiológicos são importantes para o diagnóstico de tuberculose no paciente portador de silicose⁵ e que são:

- 1) Aparecimento rápido de novos infiltrados, principalmente no terço superior dos pulmões;
- 2) Coalescência de nódulos;
- 3) Aparecimento de estenose ou oclusão brônquica;
- 4) Desenvolvimento de derrame pleural ou pericárdico;
- 5) Aparecimento de cavidades dentro de um conglomerado de nódulos.

A coalescência de nódulos nem sempre indica infecção associada com *Micobacterium tuberculosis*, pois existem evidências de que outras micobactérias, não tuberculosas, por sua estrutura antigênica similar, podem originar a fibrose progressiva maciça⁴. Cathcart¹ faz referência à possibilidade de cavitação por necrose isquêmica central do

granuloma silicótico na ausência de tuberculose associada.

Em nosso paciente havia massa tumoral no terço superior direito, sem outros nódulos no restante dos pulmões, o que fez pensar em neoplasia primitiva do pulmão, de acordo com o aspecto radiológico da lesão.

Outro aspecto interessante da patologia é referente ao tratamento da tuberculose nos silicóticos. Existe muita controvérsia em relação aos esquemas utilizados, mas o consenso é pelo uso de hidrazida contínua, com acréscimo de duas drogas, quando do aparecimento de sinais radiológicos de infecção tuberculosa³.

CONCLUSÕES

Finalizando, podemos chegar a algumas conclusões, baseadas em nosso caso e na literatura:

- a) Raramente a antracossilicose pode simular o câncer de pulmão;
- b) a conduta deve ser conservadora, quando se obtiver o diagnóstico de certeza;
- c) quando houver associação de silicose com tuberculose, a quimioterapia deve ser de longa duração;
- d) não há aumento da incidência de câncer de pulmão nos silicóticos, em relação à população em geral.

SUMMARY

The authors present a case of antracosis, simulating lung cancer. They discuss aspects of the association of pathologies, aspects of the diagnosis and a scheme of treatment of tuberculosis when it is related to Silicosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CATHCART, T.R.; THEODOS, A.P.; FRAMOW, W. — Anthracosis — *Arch Int. Med.* 106, p. 368, Sep., 1960.
2. MENDES, R. — Estudo epidemiológico sobre a silicose pulmonar na região Sudeste do Brasil, através de inquérito em pacientes internados em hospitais de fisiologia. *Rev. Saúde Publ.*, 13: 7-19, 1979, São Paulo.
3. MORGAN, E. J. — Silicosis and tuberculosis. *Chest*, 75 (2): 202-03, Feb. 1979.
4. SNIDER, D.E. — The relationship between silicosis and tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 119: p. 515, 1979.
5. Id ibid — *Am. Rev. Resp. Dis.* 118: 455-59, 1978. Editorial.

Conduta Terapêutica na Coagulação Intravascular Disseminada e na Fibrinólise

LUIZ CARLOS FAMADAS

Chefe da Seção de Hematologia Clínica do INCa. — RJ. Livre-Docente de Hematologia pela UNI-Rio. Hematologista do Centro de Hematologia Santa Catarina.

RESUMO

O autor faz comentários sobre a dificuldade no diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (CID) e fibrinólise (F) e apresenta a rotina laboratorial mínima para caracterização desses dois distúrbios hemostáticos. Detém-se mais na conduta terapêutica dos pacientes com os referidos distúrbios, salientando que:

- 1) O afastamento da causa e a reposição volêmica devem ser as principais preocupações.*
- 2) As infusões de fatores de coagulação e de plaquetas não são importantes e a administração de concentrado de fibrinogênio está contra-indicada.*
- 3) A heparina e os antifibrinolíticos são administrados aos pacientes com CID e F crônicas dos procedimentos cirúrgicos para eliminar a causa.*
- 4) Salienta o autor que, mesmo depois de afastada a causa, o sangramento deve persistir por algumas horas até que os produtos de degradação da fibrina e fibrinogênio não impeçam a hemostasia.*

Coagulação intravascular disseminada (CID) e fibrinólise (F) não são doenças, mas distúrbios do mecanismo hemostático que, na maioria das vezes, têm causa determinada. Quase sempre estão associadas a uma doença ou são desencadeadas por: transfusão de sangue incompatível, veneno de serpente, veneno de lagarta urticante e choque hemorrágico.

Nem sempre é fácil o diagnóstico laboratorial desses distúrbios hemostáticos. São imprescindíveis as dosagens de alguns fatores da coagulação, a contagem de plaquetas e os testes que acusam aumento da atividade fibrinolítica no sangue circulante.

Apresentamos a seguir a rotina laboratorial mínima para diagnosticar CID e F.

- 1) Tempo de sangramento — está geralmente aumentado como consequência da trombocitopenia (CID) ou devido à atividade anti-hemostática dos produtos de degradação da fibrina ou de fibrinogênio (PDF) como acontece na CID e na F.

Nossos agradecimentos ao Dr. Cesar Lima Santos pela sua valiosa revisão.

- 2) Plaquetometria — as plaquetas estão diminuídas em número na CID e normais quando existe apenas F.
- 3) Tempo de cefalina (PTT) e de protrombina — estão aumentados em consequência da redução dos níveis sangüíneos dos fatores I, II, V e VIII (CID e F).
- 4) Tempo de trombina — está aumentado devido ao baixo nível de fibrinogênio ou à presença de grande quantidade de PDF tanto na CID como na F.
- 5) Dosagem de fatores da coagulação — os fatores I, V e VIII apresentam níveis reduzidos na F. Esses fatores e também o fator II estão baixos na CID.
- 6) Lise do coágulo total e lise da euglobulina — são importantes para evidenciar aumento da atividade fibrinolítica do sangue (F).

Na CID pura, ou seja, sem F, estão diminuídos os fatores I, II, V e VIII e baixo o número de plaquetas. Na F pura, a redução se verifica nos níveis dos fatores I, V e VIII, o que explica a semelhança da sintomatologia entre CID e F, levando-se em conta que é comum a associação de ambas.

Essas alterações são encontradas nos processos de evolução aguda, mas naqueles de evolução mais lenta (subagudas ou crônicas) a menor intensidade da CID e da F não impede a compensação por parte da mobilização dos fatores e das plaquetas provenientes das reservas e do aumento da produção. Com isso, na CID e F crônicas, pode ser visto aumento do nível de fator VIII e das plaquetas devido à reação de rebote, ao invés de redução.

O quadro clínico estará representado por hemorragias em diversos territórios devido à fibrinólise e às lesões localizadas ou difusas em virtude das microtromboses secundárias à CID. Encontram-se em decorrência: epistaxe, enterorragia, hematuria, hematêmese, sufusões hemorrágicas de pele e mucosa e em especial nos locais de punção venosa.

A microtrombose pode levar à falência funcional de órgãos, ao choque, à convulsão e a outros sinto-

mas na dependência do local atingido.

As hepatopatias difusas, a administração de grande quantidade de solução eletrolítica e de sangue ou plasma conservados e as septicemias são condições capazes de alterar os testes hemostáticos e induzir a erro na ausência da CID e F. A razão para a confusão e está na insuficiência dos exames para o estudo da hemostasia e no erro de interpretação de seus resultados. Assim, nas hepatopatias e nas septicemias a alteração mais freqüentemente encontrada é a queda dos fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) e também das plaquetas nas septicemias.

A realização, apenas, do tempo de cefalina, do tempo de protrombina e da plaquetometria pode levar à suposição de CID e F. Também nas septicemias, a presença de lesões cutâneas de microtrombose tem levado ao diagnóstico errado de CID quando se sabe que elas decorrem da lesão vascular produzida por microorganismo ou endotoxina, independente da ativação sistêmica da coagulação.

A presença de hemácias fragmentadas (espiculada, capacete e triangular) e o aumento de nível do PDF na circulação nem sempre são resultantes de CID pois podem decorrer de tromboses de outra origem.

Nas infusões de grande quantidade de soluções eletrolíticas e de san-

gue ou plasma estocados (deficientes em fatores V, VIII e em plaquetas) haverá alterações hemostáticas que levarão à confusão com as da CID e F. Esse distúrbio surge quando o total infundido de sangue e plasma atinge a 15 unidades em 24 horas.

Outra razão para o diagnóstico incorreto de CID e F está na falha técnica dos testes de hemostasia.

CONDUTA TERAPÊUTICA

A conduta terapêutica frente a paciente com CID e F se baseia nos quatro itens seguintes:

- 1) Afastamento da causa (ou tratamento da etiopatogenia)
- 2) Profilaxia e tratamento do choque
- 3) Reposição de fatores e plaquetas
- 4) Anticoagulação e antifibrinólise

1) Afastamento da causa

Apresentamos no quadro 1 os tipos de causas de CID e F em nossa experiência:

QUADRO 1

Distribuição das Causas de CID e Fibrinólise de acordo com a Possibilidade de Afastamento

COM POSSIBILIDADE DE AFASTAMENTO	SEM POSSIBILIDADE DE AFASTAMENTO	
	AUTOLIMITADA A CURTO PRAZO	AUTOLIMITADA A LONGO PRAZO OU PERMANENTE
1 — Feto morto retido	1 — Cirurgia	1 — Carcinoma de próstata avançado
2 — Deslocamento prematuro de placenta	2 — Pós-parto	2 — Carcinoma de útero avançado
3 — Veneno de serpente	3 — <i>Purpura fulminans</i>	3 — Cirrose hepática
4 — Linfoma		4 — Pancreatite aguda
5 — Leucemia promielocítica		5 — Veneno de lagarta urticante
6 — Leucemia mielóide crônica		
7 — Sangue incompatível		

Como pode ser visto no quadro 1, dividimos as causas em dois grupos: com e sem possibilidade de afastamento. No grupo sem possibilidade de afastamento encontram-se os distúrbios autolimitados a curto prazo, a longo prazo e os permanentes.

Feito o diagnóstico de CID e F, a primeira preocupação é a identificação da causa e, sempre que possível, seu imediato afastamento.

Afastada a causa, a CID e a F extinguem-se e a cura do paciente ficará na dependência da agressão produzida por estes distúrbios hemostáticos, pela doença básica e pela correção dos desvios associados, como será referido nos próximos itens. Nas cirurgias o desencadeamento da CID e F é súbito, de grande intensidade e de evolução aguda (poucas horas). Resulta da entrada na corrente circulatória de material tromboplástico originado pela manipulação de órgãos.

O paciente pode conviver com seus distúrbios hemostáticos quando eles são autolimitados a longo prazo ou quando o afastamento da causa é impossível. É o que acontece em decorrência de neoplasias (câncer de útero e próstata avançados). Em outros casos, a causa desaparece a longo prazo, como acontece com o veneno de lagarta urticante, que age por 14 a 21 dias.

Dentre os casos por nós acompanhados, não conseguimos identificar a causa em apenas três. Em um destes pacientes a cura ocorreu em cinco dias. Nos outros dois a doença permaneceu em estado crônico, com períodos de intensificação, durante vários anos.

2) Profilaxia e tratamento do choque

Os choques hemorrágico e endotóxico podem acompanhar-se de CID. Nas demais formas o distúrbio hemostático só ocorre na fase de irreversibilidade.

O tratamento precoce ou a profilaxia, de qualquer forma, tendem a impedir o desencadeamento da CID. A CID e a F podem, independentemente, desencadear choque pela microtrombose ou pela hemorragia, e com isso agravar o prognóstico.

Comentários acerca do tratamento do choque fogem às finalidades desse trabalho.

3) Reposição dos fatores da coagulação e das plaquetas

A diminuição dos níveis dos fatores e das plaquetas não é a principal razão para o distúrbio hemostático e sim a circulação de PDF. Por isso, não é suficiente a normalização dos níveis dos fatores e das plaquetas através da infusão de sangue e plasma frescos ou por intermédio de concentrados. É imprescindível que os títulos de PDF na circulação reduzam-se ao ponto de não interferirem no mecanismo hemostático.

A infusão de fatores, em particular de fibrinogênio, colabora para aumentar os níveis de PDF na circulação enquanto persiste a atividade fibrinolítica.

Com o desaparecimento da CID e da F, os fatores da coagulação e as plaquetas retornam à normalidade devido à mobilização das reservas e ao aumento da produção. De modo geral, essa normalização verifica-se em dois dias para os fatores e quatro dias para as plaquetas, apesar de que antes desses tempos os níveis hemostáticos mínimos já foram alcançados.

Estes fatos demonstram que a reposição volêmica e hemática é mais importante do que a reposição dos fatores de coagulação e das plaquetas. Não se justifica, pois, a procura constante de sangue e plasma frescos para o tratamento desses distúrbios hemostáticos.

A infusão de concentrado de fibrinogênio não está indicada pelas razões acima referidas e sim por estar este fator presente no sangue e plasma conservados. Seu emprego é contra-indicado pelo alto risco de hepatite, já que para seu preparo é empregado grande *pool* de plasma.

4) Anticoagulação e antifibrinólise

No período imediato à conceituação de que a CID e a F eram entidades individualizadas, mas sim "mecanismos intermediários" seguintes a uma determinada patologia, houve a tendência de neutralizar os distúrbios com anticoagulantes e antifibrinolíticos. Esta concepção não é mais prevalente.

A orientação terapêutica atual baseia-se nas seguintes conclusões:

- 1) O bloqueio da fibrinólise secundária à CID, pelos antifibrinolíticos, pode levar à microtrombose ou à trombose de grandes vasos.

- 2) O uso de heparina pode ser responsável pelo desencadeamento ou incremento de hemorragia.

- 3) O afastamento da causa leva ao desaparecimento da CID e F.

- 4) Muitos desses distúrbios são autolimitados a curto prazo.

- 5) Os pacientes podem "suportar", durante longo tempo, CID e F sem necessidade de anticoagulação e antifibrinólise.

- 6) Na maioria das vezes, a anticoagulação e a antifibrinólise não impedem a evolução fatal, pois, ao se diagnosticar CID e F, elas já atingiram a intensidade máxima.

Teoricamente, a utilidade da anticoagulação estaria no seu emprego precoce, ou melhor, antes do desencadeamento da CID. Praticamente isso é impossível, pois como dissemos anteriormente, no momento do diagnóstico, esse distúrbio já atingiu o máximo de intensidade.

Talvez o único exemplo do emprego precoce esteja na heparinização dos pacientes com leucemia aguda, do tipo promielocítico, antes de iniciada a quimioterapia. Conforme ficou demonstrado, após a quimioterapia nesse tipo de leucemia desencadeia-se CID na maioria dos pacientes. A heparinização precoce diminui a mortalidade nesse período e aumenta o percentual de remissão completa.

Na figura 1 representamos dois tipos de CID e F:

Tipos de evolução (Figura 1):

- a) *Aguda* (poucas horas). Como ocorre em cirurgia (pulmão, pâncreas, útero, próstata, rins) e no descolamento prematuro de placenta.

Esses processos agudos manifestam-se por hemorragias, choque, falências funcional e orgânica de vários órgãos.

- b) *Subaguda e crônica* (dias e semanas). Como ocorre em casos de feto morto, retido, hemangioma gigante, veneno de lagarta urticante. Também nesse tipo, quando o diagnóstico é firmado, o processo já atingiu o máximo de intensi-

dade. Devido à evolução lenta, há tempo para estudar laboratorialmente o paciente e tomar as providências devidas. Como no grupo anterior, o afastamento da causa e a reposição volêmica devem ser as primeiras preocupações.

Não deve haver preocupação com a reposição de fatores da coagulação e de plaquetas. Jamais está indicada a infusão de concentrado de fibrinogênio.

A heparinização e os antifibrinolíticos são usados, geralmente, para o preparo do paciente com CID e

1) Removal of etiological factors and restoration of blood volume are the two main concerns.

2) Infusions of coagulation factors and platelets are not important; the infusion of fibrinogen concentrate is contraindicated.

3) Heparin and antifibrinolytics are usually administered to patients with chronic DIC and F prior to surgical procedures to eliminate causative pathology.

4) Fibrin and fibrinogen degradation products do persist in circulation above hemostatic levels for a few hours after the causative pathology has been removed. Bleeding during this period does not demand specific treatment except for maintenance of blood volume.

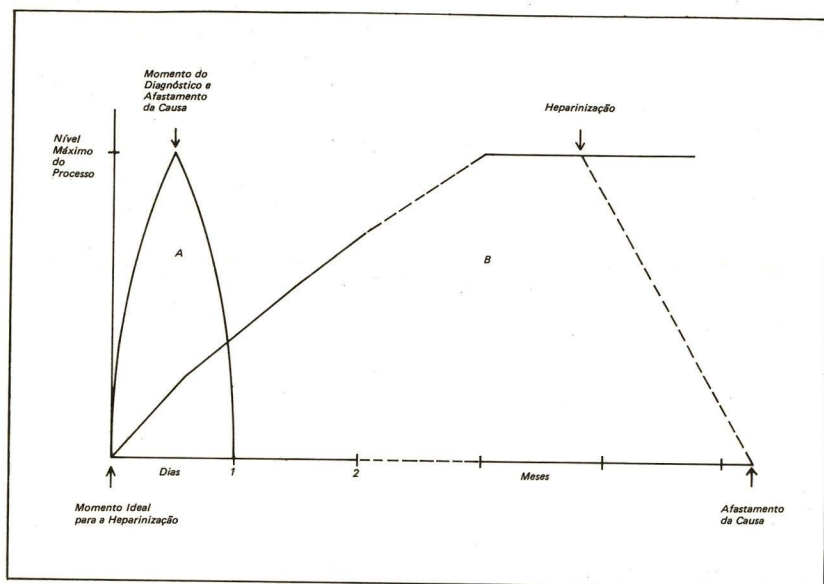


Figura 1 — CID e fibrinólise de evolução aguda (A) e crônica (B). Detalhes no texto.

Quando se tem de lançar mão de cirurgia ou de outros métodos cruentos para o afastamento da causa, deve-se obedecer à seguinte conduta: heparina venosa, na dose de 1.000u cada seis horas quando houver trombocitopenia e 4.000u a 6.000u cada seis horas quando as plaquetas estiverem normais. Três a quatro dias após o início do tratamento os fatores de coagulação e as plaquetas já se encontram em níveis hemostáticos. Quando isto não acontece, a fibrinólise é primária e um antifibrinolítico deve ser usado até a correção do distúrbio. Com a normalização do mecanismo hemostático, suspende-se os medicamentos e, após quatro horas, procede-se ao afastamento da causa.

Em resumo, a conduta terapêutica frente a paciente com CID e F restringe-se ao afastamento da causa e à reposição volêmica (plasmática e hemática).

F crônicas quando se necessita intervir cirurgicamente para o afastamento da causa.

É importante ressaltar que após o afastamento da causa o sangramento pode persistir por cerca de oito horas em virtude de o PDF circulante ter meia-vida de três a quatro horas. Deve o médico, nesse período, limitar-se às reposições de volume sangüíneo até que os níveis de PDF não mais impeçam a hemostasia.

SUMMARY

The author comments on diagnostic difficulties of disseminated intravascular coagulation (DIC and fibrinolysis (F) and suggests a compact laboratory work up necessary to diagnosis in both disturbances.

Emphasis is placed on the therapeutic approach of patients with DIC and F, stressing the following points:

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVING, B.M.; ABELOFF, M.D. and BELL, W. — Spontaneous Remission of Recurring Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Prostatic Carcinoma. *Cancer* 37: 928, 1976.
2. BERNARD, J.; WEIL, M.; BOIRON, M.; JACQUILLAT, C.; FLANDRIN, G. and GEMON, M.F. — Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Treatment by Daunorubicin. *Blood* 41: 489, 1973.
3. GANS, H. — Is Primary Fibrinolysis a Real Entity? *Surg. Gynecol. Obstet.* 136: 975, 1973.
4. McKay, D.G. — Blood Coagulation in Toxemia of Pregnancy. In: SMITH, P. K.; MATHEUS, T. H. and BECKER, E. L. — Glomerulonephritis: Morphology, Natural History and Treatment, Proceedings of a International Symposium. Royal Melbourne Hospital, Part II. Feb. 1972, p. 963.
5. PRITCHARD, J. A. — Haematological Problems Associated with Delivery, Placental Abruption, Retained Dead Fetus and Amniotic Fluid Embolism. *Clin. Haematol.* 2: 563, 1973.
6. RAND, J.J.; MOLONEY, W.C. and SISE, H.S. — Coagulation Defects in Acute Promyelocytic Leukemia. *Arch. Intern. Med.* 123: 39, 1969.
7. RODRIGUEZ, ERDMANN, F. — Syndromes of Intravascular Coagulation. In: NYHUS, L.M.: Surgery Annual. Appleton-Century-Crofts. A Publishing Division of Prentice-Hall. Ins. 1977, Vol. 9 p 1.

Metabólito do Ácido Fólico Inibidor da Xantina Desidrogenase em Células Tumorais

O.R. AFFONSO
V. CAVALLARI
C.V. AYRES DE MOURA
E. MITIDIERI

*Pesquisadores do Centro de Pesquisa Básica do Instituto Nacional de Câncer –
Rio de Janeiro, R.J.*

RESUMO

As células tumorais liberam no líquido ascítico e no meio de cultura um fator com capacidade de inibir atividade da enzima xantina desidrogenase. Tal fator inibidor não foi evidenciado em exsudato peritoneal induzido por antígenos não tumorais e no fluido sobrenadante de cultura de linfócitos. A inibição da enzima é provocada por um fator dialisável que se apresentou com comportamentos químicos e físicos semelhantes aos da 6-hidroxipterina, um catabólito do ácido fólico e de folatos derivados de células malignas.

INTRODUÇÃO

Existem evidências consideráveis de que pacientes com leucemia, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo e outras neoplasias no sistema linforreticular apresentam deficiência de ácido fólico². O ácido fólico e a sua forma coenzimática, ácido tetraidrofólico, estão envolvidos em vias críticas da divisão celular. O ácido tetraidrofólico serve como transportador intermediário dos grupos hidroximetílico (-CH₂OH), formílico (-CHO) ou metílico (-CH₃) em um grande número de reações enzimáticas nas quais esses grupamentos são transferidos de um metabólito para outro ou são interconvertidos^{1,0}.

Recentemente constatou-se que células em cultura liberam pterinas, como produto do catabolismo do ácido fólico. Células malignas em cultura liberam uma determinada pterina que células epiteliais normais, amnióticas e fibroblastos embrionários não liberam na mesma velocidade. Esta pterina foi inicialmente classificada como 6-carboxialdeído pterina e depois como 6-hidroximetil pterina. A presença des-

* Trabalho realizado com suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

ta pterina também foi evidenciada na urina de pacientes portadores de tumores malignos na concentração de 300 nmol/ml ou mais e, praticamente, não foi encontrada na urina de indivíduos normais, quer por dosagem pela cromatografia em papel e espectro de absorção no ultravioleta^{3, 9} quer pelo seu poder inibidor da enzima xantina desidrogenase (XD)⁷.

A finalidade deste trabalho foi a de determinar a presença dessa pterina inibidora da XD em culturas de células tumorais e de células normais no líquido ascítico e no exsudato peritoneal, mostrando ainda a identidade química entre este fator inibidor e uma das pterinas do catabolismo do ácido fólico ou de derivados de folatos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi usada hipoxantina da "California Corporation for Biochemical" e ácido fólico e cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazol, da E. Merck Darmstadt; meio basal de Eagle (Base de Hanks) (MEM) da BBL Division of Becton, Dickinson & Co., e meio 199, do Difco Lab. As pterinas usadas, 6-carboxialdeído (6-CHO-pterina), 6-hidroximetil (6-OH-pterina) e 6-carboxilato (6-COOH-pterina), foram preparadas pelo método descrito por Waller e cols.¹² com modificações por nós introduzidas.

Animais. Foram utilizados camundongos machos, das estirpes B 10A e SW, mantidos no Centro de Pesquisa Básica do INCA através de cruzamentos endogâmicos, e ratos R de ambos os sexos, alimentados *ad libitum*.

Tumores. Mec II: Induzido por 20-metilcolantreno na forma ascítica em camundongos B 10A. Tumor de Ehrlich: indiferenciado, de origem espontânea como carcinoma de glândula mamária de camundongo e posteriormente transformado para a forma ascítica.

Purificação da enzima XD. Foi feita seguindo o método descrito por Mitidieri e col.⁶ usando as proteínas solúveis de fígado de ratos R¹¹. No preparo da enzima todas as operações foram conduzidas entre 0-4°C sendo a enzima precipitada numa concentração final de 54% de sulfato de amônio, como descrito em trabalho anterior⁴. Após a diálise por 24 horas a enzima em solução foi tratada por n-butanol (1:1), centrifugada a

1000 x g/15 min e o sobrenadante dividido em pequenos frascos e guardado a 20°C. O conteúdo dos frascos foi somente descongelado no momento do emprego para a dosagem enzimática.

Atividade da enzima XD. A atividade da enzima foi medida por método previamente descrito^{4, 5}. As determinações foram conduzidas em tubos de Thunber usando hipoxantina como substrato e cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazol que reduzido a formazana foi determinado em 480 nm. Os resultados foram expressos em microgramas de formazana produzidos por ml de solução de enzima durante 30 min a 37°C.

Cultura de tecidos. Os meios usados MEM e meio 199 foram preparados com água tridistilada e esterilizados por filtração a vácuo por membranas GS (Millipore) de 0,22 micra. O meio 199 foi complementado com soro fetal bovino inativado a 56°C/30 min e mais 0,01% de penicilina, 0,06% de estreptomina, de asparagina 2 mM e glutamina 2 mM.

As células tumorais foram coletadas de líquido ascítico de camundongos portadores de tumores de Ehrlich ou Mec II. As células foram adicionadas a 10 ml do MEM e centrifugadas a 800 x g/10 min. O sedimento resultante constituído basicamente de células tumorais foi ressuspenso em 10 ml de meio 199. A cultura foi feita em frascos plásticos da Falcon Division Becton, Dickinson & Co., contendo meio 199, complementado como descrito acima, a 37°C por 24-48 horas.

Os linfócitos para as culturas foram preparados a partir de baço de camundongos em MEM. Ao sedimento, obtido após centrifugação a 250 x g/10 min, foram adicionados 5 ml de NaCl 0,3% e, 1 min após, 3 ml de uma solução de NaCl 1,9%. Após nova centrifugação a 250 x g/5 min o sedimento foi levado duas vezes com MEM e o processo seguiu como descrito anteriormente.

Extração do inibidor. Após crescimento por 24 a 48 horas, células tumorais e normais foram centrifugadas a 800 x g/15 min, obtendo-se um fluido sobrenadante límpido e acelular ao qual se adicionou álcool isopropílico (concentração final de 70%) com agitação, em banho de gelo, por três horas. Após centrifugação a 3000 x g/20 min, o álcool isopropílico foi eliminado do sobrenadante por três extrações com

quatro, cinco e seis volumes de tolueno e, então, a preparação foi guardada na geladeira sob proteção da luz.

RESULTADOS

A enzima purificada apresentou-se com uma única proteína com atividade XD quando se fez a separação por eletroforese em gel de poli-acrilamida e sua atividade foi revelada por técnica por nós descrita anteriormente¹.

Durante várias etapas do processo de purificação da XD foram realizadas medidas da atividade enzimática específica e do coeficiente E_{280}/E_{450} (relação proteína/flavina) que nos permitiu visualizar o grau de purificação atingido, comprovando assim a eficiência do processo utilizado.

O líquido ascítico sem tratamento prévio não apresentou capacidade de inibir a atividade da enzima XD, porém, quando submetido a tratamento com álcool isopropílico mostrou-se capaz de atuar sobre a atividade enzimática, inibindo-a (Tabela 1).

Fez-se necessário verificar se a inibição seria realmente devida a produtos do metabolismo tumoral ou devida a fatores plasmáticos, metabólitos de células do hospedeiro e até mesmo à interação tumor hospedeiro. Usou-se, para isto, como controle, exsudatos peritoneais obtidos pela inoculação intraperitoneal de antígenos não tumorais como óleo mineral e soro de cavalo. Estes antígenos provocaram a formação de exsudatos ricos em macrófagos, linfócitos e substâncias provenientes do extravasamento plasmático que foram, então, submetidos a tratamento com álcool isopropílico mostrando-se, porém, sem capacidade de inibir a XD: em seis determinações encontrou-se inibição de 0,7% enquanto uma inibição de 59,8% foi determinada quando se usou o líquido ascítico.

O estudo comparativo com líquido ascítico obtido nove dias e 14 dias após a inoculação do tumor demonstrou que com líquido ascítico de tumores de 14 dias ocorre maior inibição da XD (Tabela 2).

Linfócitos, células de tumor ascítico Mec II e tumor de Ehrlich foram mantidos em cultura por período de 24-48 horas. O fluido sobrenadante da cultura de células de tumor Mec II apresentou um poder de inibição de 18,3%, não devido ao

TABELA 1

Ação do líquido ascítico (L.A.) tratado e não tratado pelo álcool isopropílico

CONDIÇÕES	ATIVIDADE XD	INIBIÇÃO (%)
Enzima	462,2	—
Enzima mais L.A. não tratado	487,0 (3)	0
Enzima mais L.A. tratado	185,7 (7)	59,8

A atividade XD foi dada em micrograma de formazana/ml de enzima. Os números entre parêntesis representam número de experiências realizadas.

TABELA 2

Varição da inibição da XD pelo líquido ascítico de diferentes fases do desenvolvimento do tumor

LÍQUIDO ASCÍTICO	INIBIÇÃO (%)
9 dias	59,8 ± 11,9
14 dias	77,0 ± 9,5

acaso, com $P < 0,01$ para 14 determinações. O material obtido da cultura de células de tumor de Ehrlich apresentou comportamento semelhante, pois inibiu em cerca de 18,2% a atividade XD.

Com culturas de linfócitos (24-48 horas) o material extraído com álcool isopropílico inibiu apenas 2,8% da atividade enzimática.

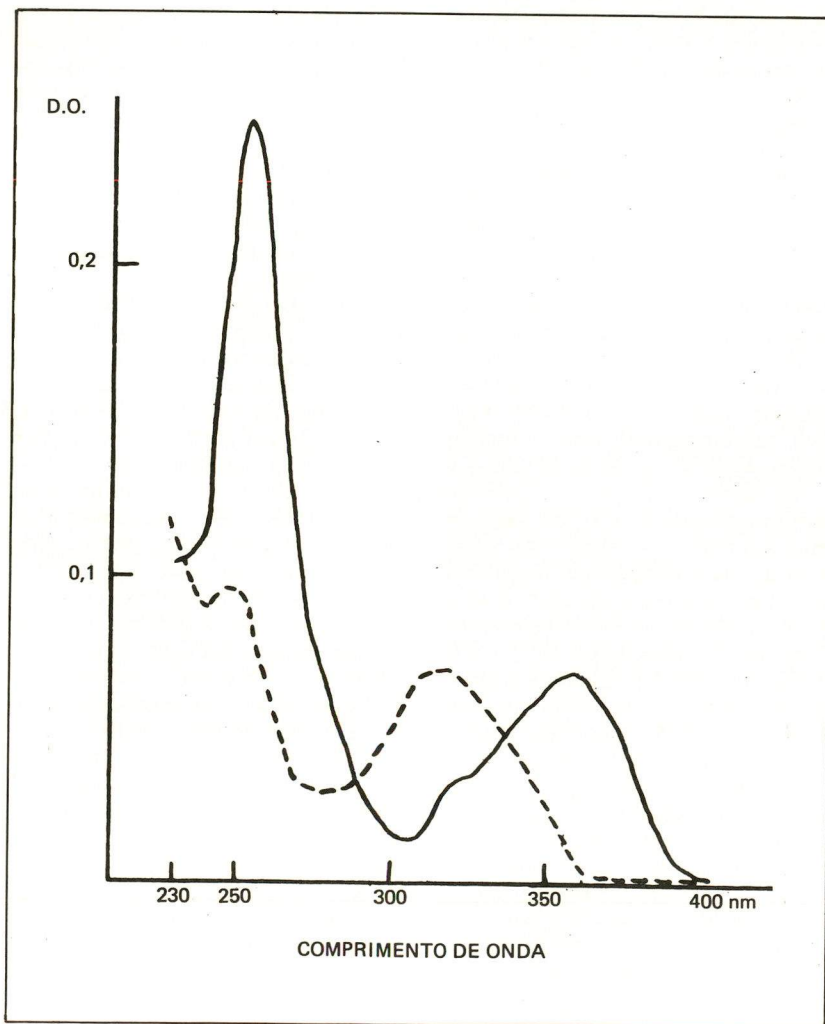


Figura 1 — Espectro de absorção da 6-hidroximetilpterina em pH 13 (————) e em pH 1 (-----)

Estudos realizados com a finalidade de identificação do inibidor mostraram não ser este uma molécula proteica. Ao contrário, é uma molécula pequena dialisável, com comportamento semelhante a 6-OH-pterina, um catabólito do ácido fólico, como ficou constatado após experiências com pterinas obtidas no laboratório por síntese a partir do ácido fólico. Foram sintetizadas a 6-OH-pterina, a 6-CHO-pterina e a 6-COOH-pterina que foram caracterizadas pelo espectro de absorção (Figura 1) e coeficiente de extinção molecular. Comparando-se o fracionamento em gel filtração do fator inibidor de células tumorais com o das pterinas sintetizadas no laboratório foi possível observar-se que o inibidor em estudo apresentou-se com comportamento semelhante ao da 6-OH-pterina (Figura 2). Experiências também foram realizadas quanto ao poder inibidor da XD pelos três principais compostos produzidos por células normais ou malignas no catabolismo do ácido fólico, ou de outros derivados folatos. Os resultados destas experiências mostraram que 6-OH-pterina é também um poderoso inibidor da enzima XD e essa inibição ocorre por competição com o substrato (Figura 3).

DISCUSSÃO

A deficiência de folato em diferentes formas de câncer pode ser devida a um aumento de catabolismo do ácido fólico^{2, 13}. Tal catabolismo, nas células tumorais, ocorre pela quebra oxidativa da molécula do ácido fólico, ou de outro derivado folato, na ligação C₉-N₁₀, com a produção de pterinas que podem ser determinadas pela fluorescência azul na cromatografia em papel⁹ ou por inibição da enzima XD⁸.

As células normais parecem não liberar a mesma pterina inibidora da atividade XD que é liberada por células tumorais, ou se a liberam, não o fazem com a mesma velocidade. Tal pterina que foi primeiramente identificada como 6-CHO-pterina está também presente nas células normais onde é oxidada a 6-COOH-pterina. Tal conversão não ocorre nas células malignas que acumulam a 6-CHO-pterina ou então a converte em 6-OH-pterina, ambas inibidoras da atividade XD. A inibição que se observa com células nor-

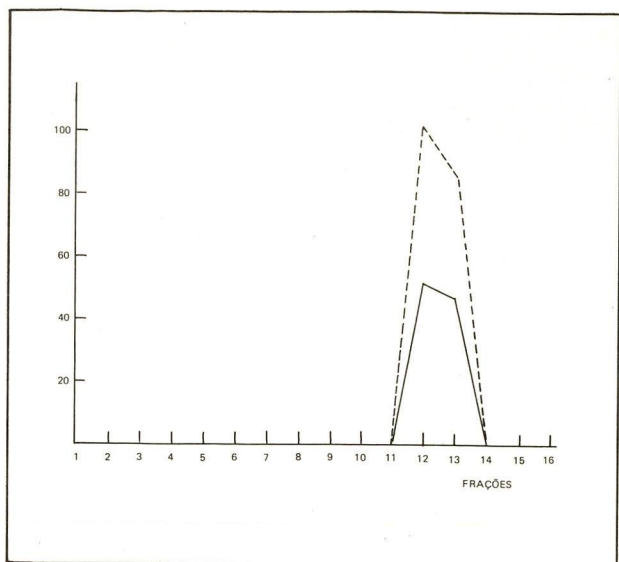


Figura 2 — Fracionamento em Sephadex G-25 da 6-hidroximetilpterina (— — —) e do fator inibidor contido no sobrenadante da cultura de células tumorais (—).

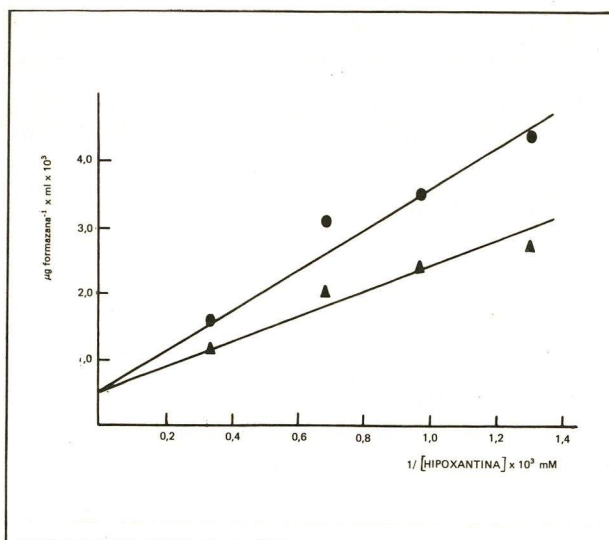


Figura 3 — Gráfico segundo Lineweaver-Burk ($1/v$ versus $1/IS$) da inibição da atividade de xantina desidrogenase por 6-hidrometilpterina 4×10^{-6} M (●) e da atividade enzimática sem inibidor (▲).

mais resulta da presença constante do intermediário 6-CHO-pterina que também é um potente inibidor da XD. A presença do 6-CHO-pterina em células normais decorre de um processo catabólico menos ativo do ácido fólico ou de outros derivados folatos, por estas células. Por outro lado a pterina carboxilada (6-COOH-pterina) que é o principal produto do catabolismo do ácido fólico em células normais, não é um inibidor da enzima.

SUMMARY

Malignant cells excrete into their growth medium a xanthine dehydrogenase inhibitor. This catabolite was not found in peritoneal exudate induced by non-tumoral antigen and in the supernatant fluid of lymphocytes culture. The XD inhibitor is a dialyzable factor, probably 6-OH-pterin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AFFONSO, O.R.; LEMOS, M.F.; SIMAS, S.M. & MITIDIERI, E. — Characterization of the Blood Serum Xanthine Dehydrogenase by Polyacrylamide Gel Electrophoresis. *An. Acad. Bras. Ci.*, 47: 517-520, 1975.
2. BLAKLEY, R.L. — The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines. Ed. Neuberger, A. & Tatum, E.L., North-Holland Pub. Co., Amsterdam, 1969.
3. HALPERN, R.; HALPERN, B.C.; STEA, B.; DURLAP, A.; CONKLIM, K.; CLARK, B.; ASHE, H.; SPERLING, L.; HALPERN, J.A.; HARDY, D. & SMITH, R.A. — Pterin-6-aldehyde, a Cancer Cell Catabolite: Identification and Application in Diagnosis and Treatment of Human Cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 74: 587-591, 1977.
4. MITIDIERI, E. & AFFONSO, O.R. — The Relationship of Phosphate and Lipids to Xanthine Dehydrogenase. *Experientia*, 24: 330-331, 1968.
5. MITIDIERI, E. & AFFONSO, O.R. — Serum Xanthine Dehydrogenase of Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Alloxan-Diabetic Rats. *Acta Biol. Med. Ger.*, 38: 1131-1134, 1979.
6. MITIDIERI, E.; AFFONSO, O.R. & RIBEIRO, L.P. — Studies on the Phosphate Requirement for Xanthine Dehydrogenase Activity. I: Phosphorus Content and Activity of Different Enzyme Preparations. *Rev. Bras. Biol.*, 29: 391-397, 1969.
7. MITIDIERI, E.; AYRES DE MOURA, C.V.; CAVALLARI, V. & AFFONSO, O.R. — Xanthine Dehydrogenase Inhibitor as a Diagnostic Tool in Human Cancer. *IRCS Medical Science* (em impressão).
8. MITIDIERI, E.; CAVALLARI, V.; AYRES DE MOURA, C.V. & AFFONSO, O.R. — Characteristics of a xanthine Oxidase Inhibitor from Tumor Cells. III Pan-American Biochemistry Congress. Aug. 23-29, Mexico City, Mexico, 1981.
9. STEA, B.; BACKLUND, P.S.; BERKEY, P.B.; CHO, A.K.; HALPERN, B.C.; HALPERN, R.M. & SMITH, R.A. — Folate and Pterin Metabolism by Cancer Cells in Culture. *Cancer Research*, 38: 2378-2384, 1978.
10. STOKSTAD, E.L.R. & KOCH, J. — Folic Acid Metabolism. *Physiol. Rev.* 47: 83-116, 1967.
11. VILLELA, G.G.; MITIDIERI, E. & AFFONSO, O.R. — Intracellular Distribution of Xanthine Oxidase in the Rat Liver. *Nature*, 175: 1687, 1955.
12. WALLER, C.W.; GOLDMAN, A.A.; ANGIER, R.B.; BOOTH, J.H.; HUTCHINGS, B.L.; MOWAT, J.H. & SEMB, J. — 2-Amino-4-Hydroxy-6-Pteridine Carboxialdehyde. *J. Am. Chem. Soc.*, 72: 4630-4633, 1950.
13. WEIR, D.G. — The Pathogenesis of Folic Acid Deficiency in Man. *Irish J. Med. Sci.*, 143: 3-20, 1974.

Marcadores Biológicos Potenciais na Avaliação do Câncer da Mama

M.R.Q. DE KASTNER

Pesquisador do Ministério da Saúde (INCa). Bolsista pesquisador do CNPq.

A.M.S. SCHETTINO

Médica Bolsista do CNPq. Ex-Residente do INCa. Auxiliar de Ensino da Uni-Rio.

M.R. PEREIRA

Acadêmica em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Nova Iguaçu. Acadêmica Bolsista do INAMPS. Estagiária do INCa.

RESUMO

Numerosos marcadores biológicos associados a tumor e detectados imunologicamente têm grande aplicabilidade no diagnóstico e monitorização do câncer. Os mais utilizados para a mama são os receptores esteróides e os antígenos de superfície relacionados com as células tumorais. Para que a avaliação hormonal seja mais apurada, sugere-se analisar os receptores de estrogênio e progesterona (ER e PgR). Já para a análise da eficácia terapêutica, sugere-se a monitorização com o antígeno carcinoembriônico (CEA).

INTRODUÇÃO

Durante os primeiros 30 anos do nosso século a mastectomia radical foi usada sem questionamento como a modalidade primária de tratamento para carcinoma operável de mama.

Porém, nas décadas de 40 e 50, os cirurgiões começaram a se inquietar preocupados com o índice de mortalidade, que permaneceu quase o mesmo; deste desencorajamento sobreveio um sóbrio reexame da his-

tória natural da ordem. Isto fez com que, nas últimas décadas, assistíssemos à tendência de se substituir as operações super-radicais por outras menos mutilantes.

O fato é que estamos quase dobrando o século e vemos com desapontamento que os atuais índices de cura não satisfazem, motivo pelo qual as diversas técnicas cirúrgicas, radioterápicas, quimioterápicas, hormonioterápicas e imunoterápicas vêm sendo aperfeiçoadas.

A premissa mais aceita atualmen-

te é que a inalterabilidade da mortalidade do câncer de mama resulta de um equilíbrio entre um ligeiro aumento da incidência, ou da sua detecção, e uma pequena melhora de tratamento. Esta constatação está estimulando todos os esforços no sentido de uma melhor apreciação dos conhecimentos e tecnologia acumulados, tanto na área do diagnóstico como na do tratamento, para que, judiciosamente utilizados, possam ampliar perspectivas, objetivando uma diminuição da morbidade e da mortalidade.

Nosso propósito é analisar e discutir o valor clínico particular de alguns índices biológicos, as suas limitações e a viabilidade de suas aplicações em neoplasias malignas de mama.

Iniciaremos este nosso relatório fazendo uma abordagem global, porém com certa profundidade, sobre os receptores de estrogênio e de progesterona, desde o ponto de vista de elementos adicionais importantes para a escolha da terapia, dando algumas informações que julgamos interessantes do que já foi estudado neste campo. A seguir, passaremos a analisar o antígeno carci-

* Trabalho realizado na "Seção de Anatomia Patológica do Instituto Nacional de Câncer" - Praça da Cruz Vermelha, 23 - Rio de Janeiro.

noembriogênico, considerado como um dos mais estudados antígenos tumorais, disponíveis na detecção, diagnóstico diferencial, monitorização e prognóstico do câncer.

RECEPTORES DE ESTROGÊNIO E DE PROGESTERONA

É do conhecimento de todos que determinados casos de neoplasia maligna da mama são estimulados pelos hormônios esteróides, e que nestes casos a supressão de tais hormônios permite uma regressão rápida do tumor.

Foi Cooper, em 1936⁷, quem, ao sugerir a existência de flutuações na proliferação de um tumor mamário durante as diferentes fases do ciclo menstrual, mostrou a relação entre as secreções do ovário e o crescimento de determinados cânceres de mama (Tabela 1).

A grande incidência de tumor maligno de mama em pacientes pós-menopáusicas foi interpretada no sentido de que na ausência da função ovariana as supra-renais suprimam o estrogênio. Entretanto, um estudo recente mostra que isto só acontece, indiretamente, pela secreção de androstenidiona, que, por aromatização orgânica, produz a estrona¹².

Assim raciocinando e tendo em conta a existência dos hormônios corticosteróides no mercado, Huggins¹⁸ passa a praticar a adrenalectomia em pacientes pós-menopáusicas com câncer avançado de mama.

Finalmente, Luft²⁶ e Pearson³⁴ usam a ablação cirúrgica da hipófise, como um recurso em estágios finais.

Uma alternativa para estas cirurgias irreversíveis é a terapêutica hor-

feito para conseguir selecionar aquelas pacientes sensíveis a estes tipos de tratamento.

A prática médica diária mostrou que quando a avaliação das pacientes a serem submetidas à hormonioterapia se faz exclusivamente pelos critérios clínicos, somente 20 a 30% respondem (Tabela 2). No entanto, com o emprego do universalmente aceito ensaio de receptores de estrogênio no citosol do homogeneizado tumoral, pode-se ter uma seleção mais sofisticada do câncer de mama hormônio-dependente. Nestes casos, a proporção das pacientes que realmente se beneficiam continua variável, porém passa a oscilar entre 32 a 60%.

Recentemente está sendo realizada em vários laboratórios internacionais um estudo adicional dos receptores de progesterona, a fim de definir bioquimicamente, com mais

TABELA 1

Resumo histórico da hormonioterapia no câncer de mama.

CÂNCER DE MAMA	HORMONIOTERAPIA	
1836 COOPER	Flutuações durante as diferentes fases do ciclo menstrual.	
1896 BEATSON	Remoção do ovário → Regressão das metástases	
1941	Ooforectomia	
1952 HUGINS <i>et al.</i>	Adrenalectomia	
1952 LUFT <i>et al.</i> }	Hipofisectomia	} Terapia Ablativa
1956 PEARSON <i>et al.</i> }		
1944	Estrogênio	} Terapia Aditiva
1952	Androgênio	
1971	Tamoxifen	
1973	Androstenidiona → Estrona	

Uma evidência mais clara foi dada por Beatson, em 1896³, ao remover o ovário de uma mulher jovem, com câncer avançado de mama, e verificar uma regressão das metástases.

Entretanto, só a partir de 1941 é que foi firmemente estabelecido o conceito de que determinados casos de câncer mamário humanos e experimentais seriam estimulados pelos hormônios esteróides. A partir daí começa, praticamente, a moderna terapia endócrina.

monal aditiva, seja com estrogênio, androgênio ou mais recentemente com um antagonista do estrogênio, o tamoxifen.

Diante da possibilidade aberta de tratamento dos casos avançados pela terapia endócrina, seja esta na forma de ablação cirúrgica (ooforectomia na pré-menopausa e adrenalectomia e hipofisectomia na pós-menopausa) ou pela terapêutica hormonal aditiva (estrogênio, androgênio, tamoxifen), compreende-se que um grande esforço deve ser

precisão, os tumores que estão aparentemente sob controle endócrino, tornando-se de 59 a 100% a resposta ao tratamento.

Compreende-se, pelo que acabamos de ver, que foram conseguidas percentagens elevadas de respostas nas pacientes com tumores interpretados como positivos para receptores de estrogênio e progesterona. Entretanto, existem dados demonstrando que 10% das pacientes estrogênio-negativas podem também responder ao tratamento hormonal.

TABELA 2

Respostas à hormonioterapia de acordo com os critérios seletivos adotados.

CÂNCER DE MAMA		HORMONIOTERAPIA	
Seleção de Pacientes		Critério	Resposta
Seleção de Pacientes	{	Clínico	20-30%
		Bioquímico	{
		e(ou) Histoquímico	
		ER ⁺ PgR ⁺	59-100%

Este fato pode ser decorrente das técnicas bioquímicas empregadas, dos critérios dos limites inferiores de positividade e também das amostras quantitativa e qualitativamente inadequadas.

Julgamos interessante abordar agora alguns dos aspectos mais relevantes acerca dos princípios básicos da ação hormonal sobre as células-alvo.

As glândulas do sistema endócrino liberam as suas mensagens no sangue circulante e este as transporta indiscriminadamente tanto para os tecidos-alvo como para os não-alvo. As células-alvo apresentam moléculas especializadas, chamadas receptores, capazes de se ligarem à molécula de hormônio com grande afinidade e especificidade. Esta liga-

ção induz à produção da sua ação celular.

Nestas condições, os receptores têm portanto duas funções importantes: *diferenciar* o sinal particular de determinado hormônio entre os vários outros, e entre as moléculas que esbarram nas células, e *transmitir* este sinal, de forma apropriada, para obter a resposta celular adequada.

Atendendo à sua localização celular, à transmissão da informação e do tipo de hormônio que reconhecem, podemos distinguir três tipos de receptores hormonais (Figura 1).

1) Receptores hidrossolúveis, que não ultrapassam facilmente a membrana celular e portanto se localizam sobre a superfí-

cie das células-alvo dos tecidos. São os hormônios peptídicos, as catecolaminas e os fatores de liberação (*releasing factors*).

2) Receptores lipossolúveis, que conseguem ultrapassar a membrana plasmática e, inicialmente, localizam-se no comportamento solúvel intracelular. Estes, após fixação ao hormônio e transportados ao núcleo, atuam sobre a cromatina das células-alvo. São os hormônios esteróides.

3) Finalmente, temos os receptores que até o momento atual só foram demonstrados na cromatina das células-alvo, independentemente da presença do hormônio. São os receptores hormonais da tireóide.

De acordo com as pesquisas bioquímicas realizadas nestes últimos anos, conclui-se que o receptor de estrogênio é uma proteína assimétrica, termolábil, não dialisável, que precipita com o sulfato de amônio e não se deteriora pela liofilização. Apresenta um *locus* onde o hormônio se fixa, e este acoplamento permite a transmissão da informação para a célula. Liga-se com grande afinidade e especificidade aos 17- β -estradiol. O seu número parece ser

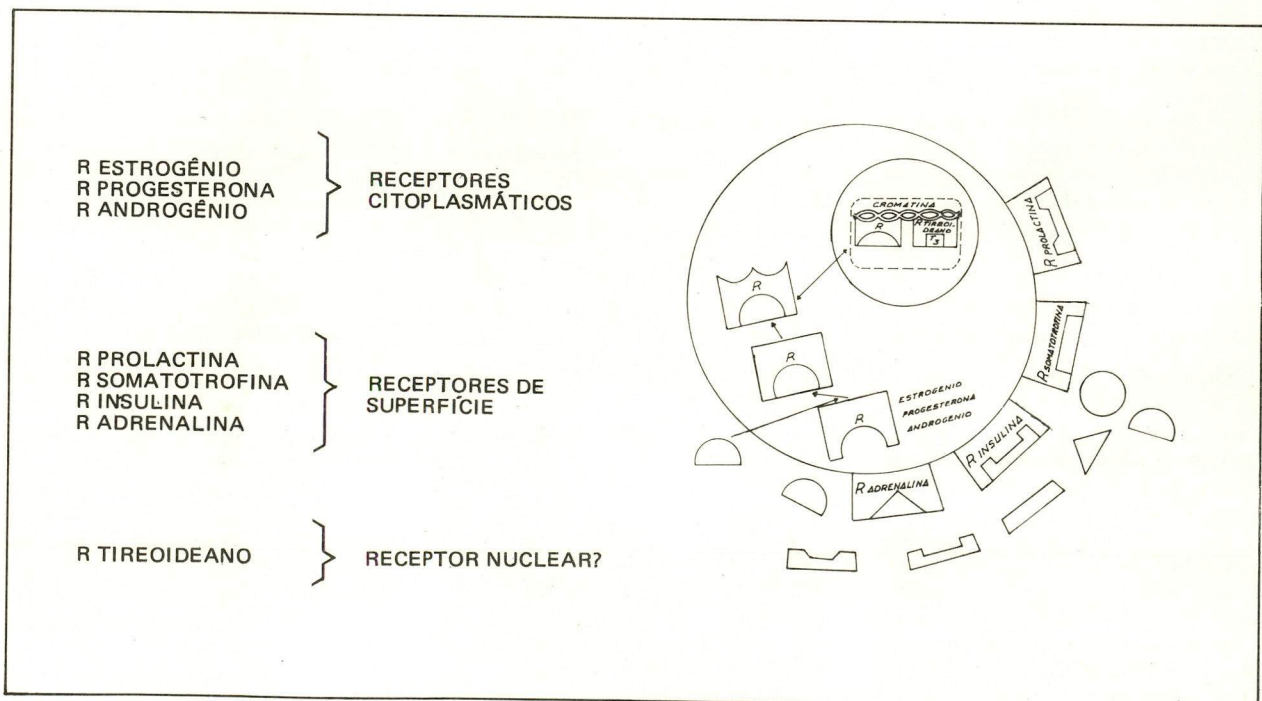


Figura 1 – Representação esquemática dos três tipos de receptores hormonais.

de 3.000 a 100.000 por célula, o que provavelmente limita a magnitude da resposta à terapia hormonal.

Vejamos agora a seqüência dos fatos (Figura 2):

tosol), obtidas pela homogeneização de fragmentos de tumor, ou *histoquímicas*, que estudam em cortes criostáticos da própria biópsia ou em cortes parafinados a concentração de receptores.

micós na maioria das vezes não são comparáveis entre si, existindo determinadas variáveis que os modificam, tais como: a representabilidade do fragmento utilizado; as condições de armazenamento da biópsia desde a sua colheita até a sua análise; a quantidade de proteína ER passível de ser extraída das células cancerosas; a quantidade de proteína extraída do componente tecidual não-canceroso; a quantidade de fração microsomal presente no citosol; as globulinas plasmáticas capazes de se unir ao ER etc.

Ultimamente vários autores têm admitido a existência de um *nível crítico* de ER, detectável no citosol, que serviria como indicador das pacientes sensíveis à terapia endócrina. Surgem também novos conceitos, como o de *receptor estrogênico funcional*. Este seria capaz de penetrar no núcleo, atuar e unir-se à cromatina no *locus* do gen, para finalmente efetuar sua atividade. A não-detecção do ER no núcleo indicaria algum distúrbio no mecanismo de translocação nuclear.

Daí se fazer necessário um programa de *controle de qualidade*, que poderia se efetivar através do emprego de amostras de ER padronizadas e liofilizadas capazes de detectar os receptores estrogênicos nucleares e citoplasmáticos, a fim de uniformizar os resultados analíticos.

Em outras palavras, programas de metodologia e padronização passariam a desempenhar um papel importante numa pequena parcela das pacientes. Isto é, as 20% de ER positivas que não respondem ao tratamento, e as 10% de ER negativas que o fazem.

Os métodos histoquímicos usam as técnicas de imunofluorescência indireta ou as enzimáticas. Em linhas gerais, consistem na formação de um complexo intracelular receptor-esteróide, que se torna visível pela fluorescência ou pelos métodos histoquímicos. Para esta finalidade existe um conjugado comercializado que se aplica diretamente sobre o corte criostático. Se o receptor estiver presente, as células apresentar-se-ão brilhantemente fluorescentes. O *status* hormonal do tumor expressa-se pela percentagem de células ER positivas na população de células cancerosas. Em lugar dos marcadores fluorescentes pode-se utilizar uma enzima, a peroxidase; neste caso a presença do receptor pode ser determinada pela

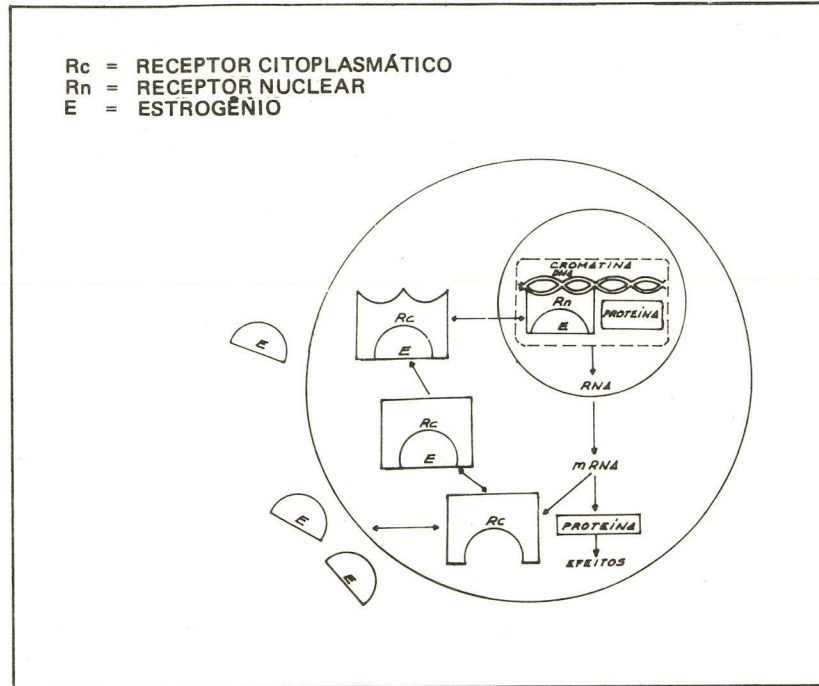


Figura 2 — Representação esquemática do mecanismo de ação do receptor de estrogênio. (ER)

O estrogênio penetraria livremente no citoplasma de todas as células a 37°C, possivelmente por simples difusão, e somente as células-alvo, por possuírem receptor de estrogênio (na forma molecular 8s — 9s), teriam a capacidade de retê-lo e de fixá-lo especificamente, resultando a formação de um complexo ativado no citoplasma (transformação da molécula de 8s — 9s para o componente 4s — 5s), o qual penetraria rapidamente no núcleo. Uma vez aí, acoplar-se-ia provavelmente a aceptores nucleares específicos, desencadeando uma série de reações cujo resultado daria lugar à formação de um RNA mensageiro, também específico (1% do RNA mensageiro total) e à conseqüente síntese protéica. Logicamente, esta acumulação nuclear viria acompanhada de déficit do complexo ativado do citoplasma.

As técnicas atualmente mais em uso para a detecção de receptores de estrogênios são: *bioquímicas*, que utilizam soluções de proteínas (ci-

Os métodos bioquímicos habituais pressupõem uma aparelhagem sofisticada e cara, assim como o emprego de alguns reagentes de difícil obtenção sobretudo em nosso meio. Utilizam amostras do citosol incubadas com o 17- β -estradiol marcado. O hormônio livre é removido com carvão recoberto por dextran, ou pela centrifugação em gradiente de sacarose. A técnica com carvão recoberto por dextran pode ser usada na sua forma *standard* (DCC), ou na sua forma simplificada (SSD); esta última é mais rápida, porém não tão específica. A técnica de centrifugação em gradiente de sacarose (SGC) só permite estudar três casos por dia, porém fornece uma diferenciação nítida da forma do receptor presente (8—9s ou 4—5s).

Recentemente foram introduzidas outras técnicas bioquímicas, tais como a do ensaio triplo e a da hidroxilapatita.

Foi comprovado que os resultados obtidos pelos métodos bioquí-

microscopia comum.

Uma vez que a quantidade de ER determinada a partir do citosol é provavelmente menor que a existente *in situ*⁵⁰, isto explicaria as discordâncias encontradas por alguns autores, quando realizaram estudos comparativos entre os métodos bioquímicos e histoquímicos.

Tanto os métodos bioquímicos como os histoquímicos podem ser usados também no estudo dos receptores de progesterona, logicamente com as modificações devidas a esta.

Finalmente, não podemos passar sem chamar a atenção sobre alguns pontos, que julgamos interessantes, pois nos ajudarão a compreender melhor o mecanismo hormonal nas neoplasias de mama (Tabela 3):

- 1) As neoplasias de mama seriam constituídas por uma população tumoral heterogênea, formada por células com diferentes receptividades para o estrogênio^{32, 37, 49}.
- 2) A presença de receptores esteróides nas células do tecido neoplásico maligno mostraria que elas conservam pelo menos uma parte do mecanismo normal, pelo qual o sistema endócrino influencia a atividade celular^{19, 31}.
- 3) Algumas células receptor-estrogênico-positivas mostram que não somente retêm o estrogênio, como também adquirem uma maior capacidade de fixá-lo^{22, 30}. São hormônio-dependentes e hormônio-receptivas.
- 4) Os tumores receptor-positivos parecem crescer mais lentamente^{23, 38}; são portanto menos agressivos.
- 5) A sobrevida de pacientes ER positivas, com ou sem metástases ganglionares, é maior que a das ER negativas⁴⁰.
- 6) Nas pacientes ER positivas as metástases são mais frequentes para tecidos moles; nas ER negativas para as vísceras^{40, 47}.
- 7) O tratamento endócrino reduz a percentagem de células receptor-positivas, o que demonstra a dependência e(ou) receptividade hormonal das células malignas em geral^{1, 47}.
- 8) As respostas clínicas objetivas à hormonioterapia são mais acentuadas quanto mais

TABELA 3
Receptores esteróides no câncer de mama.

A) Receptor de Estrogênio (ER)

1) As células malignas:

- a) ER⁺ preservam parcialmente o mecanismo endócrino normal;
- b) ER⁺ retêm e ↑ sua capacidade de fixar o estrogênio;
- c) Constituem população tumoral heterogênea → diferentes receptividades ao estrogênio;
- d) ER⁺ parecem crescer mais lentamente que as ER⁻;
- e) São hormônio-dependentes e hormônio-receptivas

Hormonioterapia

↓ a % de células ER⁺ ou estas se tornam ER⁻;

Respostas clínicas objetivas;

↑ concentração de ER⁺ melhor resposta

ER⁻ → resposta mínima

Quimioterapia

Não diminui a incidência ou o conteúdo de ER;

Alguns tumores ER⁻ → ER⁺

Radioterapia

Não impossibilita o estudo do ER tissular

2) **Distribuição e Concentração**

- a) Distribuição de ER⁺ independente do grau histológico do tumor;
- b) As concentrações de ER⁺ diferem de paciente para paciente;
- c) As concentrações de ER são semelhantes entre T e M?

3) **Positividade**

- a) Existe relação entre ER⁺ e a histopatologia do câncer da mama;
- b) Pacientes pré e pós-menopáusicas têm % de ER semelhantes;
- c) Confere: ↑ sobrevida

↑ intervalo livre

↑ intervalo recidiva/sobrevida

Obs.: Considerar o estadiamento dos linfonodos

4) **Localização de metástases:**

ER⁺ → tecidos moles

ER⁻ → vísceras

B) Receptor de estrogênio (ER) e de progesterona (PgR)

- 1) ER é insuficiente para definir resposta hormonal complementação necessária com produto induzido PgR;

CÂNCER AVANÇADO DE MAMA		
ER	PgR	
+	+	Hormonioterapia
+	-	Hormonioterapia + Qt Antiestrogênio
-	+	?
-	-	Qt

- 2) A presença de ER e PgR auxilia na confirmação da existência de um sistema receptor operante nas células malignas.

elevada for a concentração do receptor^{8, 16}. Em pacientes receptor-negativas a possibilidade de resposta ao tratamento é mínima¹⁹.

- 9) A quimioterapia não diminui a incidência ou o conteúdo do receptor¹.
- 10) Alguns tumores receptor-negativos passam a receptor-positivos após a quimioterapia, possivelmente devido à proliferação das células resistentes à quimioterapia²³
- 11) Estudos feitos a nível celular (cultura de tecidos) mostram que os tecidos irradiados podem ser usados para o estudo dos receptores⁵.
- 12) A maioria das pacientes diferem quanto às concentrações do receptor nos tecidos tumorais³⁹.
- 13) As pacientes com câncer de mama seriam possivelmente hormônio-dependentes, porém em vários graus. As diferenças seriam, portanto, quantitativas e não qualitativas^{1, 16, 30}
- 14) Para uma mesma paciente, as concentrações de receptor seriam semelhantes entre o tumor primário e as metástases¹. Outros pesquisadores encontraram nas metástases menos receptor que no tumor primário^{21, 30, 31, 37}.
- 15) As pacientes pré e pós-menopáusicas apresentariam percentuais de positividade semelhantes do receptor de estrogênio^{17, 50}.
- 16) A distribuição do receptor parece ser independente do grau histológico do tumor no câncer de mama¹⁷.
- 17) Existiria uma relação entre o receptor e a histopatologia do tumor mamário^{2, 29, 23, 36, 50}.
- 18) As pacientes ER⁺ com neoplasia maligna de mama apresentariam maior sobrevida^{8, 14, 31, 47}, maior intervalo sem recidiva^{8, 14, 31} e maior intervalo entre a recidiva e sobrevida¹⁴. Logicamente estes parâmetros dependem do estágio dos linfonodos no momento de mastectomia.
- 19) A presença do receptor de estrogênio positivo não seria suficiente para definir a resposta hormonal, necessitando, portanto, do estudo de

um produto induzido, que é a progesterona^{22, 31}.

A presença de receptor de estrogênio e do receptor de progesterona ajuda a confirmar a existência de um sistema receptor operante nas células cancerosas^{22, 31}, daí a necessidade do seu estudo no câncer de mama, para definir com mais precisão a resposta à hormonioterapia^{1, 31}

ANTÍGENO CARCINOEMBRIOGÊNICO

Vamos estudar agora outro marcador biológico bem estabelecido, o antígeno carcinoembriogênico, a fim de obter informação clínica sobre o tratamento do câncer de mama.

Na verdade existe um número de pacientes tumor-receptor-positivas que, quando submetidas à terapia hormonal, não apresentam evidência objetiva de regressão tumoral, apesar de existir melhora subjetiva e estabilização do processo neoplásico.

Por esta razão, é sempre aconselhável que qualquer tratamento seja acompanhado de pesquisas, que permitam confirmar ou corroborar o

seu valor prático.

Na procura de um teste-diagnóstico seguro, para o estudo de populações com neoplasias malignas, destacam-se os antígenos associados a tumores humanos, entre eles o antígeno carcinoembriogênico (CEA).

Assim, vejamos sucintamente as características deste antígeno e a sua importância prática.

Em 1965, Gold e Friedman¹¹ descobriram em extratos de adenocarcinoma de cólon um antígeno presente exclusivamente nos carcinomas derivados do endoderma. Este, em estudos posteriores foi detectado no tubo digestivo, fígado e pâncreas de embriões e(ou) fetos nos dois primeiros trimestres de gestação, sendo então denominado antígeno carcinoembriogênico.

Pesquisas posteriores demonstram a presença do CEA em diversos tipos de neoplasias malignas, derivadas ou não do folheto endodérmico, e mais tarde em neoplasias não malignas e até em pessoas hígdas.

Estudos bioquímicos visando a molécula glicoprotéica do CEA demonstraram a heterogeneidade desta, devido à presença de diversos sítios antigênicos ativos, alguns tumor-específicos e outros não-tumor-específicos (Figuras 3 e 4).

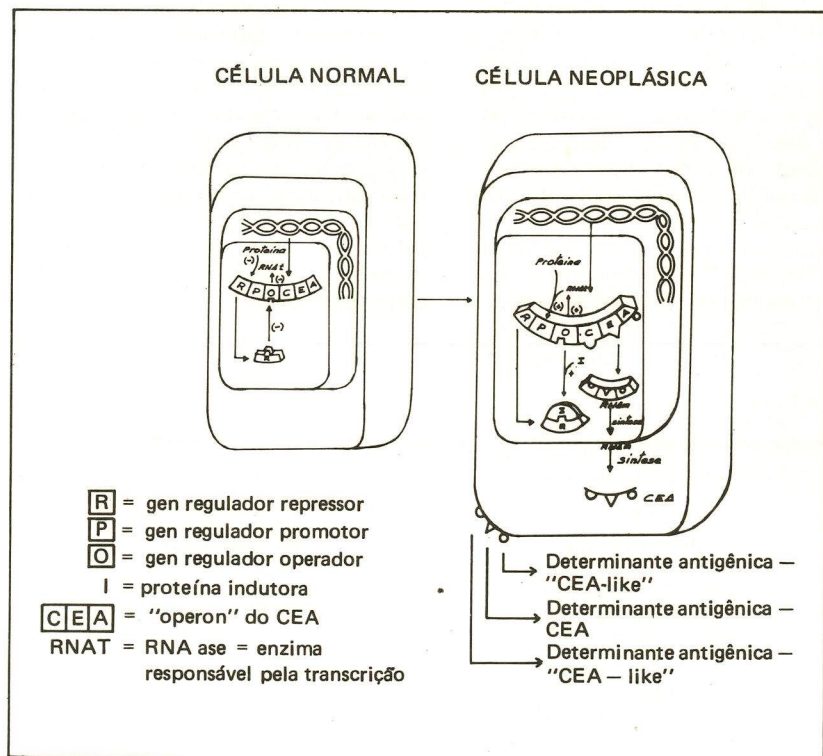


Figura 3 - Representação esquemática do locus cromossomal do antígeno carcinoembriogênico (CEA) inativo (célula normal), ativado (célula neoplásica) e suas determinantes antigênicas.

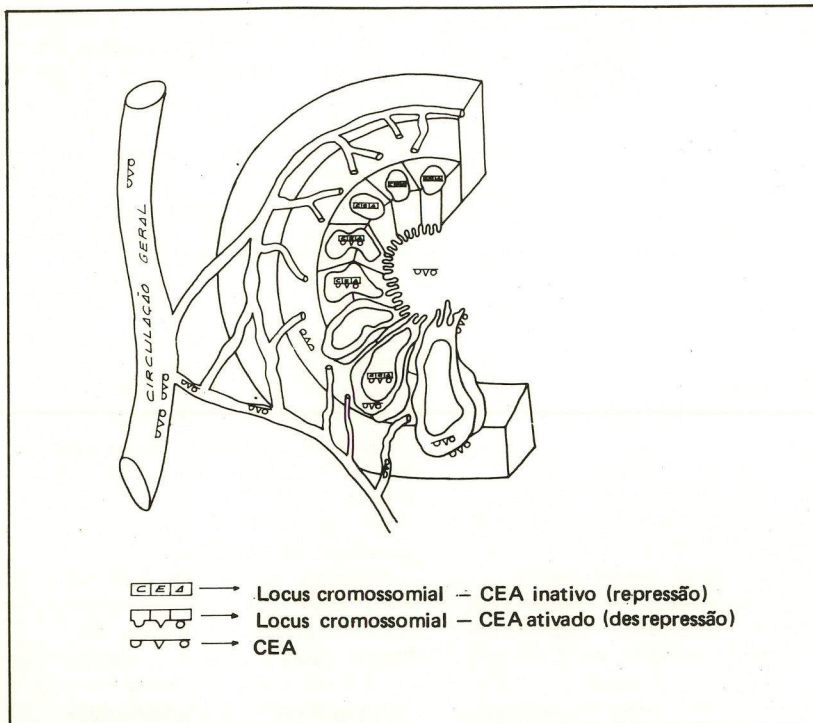


Figura 4 - Representação esquemática de corte tissular com locus cromossomal do antígeno carcinoembriogênico (CEA).

Além destas várias determinantes antigênicas moleculares foi demonstrada a existência de diversas subfrações e(ou) vários outros antígenos com moléculas muito semelhantes, sendo alguns de tecidos normais, e que têm reação cruzada com o CEA.

De tudo isto resultou que o preparo dos anti-soros necessários para a detecção do CEA passasse a ser realizado de forma mais cautelosa.

Os métodos atualmente em uso referentes à detecção do CEA no sangue são modificações das técnicas Thomson⁴² e de Hansen¹⁵. Ambas baseiam-se no radioimunoen-

saio, e os reativos necessários são encontrados comercialmente sob a forma de kits padronizados. As diferenças de resultados apresentados referem-se a pequenas variações de manipulação laboratorial, sendo porém uniformes para um mesmo laboratório, o que não influi no resultado final quando se usam parâmetros de comparação.

Os métodos tissulares são imunofluorescência indireta e a imunoperoxidase. São aplicáveis em cortes congelados e parafinados; o último permitindo estudos retro e prospec-

tivos.

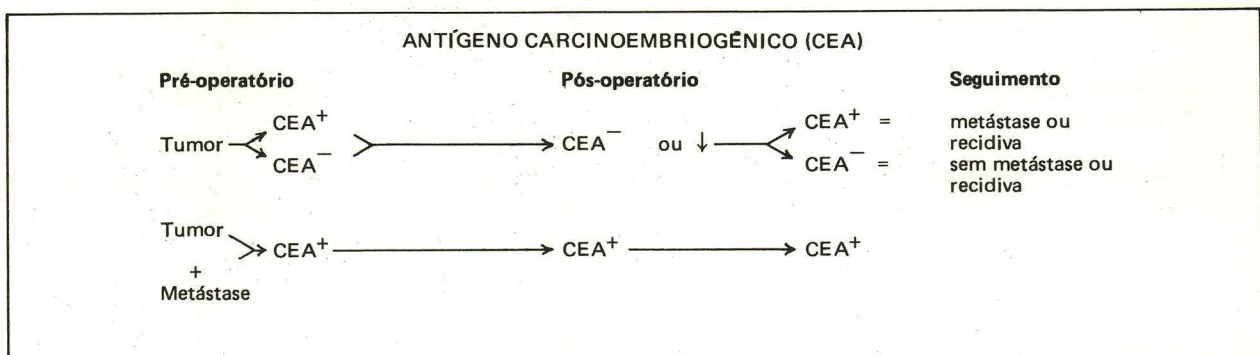
Os trabalhos mais recentes sobre a aplicação do CEA, tanto no sangue como nos tecidos, parecem concordar no sentido de que a sua presença por si só, não seria indicativa de câncer. Seu grande valor, além de adjunto diagnóstico, é a monitorização de pacientes, pois não só permite avaliar os resultados terapêuticos, como também indica precocemente as recidivas e(ou) metástases.

O câncer de mama parece seguir os critérios gerais, como demonstram os resultados abaixo sintetizados das pesquisas mais atualizadas (Tabela 4):

- 1) Apenas 20 a 30% das pacientes com câncer de mama são CEA positivas no sangue. De 70 a 80% apresentam valores normais^{4, 24, 41, 46}.
- 2) Aproximadamente 70% das pacientes com câncer primário e metastático têm valores marcadamente elevados^{10, 13, 27, 41, 43, 44, 48}.
- 3) Após a mastectomia, um decréscimo do nível de CEA parece indicar resposta à terapia e um melhor prognóstico^{6, 25, 44, 46}.
- 4) Após a mastectomia, a persistência de níveis elevados indicaria presença de metástases concomitantemente com o tumor primário^{25, 44}.
- 5) Após a mastectomia, um decréscimo do nível de CEA com posterior elevação, indicaria recidiva ou formação de metástases^{4, 6, 25, 44, 46}.
- 6) Em 89% dos casos de câncer de mama, existiria correlação entre as curvas de CEA e a evolução do tumor⁴⁵.

TABELA 4

Antígeno carcinoembriogênico (CEA) na monitorização do câncer de mama



- 7) Medições repetidas em pacientes submetidas à hormonioterapia servem como índice da resposta à terapia^{6, 9, 10, 25, 28, 35, 41}.

CONCLUSÕES

No estudo do câncer de mama, uma análise global mostra que o avanço tecnológico dos últimos anos possibilita diagnósticos mais precisos. Por outro lado, o estudo da carcinogênese a nível celular tornou-se muito importante e deve ser aplicado na prática, tanto nos critérios de diagnóstico como nos de prognóstico, sendo necessário que o oncologista examine com cuidado as pesquisas médicas, para delas tirar informações que, utilizadas de forma criteriosa e padronizada, permitam alterar a mortalidade e a sobrevivência das pacientes.

Efetuamos aqui um estudo sucinto atualizado de dois marcadores biológicos já usados internacionalmente: os receptores hormonais (ER e PgR) e um antígeno tumoral (CEA).

No câncer de mama os dados existentes na literatura mundial revelam que estes, usados convenientemente, permitem um diagnóstico e um controle adequados às necessidades da paciente, o que resumimos nos três itens:

- 1) O emprego dos marcadores biológicos bem padronizados permite ajustar a resposta ao tratamento hormonioterápico em pacientes com câncer de mama.
- 2) A terapia hormonal é a mais apropriada em paciente com tumores que contêm receptores esteróides mensuráveis.
- 3) O CEA é um importante adjunto diagnóstico no controle clínico do tratamento hormonal.

SUMMARY

There are large numbers of tumor-associated markers that can be immunologically detected and are under active evaluation for their applicability in the diagnosis and management of cancer. The principal agents used for human breast cancer are steroid hormone receptor and surface antigens specifically associated with tumor cells. To predict hormone dependency with accuracy, the analysis of Estradiol and Progesterone receptors (Es, PgR) is suggested. The authors stress the need of well Studied Standard Carcinoembryonic Antigen (CEA) levels

as monitoring tools to evaluate the results of therapy.

Agradecimentos

Agradecemos ao Sr. Manoel Salgueiro os desenhos, à Sra. Júlia Correia Rocha a transcrição datilográfica deste trabalho e a Thereza Leone, secretária de nossa Seção, a colaboração prestada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEGRA, J.C.; BARLOCK, A.; HUFF, K.K.; LIPPMAN, M.E. — Changes in multiple or sequential ER determinations in breast cancer. *Cancer*, 45: 792-794, 1980.
2. ANTONIADES, K.; SPECTOR, H. — Correlation of Estrogen Receptor levels with histology and cytomorphology in human mammary cancer. *Am. J. Clin. Pathol.*, 71: 497-503, 1979.
3. BEATSON, G.T. — On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases: *Lancet*, 2: 104-107, 1896.
4. BEATTY, J.D.; ROMERO, C.; BROWN, P.W.; LAWRENCE Jr., W.; TERZ, J.J. — Clinical value of Carcinoembryonic Antigen. Diagnosis, prognosis, and follow-up of patients with cancer. *Arch Surg.*, 114: 563-567, 1979.
5. BURKE, R.E.; MIRA, J.G.; DATTA, R.; ZAVA, D.T.; MCGUIRE, W.L. — Estrogen action following irradiation of human breast cancer cells. *Cancer Res.*, 38: 2813-2817, 1978.
6. COOMBES, R.C.; POWLES, T.J.; GAZET, J.C.; NASH, A.G.; FORD, H.T.; MCKINNA, A.; NEVILLE, A.M. — Assessment of biochemical tests to screen for metastases in patients with breast cancer. *Lancet*, 9, 8163: 296-297, 1980.
7. COOPER, A.P. — In: The principles and practice of surgery. Vol. 1. ed. London, E. Cox: 333-335; 1836 (Citado por Jensen E.V. in: *Cancer* 46 (suppl.): 2759-2761, 1980).
8. De SOMBRE, E.R.; GREENE, G.L. JENSEN, E.V. — Estrophilin and endocrine responsiveness of breast cancer. In: Hormones, Receptors and Breast Cancer. Raven Press, NY ed. Mc Guire: 1-14, 1978.
9. FALKSON, H.C.; VAN DER WATT, J.J.; PORTUGAL, M.A. PITOUT, M.S.; FALKSON, G. Carcinoembryonic Antigen in patients with breast cancer. An adjunctive tool to monitor response and therapy. *Cancer*, 42: 1308, 1313, 1978.
10. FRANCHIMONT, P.; ZANGERLE, P.F.; NOGAREDE, J.; BURY, F.; MOLTER, F.; REUTER, A.; HENDRICK, S.C.; COLLETTE, J. — Simultaneous assays of cancer — associated antigens in various neoplastic disorders. *Cancer*, 88: 2287-2295, 1976.
11. GOLD, P.; FREEDMAN, S.O. — Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.*, 121: 439-459, 1965.
12. GRODIN, J.M.; SÜTERI, P.K.; Mac DONALD, P.C. — Source of Estrogen production in postmenopausal women *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36: 207-214, 1973.
13. HAAGENSEN Jr., D.E.; KISTER, S.J.; VANDEVOORDE, J.P.; GATES, J.B.; SMART, E.K.; HANSEN, H.J.; WELLS Jr., S.A. — Evaluation of CEA as a plasma monitor for human breast carcinoma. *Cancer*, 42: (Suppl.): 1512-1519, 1978.
14. HAHNEL, R.; WOODINGS, T.; VIVIAN, A.B. — Prognostic value of Estrogen Receptors in primary breast cancer. *Cancer*, 44: 671-675, 1979.
15. HANSEN, H.J.; SNYDER, J.J.; MILLER, E.; VANDEVOORDE, J.P.; MILLER, O.N.; HINES, L.R.; BURNS, J.J. — Carcinoembryonic Antigen assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Human Pathol.*, 5: 139-147, 1974.
16. HEUSON, J.C.; LONGEVAL, E.; MATTHEIEM, W.H.; DEBOEL, M. C.; SYLVESTER, R.J.; LECLERCQ, G. — Significance of quantitative assessment of ER for endocrine therapy in advanced breast cancer. *Cancer*, 39: 1971-1977; 1977.
17. HEUSON, J.C.; LECLERCQ, G.; LONGEVAL, E.; DEBOEL, M.C.; MATTHEIEM, W.H.; HEIMANN, R. — Estrogen Receptors: Prognostic significance in breast cancer. In: Estrogen receptors in human breast cancer. Raven Press, N.Y., ed. W.L. McGuire: 57-72, 1975.
18. HUGGINS, C.; BERGENSTAL, D. M. — Inhibition of human mammary and prostatic cancers by adrenalectomy. *Cancer Res.*, 12: 134-141, 1952.
19. JENSEN, E.V. — Estrogen Receptors in hormone-dependent breast cancers. *Cancer Res.*, 35: 3362-3364, 1975.
20. KNIGHT, W.A.; LIVINGSTON, R. B.; GREGORY, E.J.; MCGUIRE, W.L. — Estrogen Receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res.*, 37: 4669-4771, 1977.
21. LECLERCQ, G.; HEUSON, J.C.; DEBOEL, M.C.; LEGROS, N.; LONGEVAL, E.; MATTHEIEM, W.H. — Estrogen and Progesterone Receptors in human breast cancer. In: Progesterone Receptors in normal and neoplastic tissues. Raven Press, N.Y. ed. W.L. McGuire: 141-153, 1977.
22. LEE, S.H. — Cytochemical study of Estrogen Receptor in human mammary cancer. *Amer. J. Clin. Pathol.* 70: 197-203, 1978.
23. LIPPMAN, M.E.; ALLEGRA, J.C.; THOMPSON, E.B.; SIMON, R.; BARLOCK, A.; GREEN, L.; HUFF, K.K.; DO, H.M.T.; AITKEN, S.C.; WARREN, R. — The relation between Estrogen Receptors and response rate to cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 298: 1223-1228, 1978.
24. Lo GERFO, P.; KRUPPEY, J.; HANSEN, H.J. — Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. *N. England. J. Med.*; 285: 138-141, 1971.
25. LOKICH, J.J.; ZAMCHECK, N.;

- LOWNSTEIN, M.W. — Sequential Carcinoembryonic Antigen levels in the therapy of metastatic breast cancer. A predictor and monitor of response and relapse. *Ann. Intern. Med.*, 89: 902-906, 1978.
26. LUFT, R.; OLIVECRONA, H. — Experiences with hypophysectomy in man. *J. Neurosurg.*, 10: 301-316, 1953.
 27. Mac SWEEN, J.M.; WARNER, N.L.; BANKHURST, A.D.; Mac KAY, I. R. — Carcinoembryonic Antigen in whole serum. *Br. J. Cancer*, 26: 356-360, 1972.
 28. MARTIN, Jr., E.W.; KIBBEY, W.E.; Di VECCHIA, I.; ANDERSON, G.; CATALANO, P.; MENTON, J.P. — Carcinoembryonic Antigen Clinical and historical aspects. *Cancer*, 37: 62-81, 1976.
 29. Mc CARTY, Jr. K.; BARTON, T.K.; FETTER, B.F.; WOODARD, B.H.; MOSSLER, J.A.; REEVS, W.; DALY, J.; WILKINSON, W.E.; Mc CARTY, K.S. — Correlation of Estrogen and Progesterone Receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. *Cancer*, 46: 2851-2858, 1980.
 30. Mc GUIRE, W.L. — Estrogen Receptors in human breast cancer. *J. Clin. Invest.*, 52: 73-77, 1973.
 31. Mc GUIRE, W.; HORWITZ, K.B. — Progesterone Receptors in breast cancer. In: *Hormones, Receptors, and Breast cancer*. Raven Press, N. Y., ed. Mc Guire: 31-42, 1978.
 32. MERCER, W.; WAHL, T.; CARLSON, C.; TEAGUE, P. — Identification of Estrogen and Progesterone Receptors in breast cancer cells by immunological techniques. *Feder. Proc.*, 38: (3 part II): 913, 1979.
 33. MILLS, R.R. — Correlation of hormone Receptors with pathological features in human breast cancer. *Cancer*, 46: 2869-2871, 1980.
 34. PEARSON, O.H.; RAY, B.S.; HARROLD, C.C. *et al.* — Hypophysectomy in treatment of advanced cancer. *J. Am. Med. Assoc.*, 161: 17-21, 1956.
 35. POMPECKI, R.; SCHROEDER, G.; GARBRECHT, M.; FRAHM, H. — Carcinoembryonic Antigen (CEA) in patients with metastatic breast cancer. Under endocrine therapeutic treatment. *Dtsch. Med. Wochenschr*, 103: 620-622, 1978.
 36. ROSEN, P.P.; MENENDES-BOTET, C.J.; SENIE, R.T.; SCHWARTZ, M. K.; SCHOTTENFELD, D.; FARR, G.H. — Estrogen Receptor Protein (ERP) and the histopathology of human mammary carcinoma. In: *Hormones, Receptors and Breast cancer*. Raven Press, N.Y.; ed. Mc Guire: 71-83, 1978.
 37. ROSEN, P.P.; MENENDES-BOTET, C.J.; URBAN, J.A.; FRACCHIA, A.; SCHWARTZ, M.K. — Estrogen Receptor Protein (ERP) in multiple tumor specimens from individual patients with breast cancer. *Cancer*, 39: 2194-2200, 1977.
 38. RUBENS, R.D.; KING, R.B. — Oestrogen receptors and response to cytotoxic chemotherapy. *Proceedings of Amer. Assoc. for Cancer Res.*, 20: 304, 1979.
 39. SAEZ, S.; MAYER, M. — Facteurs hormonaux de prévision d'hormonodépendance du cancer de sein. *Bull. du Cancer*, 64: 557-565, 1977.
 40. SAMAN, N.A.; BUZDAR, A.U.; ALDINGER, K.A.; SCHULTZ, P.N.; YANG, K.P.; — ROMSDAHL M.M.; MARTIN, R. — Estrogen Receptor: A prognostic factor in breast cancer. *Cancer*, 47: 554-560, 1981.
 41. STEWARD, A.M.; NIXON, D.W.; ZAMCHECK, N.; AISENBERG, A. — Carcinoembryonic Antigens in breast cancer patients serum levels and disease progress. *Cancer*, 33: 1246-1252, 1974.
 42. THOMPSON, D.M.P.; KRUPY, J.; FREEDMAN, S.O.; GOLD, P. — The radioimmunoassay of circulating Carcinoembryonic Antigen of the human digestive system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 64: 161-167, 1969.
 43. TORMEY, D.C.; WALLKES, T.P. — Clinical correlation between CEA and breast cancer. *Cancer*, 42 (Suppl): 1507-1511, 1978.
 44. TORMEY, D.C.; WAALKES, T.P.; SNYDER, J.J.; SIMON, R.M. — Biological markers in breast carcinomas (III Clinical correlation with Carcinoembryonic Antigens). *Cancer*, 39: 2397-2404, 1977.
 45. VIDER, M.; KASHMIRI, R.; HUNTER, L. *et al.* — Carcinoembryonic Antigen (CEA) monitoring in management of radiotherapeutic patients. *Oncology (Basel)* 30: 257-272, 1974.
 46. WAHREN, B.; LIDBRINK, E.; WALLGREN, A.; ENEROTH, P.; ZAJICEK, J. — Carcinoembryonic Antigen and other tumor markers in tissue and serum or plasma of patients with primary mammary carcinoma. *Cancer*, 42: 1870-1878, 1978.
 47. WALT, A.J.; SINGHAKOWITA, A.; BROOKS, S.C.; CORTEZ, A. — The surgical implications of estrophile protein estimations in carcinoma of the breast. *Surgery*, 80: 506-512, 1976.
 48. WANG, D.Y.; BULBROOK, R.D.; HAYWARD, J.L. *et al.* — Relationship between plasma Carcinoembryonic Antigen and prognosis in women with breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 11: 615-618, 1975.
 49. WITTLIFF, J.L. — Specific Receptors of the Steroid Hormones in breast cancer. *Semin. Oncol.*, 1: 109-118, 1974.
 50. WITTLIFF, J.L.; HILF, R.; BROOKS Jr., W.F.; SAVLOV, E.D.; HALL, T.C.; ORLANDO, R.A. — Specific Estrogen-binding capacity of the cytoplasmic Receptor in normal and neoplastic breast tissues of humans. *Cancer Res.*, 32: 1983-1992, 1972.

OMS Adverte: Abuso Torna Inúteis os Antibióticos

URIEL ZANON
Professor da UFF – INCa.

Em princípio a discussão de problemas médicos na imprensa leiga promove muito mais o pânico do que o esclarecimento da população. O caso dos antibióticos não foge à regra e, portanto, não deve ser utilizado para promover o faturamento de jornais e canais de televisão. Não será o pânico espetacular da opinião pública a força que disciplinará o uso de antimicrobianos, mas o esforço cotidiano para melhorar o ensino médico e mantê-lo atualizado a nível de graduação nas escolas médicas e, após a graduação, nos centros de estudos dos hospitais e associações médicas.

A discussão do problema deve começar pelo reconhecimento da importância desses medicamentos. Convém lembrar que, após a sua descoberta, infecções de alta letalidade como endocardites bacterianas, meningoencefalites purulentas, pneumonia pneumocócica, tuberculose e febre tifóide tiveram perspectivas de cura muitíssimo aumentadas. Sem dúvida a antibioticoterapia apresenta um saldo positivo e espetacular.

A falência dos antibióticos em curar algumas infecções e as consequências de seus efeitos colaterais

decorre de três causas principais: a) insuficiência de conhecimento em relação ao diagnóstico, tratamento e antibioticoprofilaxia das doenças infecciosas; b) promoção do uso de antimicrobianos de forma generalizada, devido a pressão do departamento de marketing sobre o departamento médico das indústrias farmacêuticas; c) associação dessas duas causas.

Essa constatação baseia-se nas seguintes evidências:

- 1) Mais da metade dos pacientes hospitalizados submetidos a antibioticoterapia são tratados inadequadamente, segundo os padrões estabelecidos para o uso correto desses medicamentos.
- 2) Em um hospital universitário brasileiro a antibioticoprofilaxia foi considerada inadequada em quase 70% das instâncias, analisando-se em conjunto a escolha dos antibióticos, a dose, o intervalo de aplicação e a duração de seus cursos.
- 3) Nos EUA os antibióticos estão entre os medicamentos mais consumidos ultrapassados apenas pelas drogas psicoativas. Em 1972, o Food and Drug Administration licenciou cerca de dois milhões e quatrocentos mil quilos dos oito antibióticos mais utilizados, quantidade suficiente para tratar duas doenças infecciosas de duração média em cada habitante. Ocorre porém que, em média, cada americano sofre apenas de uma doença que requeira antibioticoterapia no período de cinco a 10 anos. O aumento do consumo de antibióticos foi 60% maior do que o aumento da população dos EUA no período de 1964 a 1971.
- 4) Na França a situação parece ser ainda mais grave porque a antibioticoterapia representa um terço do consumo farmacêutico nacional e 1% do produto nacional bruto.
- 5) No Rio de Janeiro, segundo pesquisa da Coordenação de Farmácia da Secretaria de Assistência Médica do INAMPS, os antibióticos ocupavam o primeiro lugar no receituário médico, correspondendo a 22,5% do total de medicamentos prescritos para pacientes ambulatoriais, em 1976.

As conseqüências do uso inadequado dos antimicrobianos podem ser resumidas em três: efeitos colaterais indesejáveis, incluindo superinfecções, seleção de estirpes multirresistentes e aumentos dos custos do tratamento.

Estima-se que 5% dos tratamentos com antibióticos sejam acompanhados de reações adversas, das quais 47% são severas e, destas, 14% colocam em risco a vida do paciente.

Entre 5 a 45% das pneumonias pneumocócicas tratadas com antibióticos de largo espectro ou com associações de antibióticos evoluem para superinfecção.

O tratamento empírico (aquele realizado sem o concurso de exames bacteriológicos) custa 2,6 vezes mais para o paciente e o expõe a riscos desnecessários de superinfecção. A nível institucional essa prática acarreta a alocação de maiores recursos financeiros para a aquisição de medicamentos em detrimento dos meios de diagnóstico.

A seleção de estirpes multirresistentes vem gradativamente aumentando. Em 9 de setembro de 1976, *The Lancet* publicou uma carta de Kay, Block e Serebro, de Joanesburgo, África do Sul, relatando dois casos de infecções causadas por bactérias multirresistentes aos antibióticos. Um havia sido operado em São Paulo, Brasil, e apresentara após a alta uma infecção por *E. coli* resistente a 11 antibióticos (ampicilina, carbenicilina, cefalotina, estreptomina, gentamicina, kanamicina, tobracina, amicacina, netilmicina,

sulfas e clorafenicol) sendo sensível apenas à tetraciclina e à polimixina B. O outro havia sido operado em Telaviv, Israel, e posteriormente apresentara uma infecção por *Providencia stuartii*, resistente aos 11 antibióticos anteriormente citados e sensível apenas à cefoxitina. Os pacientes foram mantidos em isolamento absoluto durante o tratamento para evitar que essas bactérias multirresistentes transferissem geneticamente sua resistência múltipla aos microrganismos sensíveis prevalentes na instituição. Além de relatarem os dois casos os autores reclamavam da OMS medidas a nível nacional e internacional para evitar a proliferação de microrganismos multirresistentes. No Brasil, Trablusi, em São Paulo, e Palmeira, no Rio de Janeiro, demonstraram a importância da resistência bacteriana geneticamente transmitida. Segundo esses autores o modelo de resistência predominante é sulfa-ampicilina-tetraciclina, sendo 96% das enterobactérias resistentes às sulfas, 61% resistentes à ampicilina e 55% à tetraciclina. No Hospital de Bonsucesso, INAMPS, a proporção de estirpes Gram-negativas resistentes aos aminoglicosídeos varia entre 16 e 49% e entre 12 e 50%, a cefalexina. Para os demais antibióticos ativos contra Gram-negativos a resistência é superior a 50%. Enquanto nos EUA a resistência à oxacilina pelo *Staphylococcus aureus* varia de 4 a 18%, no Brasil ela varia de 20 a 24%. Microrganismos que até então se mantinham invariavelmente sensíveis a determinados antibióticos estão se tornando resistentes. Nos últimos

cinco anos doenças causadas por gonococos e pneumococos resistentes à penicilina têm sido descritas em diferentes partes do mundo. Alguns desses pneumococos apresentam resistência múltipla transferida por episomas ou plasmídios.

As soluções propostas para o problema do uso incorreto de antimicrobianos têm sido: a) educação médica; b) controle da prescrição de antimicrobianos; c) controle dos ensaios terapêuticos encomendados pela indústria farmacêutica. A educação médica depende basicamente do acesso a fontes de informação científica, acesso esse dificultado nos últimos quatro anos pelas restrições impostas à importação de revistas especializadas. Por outro lado, são raras as revistas nacionais que não vivem da venda de separatas de ensaios terapêuticos, encomendados pela indústria farmacêutica. Apesar da literatura enfatizar a necessidade do controle da prescrição de antimicrobianos, controlá-los é extremamente difícil porque a promoção comercial cria hábitos que dificultam toda e qualquer medida que leve à racionalização da terapêutica antibiótica. O único hospital brasileiro que manteve um programa de restrição do consumo de antibióticos durante cinco anos abandonou-o após a mudança de seu diretor.

Tudo isso nos leva a crer que, enquanto a indústria de antibióticos não perceber que, a longo prazo, essa estratégia de vendas lhe será prejudicial, os antibióticos continuarão sendo mal utilizados.

Próteses Bucomaxilofaciais

ANI CRISTINE CRÉLIER

Cirurgião-Dentista. Assistente da Seção Estomato-Odontologia, do Instituto Nacional de Câncer.

RESUMO

O trabalho visa a integração de pacientes desfigurados por lesões cancerosas ou traumáticas, provenientes de cirurgias mutiladoras. O emprego de próteses temporárias ou definitivas, pré-cirúrgicas, possibilita a reconstrução da forma, função e estética.

INTRODUÇÃO

É difícil precisar o início da utilização das próteses bucomaxilofaciais. A restauração das partes perdidas da face, através de próteses, antecede de muito os procedimentos cirúrgicos, uma vez que até mesmo em múmias egípcias encontram-se orelhas, narizes e olhos artificiais.

As próteses têm sido confeccionadas a partir dos mais diversos materiais, tais como: papel, couro, metais (ouro e prata) e plásticos, com intenção não somente reparadora, mas também decorativa.

Atualmente, a reabilitação protética implica na participação e total interação entre o protodontista e o cirurgião, iniciando-se o estudo da reabilitação, muitas vezes antes da

própria cirurgia. A interação pré-operatória permite que, com a orientação do protodontista, se mobilizem, retenham ou removam tecidos, tornando possível a confecção da prótese ótima para cada caso.

INDICAÇÃO

Os avanços da cirurgia oncológica de cabeça e pescoço e a melhora dramática dos índices de sobrevivência resultantes da concepção moderna da ressecção em bloco trouxeram um sério problema: a sobrevivência com grande desfiguração facial. Paralelamente, o mesmo é encontrado nos pacientes com deformidades pós-traumáticas. Assim, é muito grande hoje e tende a crescer o nú-

mero de pacientes que apresentam uma aparência repulsiva até para si mesmos, acarretando o afastamento dos familiares, criando situações de isolamento de ordem afetiva-sexual com os conseqüentes problemas psicológicos.

A reabilitação do paciente mutilado, a sua reintegração à família e à sociedade é uma tarefa complexa, da qual participam o cirurgião de cabeça e pescoço, o odontólogo, o psiquiatra, o fonoaudiólogo e a assistente social.

JUSTIFICATIVA

O cirurgião do passado procedia com a necessária ressecção mutiladora, seguindo, entretanto, a filosofia de que o importante era preservar a vida. Não eram consideradas as conseqüências e importância de tal ressecção na estética e funcionalidade e a sua projeção na esfera sócio-familiar.

Esta filosofia evoluiu; na medida em que o paciente de hoje requer mais do que a preservação da vida, ele exige também a sua reabilitação com a restauração não só da forma estética, mas também do restabelecimento das funções prejudicadas.

TIPOS DE PRÓTESES

As próteses têm um caráter *provisório* quando o seu uso se restringe ao intervalo de tempo entre a cirurgia mutiladora e o momento em que é substituída por uma prótese mais sofisticada ou por uma cirurgia plástica reparadora. São *definitivas* quando o seu uso é permanente. Vários fatores podem interferir na solução cirúrgica reparadora definitiva: idade, situação clínica do paciente, condições econômico-sociais, necessidade de exposição da área ressecada para detecção e controle precoces da recidiva tumoral. Em alguns casos pode haver dificuldades e até mesmo impossibilidades na execução das técnicas cirúrgicas reparadoras indicadas. Em outros, estas são sobrepujadas pelo bom efeito estético oferecido pelas próteses. Poderíamos classificar as próteses bucomaxilofaciais em:

Classe I — Próteses para ressecções parciais ou totais da maxila ou palato. Este tipo de prótese é de suma importância para restaurar o segmento ósseo mutilado, uma vez que ele irá restaurar as funções de fonação, deglutição e a estética facial.

Classe II — Próteses para ressecções parciais ou totais da mandíbula. Destinam-se a dar continuidade ao arco mandibular, restaurando a estética e a função, até a enxertia óssea autógena, "quando indicada".

Classe III — Próteses para ressecções faciais:

- a) **Oculares** — A indicação desta prótese é mandatória, sendo impossível a reconstrução plástica ocular.
- b) **Oculopalpebrais** — Nos casos dos exenterados orbitários, quando só o uso da prótese é satisfatório.
- c) **Auriculares** — Como nem sempre se consegue um resultado muito estético com a cirurgia reparadora, as próteses, cada vez mais perfeitas, são as mais indicadas.
- d) **Nasais** — O uso da prótese é importantíssimo enquanto o paciente aguarda condição ideal de reconstrução cirúrgica.

- e) **Próteses faciais extensas** — Quando há grandes mutilações faciais, criam-se próteses especiais, de acordo com cada caso.

Classe IV — Próteses para ressecções combinadas, interessando às classes I, II, III.

TIPOS DE MATERIAIS

Atualmente são usados e encontram-se comercialmente os seguintes materiais:

- a) P.V.C. "CORDO" — resina de copolímero de cloreto e acetato polivinílicos;
- b) Silicone — Silastic 382;
- c) resina acrílica.

PACIENTES COM INDICAÇÃO DE CIRURGIA MUTILADORA DE QUALQUER ESPÉCIE

1. Mesa-redonda conjunta — para estudo da técnica cirúrgica utilizada, tendo não só a retirada da lesão, mas também a sua reparação a *posteriori* pelo uso da prótese.

2. Estudo físico, social e psíquico do paciente, com documentação clínica, fotográfica, radiografia e entrevistas sociais e com psiquiatria.
3. Liberação pós-cirúrgica do paciente de sua seção de origem.
4. Reavaliação físico-social e psíquica do paciente.
5. Moldagem e confecção da prótese.
6. Instalação da prótese.
7. Documentação fotográfica do paciente.

CONTROLE DO PACIENTE

O controle será realizado periodicamente pela seção de origem e pelo serviço de odontologia.

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

Nome: D.A.C.
Idade: 58 anos
Histopatológico: Carcinoma Basocelular
Prótese: oculopalpebral



Figura 1



Figura 2

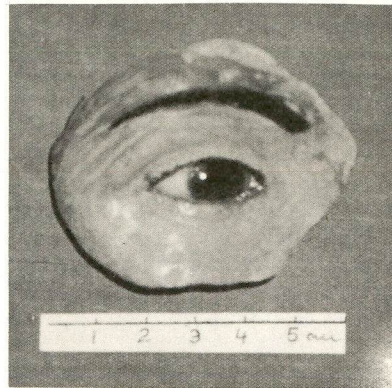


Figura 4

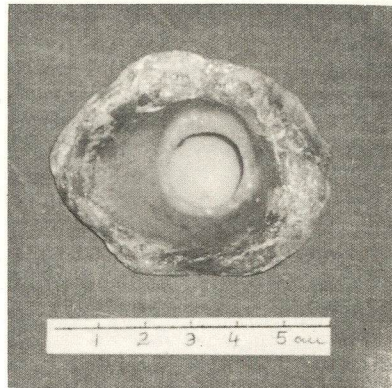


Figura 5



Figura 3



Figura 6



Figura 7



Figura 8

Nome: A.A.
Idade: 37 anos
Prótese: oculopalpebral

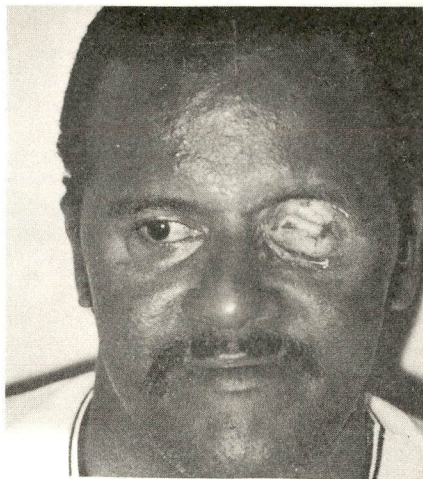


Figura 9

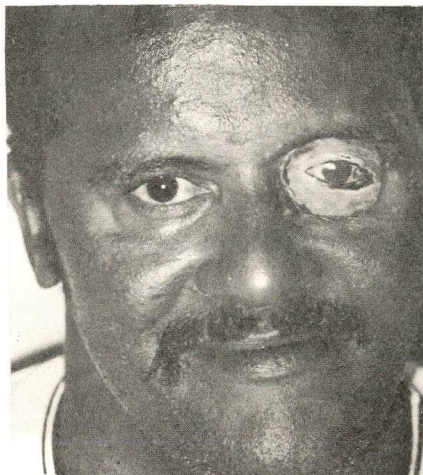


Figura 10



Figura 11



Figura 12

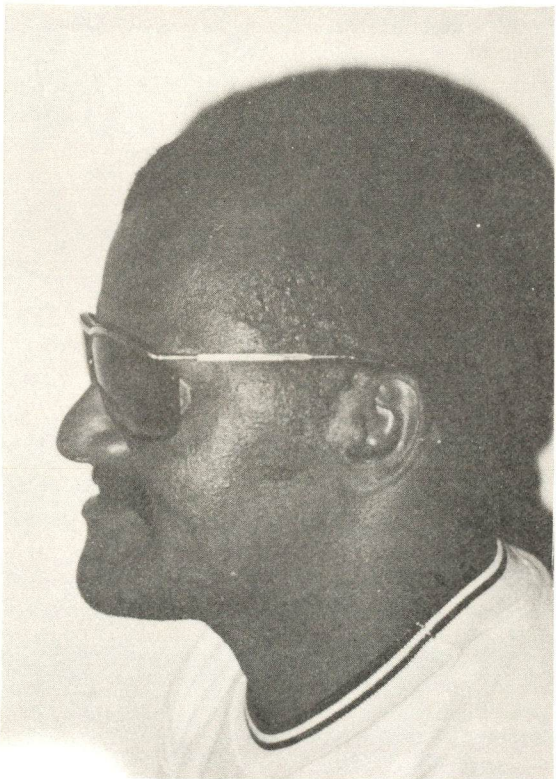


Figura 13

Nome: W.C.L.
Idade: 56 anos
Histopatológico: Carcinoma Baso-
celular
Prótese: Complexa

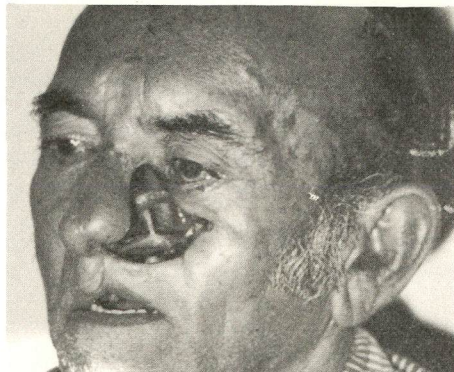


Figura 14



Figura 15

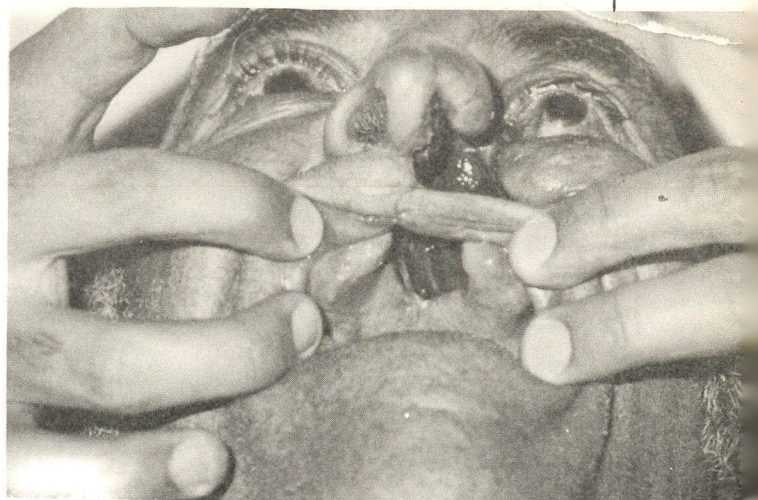


Figura 16

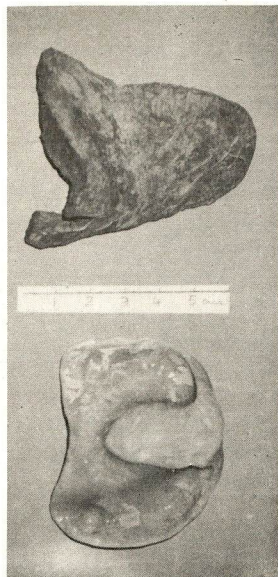


Figura 17

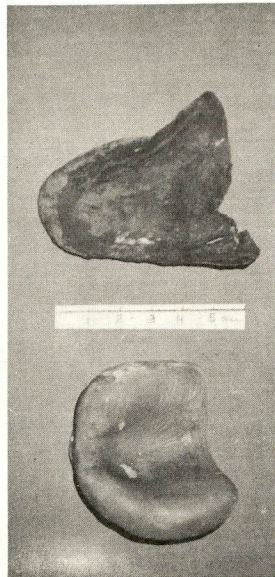


Figura 18

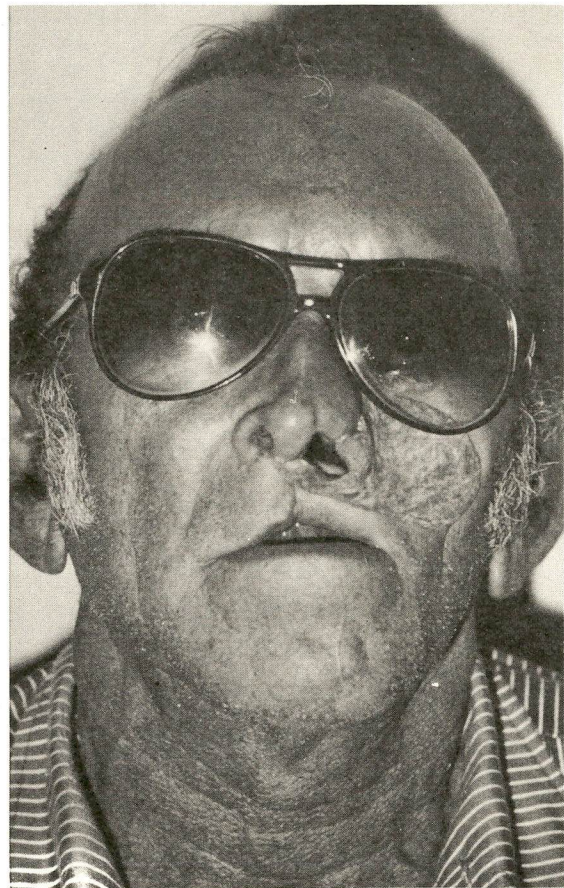


Figura 20

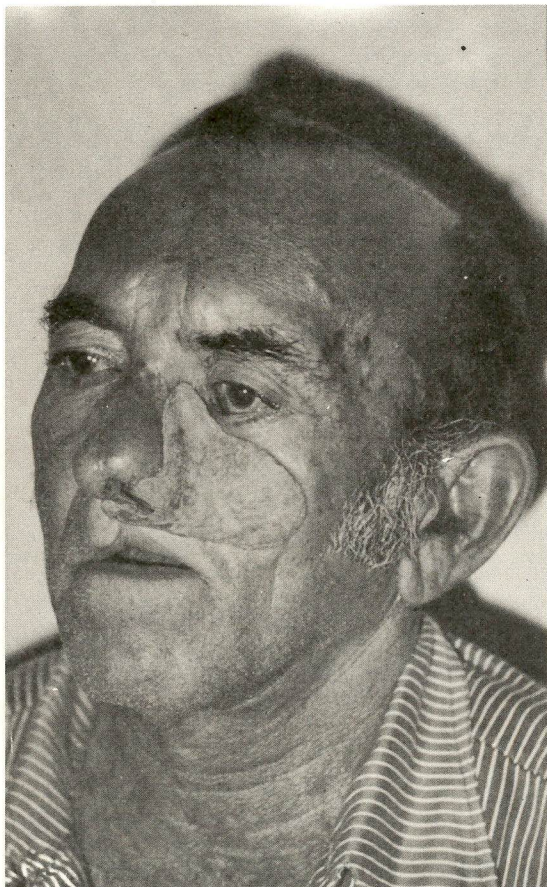


Figura 19

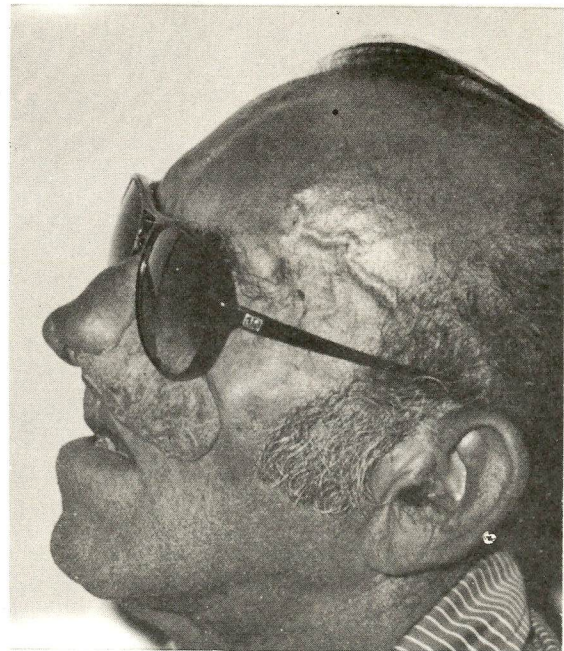


Figura 21

Nome: N.S.C.
Idade: 60 anos
Prótese: oculopalpebral + obliterador
palatino



Figura 22.



Figura 23.

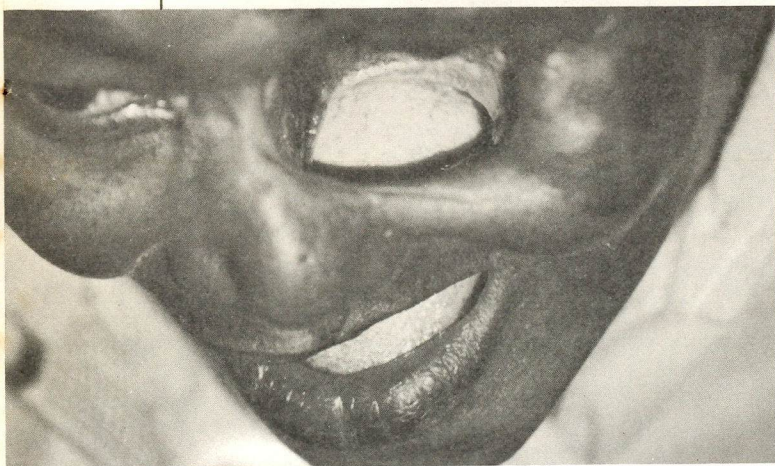


Figura 24

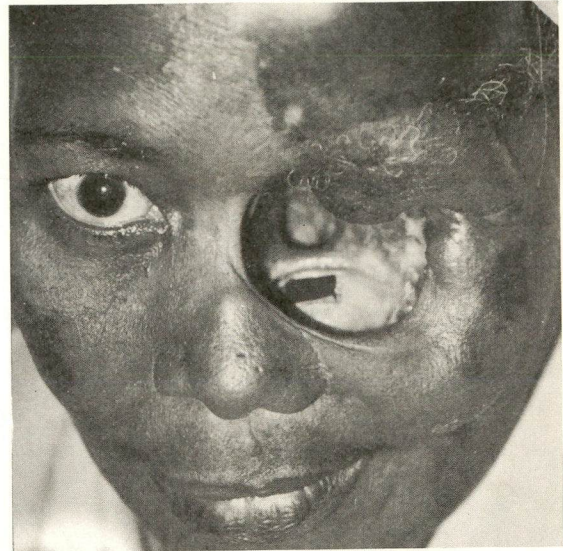


Figura 25.

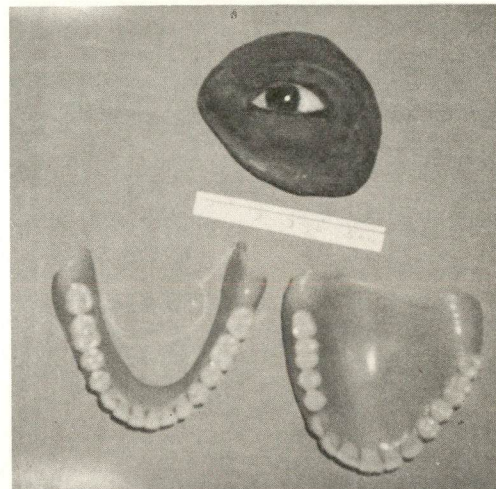


Figura 26.

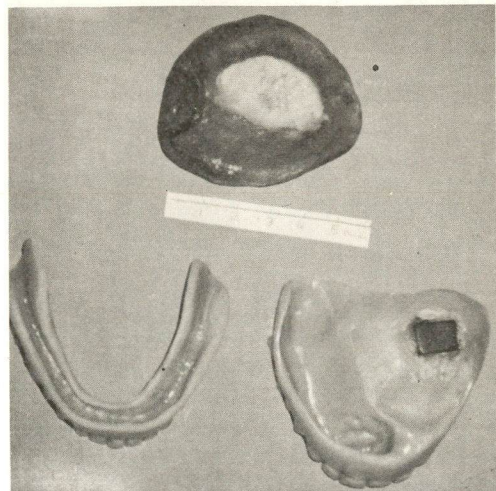


Figura 27.



Figura 28



Figura 30



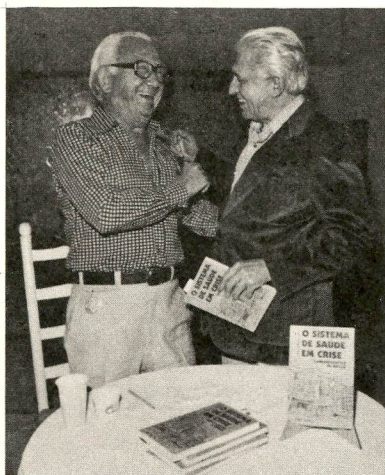
Figura 29



Figura 31

SUMMARY

The author studies the social integration of mutilated patients, consequent to cancer, trauma and radical surgery. The use of temporary or definitive prosthesis, makes it possible to reconstruct the shape, and improved function and aesthetics.



Gentile (à esquerda) no lançamento do seu penúltimo livro, recebendo o abraço de Ary Frauzino Pereira.

Obituário

Perde o País, com o falecimento de Carlos Gentile de Mello, talvez o seu mais credenciado analista e estudioso do Setor da Medicina Social entre nós; era combativo e ardoroso conhecedor dos problemas da área da Saúde, que militou contínua e incansavelmente na divulgação das idéias que defendeu e que vêm sendo progressivamente aceitas e reconhecidas pela unanimidade dos médicos brasileiros.

No Instituto Nacional de Câncer-RJ, Gentile era Assessor da Campanha Nacional de Combate ao Câncer para Administração Médica e Epidemiologia.

Pode-se dizer sem receio de errar que a suas idéias e a seu trabalho muito deve a co-gestão Ministério da Saúde/INAMPS no INCa.

Sempre presente na análise dos problemas de sua área, Gentile manteve-se igualmente atento aos demais aspectos da Saúde Pública no Brasil. Assim como fez enquanto Assessor da Direção do Hospital de Ipanema-RJ (1968-1978) e ao longo de sua carreira, levou a efeito lúcidas análises das diretrizes que seguiram a orientação do Setor Saúde no Brasil, aparecendo como crítico arguto e de máxima competência; de modo que seu nome representava uma espécie de bastião e ponto de reparo quando se encaravam as questões da saúde, entre nós. Publicando sempre, em jornais, revistas e livros, Gentile deixou extensa bibliografia, num acervo que formou consciências, fez discípulos, admiradores e seguidores. Melhor que tudo isto, Gentile fez amigos sinceros que sentirão falta de seu "humour" e de sua seriedade no trabalho.

Os companheiros da Auditoria Médica e da Comissão de Infecção Hospitalar do INCa, bem como os que fazem a *Revista Brasileira de Cancerologia* rendem a Carlos Gentile de Mello sua homenagem, uma homenagem que a medicina brasileira, como um todo, lhe deve.

Dr. Jorge Wanderley
Redator

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 no 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 foi 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 trabalho 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 nº; as despesas ficarão por conta do(s) autor(es).

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

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

CURSO DE INGLÊS MÉDICO



O Curso de Inglês Médico, extremamente prático, leva até você um texto com mais de duas mil palavras diferentes, sendo distribuído em 12 aulas. Cada aula contém: vocabulário, expressões médicas usuais, diálogos comuns, diálogos médicos em torno de casos clínicos, modelos de tradução, fundamentos gramaticais, exercícios práticos e abreviaturas comumente usadas em hospitais norte-americanos e ingleses.

Acompanham o curso seis fitas cassette (12 aulas) de excelente qualidade técnica, gravadas por especialistas

em língua inglesa (americanos e brasileiros).

Há dois modelos diferentes de embalagem: a *Standard* (com as fitas acondicionadas em "snap-boxes") e a de *Luxo* (com as fitas acondicionadas em estojo plástico).

Este é o curso de que você necessita para entender e falar o inglês moder-

no e, também, traduzir textos de revistas e livros médicos e biomédicos.

PLANO A:

Você pode adquirir este curso pelo preço à vista:

Embalagem Standard = Cr\$ 11.570,00

Embalagem Luxo = Cr\$ 16.250,00

PLANO B:

Prefiro pagar em três parcelas sendo:

Embalagem Standard

= primeira parcela de Cr\$ 5.760,00 (cheque anexo em nome da Editora de Publicações Médicas Ltda) e as duas restantes de Cr\$ 4.350,00 cada, com vencimentos de 30 e 60 dias, serão faturadas pela Editora, através de duplicatas, e cobráveis nessa praça.

Embalagem Luxo

= primeira parcela de Cr\$ 8.160,00 (cheque anexo em nome da Editora) e as duas restantes de Cr\$ 6.090,00 cada, com vencimentos de 30 e 60 dias, faturadas pela Editora, através de duplicatas, e cobráveis nessa praça.

Finalmente aí está o curso de INGLÊS MÉDICO mais avançado já editado no Brasil.

Excellent! This course was prepared by using the most modern technics, and is superior to everything available until now.

EPUME

EDITORA DE PUBLICAÇÕES MÉDICAS LTDA.

EPUME À EDITORA DE PUBLICAÇÕES MÉDICAS LTDA.

Rio: Rua Major Suckow, 30 a 36 — Rocha — CEP 20911
Tels: 201-3722 — 261-2893 — Cx. Postal 1555
S. Paulo: Rua Borges Lagoa, 426 — Vila Clementino
Tels: 570-6594 — 549-2982

Nome _____
Endereço _____ Estado _____
Cidade _____
Local de Trabalho _____
Especialidade _____ CRM N° _____

Queiram enviar-me o livro. Comprometo-me a efetuar o respectivo pagamento pela forma a seguir:

Reembolso Postal, mais despesas postais
 Pagamento antecipado: (cheque nominal à Editora)

remessa como registrado sem despesas postais. 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 - 1983
Exija credencial atualizada do nosso representante.

CIM

IMPORTANTE: Pague somente com cheque nominal à EDITORA DE PUBLICAÇÕES MÉDICAS LTDA.

Validade 90 dias