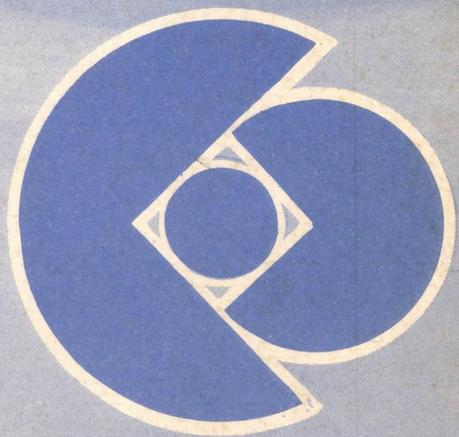


EX 1

# revista brasileira de cancerologia



R  
EX 1

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

Nº 4 / 75

**PRESIDENTE DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**

— Gen: Ernesto Geisel

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

— Ministro: Dr. Paulo de Almeida Machado

**SECRETARIA-GERAL**

— Secretário: Dr. José Carlos Seixas

**SECRETARIA NACIONAL DE SAÚDE**

— Secretário: Dr. Luiz Carlos Moreira de Souza

**DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER**

— Diretor: Dr. João Sampaio Goes Júnior

---

# **REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA**

---

**Vol. 25 — Nº 4, Maio/Junho/75**

**vol. 25 — nº 3, março—abril 1975**

**Fundadores:**

Alberto Lima de Moraes Coutinho  
Jorge Sampaio de Marsillac Motta  
Mario Kroeff  
Moacyr Santos-Silva  
Sergio Lima de Barros Azevedo

**Diretor da Divisão Nacional de Câncer:**

João Sampaio Góes Junior

**Editor-científico:**

Heládio José Martins  
**in memoriam**

**Editores-assistentes:**

Humberto Torloni  
Romero Bezerra Barbosa

**Representantes:**

Associações Nacionais de Controle ao Câncer  
Universidades e Faculdades de Medicina e Odontologia  
Secretarias de Saúde dos Estados  
Instituições Médicas Públicas e Privadas

**NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA**

**A**  
**REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA**  
**é o órgão oficial da**  
**DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER**

Publicação de distribuição gratuita às instituições médicas do país e estrangeiro e aos médicos em geral, de acordo com o critério da Divisão Nacional de Câncer.

Solicita-se permuta com Revistas Médicas

**DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER**  
**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**BRASÍLIA**

---

# Índice

---

— <b>Editorial: Câncer e Escolas Médicas</b> Djalma de Oliveira .....	5
— <b>Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino</b> Geraldo Rodrigues de Lima e colaboradores .....	7
— <b>Câncer do Colo do Útero</b> Jorge Saad Souen e Geraldo Rodrigues de Lima .....	23
— <b>Câncer do Pulmão — Etiologia, Diagnóstico, Tratamento</b> Bindo Guida Filho .....	29
— <b>Resultados Tardios do Tratamento do Câncer da Bexiga</b> João B. Vianna .....	45
— <b>Sobre o BCG na Imunização Ativa Inespecífica em Cancerologia</b> José Rosemberg .....	55
— <b>Radioterapia dos Tumores do Sistema Nervoso Central</b> Ivo Roesler .....	87
— <b>BIREME (A Informação ao seu alcance)</b> .....	109
— <b>Noticiário</b>	
Normas para colaboradores .....	113
Cursos .....	114
Congressos .....	118

---

# Editorial

---

## CÂNCER E ESCOLAS MÉDICAS

DJALMA DE OLIVEIRA

Prof. Assistente da Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco

A importância médico-social do câncer ultrapassou os limites da Saúde Pública. Constituindo-se hoje assunto de interesse universal do ponto de vista científico e social, propicia igualmente certos aspectos negativos que transfiguram sua existência como DOENÇA. Torna-se objeto de campanhas de atemorização, alimenta com fins não muito precisos a publicidade leiga, e não raro, tem invertida a sua imagem pelo desconhecimento do assunto, em grande parte da população menos avisada.

O atual Ministro da Educação está firmemente empenhado na reformulação do Ensino Médico, sabedor e convicto do declínio qualitativo decorrente da desordenada avalanche no surgimento de Escolas Médicas no País. Luta-se agora para se restabelecer a verdade dentro de nossos organismos universitários, e vai ser preciso muito tempo e trabalho, para se fazer ressurgir a quase utópica, porém desejável harmonia entre a filosofia de MAIS MÉDICOS, porém BONS MÉDICOS. Da forma como estão as coisas, e com base na medicina previdenciária que se pratica, o futuro científico da mocidade médica é bastante sombrio.

No que diz respeito à Cancerologia, pela internacionalidade do problema; por seus múltiplos aspectos médico-sociais; pela elevada e crescente incidência, revelada na fidelidade dos Registros de Câncer; pela altíssima mortalidade e pelas características que oferece em certas formas, de prevenção, detecção e educação sanitária, somos de opinião que deveria ser incluída nos currículos universitários das Escolas Médicas. Com isto, apenas lembramos os ideais do Prof. Antonio Prudente — inescusável na medicina brasileira — e ultimamente revitalizados em dever cívico pelos Prof. José Ramos Jr. de São Paulo e Prof. João Sampaio Góes Jr., Diretor da Divisão Nacional de Câncer do Ministério da Saúde.

Somos favoráveis a um "ensino formativo", isto é, onde o aluno "veja", "sinta" e "participe" das noções gerais do problema, originado e orientado por um processo de COORDENAÇÃO entre as várias clínicas, pela impossibilidade de um professor ensinar, prática e objetivamente, todos os aspectos da clínica e tratamento dos tumores malignos. No pós-graduação, aí sim, teríamos a atualização, a especialização e a conseqüente formação de docentes e pesquisadores. Esta a síntese para uma aplicação justa e exequível de uma nova mentalidade na difusão dos conhecimentos, em Oncologia, isto é, no estudo dos tumores.

No âmbito da União Internacional Contra o Câncer, através do Comitê de Educação Profissional, foi feito um inquérito sobre Ensino de Cancerologia em vários países. Em 1959, entre 184 Escolas Médicas consultadas, 13 mantinham a disciplina de Oncologia Clínica. Em 1968, este número já se elevava para 84, e neste mesmo ano, 292 Escolas já haviam dado decisões favoráveis para a objetivação do Ensino de Cancerologia nos seus currículos, concluindo-se facilmente pelo interesse nos resultados obtidos na prática médica, pelo incremento em bases de COORDENAÇÃO do ensino de Cancerologia.

Muito mais que uma atitude universitária, é uma necessidade, transmitir-se conhecimentos imprescindíveis e reais, para um melhor apoio na vida prática do futuro médico. Além do mais, isto trará como resultado, a substituição de uma mentalidade erroneamente formada em torno da incurabilidade do câncer, difundida largamente e com sérios prejuízos para a família brasileira.

No Recife, na Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, figura o Ensino de Cancerologia como parte integrante de seus programas. É preciso, agora, ajustar e atualizar os métodos de ensino da Oncologia, ao momento e às necessidades universitárias. Outras Escolas, mais adiante, haverão de reconhecer a validade destes argumentos, e então teremos realmente alicerçada uma imagem científica, ética e sem os condenáveis surtos emocionais e publicitários do câncer.

---

# Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino

---

## Rastreamento de 25.238 pacientes através do exame colposcópico (\*)

GERALDO RODRIGUES DE LIMA, HARUKO OKUMURA,  
MARIA HELENA CIVIDANES, C. DE GUARNIERI NETTO,  
SELENE ZYNGIER, ALCIDES ESCOBAR E HARTMUT GRABERT

### 1 — CONSIDERAÇÕES GERAIS

O colo uterino se compõe de duas porções: a supra vaginal ou "portio supra vaginalis" e a vaginal propriamente dita ou "portio vaginalis uteri" que, por maior simplicidade, se costuma chamar "portio". Nele, distinguem-se duas partes: a "portio" ou exocérvice, que representa a parte superficial do colo: está em contato direto com a cavidade vaginal e se reveste de epitélio pavimentoso plano estratificado ou simplesmente epidermóide, similar àquele da vagina. A outra parte é representada pelo canal cervical ou endocérvice que se acha atapetado por mucosa rica em glândulas e revestido por epitélio cilíndrico mucíparo.

O epitélio pavimentoso estratificado se compõe de 10-25 camadas celulares de origem urogenital wolffiano que se maturam, da profundidade para a periferia. Ele se distingue da mucosa vaginal devido sua menor espessura, redução de papilas conjuntivas e menor sensibilidade aos influxos hormonais. Distinguem-se neste

epitélio, três camadas — **a)** Basal ou germinativa; geralmente única, se compõe de células cilíndricas, de citoplasma escasso, núcleo intensamente basófilo e com freqüentes mitoses. **b)** Trato espinhoso profundo, se compõe de células poliédricas, volumosas e cujo eixo se dispõe paralelamente à superfície. **c)** Trato espinhoso superficial, formado por células planas, citoplasma cromóforo e núcleo pequeno (Mateus-Aragonés, 1973).

As células da camada basal se apoiam sobre tênue membrana, a assim chamada membrana basal, que parece separar, com nitidez, o epitélio em questão, do tecido conectivo subjacente.

A mucosa endocervical se reveste por epitélio monoestratificado, de origem mulleriana, formado por células mucíparas cilíndricas simples, algumas das quais apresentam-se ciliadas. O citoplasma é abundante, basófilo e apresenta vacuoliza-

---

(\*) Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital Francisco Morato de Oliveira do Servidor Público Estadual (São Paulo).

ção irregular característica do tipo mucoide. O núcleo, que se situa na base, é oval, cromófilo. Para a profundidade, existem numerosas formações glandulares, ramificadas e atapetadas pelo mesmo epitélio cilíndrico simples.

A zona de transição ou junção escamo-celular entre o epitélio pavimentoso estratificado e o cilíndrico simples é de fundamental importância. Segundo se descreve classicamente, esta zona de transição é brusca, encontrando-se os dois tipos de epitélio, bastante diferenciados, em determinado ponto que, em condições normais, deveria coincidir com o orifício externo do colo uterino.

Na realidade, tal situação é de ocorrência rara (Hamperfl, Kauffman e Ober, 1958), pois na maioria das vezes, o epitélio cilíndrico simples do endocérvice se encontra extrovertido sobre o exocérvice (ectrópion da mucosa). Este fato se deve a fatores hormonais ou lacerações traumáticas. Outras vezes, o fenômeno é inverso, ou seja, há recobrimento do endocérvice pelo epitélio pluriestratificado, ao que se dá o nome de metaplasia escamo-cilíndrica ou epidermização.

Quando, raramente, ocorre nítida união dos dois epitélios, tem-se o colo padrão (Barcellos e Nahoun, 1965). Afirmam existir um terceiro revestimento ou terceira mucosa que é formada por glândulas na profundidade e, na superfície, por um epitélio epidermóide. Em última análise, é área que se caracteriza pela mistura dos elementos epiteliais das duas mucosas. Sob o aspecto morfológico trata-se de um processo de transformação de ectopias em que o epitélio cilíndrico exposto no ectocérvice, usualmente durante a gravidez e após o parto (Reid, Garrett e Coppleson, 1963) muda para estratificado, por

mecanismo direto ou indireto. No direto ou ortoplástico, o novo epitélio surge a partir do pavimentoso preexistente ou subjacente (Kauffman e Ober, 1960).

No indireto ou metaplástico, o epitélio neoformado nasce à custa de transformação de outras células; destarte, pode provir das próprias células cilíndricas maduras (Mateus-Aragonés, 1973). Desde as observações iniciais de Carmichael e Jeafreson (1939) muitos autores, entre eles, Fluhmann (1959), admitem que o neoepitélio se origine de certas células basais, conhecidas como células de reserva subcilíndricas. Ainda podem provir de inclusões de células embrionárias ou de restos de células escamosas fetais que ficam por debaixo do epitélio cilíndrico (Mateus-Aragonés, 1973).

Esta zona de transição ou terceira mucosa é, sob o ponto de vista oncológico, de relevante importância, como há de se ver adiante. Corresponde à zona de transformação muito familiar aos colposcopistas. De limite variável, se estende desde a junção escamo-cilíndrica até as glândulas mais periféricas, ou até a "última glândula" no dizer de Hamperl (1965).

O processo metaplástico pode se fazer em diferentes direções; usualmente há o desenvolvimento de epitélio pavimentoso estratificado normal, embora, de início, seja histológica e funcionalmente imaturo. Outras vezes, por razões ainda desconhecidas, há certa hiperplasia celular, a qual pode imediatamente ou após algum tempo, se associar a processos displásicos (Coppleson, 1964).

Não parece existir dúvidas que a displasia pode ser um passo na histogênese do carcinoma cervical (Wespi, 1949; Limburg, 1952; Galvin et Al, 1955; Reagan et Al,

1955; Fluhmann, 1961; Seddlis et Al, 1970), embora, em 75% das vezes, possa regredir espontaneamente. (Jeffcoate, 1969). Pelo geral, 5 a 6% das displasias podem se transformar

em carcinoma **in situ** ou em invasivo (Fig. 1) dentro de 5 anos (Reagan e Patten, 1962; Scott e Ballard, 1962; Seddlis et Al, 1970).

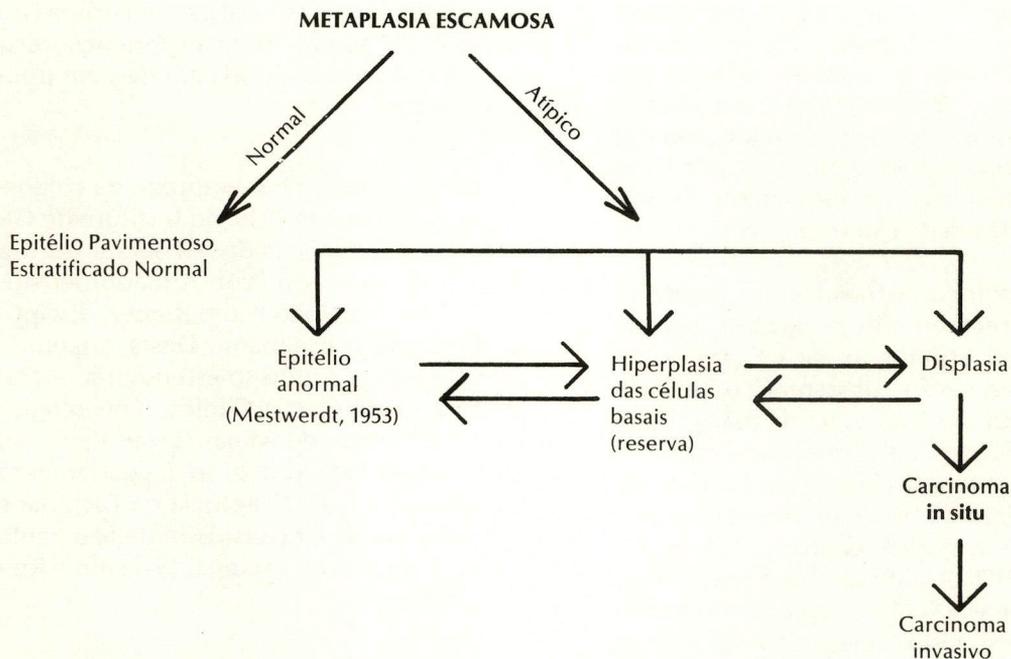


FIG. 1 — Fases histogênicas do carcinoma cervical (Coppleson, 1964)

Pode-se, pela colposcopia, distinguir zonas de transformação normal e atípica, o que corresponde a diferentes tipos de metaplasia escamosa. Os achados colposcópicos que se podem associar a lesões atípicas são: base leucoplásica, mosaico, leucoplasia simples, vascularização atípica, espessamento epitelial, verrucosidade, (Limburg, 1952; Mestwerdt, 1953; Hinselman, 1954; Coppleson, 1964; Ganse, 1966; Salgado e Rieper, 1970; Mateus-Aragonés, 1973).

O epitélio metaplástico atípico, de aspecto esbranquiçado após contacto com ácido acético, se deve ao aumento da densidade celular, espessamento do epitélio e até

aumento de queratina (hiperqueratose e paraqueratose). Pode-se reconhecer alterações dos capilares epiteliais ou dos vasos subepiteliais devido ao aumento do fluxo da neoformação vascular. Isto explica o aspecto de vasos em sacarroalha, do mosaico e da base.

Zona de transformação atípica não é igual a carcinoma. De fato, a biópsia mostra carcinoma pré-clínico em 8-12% dos casos (Limburg, 1954; Nyberg et Al, 1960, Bajardi, 1961). Nos demais casos pode-se observar graus variáveis de hiperplasia.

O colposcopista, no entanto, pode, pela extensão e severidade das imagens, pre-

dizer quando é mais provável se tratar de lesões displásicas e carcinomatosas.

A colposcopia foi método efetivo de rastreamento das formas pré-clínicas do carcinoma do colo, e das displasias, em seus mais variados graus, na era precitológica, muito embora, na grande maioria das nações, somente se utilizasse o teste recomendado por Schiller (1928). Ao contrário, a colpocitologia teve muito mais aceitação e com curiosa rapidez foi logo por todos adotada, mesmo naqueles países onde a colposcopia era de uso rotineiro.

Como a citologia se mostrou de grande valor no rastreamento de neoplasias uterinas, poderia se esperar o secundarismo da colposcopia. Não obstante, o método manteve sua posição e, ainda mais, passou a ser aplicado mais extensamente. Sem dúvida deve existir alguma explicação para o ressurgimento da colposcopia. Muitos autores, entre eles Graham, Schmitt e Graham (1962) afirmam que a citologia expoliativa e a colposcopia fornecem os mesmos resultados, mesmo na prática do rastreamento em massa. Mas, ambas as técnicas não são absolutas, portanto, apresentam limitações.

Sob o ponto de vista clínico o elemento mais significativo para avaliar um método de rastreamento de câncer é a percentagem de resultados falso-negativos (Friedell, Hertig e Younge, 1960). Estes mesmos autores mostraram uma falha de 30,6% no carcinoma; Koss (1964) apresentou a cifra de 30 a 40%; von Haam (1962) 13%, Graham (1953) 11%. Estes dados estão de acordo com outros da literatura e levaram a alguns autores a comentarem sobre "a tragédia dos resultados falso-negativos".

Estes fatos, de maneira alguma vieram diminuir o valor propedêutico da citologia ex-

foliativa, mas vieram estimular a aceitação da colposcopia como método complementar, objetivando diminuir a possibilidade de erros fornecidos, separadamente, por ambos os métodos. A aplicação rotineira combinada tem sido bastante recomendada e praticada na América e na Europa. Infelizmente, apesar desta experiência, esta prática tem sido realizada apenas, em poucos centros.

No Brasil, o ensino e o emprego da colposcopia começou em 1940, no Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Serv. do Prof. Arnaldo de Moraes). Pelo Prof. João Paulo Rieper, discípulo direto de Hinselmann. Desta origem, a prática deste método se estendeu a outros centros, entre eles, à Clínica Ginecológica da Universidade de Minas Gerais (Serv. do Prof. Clóvis Salgado) e ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serv. do Prof. José Medina) (Salgado e Rieper, 1970).

Desde o nascimento do Hospital Francisco Morato de Oliveira do Servidor Público Estadual de São Paulo, adotou-se a norma de rastrear todas as pacientes que procuravam o Serviço de Ginecologia e de Obstetrícia, no que toca ao diagnóstico precoce do câncer uterino, pelos dois métodos conjuntamente. Isto, realmente, não poderia ter deixado de acontecer, pois, em essência, suas normas fundamentais se basearam na estrutura do Departamento de Ginecologia e de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, através de seus primeiros chefes e organizadores, do Prof. Arthur Wolff Netto e, depois, do Dr. C. de Guarnieri Netto. Desta forma, pôde-se, entre 1961 a 1967, acumular dados que, em última análise, constituem parte deste trabalho.

Como há de se ver adiante, nesta comunicação, não foi nosso propósito comparar métodos de rastreamento do câncer cérvico-uterino, pois, rica é a literatura sobre o assunto (Glatthaar, 1952; Yousseff, 1957; Moraes et Al, 1958; Navratil et Al, 1958; Olson e Nichols, 1960; Coppleson, 1964, Navratil, 1965).

Trabalhos desta natureza, baseados estritamente em levantamento de dados retrospectivos, nem sempre correspondem ao ideal. Não obstante, podem apresentar algum valor clínico, principalmente para se conhecer o real valor de certo método propedêutico em determinado Serviço. Realmente, nosso propósito, não foi além.

## 2 — CAUSUÍSTICA E METODOLOGIA

Analisaram-se entre 7-8-1961 a 20-11-1967, 25.238 pacientes quanto aos achados colposcópicos e aos anátomo-patológicos fornecidos pelo exame do material proveniente de biópsias do colo uterino. As biópsias foram indicadas, apenas, pelo encontro de imagens colposcópicas suspeitas, pela positividade do teste de Schiller (1928), ou raramente, por algum outro sinal clínico macroscópico.

As pacientes, antes do exame ginecológico usual, se submetiam, rotineiramente, à observação colposcópica. Após introdução do espéculo, fazia-se a análise macroscópica do colo e colhia-se material do colo e do fórnice vaginal posterior. Estendia-se o material em duas lâminas e as mergulhava em solução de álcool-éter em partes iguais. Limpava-se o colo com algodão embebido na solução de ácido acético a 3%. Visualizava-se o cérvix através de colposcópios tipo Möller. Procedia-se à feita do teste do lugol (iodo 5g, iodeto de potássio 10g, água destilada 100ml). Praticavam-

se biópsias nas áreas colposcopicamente suspeitas, ou nas zonas iodo-negativas. Fixavam-se os fragmentos em solução de formal a 2%.

Os exames foram feitos, quase sempre, por três especialistas bastante familiarizados com os aspectos colposcópicos.

Os achados macroscópicos, colpocitológicos e o resultado do teste do lugol eram transcritas em fichas especiais e encaminhadas ao Serviço de Anatomia-Patológica junto com as lâminas e, eventualmente, com o material obtido por biopsia.

Neste trabalho, procurou-se dar ênfase aos seguintes achados: aspecto vegetante ou verrucoso do colo, fácil sangramento ao contato, erosão verdadeira, leucoplasia, base leucoplásica, mosaico, vascularização atípica e teste de Schiller positivo (áreas iodo-negativas de bordas bem nítidas), imagens colposcópicas habitualmente encontradas na zona de transformação.

## 3 — RESULTADOS

Pelo exame especular do colo, e particularmente, pelo colposcópico, praticaram-se 1.516 biópsias, e exérese de 533 pólipos. Portanto, das 25.238 pacientes examinadas, 6,0% se submeteu ao exame histológico do colo uterino, porque apresentava alguma imagem colposcópica suspeita, quer isolada, quer associada ou, porque apresentava áreas iodo-negativas mudas na "portio". Da mesma forma, 2,11% das doentes mostraram, ao exame especular, a presença de pólipos uterinos que foram extraídos e examinados sob o ponto de vista histopatológico.

Como mostram as Tabelas I e II, para tabular os resultados, analisaram-se apenas as zonas iodo-negativas mudas, ou seja, aque-

las não associadas a outras imagens colposcópicas atípicas ou suspeitas. Isto porque, com excessão do aspecto polipóide e da vascularização atípica, todas as imagens elementares registradas na Tabela I se acompanharam de teste de Schiller positivo, e por si, já foram motivos da biópsia. Da mesma forma, não se incluiu o sinal dito "sangramento fácil", e, naturalmente, os pólipos. Por outro lado, apesar do aspecto verrucoso ou vegetante do colo ter sido,

em muitos casos, descoberto à vista desarmada, foi incluído entre as imagens colposcópicas atípicas. Deve-se esclarecer que os casos ditos de sangramento fácil, foram aqueles nos quais, o próprio espécuro ou, com mais freqüência, a espátula de Ayre traumatizou algum ponto do colo uterino e motivou o sangramento, que impediu a boa análise colposcópica. Porisso, foram também biopsadas.

Pacientes Dados Colposcópicos	N.º	%
Aspecto Verrucoso	78	5,14
Aspecto Polipóide	3	0,19
Erosão Verdadeira	4	0,26
Vascular Atípica	25	1,64
Base Leocoplásica	52	3,75
Mosaico	68	4,48
Leucoplasia	108	7,12
Base + Mosaico	0	0
Leuco + Mosaico	1	0,06
Base + Leuco	9	0,59
Base + Erosão	1	0,06
Base + A. Verruc.	1	0,06
TOTAL	355	23,41

**TABELA I** — Total das imagens colposcópicas suspeitas e o percentual em relação ao número de biopsias (1516).

<b>Pacientes</b> <b>Dados Especulares</b>	<b>N.º</b>	<b>%</b>
Sangramento Fácil	16	1,05
Áreas Iodo-Negativas	1145	75,5
Pólipos	533	2,11*

**TABELA II** — Dados especulares confirmados pelo exame coloscópico.

\* O percentual de pólipos é em relação ao número global de pacientes.

Como resultado do exame histológico pôde-se diagnosticar cervicite crônica, displasia, carcinoma pré-invasivo, carcinoma invasivo e adenocarcinoma do colo, além do tecido normal, como aponta a Tabela III.

<b>Pacientes</b> <b>Achados Morfológicos</b>	<b>N.º</b>	<b>% *</b>	<b>% **</b>
Tecido Normal	48	3,16	0,19
Cervicite Crônica	1302	85,88	5,15
Displasia	44	2,90	0,17
Carcinoma "In Situ"	39	2,57	0,15
Carcinoma Invasivo	82	5,40	0,32
Adenocarcinoma	1	0,06	0,003
<b>TOTAL</b>	<b>1516</b>		<b>6,00</b>

**TABELA III** — Achados histológicos para as pacientes que se submeteram à biopsia. Percentual em relação ao número de biopsias (\*) e em relação ao número global de pacientes rastreadas (\*\*)

Incluiu-se, neste trabalho, como cervicite crônica, todos os casos onde haviam os sinais característicos do processo inflamatório (fibrose, congestão vascular e infiltração de leucócitos e plasmócitos do estroma), aqueles, onde havia estratificação e epidermização do endocervix (metaplasia escamosa) assim como outros, em que o relatório do patologista revelou apenas queratinização (hiperqueratose e paraqueratose) da mucosa exocervical, com ou sem diminuição do conteúdo glicogênico celular, como mostra a Tabela IV.

Pacientes Achados Histopatológicos	N.º	%
Cervicite Crônica	800	61,44
Metaplasia Escamosa	33	2,53
Queratinização da Mucosa Exocervical	155	11,90
Metaplasia Escamosa + Cervicite Crônica	314	24,11
TOTAL	1302	99,98

**TABELA IV** — Achados morfológicos benignos que foram incluídos como cervicite crônica.

Dos pólipos, como mostra a Tabela V, a maioria correspondeu ao tipo endocervical, quase sempre com algum processo inflamatório de maior ou menor importância; o restante correspondeu a pólipos com metaplasia escamosa, carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, pólipos endometriais e, endometrióticos. É o que revela a Tabela V.

Pacientes Pólipos	N.º	%
Endocervicais simples	501	53,99
C/ metaplasia escamosa	18	3,37
C/ carcinoma epidermóide	4	0,75
Adenocarcinoma	4	0,75
Endometriais	4	0,75
Endometriose	3	0,56
TOTAL	534	

**TABELA V** — Características histológicas dos pólipos (533)

A Tabela seguinte, ou seja, a VI, mostra somente o número e o percentual de lesões histopatológicas pré-malignas e malignas em relação às pacientes estudadas.

Lesões pré-malignas e malignas	N.º	%
Displasia	44	0,17
Carcinoma "in situ"	39	0,15
Carcinoma invasivo	82	0,32
Adenocarcinoma do colo	9	0,03
TOTAL	174	0,68

TABELA VI — Total de pacientes com lesões pré-malignas e malignas do colo uterino.

Por fim, a Tabela VII reúne todos os dados colposcópicos macroscópicos e histológicos, e a Tabela VIII os diversos percentuais.

Aspectos Cervicais Espéculo-Colposcópicos	Tecido Normal	Cervicite Crônica	Displasias	Carcinoma "in situ"	Carcinoma Invasivo	Adenocarc. Colo	TOTAL
Aspecto Verrucoso	0	7	0	4	67	0	78
Aspecto Polipóide	0	3	0	0	0	0	3
Sangram. Contacto	10	1	2	1	2	0	16
Erosão Verdadeira	1	0	0	1	1	1	4
Vascularização	1	18	2	2	2	0	25
Base Leucoplásica	0	48	2	5	2	0	57
Mosaico	0	59	4	3	2	0	68
Leucoplasia	2	95	5	4	2	0	108
Base + Leucoplasia	0	7	0	1	1	0	9
Erosão + Base	0	0	0	0	1	0	1
Leucoplasia + Mosaico	0	1	0	0	0	0	1
Base + A. Verrucoso	0	0	0	0	1	0	1
Area Iodo-Negativa	34	1063	29	18	1	0	1145
TOTAL	48	1302	44	39	82	1	1516

TABELA VII — Dados globais das pacientes biopsadas

Dados Colposcópicos	Incidência	Todas Pacientes (25.238)	Biopsadas (1.516)	Displasias (44)	Carcinoma "In Situ" (39)	Epitélio Anormal (166)	Falso Positivos
Zonas Iodo-Negativas		4,5	75,5	2,53	1,57	4,2 *	95,8
Vascularização		0,01	1,64	4,54	5,12	3,61	76,0
Leucoplasia		0,42	7,12	11,3	12,8	7,83	89,8
Mosaico		0,27	4,55	9,09	7,69	5,42	86,7
Base		0,26	4,48	4,54	15,3	7,83	80,8
Todas as Imagens		5,60	93,0	95,4	8,48	20,48	79,5

**TABELA VIII** — Incidência das imagens colposcópicas (zonas matrizes, vascularização e teste de Schiller)

\* Inclui apenas um carcinoma invasivo.

#### 4 — ANÁLISE DOS RESULTADOS. DISCUSSÃO

O exame especular do colo à vista desarmada (pólipos, área iodo-negativas, fácil sangramento ao contacto) aliado à colposcopia, permitiu que se diagnosticassem 44 lesões pré-malignas (displasias) e 130 malignas (39 pré-invasivas, 82 invasivas, 9 adenocarcinoma) do colo uterino, lesões estas que acometeram 0,68% das pacientes rastreadas.

O contingente de biopsias cervicais foi de 5,0%. Das biopsias praticadas (1516), 10,9% correspondeu à lesões histológicas importantes e, o restante, à lesões benignas da "portio" (89,1%). Destas lesões,

como esclarece a Tabela III, houve grande predominância da cervicite crônica (1302 casos). Há de se enfatizar que, para simples análise, preferimos reunir sob o título de cervicite crônica, todos os casos onde havia o quadro histológico característico aliado àqueles que, por pouca profundidade da biopsia ou, o que é o mesmo, por diminuta espessura do fragmento tissular obtido, só se pôde observar alterações epiteliais (acantose, hiperqueratose, paraqueratose, redução do teor de glicogênio, etc.)

A cervicite crônica e, no dizer de Duncan (1957), a patologia ginecológica mais freqüente; realmente, como já afirmavam Carmichael e Jeafferson (1941), "é difícil

deparar-se com um cérvix adulto que nunca tenha sido inflamado". Portanto, é muito provável que, se o fragmento tissular incluísse o estroma, lá veríamos quase que sistematicamente, os elementos histológicos da inflamação crônica.

De qualquer forma, assim se procedeu porque, na realidade, o objetivo máximo do rastreamento é diagnosticar lesões pré-malignas ou malignas incipientes e não, lesões benignas. Aliás, como se notou atrás, também se obteve tecido cervical absolutamente normal (3,16%).

Foi evidente a alta incidência de resultados falso-positivos, o que motivou exagero de biopsias aparentemente desnecessárias. Todavia, isto não deve causar espécie, pois, a intenção é de veras, não deixar sem diagnóstico, qualquer lesão epitelial atípica.

É preferível, nestas circunstâncias, ter maior contingente de resultados falso-positivos, com todos os inconvenientes que possam acompanhá-los, do que deixar, sem diagnóstico, alguma neoplasia cervical.

Dentre as lesões histológicas, a displasia participou em 1,7%/oo. Há de se frisar que não se levou em consideração, diferentes graus de severidade da lesão, apenas o seu aspecto qualitativo. Mercê da citologia exfoliativa, Seddlis et Al (1970), encontraram 2,2%/oo de displasias, cifra esta que não se difere muito daquela verificada neste levantamento. Segundo a literatura especializada, a incidência de carcinoma epidermóide varia entre 5 à 7%/oo, sendo de 3 a 4%/oo para a forma intra-epitelial e de 1 a 4%/oo para a invasiva (Erikson, 1956; Seddlis et Al, 1964; Messelt e Hörg, 1967; Kasper et Al, 1970). Nesse material encontrou-se 1,54%/oo de invasivas, valores que não fogem muito daqueles apresentados anteriormente.

Note-se a freqüência de pólipos endocervicais encontrada ao exame ginecológico de rotina, ou seja, 21,1%/oo. Enfatize-se, ainda, a importância do exame anátomo-patológico sistemático dos mesmos, visto que, vez por outra, pode-se deparar com sinais de malignidade. Foi o que se observou, pois, pôde-se diagnosticar 4 adenocarcinomas e outro tanto de carcinoma epidermóide, oriundos da metaplasia escamosa, tão freqüente nos pólipos. Considerando todos os adenocarcinomas, sua prevalência, entre as pacientes rastreadas foi de 0,35%.

De passagem, interessante salientar a endometriose cervical, surpreendida três vezes, o que confirma a raridade desta patologia ginecológica.

Finalmente, resta-nos analisar os dados colposcópicos e as áreas iodo-negativas, expressos na Tabela VII.

A ausência de glicogênio não é critério específico das alterações malignas do colo, porém, característica freqüente e usual. É regra, praticamente sem exceção, seu desaparecimento rápido no carcinoma "in situ". Em outras palavras, persistência de glicogênio nos carcinomas é excepcional, sendo, no invasivo, da ordem de 2,8%. (Maricard, 1954). Pode-se, pois, admitir que, face ao teste do lugol negativo, é pequena a probabilidade de existir carcinoma pré-invasivo.

O teste de Schiller (1928), claro está, não define o tipo de lesão histológica, entretanto, localiza possível lesão cervical e aponta onde se deve praticar a biópsia.

A descrição clássica da zona iodo-negativa é imprecisa e leva, quase sempre, à feitura desnecessária de grande número de biopsias. Deve-se, sobretudo, valorizar as

manchas iodo-negativas que apresentem bordas bem nítidas. Quando é fracamente positivo e tem bordas imprecisas, em geral, o exame anátomo-patológico da biópsia praticada sobre aquela zona, revela lesões benignas como ectopias, atrofia e hipoplasia epitelial, epidernização, processos inflamatórios.

Quando, porém, apresenta nítidas características, torna-se mais provável que se encontre displasias, carcinoma intra-epitelial ou até invasor (Wenner-Mangen, 1961).

Pela análise da Tabela VIII, observa-se que, das imagens encontradas, houve evidente predominância das zonas iodo-claras, que aconteceram em 4,5% das pacientes rastreadas ou em 75,5% das biopsadas. Embora, somente se tenha considerado testes de indubitável positividade, eles se responsabilizaram pelo grande número de biopsias praticadas neste programa de rastreamento. Considerando que 89,1% das biopsias revelou lesões cervicais benignas, poderia se admitir, de princípio, que o teste de Schiller tenha tido pouco valor semiótico. Todavia por meio dele, pôde-se diagnosticar 29 displasias, 18 carcinomas "in situ" e 1 com pequena invasão, dados que nos parecem de muita expressão e que, certamente, compensam o grande contingente de resultados falso-positivos (95,8%). Estes dados discordam da experiência de Moricard (1954) e de Wenner-Mangem (1961), pois, apesar de termos considerado testes realmente positivos, encontrou-se grande percentual de lesões histológicas benignas.

De qualquer maneira, 4,2% das pacientes com testes positivos mostrou lesões epiteliais anormais (displasia — 2,53% e carcinoma epidermóide — 1,57%), concordantes com as cifras denunciadas por vá-

rios autores entre eles, Kern et Al (1962), ou seja, 5%, porém, menores do que as verificadas por Nyberg e Westin (1960), isto é, 19%. Contudo, o teste pode ser negativo face à lesões anormais do cérvix, o que pode ocorrer de 10% — 72% dos carcinomas "in situ" (Younge, 1950; Richart, 1964) e em 52% das displasias (Richart, 1964). Em nosso material foi negativo em 34,1% das displasias e em 53,8% dos carcinomas "in situ". É importante assinalar que não se considerou a positividade do teste no carcinoma invasivo estadio I, pois que, seu objetivo máximo é o diagnóstico das formas pre-invasivas e das displasias. Como nos dá a conhecer a Tabela I, 23,4% das pacientes biopsadas apresentou imagens colposcópicas suspeitas; em outras palavras, 71,08% das lesões epiteliais anormais se acompanhou de imagens atípicas, quer isoladas, quer mistas. Não levando em consideração a erosão, o aspecto verrucoso, o sangramento fácil e o aspecto polipóide que podem ser observados à vista desarmada, encontrou-se imagens atípicas em 52,4% das lesões epiteliais anômalas. Só levando em conta as displasias e os carcinomas intra-epiteliais, as imagens atípicas e o teste positivo de Schiller estiveram presentes em 43,3%. Em outra partida, a erosão verdadeira, o aspecto verrucoso ou polóide e o fácil sangramento ao contacto, estiveram presentes em 47,5% das lesões epiteliais anormais.

Das imagens, a leucoplasia foi a mais conspícua, pois esteve presente em 0,42% das pacientes rastreadas e em 7,12% das biopsadas (Tabela VIII). Permitiu o diagnóstico de 11 lesões (5 displasias, 4 carcinomas "in situ" e 2 invasivos). Entretanto, somente 11,0% das leucoplasias teve correspondência com atipia epitelial, fornecendo, pois, um saldo falso-positivo de 88,9%. Analisando sob outro prisma, de todas as lesões histológicas oncológi-

camente anormais, encontrou-se leucoplasia em 7,83%, cifra esta, inferior às divulgadas na literatura (Nyberg e Westin, 1960; Baruffi et Al, 1963).

Entre as pacientes que se submeteram à biópsia, registrou-se mosaico em 4,55% ou em 0,27% de todas as que passaram pelo exame colposcópico, cifra inferior à apresentada por Salgado e Rieper (1970). Dos mosaicos, 5,42% correspondeu à lesão epitelial anormal (4 diplasias e 5 epidermóides), dados inferiores aos de Nyberg e Westin (1960) e aos de Baruffi et Al (1963).

Nossa experiência é diametralmente oposta de Kolstad (1964) e da de Olson e Nichols (1960), particularmente da dos últimos que, realçam por demais, a importância do mosaico, pretendendo tê-lo encontrado em todos os casos de displasia e de carcinoma epidermóide.

A vascularização atípica foi notada em 1,64% das pacientes biopsadas, e 24% correspondeu a achados histológicos anormais, em particular, nas displasias e no carcinoma *in situ* (16%), concorde, pois, com Kolstad (1964).

A base leucoplásica surgiu em 4,48% das pacientes biopsadas, sendo que 19,2% correspondeu a lesões epiteliais importantes.

Por fim, o aspecto verrucoso ocorreu em 7 lesões benignas (8,98%) e foi dominante nas malignas (91,02%) e em particular, no carcinoma invasivo. Considerando todos os carcinomas, esteve presente em 58,19%.

De forma geral, verificou-se zonas matrizes e vascularização atípica em 1,06% e zonas matrizes, vascularização e teste de Schiller positivo em 5,60% das pacientes rastreadas

o que não difere muito dos dados assinalados por Salgado e Rieper (1960) ou seja de 4%.

Tanto a colpocitologia como a colposcopia, como se viu, necessitam de uma complementação semiótica (exame anátomo-patológico) para que se possa ter o real diagnóstico.

Quando se tem citologia classificada como III, IV ou V, uma vez afastada lesão endocavitária (neoplasia endometrial) há necessidade, uma vez confirmada a anormalidade do exame, de se buscar o foco de onde se originam as células neoplásicas exfoliadas.

A inspeção a olho desarmado do colo do útero pode mostrar áreas extensas de leucoplasia ou eritroplasia que são inespecíficas para o carcinoma. Surge, então, o problema do melhor local onde se retirar o fragmento para o exame histológico. Como este não é evidente, o ginecologista se vê obrigado a executar múltiplas biópsias. Fremont Smith, Graham e Meigs (1948) mostraram, por exemplo, que de 30 casos de carcinoma intra-epitelial, a biópsia original foi positiva em apenas 40%. Em outra série de 40 casos, Graham e Meigs (1950) apontaram que a biopsia original permitiu 70% de diagnóstico correto. Pela biopsia realizada em dois pontos 6 e 12 horas, Foote e Stewart (1948) conseguiram diagnosticar 74% dos tumores. Estes mesmos autores comunicaram que, entre 7.382 mulheres examinadas sob o ponto de vista citológico, 45 apresentaram citologia positiva. Destas, em somente 32 a biopsia original foi positiva para carcinoma.

Dificuldades desta natureza levaram Foote e Stewart (1948) a criar a biopsia em 4 pontos e, posteriormente, a Ayre (1947) a preconizar a conização.

A colposcopia complementa a citologia para o diagnóstico do câncer cérvico-uterino. O uso simultâneo do colposcópico não leva à maior perda de tempo porque simplesmente substitui o exame especular obrigatório; o diagnóstico colposcópico é imediato; o ponto exato da biopsia pode ser perfeitamente determinado. A colposcopia permite uma citologia focal; sendo negativa a citologia, a colposcopia pode denunciar áreas suspeitas onde se praticarão devidas biópsias; em casos clinicamente suspeitos, em que a citologia é negativa, a colposcopia evita biópsias periódicas desnecessárias (Navratil et Al, 1965).

### 5 — CONCLUSÕES

1 — Submeteram ao exame colposcópico e à prova de Schiller, 25.238. Praticaram 1.516 biópsias dirigidas, ou seja, em 6% das pacientes. Extraíram-se 534 pólipos. 10,9% das biópsias, revelou, o exame histopatológico, 166 lesões atípicas e anormais do colo (44 pré-malignas e 122 malignas) e 8 pólipos apresentaram sinais de malignidade.

2 — Portanto, 0,68% das pacientes apresentou lesões histopatológicas, entre pré-malignas e malignas. A incidência de displasia foi de 1,7%; a do carcinoma intra-epitelial de 1,54% e, a do invasivo, 3,24%. Encontrou-se 0,35% de adenocarcinoma do colo.

3 — O teste desitivo de Schiller foi o maior responsável pelo alto número de biópsias, mas permitiu o diagnóstico de 29 displasias, 18 carcinomas **in situ** e 1 com diminuta invasão. Todavia, registrou-se 95,8% de resultados falso-positivos.

4 — Levando em consideração todos os aspectos colposcópicos, com exceção do teste de Schiller, 23,4% das pacientes biopsadas apresentou algumas imagens suspeitas. Estiveram presentes em 43,3% das lesões epiteliais atípicas (displasia e carcinoma **in situ**).

5 — A leucoplasia, o mosaico, a vascularização atípica, a base leucoplásica estiveram presente em 7,12%, 4,55%, 1,64% e 4,48% das pacientes biopsadas. Em conjunto com as áreas de iodo-negativo, aquelas imagens colposcópicas foram detectadas em 5,60% das pacientes rastreadas.

### 6 — SUMÁRIO

Os autores analisaram, por meio do exame especular, do teste de Schiller e da colposcopia, 25.238 pacientes em um programa de rastreamento do câncer cérvico-uterino. Encontraram, por meio de 1.516 biópsias cervicais e do exame histológico de 534 pólipos, 174 lesões anormais e atípicos (44 displasias, 39 carcinomas **in situ**, 82 invasivos e 9 adenocarcinomas endocervicais). Isto correspondeu a 10,9% das biópsias. No restante, o diagnóstico foi cervicite crônica, metaplasia escamosa e queratinização da mucosa exocervical.

As lesões pré-malignas e malignas acometeram 0,68% das pacientes estudadas. A incidência de displasia foi de 1,7%; a do carcinoma **in situ** 1,54% e a do invasivo, 3,24%. Encontrou-se 0,35% de adenocarcinoma do colo uterino.

O teste de Schiller, embora tenha fornecido alto contingente de biópsias aparentemente desnecessárias, permitiu o diagnóstico de 29 displasias, 18 carcinomas intra-epiteliais e 1 com pouca invasão. 23,4% das pacientes biopsadas apresentou imagens atípicas à colposcopia, entre as quais, a leucoplasia (7,12%), o mosaico (4,55%), a base leucoplásica (4,48%), e a vascularização atípica (1,64%). O aspecto verrucoso foi bastante freqüente entre os carcinomas invasivos. 5,6% das pacientes rastreadas apresentaram zonas matrizes, vascularização atípica e zona de iodo-negativa muda.

Após tecerem comentários sobre os dados da literatura pertinentes à frequência das imagens colposcópicas atípicas, concluem,

ser a colposcopia, importante arma para o adequado rastreamento do câncer cérvico-uterino.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ayre, J. E.  
Amer. J. Obstet. Gynec., 53: 609, 1947.
2. Bajardi, F.  
Acta Cytol., 5: 129, 1961.
3. Baruffi, I., Augusto, N., Bighetti, S. e Marcolini, E. An. Bras. Ginecol., 56: 132, 1963.
- 4 — Brandão, A. S.  
An. Bras. Ginec., 55: 4, 2203, 1963
5. Carmichael, R. and. Jeaffreson, B. L. J. Path. Bact., 49: 63, 1939.
6. Coppleson, M.  
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 71: 854, 1964.
7. Duncan, A. S.  
Combined "Textbook of Obstetrics and Gynaecology"  
(6th edition. p. 687. Ed. D. Baird. Edinburgh, Livingstone, 1957.
8. Erikson, C.  
Ann. N. Y. Acad. Sci., 63: 1054, 1956.
9. Fluhmann, C. F.  
Obstet. Gynec., 14: 133, 1959.
10. Foote, F. W. e Stewart, C. F. W.  
Cancer, 1: 431, 1948.
11. Fremont-Smith, M., Graham, R. M., and Meigs, J. V. J. A. M. A., 138: 469, 1948.
12. Friedell, C. H., Hertig, A. T. and Younge, P. A. Charles C. Thomas, Springfield, 1960.
13. Galvin, G. A. Jones, H. W. and Te Linde, R. W. Amer. J. Obstet. Gynec., 70: 808, 1955.
14. Ganse, R.  
Ed. Maloine, Paris, 1966.
15. Glatthaar, E.  
Oncologia, 5: 106, 1952.
16. Graham, R. M.  
J. Obst. Gynec. Brit. Emp., 60: 483, 1953.
17. Graham, R. M. e Meigs, J. V.  
Amer. J. Obstet. Gynec., 58: 843, 1950.
18. Graham, R. M., Schmitt, A. and Graham, J. B. Amer. J. Obstet. Gynec., 84: 1013, 1962.
19. Haam, E. von  
Acta Cytol., 6: 508, 1962.
20. Hamperl, H.  
An. Bras. Ginec., 59: 277, 1965.
21. Hamperl, H., Kaufmann, C. und Ober, K. G. Arch. Gynak., 78: 981, 1956.
22. Jeffcoate, T. N. A.  
Brit. Med. J., 2: 1091, 1966.
23. Kasper, T. A., Smith, E. S. O., Cooper, P., Clayton, J. and Todd, D.  
Acta Cytol., 261, 1970.
24. Kaufmann, C., Ober, K. G.  
Geburtsch. Frauenheilk., 20: 703, 1960.
25. Kern, G., Stader, G., Und Hindenfeld, E. Arch. Gynak., 197: 36, 1962.
26. Kolstad, P.  
Acta Obstet. Gynec. Scand., 43: Suppl. 7, 106, 1964.
27. Koss, L.  
Charles C. Thomas Springfield, 1964.
28. Limburg, H.  
Thieme. Stuttgart, 1952.
29. Limburg, H.  
La prophylaxie — Gynec. Obstet., 1954.
30. Mateu-Aragonés, J. M.  
Atlas de Colposcopia. Editorial J. I. M. S., Barcelona, 1973.
31. Messelt, O. T. and Hoeg, K.  
Acta Cytol., 11: 39, 1967.
32. Moraes, A., Rieper, J. P., Stoltz, M. H., Ferreira, C. A. e Baiocchi, O.  
An. Bras. Ginec., 51: 1, 1958.
33. Moricard, R.  
Gynec. et Obstet., 51: 1, 1954.
34. Navratil, E.  
Acta Cytol., 9: 391, 1965.
35. Navratil, E., Bajardi, F. and Nash, W. J. Amer. Obstet. Gynecol., 75: 1292, 1958.
36. Odell, L., Merrick, and Ortiz, R.  
Acta Cytol., 12: 305, 1968.
37. Reagan, J. W., Hicks, D. J. and Scott, R. B. Cancer, 8: 42, 1955.
38. Reagan, J. W. and Patten, S. F. Jr.  
Ann. N. Y. Acad. Sci., 97: 662, 1962.
39. Reid, B. L., Garrett, W. J. and Coppleson, M. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaec., 3: 1, 1963.
40. Salgado, C. e Rieper, J. P.  
Colposcopia Ed. Fenaue. Rio de Janeiro, 1970.
41. Schiller, W.  
Zbl. Gynak., 30: 1886, 1928.
42. Scott, R. B. and Ballard, L. A.  
Ann. N. Y. Acad. Sci., 97: 767, 1962.
43. Sedlis, A., Weingold, A. B., Wilsey, D. L. Cancer, 17: 152, 1964.
44. Sedlis, A., Cohen, A., and Sanford, S. Amer. J. Obstet. Gynec., 107, 1065, 1970.
45. Younge, P. A.  
New York. J. Med., 50: 2519, 1950.
46. Youssef, A. F.  
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp., 64: 801, 1957.
47. Wenner — Mamgen, H.  
Acta Cytol., 5: 418, 1961.
48. Wespi, H.  
(Trans. M. Schiller). Grune and Stratton. N. Y., 1949.

---

# **Câncer do Colo do Útero**

---

## ***Estudo Comparativo dos Métodos de Detecção***

### **VALOR DA COLPOCITOLOGIA ONCÓTICA, COLPOSCOPIA E ACHADOS HISTOLÓGICOS DE BIÓPSIAS CERVICAIS ORIENTADAS E DE PRODUTOS DE COMPARAÇÕES DO COLO DO ÚTERO**

**JORGE SAAD SOUEN \***  
**GERALDO RODRIGUES DE LIMA \*\***

Este estudo tem por objetivo contribuir através da experiência de nosso serviço, no estudo dos sempre atuais métodos de detecção do câncer do colo do útero. Faz a comparação entre os diversos métodos, procurando-se avaliar o auxílio que a conização do colo uterino possa ter como medida propedêutica e curativa.

#### **I — MATERIAL E MÉTODOS**

Devemos ressaltar, de início, que a colposcopia ainda não é realizada de maneira rotineira em nosso serviço. Ela é indicada quando a citologia demonstra ser suspeita ou positiva, ou quando o ginecologista a solicita, tendo em vista o aspecto macroscópico do colo do útero apesar da citologia ser negativa.

Este estudo inclui 50 observações nas quais realizou-se a conização. Destes 50 casos, a colpocitologia oncótica foi suspeita em 31 oportunidades (classe III de Papanicolau); positiva em 5 oportunidades (classes IV e V); negativas em 4 ocasiões (classes I e II). Nos restantes 10 casos, a colpocitologia apresentou resultado diferente após repetição, ou seja, em 4 oportunidades demonstrou suspeita e positiva e em 6 suspeita e negativa. É o que se observa na tabela I.

Nos 31 casos de citologias suspeitas, realizou-se colposcopia em 30. Em 1 caso, a mesma não pôde ser feita por motivos alheios à nossa vontade. Nos 30 casos em

\* Médico Assistente do Grupo de Tumores Malignos Genitais Femininos do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

\*\* Diretor do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

que se realizou a colposcopia, a mesma revelou-se positiva em 17. Nestas, portanto, foram colhidas biopsias de áreas matrizes. Nas 13 restantes, não se achou zona colposcópica que merecesse a biópsia orientada.

Nos 5 casos em que o Papanicolau foi positivo, a colposcopia foi realizada em todos os casos. Ela demonstrou área suspeita em 2 pacientes, às quais, portanto,

submeteram-se à biópsia. Nas outras 3, a biópsia não foi realizada.

Nos 4 casos de colpocitologias negativas, a colposcopia revelou áreas matrizes em todos, submetidos posteriormente a biopsias dirigidas.

Naqueles casos de resultados duplos, suspeitos e positivos (4 casos), a biópsia orientada pela colposcopia demonstrou-se desnecessária em todos.

TABELA I

**Distribuição dos 50 casos pesquisados, de acordo com o resultado da colpocitologia oncótica**

	N.º de Casos
NEGATIVO (I ou II) .....	4
POSITIVO (IV ou V) .....	5
SUSPEITO (III) .....	31
SUSPEITO + POSITIVO .....	4
SUSPEITO + NEGATIVO .....	6
TOTAL .....	50

Finalmente, nas 6 pacientes com resultados duplos, suspeitos e negativos, o exame colposcópico demonstrou imagem suspeita em 2 ocasiões nas quais realizou-se, portanto, as biopsias nos locais. (Ver Tab. II).

TABELA II

**Distribuição dos 50 casos pesquisados de acordo com o nº de biópsias, conizações e colposcopias realizadas**

	N.º	N.º de biópsias	N.º de conizações	N.º de colposcopias
Suspeito	31	17	31	30
Positivo	5	2	5	5
Negativo	4	4	4	4
Suspeito e Positivo	4	4	4	4
Suspeito e Negativo	6	2	6	6
TOTAIS	50	29	50	49

## II — RESULTADOS

### a) Nos casos com colpocitologias negativas

Como já se afirmou, nestes 4 casos, a colposcopia revelou áreas suspeitas. Em 3 oportunidades a biopsia revelou Carcinoma **in situ** e no último, cervicite crônica com displasia. Neste caso o exame anátomo-patológico do cone demonstrou apenas cervicite crônica. Nos 3 casos restantes que apresentavam Carcinoma **in situ**, em um, no cone continuava a haver área de Carcinoma **in situ**, porém nos outros dois detectou-se apenas displasia. Portanto, tivemos neste grupo 4 casos em que o exame de Papanicolau foi falso-negativo. (Ver. Tab. III).

### b) Nos casos de citologias positivas

Nas 2 pacientes que se submeteram à biópsia, encontrou-se Carcinoma **in situ**. Nestes 2 casos, a conização confirmou o Carcinoma **in situ**, em um, e, no outro, não se encontrou resquícios da neoplasia. Nos 3 casos restantes, o estudo histológico do cone revelou Carcinoma **in situ** 2 vezes (um localizado no endocervix explicando a falha da colposcopia, porém o outro em ambos os epitélios), e no último caso a paciente apresentava um tumor mesodérmico misto maligno do corpo, que foi diagnosticado através de curetagem realizada conjuntamente com a conização, como é norma em nosso serviço. Neste grupo, portanto, a colposcopia falhou apenas 1 vez (Ver Tab. III).

### c) Nos casos de citologia suspeita

Aqui, como já se disse, a biopsia foi realizada 17 vezes e não realizada em 13. Em 1 oportunidade, a paciente, por motivos alheios à nossa vontade, não se submeteu à colposcopia.

Nas 17 pacientes em que se praticou a biopsia, esta revelou Carcinoma **in situ** (12

casos), displasia (1 caso), cervicite crônica (4 casos). Nos 12 casos em que a biopsia revelou Carcinoma **in situ**, o cone confirmou o diagnóstico em 10 e, em 2 oportunidades, não havia neoplasia residual, tão-somente cervicite crônica. No caso em que a biopsia desvelou displasia, o cone revelou, por sua vez, Carcinoma **in situ**, pressupondo, portanto, que a displasia estava, provavelmente, nas margens do Câncer pré-invasivo. Nos casos em que a biopsia revelou simplesmente cervicite crônica, o cone, em 3 oportunidades demonstrou Carcinoma **in situ** localizado: uma vez no endocervix (não houve, portanto, falha da citologia ou colposcopia); duas vezes no exocervix e, por fim, no exo e no endocervix (houve, portanto, provável falha da biópsia que não foi praticada no local adequado). No 4º caso de cervicite, o cone confirmou o diagnóstico. Portanto, neste subgrupo de classe III o Papanicolau foi falso-suspeito apenas 1 vez, a colposcopia falso-positiva em 1, e a biópsia falhou em 3 casos.

No outro subgrupo, no qual a colposcopia foi negativa e, portanto, não se realizou biópsia, o cone revelou Carcinoma **in situ** em 5 oportunidades, estando uma vez no endocervix. Das 4 pacientes restantes, em 2 estava no exocervix, em 1 no limite entre os dois epitélios e, por fim, em 1 em ambos os epitélios. Pode-se dizer que nestes 4 casos houve, portanto, falha da colposcopia. Em 2 casos o cone revelou cervicite crônica e, portanto, o Papanicolau foi falso-suspeito. Em 5 oportunidades revelou displasia, e, também aqui, houve relativa falha da colposcopia. No último caso, o diagnóstico foi realizado através da curetagem e tratava-se de **hiperplasia adenomatosa**.

Finalmente, no último caso, onde o Papanicolau mostrou classe III, e no qual não se praticou a colposcopia, o cone revelou

displasia, estando, pois, o Papanicolau correto.

**d) Casos de citologia em que o resultado foi duplo, ou seja, suspeito e depois positivo**

Abrange 4 casos, nos quais a colposcopia revelou alguma área suspeita onde se realizou a biopsia. Esta revelou em 2 oportunidades Carcinoma **in situ** e, em 2 cervicite crônica. O cone confirmou em 1 vez o Carcinoma **in situ** já indicado pela biopsia e, na outra, o câncer já se mostrava invasivo. Este achado confirma que o Carcinoma **in situ** pode estar nas margens de um câncer invasivo. Destarte o cone, antecedendo o tratamento definitivo do câncer, beneficiou a paciente, pois, se ela se submetesse, logo após a biopsia, à terapêutica cirúrgica (histerectomia total), ficaria incompletamente tratada. Dos 2 ca-

sos em que se diagnosticou cervicite crônica, em ambos, o cone revelou Carcinoma **in situ**, atingindo os 2 epitélios. Houve, pois, falha da biópsia.

**e) Casos em que a citologia mostrou resultados díspares: sujeito e depois negativo**

Inclui 6 casos dos quais 2 se submeteram à biopsia orientada pela colposcopia. O exame do fragmento revelou Carcinoma **in situ** que foi posteriormente confirmado pela conização. Em 2 casos, o cone revelou apenas cervicite crônica. Portanto, aqui, o Papanicolau foi em parte falso-suspeito. Nos 2 casos restantes o diagnóstico foi Carcinoma **in situ** endocervical (1 vez) sem falha da colposcopia. No último, a lesão situava-se nos limites entre os epitélios endo e exocervicais, tendo ocorrido falha da colposcopia.

TABELA III

## Resultados dos diversos grupos pesquisados

GRUPO	N.º	Citol. falso negat.	Citol. falso suspeito ou posit.	Colpos. falso negat.	Colpos. falso posit.	Biópsias em casos indevidos	Falharam todos os métodos
Citologia negativa	4	4	0	0	0	0	0
Citologia positiva	5	0	0	1	0	0	0
Citologia suspeita	31	0	3	9	1	3	1
Citologia suspeita e positiva	4	0	0	0	0	2	0
Citologia suspeita e negativa	6	0	2	1	0	0	0
TOTAIS	50	4 (8%)	5 (10%)	11 (22%)	1 (2%)	5 (10%)	1 (2%)

### III — CONCLUSÕES

Conclui-se, por este estudo, ser ideal para detectar o câncer cervical, a associação da citologia e da colposcopia, pois, um método complementa o outro, possibilitando menor quantidade de falsos-negativos. Veja-se, por exemplo, as pacientes do grupo **a**, onde tivemos vários casos de Papanicolaou falsos-negativos. Por outro lado, comprova-se nos grupos **b** (1 caso) e no **c** (9 casos) e no **e** (1 caso), exemplos nos quais se se fizesse apenas a colposcopia, teríamos um diagnóstico errado.

Devemos atentar para o fato de que a displasia pode ser margem de câncer como nos mostraram 2 casos do grupo **a** e em 1 dos do grupo **b**. E isto aponta quão falsa é a tranquilidade de alguns especialistas que, na vigência da displasia diagnosticada através da biópsia, adotam atitude conservadora e prejudicial à paciente.

Da mesma forma, a curetagem deve sempre complementar a conização, pois, em primeiro lugar, permite estudar possível "resto" de endocervix deixado pela conização, além de permitir naturalmente o estu-

do do endométrio, que, como ficou demonstrado em 1 caso do grupo **b** e em outro do **c**, pode ser foco de exfoliação de células neoplásicas.

Notar, por igual, como ocorreu em 1 dos casos do grupo **d**, que o Carcinoma **in situ** pode ser a margem de Câncer invasivo, constatação esta muito importante se levarmos em conta a terapêutica que se deva seguir, pois, se apenas a histerectomia total abdominal for realizada, estaremos correndo o risco de realizar cirurgia incompleta. Nestas circunstâncias, se a peça mostrar Câncer invasivo, estaremos deixando "in loco" as primeiras estações teciduais ganglionares da neoplasia invasiva. Se levarmos em conta que a complementação terapêutica, quer cirúrgica, como a Colpoparametrectomia, quer a Actinoterapia, trazem sérios problemas técnicos, conclui-se ser pequena a desvantagem de um tempo cirúrgico a mais (conização), antes de se proceder à terapêutica definitiva. Claro está que, em tais casos, a conização traz a grande vantagem de não incorrerem no risco de tratar indevidamente um caso de eventual invasão neoplásica.

---

# **Câncer do Pulmão**

## **Etiologia — Diagnóstico**

### **Tratamento (\*)**

---

BINDO GUIDA FILHO\*\*

Esta mensagem aos médicos sobre câncer do pulmão, está dividida em três capítulos:

- I — Etiologia, Epidemiologia e Prevenção
- II — Diagnóstico
- III — Tratamento.

#### **ETIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA E PREVENÇÃO**

##### **ETIOLOGIA**

O câncer primitivo do pulmão, na maioria dos casos, está relacionado com agente etiológico conseqüente à profissão do paciente, meio ambiente ou tabagismo. Como conseqüência da profissão, podemos citar os trabalhadores das minas de SHNNEBERG e JOAKINSTAL, cujo ar radioativo levou a incidência de câncer do pulmão entre 50 — 70% dos mineiros. Da mesma forma os que trabalham em indústria de crômio pela ação do cromato, estão sujeitos a elevada incidência de câncer do pulmão, aproximadamente 40%. O mesmo acontece com operários que trabalham com asbestos, berilo, níquel, arsênico, cobre e aço. Como decorrência do meio ambiente, citamos como agente etio-

lógico do câncer pulmonar — os gases de motores de explosão, principalmente em ambientes pouco ventilados e nas cidades onde o ar é contaminado pelos gases dos veículos. Importante é o tabagismo, como fator etiológico do câncer do pulmão; aliás, em 1859 Bouisson já estabelecera a relação entre tabagismo e câncer da língua e lábios. Com a invenção da máquina de fazer cigarros, em 1890 e a alta difusão do vício de fumar na Europa e Estados Unidos, entre 1920-1930, verificou-se o aumento do câncer do pulmão nas referidas áreas geográficas. Doll e Hill em 1950 provaram, estatisticamente, a relação entre o agente etiológico — Tabaco e câncer do pulmão e os trabalhos de Anerbach e Haimond confirmaram, de maneira indiscutível as conclusões de Doll e Hill.

O tabaco contém agentes irritantes químicos que são fenóis, ácidos, aldeídos,

Conferência proferida na FACULDADE DE MEDICINA DE CATANDUVA em 20 de novembro de 1973.

---

\*\* Professor de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Sorocaba (PUC)

Diretor do Departamento de Cirurgia do Instituto Central — Hospital A. C. Camargo da Associação Paulista de Combate ao Câncer

cetonas; para os tabagistas deve ser levado em conta, também, o calor da fumaça que é inalada.

Agentes irritantes e tóxicos são o monóxido de carbono, acetaldeído, acroleína, alcatrão e nicotina. Considerando o efeito do tabagismo, somente sobre os pulmões, podemos, hoje, afirmar que o mesmo causa bronquite, enfisemas e câncer pulmonar. Convém mencionar que pode também causar câncer da boca, faringe, laringe, cordas vocais, esôfago e bexiga.

### PREVENÇÃO

Como impedir a ação dos agentes cancerígenos pulmonares?

No que diz respeito à profissão, usar medidas adequadas para purificar o ar ambiente, inclusive o uso de máscaras individuais. No que diz respeito à poluição do ar das grandes cidades, por gases de veículos movidos a motor à explosão, o problema é de difícil solução e somente será resolvido com a substituição dos motores de explosão por motores elétricos. Com relação ao tabagismo, o problema é social e precisamos considerar:

1º — Que fazer para desencorajar jovens não tabagistas?

2º — Que fazer para desencorajar os tabagistas?

3º — Como tornar o uso do tabaco menos prejudicial à saúde? Com relação aos dois primeiros itens, seria necessário eliminar a propaganda por jornais, revistas, rádio e televisão ou proibir a venda de cigarros. Em segundo lugar, seria de grande interesse, propaganda de esclarecimento público, mostrando os inconvenientes para a saúde, conseqüentes do tabagismo, propaganda

essa que deveria ser feita obrigatoriamente entre estudantes de curso primário e ginásial que são os futuros candidatos ao tabagismo. Evidentemente, esta última proposição é a mais simples de ser realizada, desde que se tenham os elementos necessários para as campanhas educativas, que deveriam ser estendidas à população em geral. Com relação aos dois primeiros itens, o problema é de difícil solução, porque envolve interesses financeiros de grande importância para os produtores e vendedores de cigarros e diretamente os órgãos governamentais encarregados e necessitados de arrecadar impostos. Para se ter uma idéia destas implicações financeiras, citamos dados do Estado de Ontário no Canadá, que são os seguintes: Em 1968 havia no Estado, registradas, 4.559 plantações de tabaco, que pagaram em 1969 ao governo, US\$ 555.000.000,00 de taxas e impostos e os investidores aplicaram US\$ 436.000.000,00 nas referidas plantações. Quanto à publicidade, em 1967 no referido Estado, foram gastos o total de US\$ 14.922.000,00, assim distribuídos:

	US\$
Jornais .....	3.191.000,00
Revistas .....	655.000,00
Semanários .....	1.809.000,00
Rádio .....	3.358.000,00
Televisão .....	3.133.000,00
Cartazes .....	2.776.000,00
<b>Total .....</b>	<b>14.922.000,00</b>

Lembrando que existem países como os EE.UU onde as implicações financeiras são muito maiores do que as citadas em um único Estado, que é o Canadá, podemos concluir que a eliminação pura e simples da venda de cigarros feita abruptamente, poderia acarretar graves inconvenientes para interesses econômicos das regiões produtoras de tabaco. O que se recomenda é campanha de esclarecimento

sobre os prejuízos que o tabagismo traz para o nosso organismo, especialmente pulmões, campanha esta dirigida, essencialmente, aos jovens e crianças, tabagistas em potencial.

## II

### DIAGNÓSTICO

#### HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

A hipótese diagnóstica do câncer do pulmão, muitas vezes é dificultada, porque os seus sintomas são os comuns a qualquer processo pulmonar benigno: a tosse, chiado, hemoptise ou dor no peito, são sintomas que podem ser consequência de moléstia pulmonar aguda ou crônica, não havendo sinal clínico patognomônico de câncer do pulmão. Nos casos de bronquítios crônicos, tuberculose pulmonar ou supuração, pode haver o desenvolvimento associado de câncer do pulmão. Nos casos de pneumonia em pacientes com mais de 40 anos, que não são curados através de tratamento clínico, o médico deve pensar na possibilidade de câncer do pulmão. Evidentemente, a história pregressa, feita com cuidado, perguntando-se sobre todos os detalhes da evolução do caso, poderá levar à hipótese diagnóstica que em 80% dos casos será confirmada. A maioria dos casos de tuberculose, supurações em geral, pneumonias etc., apresentam história pregressa característica. Entretanto, sempre que indivíduo com mais de 40 anos de idade, apresenta queixa pulmonar, é conveniente que o clínico pense, também, na hipótese de câncer pulmonar, mesmo nos casos de diagnóstico firmado de processo benigno; se o caso não evolui favoravelmente com o tratamento clínico, pensar na hipótese de câncer pulmonar, quando existem repetições, a curto prazo, dos sintomas.

Lembramos, ainda, que a queda do estado geral, não é manifestação obrigatória do câncer do pulmão. Não é raro que a sintomatologia seja consequência de metástase em qualquer outro órgão, mascarando o tumor primitivo do pulmão, que evolui silenciosamente. Queremos deixar claro que não existe sinal clínico patognomônico de câncer do pulmão. Os sintomas do câncer do pulmão são comuns às diversas moléstias pulmonares.

#### EXAME FÍSICO

O exame físico do paciente com queixa pulmonar não deve limitar-se à percussão e à ausculta dos pulmões; deve ser feito minucioso exame de todo o corpo, palpando-se as regiões superficiais onde é possível verificar-se a presença de gânglios, como as regiões supraclaviculares; a percussão e palpação do fígado é imprescindível pois pode acontecer que sejam percebidos nódulos sugestivos de contaminação ou fígado aumentado de tamanho.

Deve ser pesquisada, também, a circulação venosa do tórax, a presença de ptose palpebral e midriase. Tivemos a oportunidade de examinar pacientes com hemitórax apresentando tumoração subcutânea não relatada pelos mesmos. Como casos raros, citamos o exemplo de um paciente que apresentava tumor no couro cabeludo, cujo exame anátomo patológico, demonstrou tratar-se de metástase de câncer do pulmão; ao exame físico, surpreendemos uma ocasião, um nódulo na região epigástrica, diagnosticado como hérnia da linha branca e em outro caso, nódulo subcutâneo na região tibial média; em ambos os casos, o diagnóstico AP foi de metástase de tumor do pulmão, o que foi confirmado posteriormente.

## CONFIRMAÇÃO DE HIPÓTESE DIAGNÓSTICA

Frisamos e repetimos, mais uma vez, que não existe sinal clínico patognomônico de câncer do pulmão; o exame físico, entretanto, poderá reforçar a hipótese, quando a propedêutica demonstra compressão da veia cava superior ou de uma de suas tributárias que se alojam no mediastino, lesão do simpático torácico, pela presença do síndrome de Claude-Bernard-Horner ou disфонia conseqüente à paralisia de corda vocal, devida à lesão do nervo-recorrente. De qualquer maneira, ainda se trata de uma hipótese que deverá ser confirmada ou não e o primeiro passo a ser dado é o exame radiográfico do tórax.

## RADIOLOGIA

O exame radiológico do tórax é indispensável em qualquer paciente que apresente queixa pulmonar. Seria desejável que o mesmo fosse feito periodicamente nos indivíduos com mais de 40 anos de idade; entretanto, é praticamente impossível fazer-se este exame, em massa, conforme já se tentou fazer entre nós, na luta anti-tuberculosa.

No exame radiológico em massa, seria possível a detecção do câncer pulmonar em fase favorável para sua cura. A grande maioria dos pacientes sintomáticos apresenta condições desfavoráveis para o tratamento, conforme veremos oportunamente. O exame radiológico pode ser direto, pela radioscopia, que possibilita o exame detalhado da dinâmica pulmonar e dos campos pulmonares; é conveniente, para orientação rápida, mas está sujeito a uma série de inconvenientes de ordem prática, inclusive erros de interpretação desfavoráveis para o paciente, porque pequenas lesões podem passar inadverti-

das para o médico. Acreditamos que o fundamental é radiografia do tórax em posição antero-posterior — AP — em inspiração máxima e quando se deseja obter mais detalhes, radiografia em perfil, em lordose apical, oblíqua ou em expiração, a critério do radiologista.

Nos casos de história clínica condizente com o diagnóstico de câncer do pulmão, os exames radiológicos negativos mencionados obrigam a maior investigação radiológica, como exame planigráfico e mesmo a broncografia nos casos indicados. Lesões acima de 1 cm. de diâmetro são detectadas; com menos de 1 cm. de diâmetro é muito difícil a sua constatação. A radiografia poderá demonstrar a presença de densidade de forma variável, acima de 1 cm. de diâmetro, até densidade total do hemitórax; densidade com cavidade hidro-aéreo, densidade segmentar de contornos mal definidos, reforço das imagens vasculares, nódulos mediastinais, atelectasia ou enfizema segmentar; entretanto, os quadros radiológicos mencionados são compatíveis com outras afecções pulmonares. Queremos dizer que o mesmo que dissemos com relação à história progressiva, dizemos com relação ao achado radiológico; não existe quadro radiológico patognomônico de câncer do pulmão; o mesmo confirma a hipótese diagnóstica de lesão pulmonar e reforça a suspeita da mesma; o diagnóstico definitivo, indispensável para o tratamento de câncer do pulmão depende de confirmação anátomo-patológica, que dará o diagnóstico definitivo do caso.

## MEIOS DE DIAGNÓSTICO

Quando o caso apresenta sintomas, sinais físicos e suspeita radiológica de câncer do pulmão, é necessário que se firme, definitivamente, o diagnóstico, pois tra-

tamento algum deve ser feito para câncer do pulmão, sem a confirmação indiscutível do diagnóstico. Consideramos de menor importância, a discussão e o cotejo dos resultados obtidos com os diversos meios de diagnóstico, que em última análise, consiste em se enviar ao anátomo-patologista, amostra representativa da lesão ou de sua metástase à distância.

Nos casos de derrame pleural, quantidade de líquido pleural para pesquisa de células cancerosas. Cada método que mencionaremos a seguir, tem sua indicação preferencial para cada caso, e assim preferimos expor a nossa orientação.

#### CITOLÓGICO DO ESCARRO

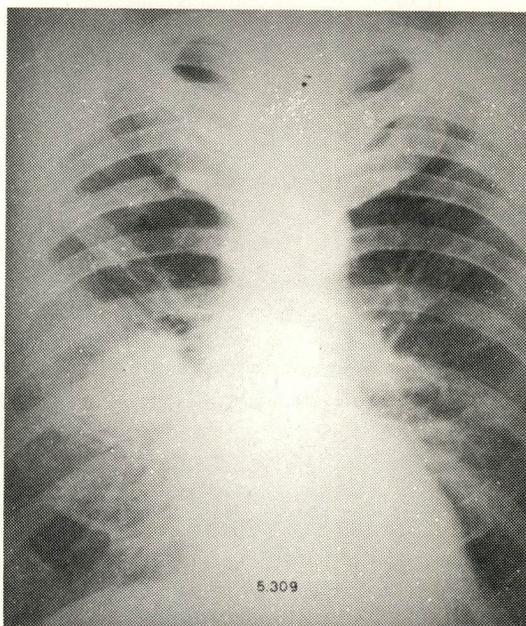
O exame citológico do escarro, nas mãos de citologista experimentado, tem, aproximadamente, o mesmo valor que a pesquisa de BK no suspeito de tuberculose, porque com o aperfeiçoamento da técnica que consiste em concentrar as amostras do esputo, administração de medicamentos para aumentar as secreções nos pacientes "secos", o índice de positividade se aproxima de 80% com, aproximadamente, 10% de casos duvidosos. Evidentemente, a negatividade do exame não exclui a hipótese diagnóstica: somente o resultado positivo tem valor. Existe, ainda, a possibilidade de falso positivo, que está em torno de 2% (Fig. 1)

Sendo este exame, cômodo para o paciente, deve ser feito sempre que haja preferência, pelas características, para um dos métodos que citaremos a seguir:

#### CITOLÓGICO DO LÍQUIDO PLEURAL

Nos casos que apresentam derrame pleural, deve ser feita toracocentese e quantidade suficiente de líquido enviado para exame citológico. Líquido hemorrágico é

sugestivo de neoplasia maligna, entretanto, nem sempre o diagnóstico é positivo; líquido amarelado não significa processo benigno, sendo freqüente o citológico positivo nestes casos. O índice de positividade do citológico de líquido pleural, está abaixo do citológico do escarro; tem grande importância, porque a positividade determinará a orientação do tratamento. Este exame é obrigatório nos pacientes que apresentam derrame pleural.



**FIGURA 1** — Paciente com 62 anos de idade, queixando-se de tosse com escarro hemoptico. Fumante inveterado. A história pregressa levantou a hipótese de câncer pulmonar; a mesma foi reforçada pelo aspecto radiológico e confirmada pelo exame citológico do escarro.

#### EXÉRESE DE NÓDULOS SUPERIFÍCIAS

Sendo verificada a presença de nódulos subcutâneos, estes devem ser retirados para exame AP, para diagnóstico de metástase à distância; quando, à palpação, nota-se a presença de nódulos no fígado ou o ór-

gão aumentado de tamanho, é conveniente a laparoscopia.

Gânglios palpáveis devem ser extirpados, devendo-se ter especial cuidado na palpação dos gânglios supraclaviculares. A biopsia pré-escalênica, de rotina, tem indicação acadêmica; dá positividade em 20% dos casos; é preferível fazer-se a extirpação da confluência do gânglio da confluência jugular subclávia, que dá índice de positividade mais elevada. Na nossa conduta, julgamos mais conveniente extirpar-se com os gânglios da região pré-escalênica, o citado gânglio da confluência jugular subclávia.

**broncoscopia** — A broncoscopia tem indicação somente quando, pelo exame radiológico, verifica-se que a lesão está dentro do campo visual endoscópico. As limitações técnicas do uso do broncoscópio, tipo Chevalier-Jackson, limitam o exame endoscópico aos brônquios principais e orifícios dos brônquios que nascem dos mesmos; portanto, somente poderá ser útil para as lesões situadas na região hilar. O uso do broncoscópio de fibras plásticas, permitirá no futuro, quando o seu uso estiver mais difundido, melhores resultados. Além da biopsia da lesão, o mais importante é situá-la, considerando a possibilidade cirúrgica, pois quando comprometida a zona de secção cirúrgica, a mesma é, obviamente, contra-indicada. A pleuroscopia, punção pulmonar, tem indicação em casos muito especiais e seus resultados dependem da retirada de material representativo. O mesmo se diga com relação à mediastinoscopia, para gânglios mediastinais contaminados. De qualquer modo, a negatividade do exame não invalida a hipótese diagnóstica.

**TORACOTOMIA** — Quando todos os exames, feitos de acordo com a indicação

de cada caso, são negativos, e persiste a dúvida, deve ser feita a toracotomia exploradora; assim, de maneira segura, poderá ser retirada amostra representativa da lesão e, mediante exame histológico, por congelação, poderá ser esclarecido o diagnóstico em poucos minutos. Repetimos mais uma vez: tratamento algum deverá ser feito, sem diagnóstico irrefutável de câncer do pulmão.

### III TRATAMENTO

O tratamento do câncer do pulmão é cirúrgico, radioterápico, quimioterápico ou associado, sendo esta associação dependente da orientação de cada serviço.

#### Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é o único, até o momento, que pode curar o câncer do pulmão: entretanto, o índice de cura não é alentador, pois de cada 100 casos operados, aproximadamente, 20% têm sobrevivida de mais de cinco anos; a grande maioria dos óbitos antes do prazo mencionado, dá-se por metástases à distância. Ainda que a cirurgia seja o único processo de tratamento que cura o câncer do pulmão, isto não significa que todos os portadores de câncer pulmonar devam ser operados. Mesmo com os progressos técnicos atuais, a cirurgia do pulmão, como a cirurgia do canceroso em geral, oferece morbidade maior que a cirurgia por outras afecções pulmonares. Considerando que o índice de cura pela cirurgia é desalentador, procuramos, sempre, cuidadosamente, motivos para contra-indicá-la, que podem ser por inoperabilidade do tumor ou inoperabilidade do paciente.

#### INOPERABILIDADE

— Consideramos o paciente inoperável nas seguintes condições:

**1) Idade avançada** — Em virtude da maior vulnerabilidade de todos os órgãos de pacientes idosos, contraindicamos a cirurgia nos que têm mais de 70 anos de idade; entretanto, existem casos especiais que devem ser considerados. Na nossa casuística existe o caso de um paciente de 82 anos de idade, cujas condições físicas eram extremamente favoráveis e que suportou muito bem a lobectomia inferior direita. Portanto, quando as condições físicas são favoráveis, em desacordo com a cronologia, a idade não é contra-indicação.

**2) Estado geral desfavorável** — Pacientes que não apresentam condições físicas favoráveis, submetidos à correção dos seus distúrbios metabólicos ou tratamento da infecção pulmonar conseqüente ao tumor, se não recuperam o estado geral não são operados: a evolução desfavorável com o tratamento corretivo adequado significa que existem metástases em órgãos importantes para a economia orgânica. É o que nos diz a nossa experiência ao exame necroscópico de pacientes que sempre evoluíram desfavoravelmente com todos os recursos usados para a sua recuperação.

**3) Capacidade vital** — Os portadores de doenças crônicas, os enfizematosos, tuberculosos etc., têm capacidade vital reduzida e por este motivo, deve ser feita a prova funcional para se avaliar a operabilidade do caso. Nos casos limites, julgamos prudente não indicar a cirurgia, considerando que complicações operatórias poderão levar o paciente ao óbito, por insuficiência respiratória e, quando não, transformá-lo em um claudicante respiratório.

**4) Outras condições** — Exames laboratoriais, denunciando hipoproteinemia, lesões renais, hepáticas etc., contraindicam a cirurgia, o mesmo acontecendo

com cardiopatas. O diabético controlado pode ser operado. O importante, diante de cada caso concreto, é avaliar os prós e contras de cirurgia que oferece pouca margem de cura definitiva, para analisar se o método convém para aquele paciente. Entretanto, sempre que se trata de paciente abaixo dos 60 anos, se não houver contra-indicação, deve ser operado. É preciso muita cautela na indicação cirúrgica entre 60 e 70 anos, levando em conta o sincronismo fisiológico entre o pulmão e coração, porque a cirurgia indicada com precipitação poderá levar, como conseqüência, o operado ao **cor pulmonale**. Citamos as condições de inoperabilidade do paciente. Passamos agora a citar as condições de irressecabilidade.

**Irressecabilidade** — Consideramos o caso irressecável, quando o tumor ultrapassou os limites do pulmão, invadindo outros órgãos ou tecidos. Podemos considerar o caso irressecável **a priori**, antes da toracotomia. Quando, pelo exame físico, radiológico ou sintomas, constatamos o seguinte:

**1) Metástases à distância** — No momento atual, a presença de metástases à distância, comprometendo, fígado, cérebro, rins, ossos, medula espinhal, coluna vertebral, pulmão oposto, tecido celular subcutâneo, o que se constate por exame clínico e radiológico, não justifica a indicação de cirurgia para extirpação do tumor primitivo, em virtude da disseminação da moléstia.

**2) Invasão do brônquio principal** — A extirpação de tumor primitivo do pulmão, implica a secção do brônquio do parênquima pulmonar comprometido; brônquio segmentar, lobar ou principal, de acordo com a situação topográfica da lesão. Evidentemente, se o tumor está localizado, macroscopicamente no brônquio prin-

cipal, direito ou esquerdo, a secção, e conseqüente sutura, será feita em tecido comprometido, que além de não propiciar a cura do câncer, ainda oferece a possibilidade de formação de fístula brônquica pós-operatória.

**3) Lesão do sistema nervoso simpático torácico** — O citado comprometimento do sistema nervoso simpático se traduz, clinicamente, pela síndrome de Claude-Bernard-Horner, que significa ptose palpebral, miose, entalmia e sudorese na hemiface correspondente. Pela sua situação anátomo-topográfica, a mencionada síndrome denuncia a irressecabilidade do tumor que invadiu outras estruturas, além do simpático.

**4) Lesão plexo braquial** — Os tumores do ápice pulmonar, com o tempo invadem os ligamentos suspensores da pleura, a pleura parietal e, ultrapassando-a, lesam o plexo braquial. Os sintomas desta lesão frequentemente são confundidos com outras afecções, por exemplo, hérnia de coluna, pinçamento vertebral de nervos intercostais, moléstia de Dupley. Nos casos com as queixas mencionadas, convém a radiografia do tórax para elucidação diagnóstica.

**5) Lesão costal** — Quando radiologicamente existe comprometimento do gradeado costal, mesmo que seja de uma única costela, pelos princípios ortodoxos da cirurgia oncológica, além da ressecção pulmonar, o cirurgião é obrigado a ressecar, totalmente, a 1ª costela, aparentemente normal, acima e abaixo da ou das lesadas, com toda a musculatura intercostal. Do ponto de vista fisiológico, esta mutilação é muito grave e somente deve ser feita em casos muito especiais.

**6) Derrame pleural com citologia positiva** — O exame citológico positivo, indicada a

contaminação da cavidade pleural e a extirpação da pleura visceral e parietal, do ponto de vista técnico, é impraticável. Além do mais haverá durante o ato cirúrgico, contaminação generalizada de toda a cavidade, com progressão da moléstia. Seria o mesmo que se tentar extirpar todo o peritônio da cavidade abdominal para curar peritonite infecciosa.

**7) Comprometimento do mediastino** — O tumor, invadindo o mediastino, pode lesar diversas estruturas, algumas das quais se denunciam pelo exame físico dos sintomas. Como sinal físico, lembramos a compressão da veia cava superior ou de um dos seus ramos, verificando-se a síndrome em **pellerine** ou estases venosas localizadas de acordo com o ramo venoso tributário comprometido. Nos casos avançados, o segmento cefálico fica edemaciado, aumentando de tamanho e com a pele cianosada, além da congestão das veias superficiais, edema dos braços. Paralisia de corda vocal correspondente à lesão do nervo recorrente: Paralisia do hemidiafragma por lesão do nervo frênico correspondente: Fístula brônquio esofágica ou tráqueo-esofágica, quando o tumor invade a região referida (esôfago). É desnecessário mencionar-se que os sintomas e sinais conseqüentes à invasão de órgão do mediastino, nos dizem **a priori**, que estes tumores são irressecáveis. Somando os casos de pacientes considerados irressecáveis e inoperáveis, podemos dizer que 70% dos pacientes estão enquadrados como não passíveis de cirurgia na primeira consulta. Dos 30% restantes que vão à cirurgia, aproximadamente 30%, por condições locais, são considerados irressecáveis. Portanto, se somarmos estes casos considerados irressecáveis a céu aberto aos anteriores, teremos o total de 79% que não se beneficiam com a cirurgia.

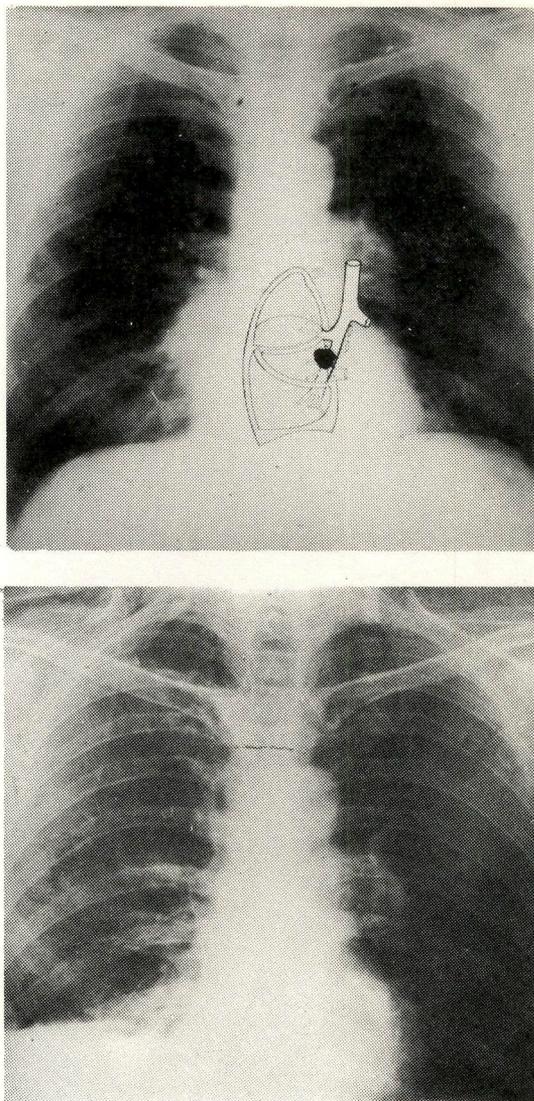
## LOBECTOMIA E PNEUMONECTOMIA

No início da cirurgia do câncer do pulmão, em obediência aos preceitos ortodoxos da cirurgia oncológica, era obrigatória a pneumonectomia; os cirurgiões mais audazes fazem a chamada pneumonectomia radical, com retirada dos gânglios mediastinais e extirpação parcial do pericárdio. Como os linfáticos do mediastino não se juntam em blocos como na região axilar supraclavicular, é impossível sua retirada em monobloco, estando, portanto, o fundamental prejudicado. Esta tática não é aceita pela maioria dos cirurgiões. Da mesma maneira, o pericárdio é ressecado somente em situações especiais, o mesmo acontecendo com o diafragma. Com relação à extensão da ressecção, a mesma deve ser a mais econômica possível, de acordo com o tamanho e situação topográfica do tumor: Pneumonectomia, se não for possível lobectomia e lobectomia se não for possível segmentectomia. Em tumores de tamanho reduzido, temos feito ressecções em cunha, com resultado favorável. No que diz respeito à sobrevivência de 5 anos, todos os autores confirmam o aumento da mesma na lobectomia e diminuição da mortalidade operatória. (Figs. 2a, 2b, 3a e 3b).

## COBALTOTERAPIA

Conforme mencionamos anteriormente, a grande maioria dos pacientes (70%) é considerada fora de condições para cirurgia. Dos casos submetidos à toracotomia, condições locais por invasão tumoral de estruturas vitais, não podem ser ressecados. Para estes pacientes, o tratamento indicado é a Cobaltoterapia. (Figs. 4a e 4b).

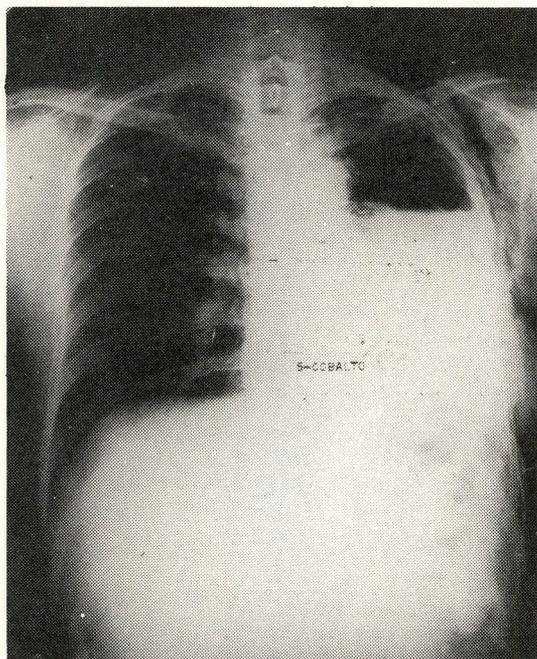
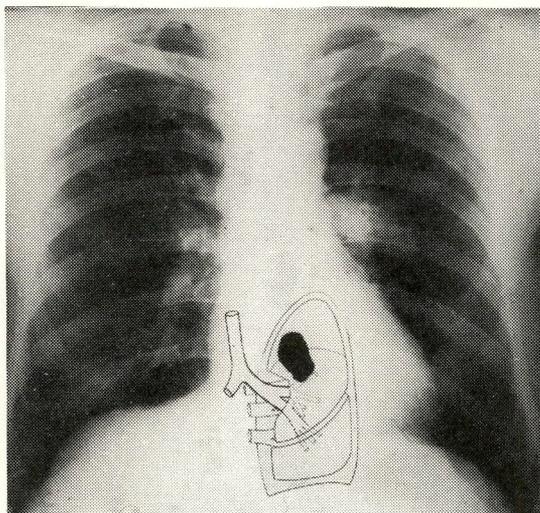
A Cobaltoterapia é considerada tratamento paliativo; entretanto a literatura cita casos curados e tratados exclusivamente



**FIGURA 2 — A localização do tumor permitiu a lobectomia inferior direita.**

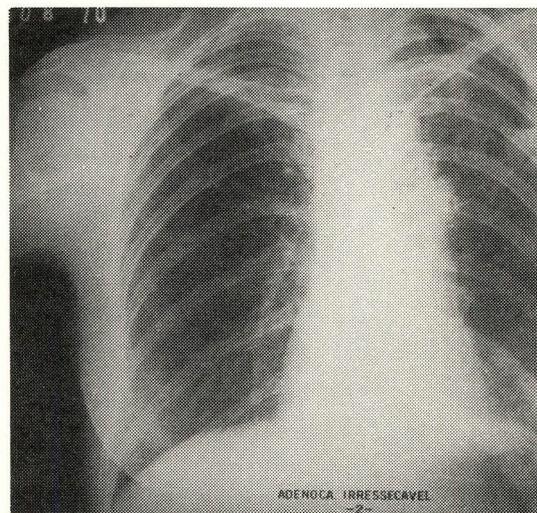
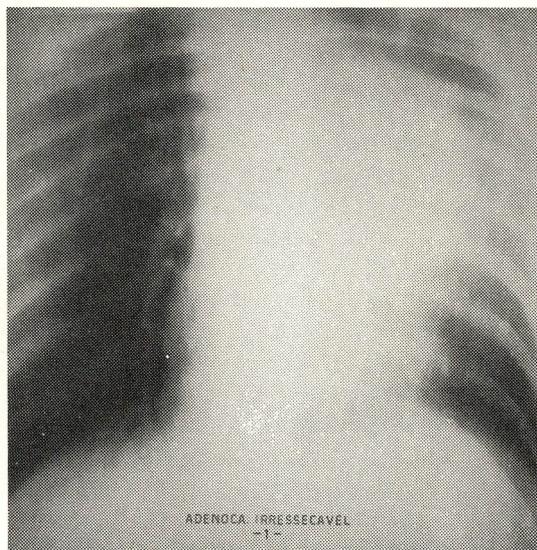
- a) Radiografia pré-operatória com o esquema da localização do tumor no brônquio.  
b) Radiografia pós-operatória.

pela cobaltoterapia. São citados na literatura, 4 casos nestas condições, com diagnóstico comprovado histologicamente, considerados irressuscáveis, tendo sido verificado à necropsia, ausência de tumor no pulmão. Com o aperfeiçoamento técnico



**FIGURA 3** — A localização do tumor comprometendo os dois lobos pulmonares obrigou a extirpação total do pulmão. Submetido à Cobaltoterapia pré-operatória — óbito 18 meses após cirurgia, por metástase cerebral.

a) Radiografia pré-operatória com o esquema da extensão tumoral comprometendo os dois lados do pulmão esquerdo.  
b) Radiografia pós-operatória; pneumonectomia esquerda.



**FIGURA 4** — Caso de paciente com 32 anos de idade, com diagnóstico de adenocarcinoma.

a) Radiografia antes do tratamento pela Cobaltoterapia.  
b) Radiografia ao término do tratamento mostrando o efeito favorável do mesmo.

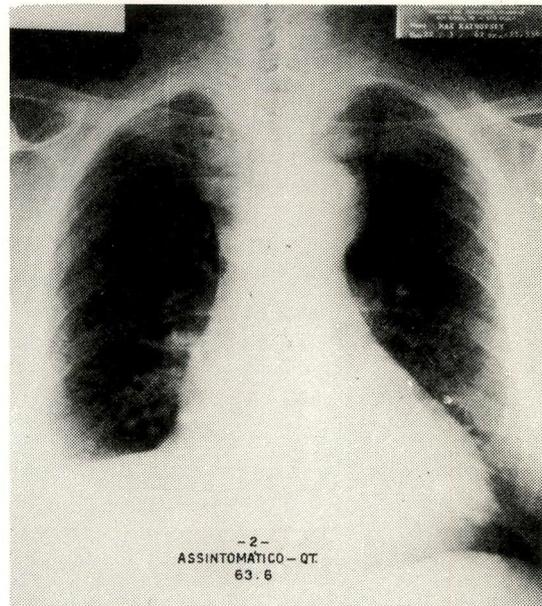
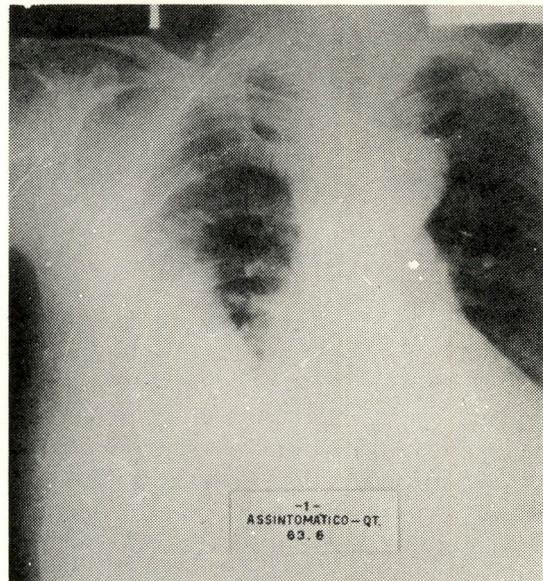
co atual e aprimoramento dos conhecimentos dos médicos especializados, hoje em dia, o Radioterapeuta procura melhorar as condições gerais do paciente, fraciona a dose total a ser dada em cada caso e

localiza com precisão a zona a ser irradiada. O paciente é seguido cuidadosamente e durante o tratamento pelas irradiações são atendidas as intercorrências, principalmente as infecções pulmonares pela antibioticoterapia; é prescrita dieta adequada para cada caso, com administração de ferro e vitaminas, se necessário, bem como transfusões de sangue. A sobrevida acima de cinco anos, nos bons serviços, está em torno de 23% e não temos dúvidas que nas próximas publicações este resultado estará bem melhorado. Além do mais, com os cuidados mencionados, o paciente pode ser tratado em ambulatório, continua suas atividades normalmente durante o tratamento, o que é muito importante sob qualquer ângulo que se veja o problema.

#### QUIMIOTERAPIA

A Quimioterapia antineoplásica é a arma usada em terceiro lugar, no tratamento do câncer do pulmão. Quando não é possível a cirurgia, e o tratamento pela irradiação não tem indicação para um determinado caso, resta o recurso da quimioterapia. Evidentemente, restam para a Quimioterapia casos mais avançados e a finalidade do tratamento é aliviar sintomas e dar apoio moral ao paciente, em resumo, dar-lhe sobrevida confortável, se possível; ao contrário do que acontece com a cirurgia e a radioterapia, não existe caso algum comprovado de cura do câncer pulmonar com o tratamento quimioterápico. Estamos ainda na sua fase clínica experimental, mas o tratamento é válido, porque, além de ser a única possibilidade de tratamento para os casos, há um número significativo de enfermos que se beneficiam com o mesmo, o que justifica, plenamente, a sua indicação. (Fig. 5)

Infelizmente, até o momento, o resultado do tratamento, em cada caso, é

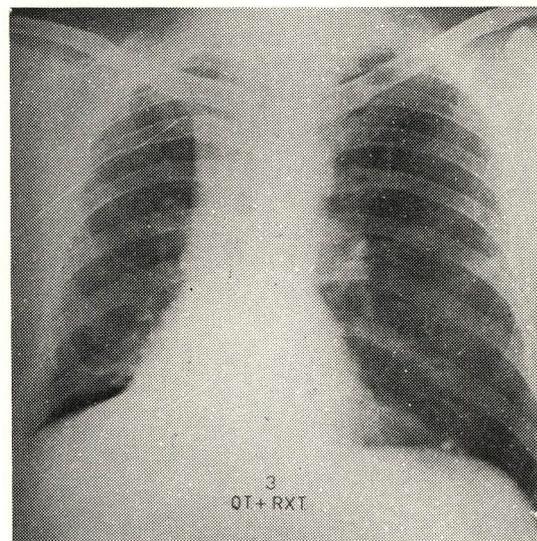
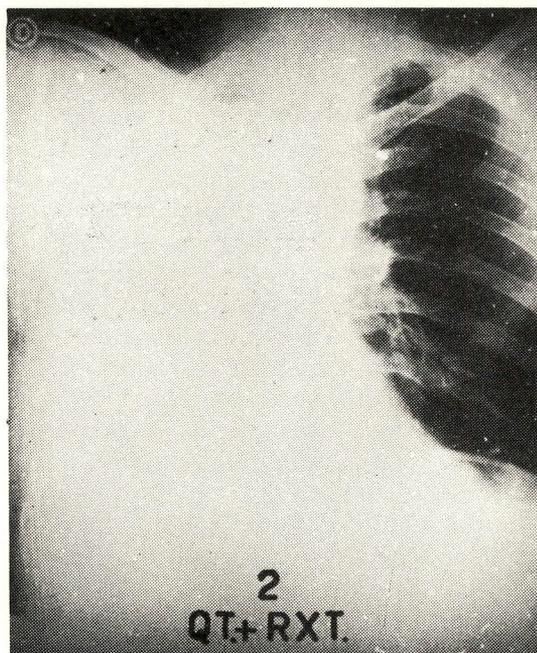


**FIGURA 5** — Paciente com 62 anos de idade, com queixa de dor no hemitórax direito. À radioscopia verificou-se derrame pleural do mesmo lado. O exame citológico do líquido pleural foi positivo para células neoplásicas.

- a) Radiografia antes do tratamento local com quimioterapia.  
b) Resultado final do tratamento: reexpansão do pulmão.

imprevisível. O ideal seria que o seu resultado fosse indiscutível, como acontece com a moderna quimioterapia da tuberculose pulmonar, o uso da antibioticoterapia nas infecções. O bacilo de Koch foi descoberto no século passado e, somente em 1944, foi iniciada a nova era no tratamento da tuberculose pulmonar com a descoberta da streptomina.

A situação da quimioterapia antineoplásica é bem diferente, porque pretendemos combater o efeito, isto é, tumores originados por causas que ainda desconhecemos na grande maioria dos casos; além do mais, entra em jogo o tipo histológico dos tumores, sua localização, idade do paciente, fisiopatologia do tumor relacionada com mitose celular, assuntos por demais complexos e que não interessa discutir no momento. Queremos transmitir a complexidade do assunto e a grande soma de conhecimentos necessários para que a quimioterapia seja feita criteriosamente, de acordo com os conhecimentos atuais. No tratamento do câncer pulmonar, o melhor quimioterápico é a mostarda nitrogenada. O seu efeito, entretanto, é transitório e o alívio dos sintomas dura, em média, 30 dias. Os seus efeitos colaterais principais são: náuseas, depressão da medula óssea; o tratamento deve ser repetido com a volta dos sintomas, entretanto, o paciente adquire resistência progressiva com a administração da droga, que passa a não ter efeito favorável algum, restando somente o seu efeito tóxico sobre o organismo geral. A ciclofosfamida é outra droga de efeito favorável no tratamento de casos avançados de câncer do pulmão. Seus efeitos colaterais são iguais aos da mostarda, porém mais discretos: desde que a dose seja ajustada para cada paciente, o tratamento poderá ser prolongado por muito tempo, permitindo o tratamento de manutenção. (Fig. 6)



**FIGURA 6** — Paciente com o diagnóstico, por biópsia endoscópica, de câncer-broncogênico. Com o tratamento pela quimioterapia, melhorou da dispnéia tendo sido encaminhado para Cobaltoterapia.

Alta hospitalar: óbito 4 (quatro) meses após, por fratura patológica do fêmur esquerdo.

a) Radiografia antes da Quimioterapia e Cobaltoterapia.  
b) Radiografia após Cobaltoterapia.

## TRATAMENTO ASSOCIADO

Nos capítulos anteriores, fizemos referência aos três métodos empregados para o tratamento do câncer primitivo do pulmão, considerando isoladamente, as indicações, vantagens, desvantagens e possibilidade de cura de cada método. Hoje em dia, a cancerologia é uma especialidade e não se concebe mais o tratamento feito, exclusivamente, pelo cirurgião, radioterapeuta ou quimioterapeuta. A nossa experiência, conseqüente à observação de mais de 1.200 casos comprovados de câncer do pulmão e tratados de diversas maneiras, confirma que cada caso deve ser orientado por uma equipe formada por cirurgião, radioterapeuta e clínico, para que os resultados do tratamento sejam observados por vários prismas e que o paciente receba o tratamento mais adequado para o seu caso. Passamos assim a considerar as possibilidades dos tratamentos associados e, para tornar clara a nossa exposição, estudaremos o assunto em três capítulos: Cirurgia, Radioterapia e Quimioterapia.

**Cirurgia** — A cirurgia pode ser associada à radioterapia e à quimioterapia.

**Radioterapia** — Com relação à radioterapia, a mesma poderá ser feita no pré e pós-operatório.

A finalidade da irradiação pré-operatória seria desvitalizar o tumor, impedindo a formação de metástases à distância e tornar ressecáveis os casos irressecáveis.

A radioterapia pré-operatória, feita em 16 casos, nos levou às seguintes conclusões fundamentais:

1 — Aumento da morbidade pós-operatória — Notamos que o pós-operatório oferece mais complicações do que nos

casos não irradiados, por aumento do derrame pleural pós-operatório, com maior incidência de infecções pleurais e maior dificuldade na reexpansão-pulmonar. No ato cirúrgico, maior dificuldade técnica pela inflamação actínica, principalmente quando irradiada a zona hilar.

2 — O objetivo principal não é atingido, pois os pacientes continuam com a mesma porcentagem de sobrevida, vitimados pelas metástases à distância. Julgamos que casos especiais submetidos à toracotomia e considerados irressecáveis por condições locais, a critério do cirurgião, poderão ser reoperados por tentativa de ressecção, depois de irradiados. Entretanto, nos casos de toracotomia para diagnóstico, não se justifica, se o caso é ressecável, a não complementação do ato cirúrgico diante da biopsia positiva para câncer, para tratamento pelas irradiações e re-operação.

Com referência à cobaltoterapia pós-cirúrgica, a mesma somente é aconselhável quando a ressecção total do tumor não foi possível ou quando o parênquima for retirado, mas há contaminação comprovada de gânglios do mediastino.

**Quimioterapia** — Teoricamente a quimioterapia trans-operatória deve ser feita em cada caso de câncer do pulmão, pois o manuseio cirúrgico de órgão elástico que se retrai, propicia a infecção de células cancerosas no sistema linfático e circulatório, aumentando o número de células cancerosas circulantes, portanto, favorecendo o aparecimento de metástase.

Da mesma maneira, é justificável a quimioterapia pós-operatória para destruir células que ficaram na circulação ou células metastáticas que já estão alojadas em qualquer território do organismo.

As duas drogas já mencionadas, mostarda nitrogenada e ciclofosfamida são usadas no tratamento anunciado, as quais são chamadas alkilantes. A administração da mostarda é feita por via endovenosa e da ciclofosfamida por via oral ou venosa. A administração de drogas por outras vias, como veias pulmonares e artérias brônquicas, visando maior ação da droga sobre o tumor, além dos problemas técnicos, não apresenta resultados convincentes até o momento.

Na nossa experiência, ainda que fazendo rotineiramente a quimioterapia associada à cirurgia, não notamos resultados que diminuam a incidência de metástases à distância. A lavagem da cavidade pleural, depois de completada a cirurgia, deve impedir o implante de células cancerosas na cavidade pleural e, por este motivo, deve ser feita sempre.

**Radioterapia** — Com relação à radioterapia associada à cirurgia, julgamos desnecessário repetir o que foi dito anteriormente. Com relação à associação entre irradiação e quimioterapia, acredita-se que os antineoplásicos fluouracil, metotrexate e a dactinomicina, que é antibiótica, são potencializadores das irradiações; entretanto ainda não existem dados concretos que confirmem esta possibilidade.

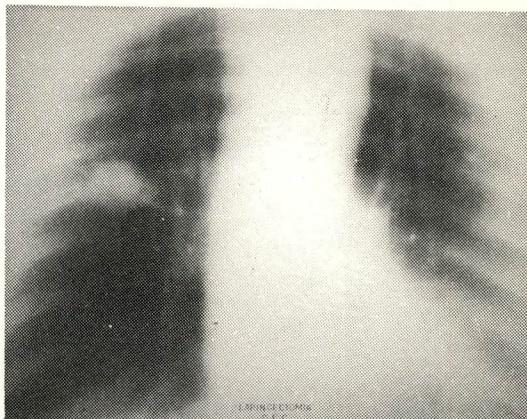
#### METÁSTASES PULMONARES

Há poucas décadas, considerava-se caso de metástase pulmonar fora de possibilidade de tratamento, a não ser o sintomático. A incidência de metástase pulmonar no câncer em geral, está em torno de 25%. Os tumores primitivos dos tecidos nervoso, muscular, ósseo, glandular e hematopoiético, dão metástases pulmonares em 50%; os do aparelho urinário,

órgãos genitais, aparelho digestivo e aparelho respiratório em 25% e os tumores da boca em 10% dos casos. É geralmente aceito na literatura clássica que a presença de metástase pulmonar fecha o prognóstico para o paciente portador de câncer, principalmente no câncer das vias aero-digestivas superiores, pois esse comprometimento subentende metastatização disseminada para mediastino e gânglios látero e retrofaríngeos, que são inacessíveis à cirurgia. Entretanto, a literatura cita casos de tratamento cirúrgico de metástases pulmonares solitárias, com resultado favorável. Os resultados verificados nos casos publicados levam à conclusão da indicação desse tipo de ressecção em casos específicos e bem indicados. Da indicação precisa e do exame cuidadoso e completo do paciente, afastando a presença de quaisquer outros focos metastáticos, dependerá o bom resultado dessa terapêutica quanto à sobrevida. Como condição primordial para a indicação da ressecção pulmonar na metástase isolada está a prévia extirpação total do tumor primitivo e suas metástases regionais, com boa margem de segurança. Somente havendo segurança quanto ao prognóstico do tratamento da lesão primária, estaremos autorizados a pensar no tratamento cirúrgico de sua metástase distante. Após essa condição, devemos fazer estudo cuidadoso e minucioso de todos os outros órgãos, afastando a hipótese de presença de metástases neles, com a maior segurança que nos possibilite a propedêutica com os exames laboratoriais e radiológicos. Assim sendo, nos deteremos no exame dos campos pulmonares. O exame radiológico deles deve ser completo, inclusive com planigrafia em cortes seriados, para verificação segura de metástases múltiplas. Afastada essa possibilidade, firmando a presença de metástase pulmonar solitária, esta deve ser de ta-

manho estável. Em nossa experiência, cremos que se deve observar radiologicamente a lesão por um prazo mínimo de 90 dias. Somente após esse tempo, se o tumor continuar a ser solitário e não mostrar aumento ponderável de volume, indicamos a cirurgia.

A ressecção pulmonar deve ser a mais econômica possível. Sua extensão variará em cada caso de acordo com o volume e situação da metástase, porém não deve ir além do estritamente necessário para a sua remoção total e com boa margem de segurança. Discordamos dos autores que indicam a pneumonectomia em todos os casos, pois se provamos que a metástase é solitária e única como condição para a indicação operatória, deve-se ressecar somente a zona pulmonar afetada, quando possível, preservando as demais, que, teorica-mente, estariam sadias. (Fig. 7).



**FIGURA 7** — Paciente operado 2 anos antes de câncer de laringe, tendo sido feita laringectomia total. Exame radiológico periódico denunciou opacidade do pulmão D. Apresentou duas condições desfavoráveis para a cirurgia: a primeira, idade de 82 anos e a segunda, metástase pulmonar; entretanto, suas condições físicas e gerais eram excelentes; as demais condições exigidas para indicação cirúrgica, conforme mencionaremos em outro capítulo eram atendidas. Foi submetido à segmentectomia e está assintomático há 1 (um) ano.

---

# Resultados Tardios do Tratamento do Câncer da Bexiga

---

JOÃO B. VIANNA (\*)

Em 1967 publicamos trabalho concernente à conduta terapêutica e resultados obtidos em 105 casos de câncer da bexiga por nós operados. O quadro I, então publicado, resumia nosso ponto de vista quanto à orientação do tratamento e que era baseada no estadiamento dos tumores segundo a classificação TNM da UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER.

De lá para cá 5 de fevereiro de 1974, operamos mais 27 casos, totalizando, portanto, 132. Nossa orientação continuou a ser mais ou menos a mesma quanto aos casos T-1, T-2 e T-3. Em relação aos casos do estadio T-4 nossa conduta mudou. Abandonamos quase que completamente os processos cirúrgicos, mesmo as simples derivações urinárias ou as ressecções dos nervos erectores. Achamos que nos casos avan-

çados (T-4) não obtivemos maior sobrevida dos pacientes e a palição não compensou o risco cirúrgico (derivações).

Em relação aos casos T-1, T-2 e T-3 recentemente temos indicado um pouco mais a radioterapia associada à cirurgia, não, talvez, por termos passado a acreditar mais na irradiação no câncer da bexiga, mas, por acreditarmos agora menos na chamada cirurgia radical, da qual fomos grandes entusiastas.

---

(\*) Livre Docente de Urologia da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Titular de Urologia da Escola de Ciências Médicas de Volta

Redonda (Estado do Rio de Janeiro)

Ex-Chefe da Seção de Urologia do I.N.C. do Min. da Saúde

## QUADRO I

## CONDUTA TERAPÊUTICA NO CÂNCER DA BEXIGA

ESTÁGIO	ESPECIFICAÇÃO DAS LESÕES	TRATAMENTO
T-1	a) Tumor único com menos de 2 cm de diâmetro.	Ressecção ou Eletrocoagulação endoscópica.
	b) Tumor único com mais de 2 cm de diâmetro.	Cauterização com Ácido Tri-Cloroacético + Ressecção Eletrotérmica através Cistostomia.
	c) Tumores múltiplos disseminados.	Telecobaltoterapia ou Cistectomia total ("Conservadora no jovem").
T-2	a) Presença de Mucosa Vesical, além do Tumor, sem lesões pré-Cancerosas (hiperplasia etc.) disseminadas.	Cistectomia Parcial
e T-3	b) Presença de lesões pré-Cancerosas disseminadas na Mucosa Vesical, além do tumor.	Cistectomia Total
T-1 T-2 ou T-3	Lesão recidiva após Cistectomia Parcial ou irradiação.	Cistectomia Total
T-4	a) Dor acentuada	Telecobaltoterapia Ressecção de Nervos Erectores e Hipogast.
	b) Obstrução Ureteral	Ureterostomia Cutânea Conduto Ileal

Praticamos até o presente 43 cistectomias totais que nos proporcionaram uma sobrevivência de mais de 5 anos de 11,63% e uma mortalidade operatória de 32,53%. Esses resultados melhoraram muito pouco em relação àqueles anteriormente publicados (\*).

Apesar disso, não somos, todavia, inteiramente contrários a cistectomia total. Continuaremos a praticá-la e a indicá-la, porém, de maneira cada vez mais restrita e

possivelmente precedida pela telecobalto terapia limitada somente à área da bexiga, para não acarretar deiscência e fístulas pós-operatórias como preconiza HODGES.

A cistectomia parcial continua sendo, entretanto, nossa intervenção de escolha nos casos T-2 e T-3 sempre que permita uma suficiente sobra de mucosa vesical de bom aspecto. Esta operação, apesar de ser completamente contra-indicada pela maioria dos urólogos, com a exceção de alguns entre eles MAGRI, PUIGVERT e eventualmente WHITOMORE, foi a que nos proporcionou maior número de sobrevividas de mais de 5 anos (35,2% em 21 casos) com mortalidade operatória de 4,76%.

Os casos T-1 continuamos tratando pela cirurgia endoscópica ou pela telecobalto terapia, exceto em casos de recidiva.

Acreditamos que, na indicação do tratamento para o câncer vesical, o urólogo não deve subestimar a reação psicológica do paciente que o tratamento possa causar, não só quanto à perda da potência sexual (se o paciente ainda a tiver), como também o impacto que irá causar a eliminação anor-

mal daurina pela parede do ventre (conduto ileal), pois os aparelhos coletores colados ao ventre apresentam com freqüência incômodo vazamento de urina, estabelecendo verdadeira **via crucis** para os seus portadores.

Achamos que, nos casos em que haja indicação para cistectomia total, o paciente deva ser perfeitamente esclarecido, com toda franqueza possível, quando à gravidade de sua doença e quais as limitações e inconveniências que terá de enfrentar após a intervenção cirúrgica. Ao cirurgião é muito mais fácil propor uma operação mutiladora do que ao paciente aceitá-la.

O quadro II apresenta sumariamente a história de 14 pacientes que sobreviveram mais de 5 anos após cistectomias parciais ou totais e eletrocoagulações (transvesicais ou endoscópicas) que praticamos. Constituem 10,6% dos nossos 132 operados ou melhor 11,3% se nos referimos somente aos 124 casos que foram operados anteriormente até 5-2-1969 e, portanto, passíveis a uma sobrevida de mais de 5 anos.

## QUADRO II

## CASOS DE CÂNCER DA BEXIGA OPERADOS COM MAIS DE 5 ANOS DE SOBREVIDA

Nº	Nome	Cor	Idade	Sexo	Reg.	Está-dio	Histologia	Operação	EVOLUÇÃO/SOBREVIDA
1	J.C.	BR	67a	F	Clínica particular Casa de Saúde N. S <sup>ª</sup> Lourdes.	T-3 (P-3)	Carcinoma transicional.	Cistectomia parcial (24-10-47) + Radiot. convencionnal.	Óbito (24-9-62) após amputação reto, por adeno-carcinoma do reto. Sobrevida: 14 anos e 11 meses.
2	M.M.	BR	39a	M	Nº 7.792 I.N.C.	T-1	Carcinoma papilífero.	Cistectomia total. Conduto ileal (16-3-53).	Óbito por acidente vascular cerebral (4-1-62). Sobrevida: 8 anos e 10 meses.
3	R.F.S.	BR	61a	M	Nº 27.733 I.N.C.	T-1	Carcinoma epidermoide.	Cistectomia parcial (6-11-53).	Perdido de vista após 6-12-62. Sobrevida: + 9 anos.
4	M.P.J.	BR	68a	M	Nº 28.877 I.N.C.	T-1	Carcinoma papilífero.	Eletro-coagulação vesical (12-3-54).	Bem em 1-7-65. Sobrevida: + 11 anos.
5	A.R.	BR	45a	M	Nº 43.963 I.N.C.	T-2 (P-2)	Carcinoma espino-celular.	Cistectomia parcial + Ressecção do 1/3 proximal da próstata + Neouretero-cistostomia esquerda (9-1-58).	Boa recuperação do rim esquerdo (que estava excluído). Metástase obturadora esquerda que foi extirpada (13-11-69) + telecobalto terapia. Em (1-12-72) grande metástase osteolítica do sacro. Sobrevida: + 14 anos e 11 meses.
6	T.R.	BR	42a	M	Clínica particular Casa de Saúde N. S <sup>ª</sup> Lourdes.	T-1	Carcinoma transicional.	Cistectomia parcial + Neouretero-cistostomia direita (29-5-58).	Ressecção dos colons transverso e descendente (18-9-71) por adeno-carcinoma do colon descendente. Bem em 5-2-74. Sobrevida: + 15 anos e 7 meses.
7	J.V.	BR	54a	M	Nº 49.245 I.N.C.	T-2	Carcinoma transicional.	Prostato-vesico-cistectomia total + exereses ganglionar e conduto ileal (10-4-59).	Sem sinais de câncer em evolução até 5-1-66, quando foi perdido de vista. Sobrevida: + 6 anos e 8 meses.
8	M.E.A.	BR	72a	M	Nº 60.121 I.N.C.	T-1	Papiloma deg. maligna.	Cistectomia parcial (11-8-61).	Bem em 12-8-67 — óbito pouco depois (?). Ictus cerebral. Sobrevida: 6 anos.
9	A.P.F.	BR	39a	M	Nº 61.490 I.N.C.	T-2 (P-2)	Carcinoma transicional com êmbolos linfáticos e inv. cam. muscular.	Cistectomia parcial + Neouretero-cistostomia direita (6-10-61).	Bem (3-6-69). Nova cistectomia parcial (1970) por recidiva. Em 4-1-73 nova recidiva vesical. Sobrevida: + 8 anos.

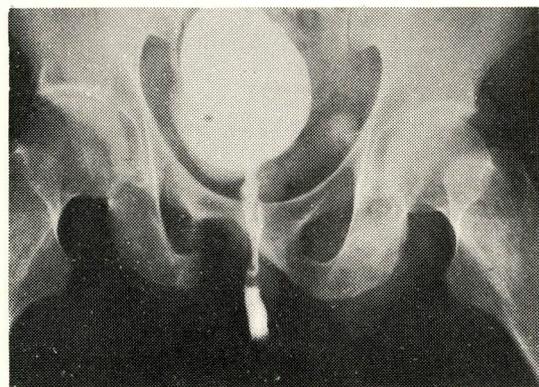
z

Nº	Nome	Cor	Idade	Sexo	Reg.	Está- dio	Histologia	Operação	EVOLUÇÃO/SOBREVIDA
10	M.M.	BR	31a	M	Nº 48.658 I.N.C.	T-4 (P-4)	Carcinoma transi- cional c/inv. prost.	Cistectomia total com ressecção do 1/3 proximal da próstata. Bexiga sigmoideal (9-11-62) + Radium + Tele- cobalto.	Metástase osteolítica do púbis (15-7-72). Irra- dição. Óbito (1-3-73). Sobrevida: 10 anos e 2 meses.
11	O.T.V.	BR	51a	M	Nº 88.947 I.N.C.	T-2 (P-2)	Carcinoma transi- cional c/ inv. ca- muscular. Gan- glios pélvicos sem metástases.	Prostato-vesi- co-cistectomia to- tal. Exereses gan- glionar. Conduto ileal (27-2-67).	Bem (4-5-73). Sobrevida: 6 anos e 2 meses.
12	J.V.C.	BR	81a	M	Nº 90.455 I.N.C.	T-1	Carcinoma papili- fero transicional.	Eletro-coagula- ção transvesical (14-7-67).	Recidiva vesical e eletrocoagulação endoscó- pica (5-9-67). Nova recidiva (15-1-74). Sobrevida: + 6 anos e 6 meses.
13	J.V.M.	BR	58a	M	Nº 97.258 I.N.C.	T-1	Carcinoma transi- cional não in- filtrante.	Cistectomia par- cial + Neo-urete- rocistostomia es- querda.	Bem (28-8-73). Sobrevida: + 5 anos e 4 meses.
14	J.L.D.R.	BT	6a	M	Nº 93.862 I.N.C.	T-2	Sarcoma botriode	Prostato-vesico- cistectomia total. Exereses ganglio- nar. Bexiga retal (29-1-68).	Bem sem sinais de câncer em evolução (29-1- 74). Sobrevida: + 6 anos.

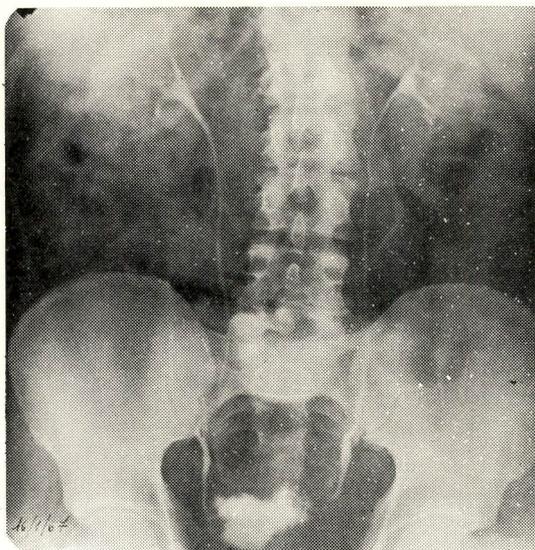
(x) I.N.C. — Instituto Nacional de Câncer

Cl. P. — Clínica Particular (Casa de Saúde N. S. de Lourdes)

Agradecemos ao Dr. J. Rangel de Moraes, atual Chefe da Sec. de Urol. do I.N.C., as recentes informações quanto ao **follow-up** dos casos 9, 11 e 12.



**FIGURA 8** — Paciente nº 10 submetido a cistectomia total e extirpação do 1/3 proximal da próstata e derivação urinária por bexiga sigmoideal. Tratava-se de paciente ainda em plena função sexual e o exame histológico pré-operatório não revelara invasão prostática. Dias depois o exame histológico (corte em parafina) mostrou invasão superficial da próstata. Para não comprometer a bexiga sigmoideal, recentemente feita, empregou-se a metade da dose da irradiação pós-operatória sob forma de curiterapia (tubo de radium localizado na uretra prostática restante, dentro de uma sonda de Foley) e a outra metade da dose sob forma de telecobaltoterapia. (DR. OSOLANDO MACHADO). — Na figura 1-A vê-se "cistografia" após a operação. A figura 1-B mostra nova "cistografia" retrograda + 9 anos depois, apresentando, então, a bexiga sigmoideal uma falsa forma arredondada (superposição das imagens de suas extremidades), e grande metástase osteolítica do ramo isquio-pubiano direito.



**FIGURA 9** — a) Urografia excretora do paciente nº 11, mostrando extenso tumor invasivo das paredes vesicais.

b) Cistografia do conduto ileal.

Nossos resultados tardios não podem ser comparados com aqueles dos maiores centros cirúrgicos estrangeiros. Temos que levar em conta a nossa menor experiência em número de casos (mesmo sendo nossa estatística pessoal), como também o fato da grande maioria dos nossos operados serem do tipo hospitalar, (comumente denominados indigentes, freqüentemente subnutridos e anemiados, requerendo às vezes semanas de preparo pré-operatório. Os pacientes dos centros mais adiantados, ao contrário, em geral apresentam uma boa proporção do tipo denominado de clínica particular e, portanto, com melhores condições gerais. Além do mais, 55 doentes ou sejam 41% da totalidade, eram do estágio T-4, e, portanto, casos de câncer avançados, já fora de quaisquer possibilidades terapêuticas pelos meios atuais. Estes três fatores deverão ser levados em conta, pesando algo nos nossos resultados desfavoráveis.

Em que pese o que acima dissemos, analisando os 14 casos de mais de 5 anos de sobrevida apresentados no quadro II, observamos que o paciente nº 5 com mais de 14 anos e 11 meses de sobrevida, aos 12 anos de operado apresentou metástase obturadora direita, que foi extirpada cirurgicamente e, depois, submetido a telecobalto terapia. Atualmente, continua sem recidiva vesical, porém, apresenta extensa metástase osteolítica do sacro. A paciente nº 1, com 14 anos e 11 meses de sobrevida, faleceu em conseqüência a uma amputação do reto por adeno-carcinoma resultante da malignização de um pólipó retal, tumor histologicamente diferente do antigo tumor vesical (carcinoma transicional). Fato semelhante ocorreu com o paciente nº 6, que, submetido primeiramente a cistectomia parcial por carcinoma transicional da bexiga, apresentou extenso adeno-carcinoma do cólon descendente

13 anos depois, quando foi submetido a larga ressecção dos cólons transverso e descendente. Atualmente, está vivo, sem sinais de recidiva do tumor vesical ou do tumor do cólon, 15 anos e 7 meses após a cistectomia parcial. O caso nº 10 faleceu um pouco mais de 10 anos após cistectomia total por carcinoma transicional da bexiga, com extensa metástase osteolítica do púbis e que aparecera 9 anos após a operação, respondendo mal a telecobalto terapia. O paciente nº 2, submetido a cistectomia total por carcinoma papilífero da bexiga, faleceu 8 anos e 10 meses após um acidente vascular cerebral, aparentemente não relacionado ao tumor. O mesmo sucedeu com o caso nº 6, 6 anos após cistectomia parcial. O doente nº 11, com carcinoma transicional da bexiga, está ainda vivo, 6 anos e 2 meses após cistectomia total. O nº 14, portador de sarcoma botrioide de bexiga, continua vivo, 6 anos após cistectomia total. O paciente nº 13 continua vivo, já mais de 5 anos após cistectomia parcial por carcinoma transicional da bexiga. Foram perdidos de vista os pacientes nº 3 e nº 7, respectivamente 9 anos após cistectomia parcial e 5 anos após cistectomia total. O paciente nº 9, submetido à cistectomia parcial por carcinoma transicional da bexiga, ainda sobrevive, 12 anos após a operação, apresentando recidiva vesical, já se tendo submetido, 8 anos após nossa operação, a outra cistectomia segmentar (cúpula), por outro colega.

Como acima dissemos, nossos resultados a longo prazo, em relação ao número total de pacientes operados de câncer da bexiga, são quase desanimadores, se bem que, uma sobrevida de 5 anos sem recidiva ou metástase, em indivíduo de mais de 55 anos de idade, já represente algo de favorável.

Verificamos pelo exposto, que o "clássico" período de 5 anos de sobrevida muito pou-

co representa em relação a uma cura verdadeira. Neste particular, somos um tanto pessimistas e achamos que o aparecimento de metástases no câncer da bexiga é só uma questão de tempo, notadamente em relação aos ossos. Ocorrerá com frequência mais tarde 9, 10, 14 ou mais anos após o ato operatório.

Resultados de sobrevivência de mais de 5 anos para câncer de bexiga, na literatura estrangeira, notadamente em estatísticas de casos selecionados, são inegavelmente melhores que os nossos (POOL<sup>o</sup> WILSON & BARNARD, 33%; RESNIK & O' CONOR, de 16%; VEENEMA & AL, 27,5% à 41,4%; PAPPAS & HODGES, PEARSE, 38% para câncer invasivo, etc), mas mesmo assim continuamos um tanto cépticos quanto à verdadeira cura do câncer vesical. Podemos ainda verificar que as maiores sobrevivências foram obtidas no tratamento dos casos no estágio T-1, onde até a simples eletrocoagulação do tumor, através cistostomia, deu resultado (casos 4 e 12). A cistectomia parcial aparece no quadro II em 4 pacientes no estágio T-1, 2 do estágio T-2. A cistectomia total foi efetuada em 1 paciente do estágio T-1 (caso n<sup>o</sup> 2, já anteriormente submetido a eletrocoagulações e a cistectomia parcial) em 3 do estágio T-2 e em 1 do estágio T-4 (n<sup>o</sup> 10).

Urge, segundo nosso entendimento, fazer algo diferente. É possível que a resposta para o tratamento do câncer vesical, além de um diagnóstico mais precoce, possa ser, em futuro próximo, fornecido pela imunologia (\*). Enquanto esta resposta não surgir, teremos que continuar, da melhor maneira possível, atendendo os portadores de câncer da bexiga, cirúrgica e radiologicamente, mas, procurando, como acima dissemos, e torno a repetir, não acarretar com o nosso tratamento um sofrimento igual ou

maior do que aquele produzido pelo próprio câncer.

## RESUMO

O A. apresenta sua experiência pessoal com resultados tardios em 132 pacientes operados de câncer da bexiga. Cerca de 41% eram de casos avançados dos estádios T-4. Do total de 132 doentes, 14 sobreviveram à operação de 5 a 15 anos, ora sem apresentar sinais de câncer em evolução, ora apresentando metástases ósseas tardias, ora outro tipo histológico de câncer em outras vísceras, o que leva o A. a um certo cepticismo quanto à cura verdadeira do câncer vesical com os meios de tratamento atuais. Além disso, acha que o urólogo deverá agir com muito discernimento e precaução para não causar aos pacientes, com o tratamento mutilante, um sofrimento igual ou maior do que aquele causado pelo próprio câncer.

## SUMMARY

The author's personal experience is given in regard to late results from treatment of 132 cases of bladder cancer. 41% of the cases were far advanced stage T-4. From the total of 132 patients, 14 survived 5 to 15 years after the operation, some free from cancer symptoms, and others showing late bone metastases or another histologic type of cancer in a different viscera. This gives the author a certain scepticism regarding the real cure of bladder cancer by actual methods of treatment, notoriously radical surgery. He believes that great caution should be taken not to cause the patient with such treatments as great or greater suffering than that caused by cancer itself.

(\*) Os casos 1 e 6, além do carcinoma transicional característico da bexiga, apresentaram mais tarde adeno-carcinomas do tubo intestinal, demonstrando nítida influência do "terreno canceroso" ou predisposição destes pacientes para o câncer.

## BIBLIOGRAFIA

1. Magri, J. — Brit. J. Urol. XXXIV: 1,74 — 1962.
2. Pearse, H. D., Pappas, J. T. & Hodges, C. V. — J. of Urol., 109: 623 — 1973.
3. Pool-Wilson, D. S. & Barnard, R. J. — Brit. J. Urol., 43: 16 — 1971.
4. Puigvert, A. — Tratado de Operatória Urológica. — Ed. Labor. Barcelona, 1971.
5. Resnik, M. & O'Conor, V. J. — J. of Urol. — 109: 1007 — 1973.
6. Veenema, R. J., Guttman, R., Uson, A. C., Senyozyn, J. & Romas, N. A. — J. of Urol. — 109: 397 — 1973.
7. Vianna, J. B., — J. B. M. 4: 381 — 1967.
8. Vianna, J. B., — J. B. M. 1: 27 — 1969.
9. Whitmore, W. F. — S. Clin. North America, 49: 349 — 1969.

---

# Sobre o BCG na Imunização Ativa Inespecífica em Cancerologia

---

José Rosemberg (\*)

O presente relatório visa somente alinhar as principais informações da literatura sobre a imunização ativa inespecífica pelo BCG, nas neoplasias, relacionar fatos comprovadores da eficiência imunobiológica da técnica oral de vacinação e sugerir a inclusão desta última, ao lado de outras, como hipótese de trabalho nas pesquisas terapêuticas em cancerologia.

## INTRODUÇÃO

A idéia do uso da imunização inespecífica ativa como adjuvante na prevenção e terapêutica de neoplasias, surgiu do conhecimento de uma série de fatos, principalmente experimentais, entre os quais se destacam:

- a) animais de laboratório geneticamente mais resistentes aos tumores apresentam maior capacidade de imunorespostas e de atividade do SRE.
- b) a ativação do SRE dificulta e até impede a implantação de tumores originados de vírus oncogênicos.

c) os tumores antigênicos em geral podem ter o desenvolvimento dificultado por agentes mobilizadores do SRE.

Inúmeros autores aprofundaram o assunto e existem na literatura diversas sínteses (<sup>73</sup>, <sup>76</sup>, <sup>110</sup>, <sup>113</sup>).

## 2. AÇÃO DO BCG NAS NEOPLASIAS

Sabe-se que o Bacilo Calmette-Guérin (BCG) originado por mutacionismo do *Mycobacterium tuberculosis* variedade Bovis, é um dos mais potentes estimuladores do SRE, produzindo respostas de proteção específica antituberculose (<sup>93</sup>), como de resistência inespecífica igual e mesmo superior a outros agentes, tais como: *Corynebacterium parvum*, b. pertussis, M. Chelonei, Zimosan etc. (<sup>30</sup>, <sup>32</sup>,

---

(\*) Professor Titular de Tisiologia e Doenças Pulmonares da Faculdade de Ciências Médicas do Centro de Ciências Biológicas e Médicas de Sorocaba. Diretor-Geral do Centro de Ciências Biológicas e Médicas de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Relatório apresentado no Grupo Fundamental de Quimioterapia e Imunoterapia, instituído pela Divisão Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Brasília, 31 de janeiro de 1974.

<sup>74, 81, 87, 98, 110, 146</sup>). Baseados nesses conhecimentos do efeito antagônico da estimulação do SRE sobre uma grande variedade de neoplasias, desenvolveram-se pesquisas experimentais, clínicas e epidemiológicas sobre a ação do BCG nesse campo.

## 2.1 PESQUISAS EXPERIMENTAIS

Já é substancial o conhecimento de que o BCG introduzido por técnicas e doses variadas em animais de laboratório (rato, camundongo, hamster) estimulando o SRE desencadeia proteção prévia contra diversos tumores, ou quando oferecido ao organismo depois da implantação destes dificulta e até impede o seu crescimento e difusão. Entre os tumores estudados destacam-se: T-8-Guérin, ascite — Erlich, sarcoma 1. carcinoma 755, virus Mengo, virus polioma, Adenovirus tipo 12, Fibrosarcoma induzido por metil-colantreno, Leucemia espontânea, Leucemia L-1210, Virus Leucemia E G2 (<sup>5, 23, 31, 74, 90, 91, 100, 101, 111, 112</sup>). Resultados encorajantes foram noticiados relativos à ação de frações químicas do BCG, sobre vários tipos de sarcoma e outros tumores em camundongos (<sup>169, 170</sup>).

Por outro lado alguns fatos importantes devem ser mencionados. A imunização pelo BCG pode ser prejudicada e mesmo anulada se feita concomitantemente com uma quimioterapia imunodepressiva, como por exemplo a metil-hidrazina (<sup>6</sup>). O número de células neoplásicas tem importância para o êxito, tanto da imunoterapia específica quanto inespecífica, tendo-se demonstrado que esta é efetiva na leucemia L-1210, somente quando o enxerto é inferior a  $10^5$  células (<sup>100, 101</sup>). Isso pode explicar porque os melhores resultados experimentais são conseguidos quando a imunização pelo BCG é efetuada antes da implantação tumoral, ou quando o desen-

volvimento neoplásico está ainda em início. A associação de BCG e imunização específica — por exemplo células leucêmicas irradiadas — revelou-se mais eficiente (<sup>100, 101</sup>).

Essas últimas noções são de grande interesse clínico.

## 2.2 INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS

No campo clínico o BCG como agente imunizador inespecífico, tem fornecido resultados promissores, embora às vezes sejam contraditórios, variando como é óbvio, com o tipo de neoplasia e a natureza dos pacientes. Em muitos trabalhos publicados a ação do BCG foi previamente favorecida pela intervenção de outros fatores tais como remoção cirúrgica, poliquimioterapia, levando à remissão, bem como associação de imunoterapia específica etc.

As investigações clínicas pioneiras sobre a ação do BCG na leucemia linfoblástica aguda se devem a Mathé e col. (<sup>97, 98, 102</sup>). Remissões mais prolongadas de 300 até 1150 dias contra 20 a 130 dias nos testemunhas, foram observadas em doentes de leucemia linfoblástica aguda, submetidos previamente à quimioterapia e tratados a seguir com BCG — Instituto Pasteur. A vacina foi aplicada pela técnica de escarificação, nas doses de 50mg a 75mg. cada 4 dias, por 20 a 50 vezes. Os melhores resultados verificaram-se associando ao BCG células leucêmicas formolizadas.

Ulteriormente o mesmo Autor (<sup>99</sup>) relata nova série de casos de leucemia aguda linfoblástica submetidos, até à remissão, pela poliquimioterapia, coadjuvada com corticoide, e eventualmente com irradiação do sistema nervoso central e dos gânglios. A menor proporção de reativações, até 50 dias, observou-se nos casos que receberam

ulteriormente BCG com associação de *Corinobacterium Parvum* e células leucêmicas irradiadas conservadas à baixa temperatura. Neste ensaio o BCG—Instituto Pasteur foi aplicado em escarificações cada 4 dias na dose de 50mg num total de 20 sessões. A associação da imunoterapia ativa com vincristina ou adamantina mostrou-se prejudicial, facilitando as reativações, devido à ação imunodepressiva destes agentes. Menos otimistas em relação a imunização pelo BCG é o "Ensaio Concord" do Conselho Britânico de Pesquisas Médicas (104). Doentes de leucemia aguda linfoblástica, submetidos também à poliquimioterapia e corticoides até à remissão, receberam em seguida BCG Glaxo ou Metotrexate. As reativações até 52 semanas foram de 63,5% no primeiro grupo, 29% no segundo e 89% nos testemunhas. Isto é, a imunização pelo BCG produziu algum resultado em relação aos testemunhas sendo porém inferior à ação do Metotrexate. A administração do BCG obedeceu a técnica de Heaf (40 punturas simultâneas).

Na leucemia crônica de adultos não se observou nenhuma remissão com a aplicação de BCG pela técnica de multipunturas duas vezes por semana, durante meses (146).

Entre outras causas deve ter influído nos resultados, principalmente, a diversidade dos esquemas quimioterápicos, a cepa de BCG, a técnica de aplicação e as doses de vacina.

Resultados positivos são anunciados em melanomas malignos (105), com a infiltração intranodular ou na base dos nódulos de 0.5mg a 2mg de BCG. Nesses casos relatam-se regressões e remissões prolongadas. Nesse mesmo tipo de tumor, após excisão cirúrgica, conseguiram-se melhores re-

sultados e maior intervalo das remissões, nos casos que receberam BCG—Instituto Pasteur em 20 escarificações com 300mg em intervalos de 4 dias. Resultados comparativamente inferiores se notaram com a aplicação intradérmica de 15mg de BCG—Glaxo (36).

Anunciaram-se por outro lado, efeitos promissores da associação à quimioterapia, do BCG na dose de 0,2mg intradermicamente em doentes em fase terminal de câncer da mama, do pulmão, colo, tireoide, próstata etc. Em relação aos cancerosos que não receberam a vacina houve aumento de sobrevida em mais de 50% dos pacientes no final de 2 anos (167-A).

### 2.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os inquéritos epidemiológicos são aparentemente controvertidos quanto à ação do BCG na leucemia e outros tumores. Foi feita a análise do fichário de Saúde Pública da Província de Quebec, Canadá (50) em relação à mortalidade por leucemia linfoblástica aguda nos grupos etários de 0 a 4 anos e 0 a 14 anos, nos anos de 1960 a 1963 e em correspondência com a vacinação BCG realizada nos primeiros dias da vida, abarcando um total de 1.800.000 a 1.900.000 indivíduos por ano. Nesses anos considerados, a mortalidade por leucemia nos grupos estudados foi, em média 50% menor nos que foram becegeizados ao nascer, da encontrada nos não vacinados. Outra análise se refere à mortalidade por leucemia no grupo de 15 a 19 anos na Inglaterra (77). Esta vinha subindo paulatinamente desde o início do século até 1950. O número de indivíduos desse grupo etário, que tinha sido vacinado com BCG ao nascer, elevou-se nos anos de 1956, 1960 e 1967, respectivamente de 5%, 26%, e 60%. Neste último ano de 1967 a mortalidade prevista por leucemia para o grupo de 15 a 19 anos de idade, se tivesse continuado o

aumento de óbitos na mesma proporção ocorrida na primeira metade do século, seria de  $40 \times 10^6$ . Entretanto ela foi de apenas  $24 \times 10^6$  ou seja quase metade, fato que pode ser atribuído ao crescente contingente de indivíduos vacinados na população considerada. Por outro lado, na Suécia, Dinamarca e Noruega, a mortalidade mais baixa de leucemia ocorre respectivamente nas idades de 0 a 4 anos, 5 a 9 anos e 15 a 19 anos. Nesses países a calmetização é realizada mais intensamente, respectivamente, nos recém-nascidos, aos 7 anos e 13/14 anos. Logo, a menor mortalidade por leucemia verificada nos grupos etários mencionados naqueles países, seria o efeito da proteção desencadeada pelo BCG <sup>(168)</sup>.

Outros estudos epidemiológicos conduziram a conclusões negativas. Assim é que no "Oxford Survey" que agora cobre todos os óbitos por tumores de crianças e jovens na Inglaterra, Escócia e País de Gales, não foi encontrado no período de 1953 a 1968 nenhuma diferença nas proporções de casos de leucemia e outras neoplasias, nos não vacinados e nos becegeizados ao nascer ou posteriormente <sup>(165)</sup>. Por outro lado alegou-se que os vacinados com BCG até 14 anos na Escócia atinge a 4,2% e em Glasgow a 43%, sendo entretanto semelhantes os coeficientes de mortalidade por leucemia. Em Glasgow, de 1951 a 1969, a becegeização nos grupos de 5 a 9 anos e 10 a 14 anos subiu de zero, respectivamente a 55% e 30%. Todavia a mortalidade por leucemia nesses dois grupos subiu paulatinamente nos anos considerados <sup>(84)</sup>. Finalmente em Alabama e Georgia nos USA fez-se uma revisão dos óbitos por leucemia, Hodgkin e linfossarcoma, ocorridos durante 21 anos após o ensaio controlado efetuado em 1950 sobre a vacinação BCG <sup>(48)</sup>. Os coeficientes globais de mortalidade por 100.000 habitantes desses três

tumores foram: não calmetizados tuberculino-positivos, 102,1; idem tuberculino-negativos não vacinados, 89,6; tuberculino-negativos calmetizados 82,8. Conclue-se que não houve diferenças estatisticamente significativas.

As conclusões negativas a que chegaram os Autores das análises epidemiológicas de Glasgow <sup>(84)</sup> e de outra da Escócia <sup>(28-A)</sup> são questionadas <sup>(65)</sup> porque se compararam taxas específicas globais, isto é, atribuídas a populações totais de um dado grupo etário. Esse método pode iludir o estatístico que deseja avaliar o efeito do BCG sobre uma doença pouco freqüente como a leucemia, a menos que uma das populações totais comparadas esteja vacinada em muito alta proporção, como foi o caso nos países escandinavicos <sup>(168)</sup>. Por outro lado deve-se levar em conta a eventualidade de diferenças de potência das vacinas empregadas nesses países. Neste aspecto também pode ser criticado o resultado negativo da análise de Alabama e Georgia, mencionada acima <sup>(48)</sup>. O ensaio controlado do BCG realizado ali em 1950 e sobre o qual se baseou a análise, rendeu apenas 14% de proteção antituberculosa <sup>(48-A)</sup>. Dos 6 ensaios controlados com técnicas parenterais para apurar a proteção contra a tuberculose, mais citados na literatura especializada, este foi negativo ao lado do efetuado em Porto Rico que também teve rendimento baixo, 31% <sup>(114)</sup>. Os demais comprovaram a eficiência do BCG com altos percentuais de proteção antituberculosa: índios norte americanos, 82% <sup>(7)</sup>; neonatos de Chicago, 75% <sup>(147)</sup>; Conselho de Pesquisas Médicas da Inglaterra, 79% <sup>(103)</sup> e Índia, 60% <sup>(66)</sup>. Sabe-se hoje que em Porto Rico a vacina usada era de fraca potência e que em Alabama e Georgia se empregaram duas amostras de BCG sendo uma de fraco poder. Ao lado disso, nesta última região, apreciável parcela da popu-

lação é infectada com micobactérias atípicas o que também pode ter contribuído para o rendimento baixo da vacinação. O mais plausível é que os dois fatores associados tenham concorrido para esse resultado negativo. <sup>(166)</sup> Ora, se o BCG empregado em Alabama e Georgia já era de baixo poder protetor contra a tuberculose, e sabendo-se que a imunidade antituberculosa repousa fundamentalmente na estimulação do SRE, é evidente que ele teve muito menos capacidade de desenvolver imunidade inespecífica (através do SRE). Pelas razões expostas, aquela vacinação de 1950 não poderia exercer, como não exerceu, qualquer influência ulterior sobre os coeficientes de mortalidade por neoplasias.

#### 2.4 CONCLUSÕES GERAIS

O BCG é um dos mais potentes estimuladores do SRE ativando a imunidade celular específica contra a tuberculose e inespecífica contra diversos germes e diversas células cancerosas. Há forte evidência experimental de que por esse mecanismo o BCG desenvolve um efeito protetor contra neoplasias de diferentes naturezas. A ação da imunização inespecífica com essa vacina, no campo clínico é menos marcante, porém suficientemente encorajadora, especialmente na leucemia aguda linfoblástica, melanoma maligno e alguns outros tumores. Os dados epidemiológicos são contraditórios mas há elementos que apoiam significativamente os fatos experimentais e clínicos. Em síntese acumulam-se provas de que o BCG estimula o mecanismo de imunização do organismo para dificultar o crescimento do processo neoplásico e mesmo para inibir a célula cancerosa lançada na circulação, prevenindo o progresso de metástases secundárias.

A associação da imunoterapia específica com a inespecífica pelo BCG, tem proporcionado melhores resultados que esta última isolada. A primeira exige técnicas altamente sofisticadas e de procedimento delicado. A última, ao contrário, pode ser incluída facilmente nos programas de trabalho, por ser compatível com as nossas possibilidades atuais.

Por essas razões é de todo o interesse, em cancerologia, a introdução da imunização ativa inespecífica pelo BCG, nos nossos esquemas de pesquisas terapêuticas.

Vários elementos necessitam de melhor valorização para aumentar seu rendimento. Além do tipo do tumor que é importantíssimo, não é indiferente a fase de sua evolução. Melhores resultados são obtidos se o número de células cancerosas é baixo, pois parece haver um limite provavelmente variável segundo a natureza do tumor, acima do qual a imunização não pode competir. Por outro lado deve ser levada em conta a ação imunodepressiva de agentes terapêuticos, (irradiações, quimioterapia) empregados logo antes ou concomitantemente com a imunização, dificultando ou anulando seu rendimento. Fatos experimentais e clínicos comprovam essas observações.

Outros fatores a serem valorizados estão ligados ao próprio BCG. São indispensáveis uma cepa de boa atividade e a manipulação de técnicas que facilitem a maior absorção possível da vacina. Verifica-se não serem indiferentes, por exemplo, na leucemia e no melanoma maligno, as técnicas de escarificação, de punturas ou intradermicas.

Em síntese, no estado atual de nossos conhecimentos, ressalta que a imunização pelo BCG tem indicação em cancerologia,

devendo ser observados alguns princípios fundamentais, destacando-se: prévia remoção cirúrgica e ou irradiação do tumor, ou o seu equivalente pela quimioterapia, com o objetivo de reduzir ao máximo possível o número de células cancerosas, atingindo o estado de remissão, isto é, de "doença cancerosa residual mínima"; associação com imunização específica sempre que possível; evitar a ação concomitante ou logo anterior, de agentes imunodepressivos; oferecer ao organismo o BCG em doses elevadas, maciças, se possível, por meio de administrações repetidas a curtos intervalos por períodos relativamente prolongados.

Para atingir este último desiderato, cremos que a técnica oral de becegeização poderá ser superior às parenterais. Com aquela podemos oferecer ao organismo elevadas doses de vacina (milhares de vezes superior às administradas parenteralmente) por meio de ingestões repetidas em curtos intervalos, com ótima tolerância. É procedimento da mais fácil execução não exigindo pessoal especialmente treinado.

O BCG oral tem comprovada capacidade de estimular eficientemente o SRE, e há inúmeros fatos imunobiológicos disso confirmadores. Esses aspectos imunobiológicos que ressaltam da vacinação BCG oral, mais favoráveis na infecção tuberculosa, podem a nosso ver ser transpostos ao campo cancerológico, pelas razões ventiladas adiante. Por esses motivos associados a diversos fundamentos doutrinários que nos levam a preferir esta técnica, somos de opinião que o BCG oral deve ser investigado em cancerologia. No capítulo seguinte exporemos em resumo os fatos experimentais, clínicos e epidemiológicos relativos à vacinação BCG por via digestiva.

### 3. BCG ORAL. PRINCIPAIS DADOS IMUNOBIOLOGICOS

Recentemente efetuamos uma ampla revisão crítica e sistematização dos conhecimentos sobre o BCG oral (143). Neste capítulo faremos um resumo informativo daquela revisão, abordando apenas os aspectos que mais podem interessar ao presente relatório.

A difusão do BCG nos organismos, quando ministrado pela via digestiva está verificada experimental e clinicamente pela sua recuperação em cultura (ou outros procedimentos) de sangue, gânglios e órgãos de animais (<sup>42, 68, 86, 180, 181, 182, 187,</sup>) e de crianças vacinadas por esse método (<sup>177, 178, 182, 186</sup>).

Certamente a proteção específica anti-tuberculosa e outras manifestações imunobiológicas encontradas em organismos orobecegeizados, constituem outras tantas comprovações da passagem do BCG pela mucosa intestinal.

#### 3.1 PROTEÇÃO ANTITUBERCULOSA

Da ampla literatura especializada julgamos suficiente sintetizar o assunto como segue.

##### 3.1.1 Dados experimentais

O conhecimento do poder imunogênico do BCG administrado pela via digestiva em cobaias, coelhos e símios, conferindo-lhes proteção específica contra a superinfecção tuberculosa, data desde as pesquisas de Calmette e seus colaboradores (<sup>42, 43, 108</sup>). Pesquisas mais recentes confirmaram aquelas verificações, sendo que em muitas procedeu-se à comparação com outras técnicas de vacinação (intradérmica, subcutânea, endovenosa), revelando ser o

poder protetor do BCG oral tão eficaz quanto as demais vias (<sup>35, 57, 58, 68, 80, 82, 86, 106, 109</sup>) e às vezes até superior (<sup>38</sup>).

### 3.1.2 Proteção no homem

Daremos a seguir notícia das investigações nacionais e estrangeiras.

#### 3.1.2.1 Inquéritos brasileiros

A experiência brasileira com a vacinação BCG oral consta de trabalhos que se desenvolveram durante mais de 3 décadas, sobretudo em crianças vivendo em ambiente altamente desfavorável do ponto de vista sócio-econômico e de condições epidemiológicas da tuberculose. A maioria dos observados vivia em contato tuberculoso, não havendo nenhuma possibilidade de afastá-los do foco contagiante, em época sobretudo anterior ao advento da quimioterapia antituberculosa e no período em que esta última iniciava sua difusão no País. Dificilmente a vacinação antituberculosa enfrentou fatores tão desfavoráveis quanto a vacinação oral no Brasil, nos meios onde ela foi aplicada.

##### 3.1.2.1.1 Proteção pelo método antigo de vacinação oral

Esses inquéritos intrafamiliares se referem à época em que se empregavam doses baixas de BCG para os recém-nascidos — 60mg a 90mg (<sup>45, 72, 121</sup>). Eles revelaram que a morbidade e mortalidade tuberculosas em crianças convivendo com tuberculosos bacilíferos, foram nos becegeizados, respectivamente de 5 a 10 vezes e de 5 a 20 vezes menores que as ocorridas nos irmãos testemunhas.

##### 3.1.2.1.2 Proteção com o BCG concorrente

O método concorrente de Assis (<sup>11</sup>) doses — de 100mg de BCG nos recém-nascidos e

200mg nas outras idades, — repetidas mensalmente seis vezes, ou com a modificação com intervalos quinzenais (<sup>133</sup>), demonstrou nos inquéritos intrafamiliares e de coletividades altamente contaminadas por tuberculose (populações faveladas, habitantes de cortiços, porões etc., capacidade protetora bem superior aos anunciados nas pesquisas iniciais (<sup>2, 3, 4, 11, 11-A, 13, 14, 16, 128, 129, 133, 135</sup>).

A repetição de doses vacinantes, pela sucessão de estímulos antigênicos promove uma curva ascendente da imunidade inicial elevando-a a níveis muito superiores aos resultantes de ingestão única de BCG. Assim é que, nos inquéritos mencionados, o efeito protetor do método concorrente em recém-nascidos, comunicantes de tuberculosos e cem crianças com idades pré-escolar e escolar, nas mesmas condições epidemiológicas e ambientais revelou-se altamente eficiente, reduzindo a morbidade em comparação aos não-vacinados, de 20 a 80 vezes, verificando-se em alguns deles, proteção de 100% em relação à mortalidade por tuberculose.

#### 3.1.2.2 Inquéritos estrangeiros

As pesquisas estrangeiras sobre o BCG oral se referem geralmente a grupos e coletividades de crianças recém-nascidas, ou no primeiro ano de vida em ambiente tuberculoso (<sup>1,26</sup>) ou em idade escolar e adolescência, através de dados comparativos dos adoecimentos e ou óbitos por tuberculose (<sup>51, 53, 54, 55, 56, 69, 89, 151, 153, 156, 157, 179</sup>). Em todos esses estudos a proteção do BCG oral foi de 1 para 3 até 1 para 7. Com o método concorrente a proteção, à semelhança do notado no Brasil, foi bem superior chegando a 1 para (<sup>153-A</sup>) e até a proteção completa (<sup>85</sup>).

### 3.1.3 Comentários finais

O método oral revelou em todos os inquéritos nacionais ou estrangeiros menor mor-

bilidade e mortalidade tuberculosas nos indivíduos becegeizados em confronto com os não-vacinados. O método concorrente eleva apreciavelmente a resistência específica. Este pode fornecer um grau de proteção praticamente de 100%.

Finalmente, se impõe a conclusão favorável sobre a validade do método oral da imunização antituberculosa, ainda porque dificilmente alguma técnica de calmetização foi posta à prova, durante anos, nas circunstâncias desfavoráveis como as observadas no Brasil. O método oral, como acentuamos e convém repetir, teve sua eficiência provada mormente na proteção de recém-nascidos com contágio tuberculoso intradomiciliar direto e permanente (pais e parentes com tuberculose evolutiva e bacilífera), sob situação epidemiológica agravada por condições sócio-econômicas severas. Isso é importante, porque vem a pelo lembrar que o Relatório ao Diretor-Geral OMS, 1960 (1973) elaborado pelo "Grupo Científico de Pesquisas sobre a Tuberculose" acentua: "a experiência recente indica que a administração do BCG por via intradérmica em recém-nascidos pode dar fracos resultados se suas mães são portadoras de tuberculose evolutiva".

### 3.2 ALERGIA PÓS-VACINAL

Hoje é ponto pacífico, que a alergia tuberculínica é dissociável da imunidade anti-tuberculosa e a sua presença não expressa necessariamente o grau de resistência orgânica, em relação à infecção bacilar. Entretanto, a alergia tem sido considerada nas técnicas parenterais como indício da impregnação do organismo pela vacina, e elemento para apurar a sua absorção e eficácia. Sob esse ponto de vista o BCG oral demonstra também sua capacidade de desencadear sensibilidade tuberculínica quando ingerido por indivíduos analér-

gicos. Para estas pesquisas se se deseja esgotar a informação sobre a capacidade alergizante da orovacinação, é fundamental trabalhar com diluições baixas de tuberculina, em torno de 10 a 100UT. Os índices de alergização pelo método oral são apresentados abaixo, reunidos em quatro esquemas, de acordo com a evolução que o método sofreu no tempo e com aqueles mais comumente empregados nas investigações e na rotina. Os percentuais máximos, segundo esses esquemas vão resumidos como seguem.

#### 3.2.1 Dose baixa fracionada

Três doses de 20mg a 30mg em intervalos de 2 dias: 66% a 84% de alergização (<sup>18, 126, 133</sup>).

#### 3.2.2 Dose única

Dose única de 50mg a 400mg, sendo a maioria de 100mg: 55% a 97% (<sup>9, 12, 29, 49, 78, 95, 126, 131, 133, 144, 158, 159, 167</sup>).

#### 3.2.3 Dose alta fracionada

Doses de 50mg ou mais, com intervalos no máximo de uma semana, administradas 2 a 3 vezes. Estas doses muito próximas entre si, na realidade se somam e agem em relação à alergização, como uma dose única maior "dose de choque" (<sup>129</sup>): 77% a 94% (<sup>29, 44, 61, 78, 88, 144</sup>).

#### 3.2.4 Método concorrente e esquemas de doses altas repetidas

Já foram expostos acima os resultados mais favoráveis da proteção desencadeada pela vacinação concorrente. Essa repetição de doses por via oral (difícil e complicada nas técnicas parenterais) acelera e eleva a imunidade, agindo as doses repetidas à maneira de novos estímulos secundários,

correspondendo aos fatos verificados na imunidade em geral. Ao lado dessa maior proteção específica, verifica-se mais rápido desaparecimento da sensibilidade tuberculínica, mesmo nos indivíduos expostos a contágio bacilífero.

As observações brasileiras apresentam com o método concorrente índices de alergia, entre 46% a 50% (2, 15, 126, 133) e revelam o rápido esvanecimento dessa sensibilidade; 7% no final de 36 meses mesmo em crianças que sofrem contágio intrafamiliar comprovado (126, 133). A repetição diária de ingestões de BCG por período longo (1 mês) leva à aceleração da atenuação da sensibilidade (126, 133, 137). Essas verificações são confirmadas por observações de autores estrangeiros, clinicamente (62, 64, 85, 163-A) e experimentalmente (52, 57, 58, 67, 83, 109).

### 3.2.5 Comentários gerais

O BCG oral administrado em dose única adequada (100mg a 200mg) no recém-nascido produz índices de alergia pós-vacinal em níveis comparáveis aos consignados com as técnicas parenterais. O aparecimento da alergia é em geral mais lento na vacinação oral que na parenteral. A alergia pós BCG oral é de baixa intensidade mais freqüentemente demonstrável aos níveis de 10 até 100 unidades de tuberculina. Poucas doses altas fracionadas (duas a três) repetidas a curto prazo (uma semana) agem como uma dose única **d' emblée** produzindo índices de alergia a esta comparáveis. A vacinação concorrente (doses repetidas com intervalos de 15 a 30 dias e com mais evidência ainda com intervalos mais curtos 3 a 6 dias) conduz (em grande proporção dos casos) a percentuais mais baixos de alergia. A repetição das doses em ritmo adequado promove portanto, em apreciável parcela, a dessensibilização da

alergia pós-vacinal e dificulta o seu desenvolvimento. Em geral há mais alergização pós-vacínica nos recém-nascidos e crianças de baixa idade que nos grupos etários mais idosos.

Finalizando, fique assinalado que a alergia pós-vacínica é apenas um dos elementos das diferentes manifestações imunobiológicas, e não traduz o valor protetor de um dado método de vacinação. A presença da alergia é um dos dados reveladores da impregnação vacínica, mas a sua ausência não significa a falta dessa impregnação, que pode ser comprovada com outros procedimentos, tais como o BCG-teste e a reação lepromínica empregados para esse fim com os critérios expostos mais adiante.

O controle do estado alérgico pós-vacinal, ao contrário, é de interesse para, em face de suas eventuais variações de intensidade, facultar a descoberta de superinfecções bacilíferas intercorrentes.

### 3.3 BCG ORAL NOS ALÉRGICOS (TUBERCULINO-POSITIVOS)

O oferecimento do BCG oral em doses repetidas a organismos alérgicos (tuberculino-positivos) pode conduzir a dessensibilizações mais ou menos acentuadas que permanecem por tempos variáveis. Nos estudos brasileiros essas dessensibilizações foram conseguidas com a ingestão de doses de 200mg a 400mg repetidas de BCG chegando-se a totais de 3g a 4g.

Dessas pesquisas (10-A, 123, 124, 125, 161) extraem-se os seguintes fatos: as dessensibilizações nos indivíduos alérgicos sadios, por efeito do BCG oral, ocorrem em número estatisticamente significativo. Em crianças até 10 anos de idade aproximadamente há maior freqüência de des-

sensibilizações. As atenuações ocorrem em maior número nos inicialmente reagentes fortes do que nos reagentes fracos. As negativas completas à tuberculina são mais freqüentes nestes últimos. As atenuações são transitórias, mas em certa proporção apresentam estabilidade que atinge 3 a 4 anos. Pode haver exaltações da alergia após às doses iniciais de BCG com atenuações subseqüentes. As dessensibilizações da alergia tuberculínica pela ingestão do BCG foram confirmadas em pesquisas estrangeiras (25, 96).

Índices muito elevados de atenuações surgem, quando se revacinam, com doses repetidas, indivíduos alérgicos antigos vacinados (96, 134). Isso tem comprovação experimental (52).

Nos doentes tuberculosos as repercussões alérgicas pela ingestão do BCG, mesmo em altas doses, não são significativas (40, 68, 70, 132).

Em conclusão infere-se que as atenuações alérgicas conseguidas com o BCG oral devem ter um significado imunobiológico favorável pelos conhecimentos sobre a imunidade na tuberculose. Finalmente, elas constituem mais uma prova de absorção do BCG pela via digestiva em diversas idades.

### 3.4 EFEITOS SOBRE A REAÇÃO LE- PROMÍNICA

Observações epidemiológicas, clínicas, bacteriológicas e imunológicas vieram com o tempo reunindo elementos sugestivos da existência de uma interrelação imunobiológica entre tuberculose e lepra. As primeiras comprovações do efeito positivo do BCG sobre a reação de Mitsuda revelaram que, tanto as técnicas de vacinação parenteral (60, 71) como a de via oral (22, 47) produziam resultados semelhantes.

Usando doses de 100mg a 200mg, repetidas 3 a 4 vezes com intervalos geralmente semanais, o BCG oral positiva a reação de Mitsuda em elevada percentagem, chegando em certos esquemas vacinantes a atingir 100%. (136, 137, 138, 139, 140, 142). Isso foi confirmado por diversos investigadores (21, 27, 41, 118, 119, 150). Em geral se conseguem de 80% a 90% de positivas do Mitsuda, indiferentemente pelas técnicas, oral ou parenteral. A comparação da primeira com a técnica de multipuncturas (144) e com a intradérmica (163) em crianças, revelou efeitos semelhantes.

O confronto da ação positivante sobre o Mitsuda por efeito do BCG e pela ação de inoculações de lepromina repetidas a curto prazo revelou diferenças flagrantes. A primeira produziu o dobro de conversões do Mitsuda com nítidas diferenças qualitativas como sejam reações mais intensas e necróticas (145).

As investigações com a becegeização oral complementaram ainda este campo com o conhecimento de outros fatos de interesse; positividade remota de antigas reações lepromínicas negativas praticadas anos atrás (142); intensificação de reações lepromínicas fracamente positivas (141).

Com a vacinação oral se demonstra claramente que as positivas do Mitsuda se produzem independentemente da alergia. Aquelas ocorrem da mesma forma nos casos que perderam a alergia pós-vacinal, nos que nunca a desenvolveram, e nos que não possuem alergia infratuberculínica (137, 138).

Os dados mencionados constituem mais uma demonstração da absorção do BCG pela via digestiva. Os últimos fatos relatados comprovam a dissociação entre alergia tuberculínica e a reação lepromí-

nica, tratando-se de fenômenos diferentes. Traduzindo a reação de Mitsuda, imunidade, isto é, resistência na infecção leprótica, esses dados convergem com os coligidos com a becegeização por diversas técnicas principalmente a oral, comprovantes de que se pode criar imunidade sem o concurso da sensibilidade tuberculínica, como ocorre na tuberculose.

### 3.5 DISSOCIAÇÃO ENTRE IMUNIDADES E ALERGIA

Nos últimos 40 anos acumulou-se substancial e decisiva demonstração que imunidade e alergia (sensibilidade tuberculínica) são fenômenos independentes e dissociáveis.

#### 3.5.1 Papel prejudicial da alergia

Além da dissociação dos dois fenômenos — resistência e hipersensibilidade — a experimentação ressaltou ser a alergia antes prejudicial que benéfica. Demonstrou que animais imunizados e alérgicos, dessensibilizados por métodos diversos (tuberculina, tubérculo-proteínas, germes mortos, BCG etc), não somente mantêm a resistência específica em níveis iguais aos não dessensibilizados, como esta se tornou em certos casos ainda mais eficaz, por proporcionar uma sobrevivência maior às infecções virulentas, com menor ou inclusive ausência de reações destrutivas locais e repercussões lesionais à distância (24, 33, 35, 37, 39, 42, 57, 58, 67, 79, 83, 109, 148, 172).

A dissociação de resistência e sensibilidade na vacinação BCG também foi comprovada no organismo humano pela presença de estados imunitários sem sensibilidade específica (8, 75, 92, 103, 117, 116). Com a vacinação oral patenteia-se mais claramente o fato, traduzido inclusive por expressão de resistência específica ainda mais elevada (6, 17, 46, 121, 127).

#### 3.5.2 Significação dos estados imunobiológicos de resistência, com alergia residual ou anergia

É realmente antigo o conhecimento, na tuberculose, de estados imunobiológicos com sensibilidade residual (171), denominados de alergia latente (152), alergia infra-tuberculínea (10) imunidade iathergica (33), imuno-anergia (63). Esses estados não são revelados pela tuberculina, necessitando-se para seu reconhecimento, da introdução no organismo, do antígeno bacilar integral, o que pode ser realizado pelo procedimento do "BCG-teste" (10, 19, 20, 122). Ficou exaustivamente demonstrado que os organismos becegeizados, inclusive por via oral, que não desenvolvem alergia tuberculínica ou a perderam depois de instalada, respondem positivamente ao BCG-teste. Isso não corre nos organismos virgens de infecção virulenta e não vacinados. As pesquisas brasileiras receberam ampla confirmação (64, 85, 115, 158).

A positividade ao BCG-teste na ausência de sensibilidade tuberculínica, revela: **a)** existência de imunidade sem alergia; **b)** que a falta de alergia não é prova de não absorção do BCG. Esses estados imunitários sem alergia tuberculínica, constituem o grau mais elevado de resistência como foi revelado pela experimentação em animais de laboratório e na experiência acumulada na vacinação BCG do homem. O método concorrente de revacinações repetidas conduz com maior frequência a esse tipo de estado imunitário, sendo portanto o procedimento mais eficaz da orovacinação. As observações e os ensaios clínicos e epidemiológicos com o BCG oral coincidem com esses conceitos no sentido de que nos vacinados com estados infra-tuberculínicos a expressão da imunidade antituberculosa é a mais elevada, pois nesse tipo de vacinados (sem resposta à

tuberculina) ocorre o menor número de adoecimentos por tuberculose, mesmo em se tratando de indivíduos expostos a contágio contínuo (64, 85, 121, 154, 155, 157, 160).

### 3.5.3. Considerações finais

O estado imunobiológico pós-vacinal caracterizado por hipergia ou ausência da alergia, com resposta positiva ao antígeno bacilar integral (BCG-teste), traduz elevada proteção contra a tuberculose. O fato observado de que nesses estados há ausência ou menor incidência de processos patológicos específicos, em confronto com os que mantêm a alergia, leva à conclusão de que aquela é a situação imunitária mais eficiente.

O método oral produzindo menos alergia e onde esta é menos estável conduz com mais freqüência aos estados mencionados, mormente pela possibilidade de oferecer ao organismo doses repetidas em intervalos curtos e adequados, que têm efeito dessensibilizante, como é o caso da vacinação pelo método concorrente. Isso é uma vantagem proporcionada por esta técnica.

Reconhece-se, outrossim, como é óbvio, também a proteção conferida com as técnicas parenterais, as quais desenvolvem maior e mais estável sensibilidade tuberculínica. Isso, porém, à luz dos conhecimentos atuais, não justifica a posição dos opositores da técnica oral por esta não alergizar tanto quanto a parenteral. A falta de sensibilidade tuberculínica, em lugar de revelar a ineficiência da vacinação, prova antes sua validade e melhor situação imunobiológica do organismo. A escola brasileira de BCG não se preocupa, por isso, com a alergização pós-vacinal, sendo ela encarada apenas como um dos elementos a indicar a absorção da vacina pela via

digestiva. Elementos, como se viu, de relativo valor na técnica oral, pois o BCG-teste e a reação de Mitsuda comprovam em praticamente 100% dos casos a impregnação vacínica, independentemente da presença ou não da alergia. Estes dois últimos testes, além de melhor revelar a absorção da vacina pela via digestiva, têm o valor de exteriorizar o estado imunitário favorável, o primeiro em relação à tuberculose e o segundo com referência à hanseníase.

### 4. ALERGIA TUBERCULÍNICA E NEOPLASIAS

O manejo de doses elevadas de BCG possibilitado pela via oral, conduziu à melhor evidenciação de estados imunobiológicos caracterizados por alta resistência específica e baixa ou nenhuma sensibilidade, como se viu no item 3.2.4. Nos itens 3.5.1 e 3.5.2 ressaltou-se a significação desses estados, onde há dissociação de imunidade e alergia tuberculínica por expressarem o grau mais acentuado da resistência antituberculosa. Essa característica de mobilização do SRE, deve refletir-se beneficemente por analogia, na imunização inespecífica contra a célula cancerosa, onde as respostas celulares de defesa estão assumindo cada vez maior importância.

Não desconhecemos, entretanto, que melhores prognósticos foram anunciados, quando pacientes cancerosos desenvolvem sensibilidade ao dinitroclorobenzeno, a diversos outros antígenos e à tuberculina (59). Deixando de lado os primeiros, para só nos ater a alergia tuberculínica, anote-se que diversas contribuições têm ressaltado resultados mais favoráveis em portadores de tumores quando aquela está presente, como por exemplo, no Hodgkin (162) e melanoma maligno (105, 107). Doentes de carcinoma broncogênico, submetidos à ressecção pulmonar, reagindo a 3UT de

tuberculina, apresentaram sobrevida média superior aos que eram negativos (<sup>185</sup>). Apesar dessas e outras observações similares, essa aparente correlação exige investigação mais aprofundada. Estudo de apreciável variedade de tumores, revelou que apenas um quarto dos casos têm hipersensibilidade aos extratos antígenos do próprio neoplasma, enquanto a presença concomitante de sensibilidade a antígenos bacterianos variou muito. A comparação da sensibilidade retardada (do tipo tuberculínico) tendo sido detectada em 26% dos pacientes, esteve por outro lado completamente ausente nos casos de tumores benignos (<sup>164</sup>). Este fato é importante. A resposta positiva do tipo de sensibilidade tardia aos antígenos microbianos, assim como a reação positiva à tuberculina não quer dizer que o organismo reaja de maneira idêntica ao tumor que alberga.

Acresce ainda que outras observações não ressaltam a correção da alergia tuberculínica com a evolução mais favorável de neoplásicos. No "Ensaio Concord" (<sup>104</sup>), mencionado no item 2.2, os casos de leucemia linfoblástica aguda, com remissão após quimioterapia, reativaram-se durante as 52 semanas da observação sem guardar relação aparente com a sensibilidade à PPD, tanto nos grupos que receberam BCG ou Metotrexate. Os testemunhas eram todos positivos à tuberculina e isso não obstruiu que neles ocorresse o maior percentual de reativações no período mencionado.

Se a alergia tuberculínica fosse causa de maior resistência anticancerosa, os indivíduos Mantoux positivos de uma população estariam mais protegidos que os analérgicos. Essa prova ainda não foi feita. No inquérito epidemiológico de Alabama e Georgia (<sup>48</sup>) citado no item 2.3, embora os mais altos coeficientes de mortalidade por leucemia, Hodgkin e linfossarcoma, (depois

do ensaio controlado sobre o BCG) tenha incidido no grupo tuberculino-positivo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre este e os grupos analérgicos vacinados ou não. Em outras palavras, os indivíduos com alergia tuberculínica não revelaram maior resistência, pois a mortalidade por tumores foi a mesma que nos analérgicos.

O problema portanto deve ser focado sob outro ângulo. Em geral, o organismo canceroso é imuno-deficiente. Acumularam-se provas de que no organismo canceroso o processo imunobiológico, que é mais celular, sofre depressão, diminuindo e até desaparecendo a capacidade reacional. Conseqüentemente a resposta à tuberculina — do tipo celular — como outras respostas de tipo semelhante — dinitroclorobenzeno, dinitrofluorobenzeno, por exemplo, também podem estar ausentes. É a neoplasia que é a causa dessas negativas, inclusive da reação tuberculínica e não esta que condiciona a evolução daquela. Este raciocínio tem ainda apoio no fato conhecido da atenuação da sensibilidade tuberculínica em cancerosos, podendo esta descer a 10UT e a 100UT (<sup>183</sup>). Ainda mais eloqüente é a constatação de indivíduos portadores de câncer broncogênico que sendo negativos à tuberculina, se tornam positivos apenas com remoção cirúrgica do tumor (<sup>184, 185</sup>).

Aliás de longa data se sabe que na sarcoidose a alergia tuberculínica está apagada ou atenuada. Esta pode inclusive desaparecer em diversas doenças como, tifo, coqueluche, sarampo, nas doenças caquetizantes, etc. e inclusive nas formas mais graves da tuberculose, granulia, meningite e estados finais. As neoplasias podem com freqüência conduzir a esses estados depressivos do sistema imunobiológico no seu todo, sendo isso

mais demonstrável pela faceta mais facilmente exteriorizada, a reação tuberculínica. Não devemos esquecer que outros parâmetros de avaliação de resposta orgânica também sofrem a mesma conseqüência. Em suma a negatização do Mantoux representa apenas um dos aspectos das modificações da capacidade reacional, geral, orgânica do canceroso e não uma "alergia específica" à tuberculina. Se com a terapêutica se diminui o número de células cancerosas, se o organismo é colocado em melhores condições de poder estimular o sistema retículo endotelial e sua capacidade reacional, todas as respostas celulares, inclusive à tuberculina, podem se restabelecer. Neste sentido e só neste sentido, é que a reação de Mantoux pode constituir, ao lado de outros, um elemento de prognóstico da evolução cancerosa. Deve ficar portanto entendido que a alergia tuberculínica pode acompanhar no sentido positivo ou negativo, apenas como epifenômeno, todo o complexo reacional orgânico. Daí se deduz que a reação tuberculínica não afere o grau de estimulação do SRE como não mede a imunidade. Já vimos que se trata de dois fenômenos independentes e dissociáveis na infecção tuberculosa e leprótica. O mesmo se passa no processo cancerológico. Como conclusão prática fica a concepção de que na imunoterapia pelo BCG nos tumores devemos preferir técnicas capazes de introduzir no organismo doses elevadas de vacina com a preocupação de melhor estimular o SRE, importando menos se em decorrência se reforça ou não a alergia tuberculínica.

##### **5. INCLUSÃO DO BCG ORAL NOS PROGRAMAS TERAPÊUTICOS EM CANCEROLOGIA**

No capítulo 2 ressaltou-se a necessidade de se favorecer a ação da imunização inespecífica atendendo a vários elementos

notadamente: tipo de neoplasia, redução do número de células cancerosas, e não concomitância de agentes imunodepressivos.

Especialmente nos itens 2.2 e 2.4 ventilou-se não ser indiferente a técnica de administração e as doses de BCG empregadas, podendo alguns resultados discordantes ser a elas imputados. Ficou ali ressaltado que para reforçar a imunização inespecífica na terapêutica das neoplasias é preciso manipular doses elevadas de BCG, maciças se possível, por meio de administrações repetidas a curtos intervalos por períodos relativamente prolongados.

Por esses motivos é de interesse explorar, além das técnicas parenterais, o rendimento do BCG oral. Inegavelmente, com este método se pode introduzir no organismo doses muito mais altas de vacina que com as primeiras.

O BCG oral tem comprovada capacidade de estimular eficientemente o SRE, desenvolvendo imunização celular específica e inespecífica. Pelo exposto no capítulo 3, está demonstrada a absorção do BCG pela via digestiva, expressa em cinco fatos fundamentais: proteção específica antituberculosa; capacidade de desenvolver alergia; positividade da reação de Mitsuda; poder de dessensibilizar os organismos alérgicos e faculdade de criar estados de imunidade com baixa ou mesmo sem nenhuma sensibilidade tuberculínica.

Com o objetivo pois de aprofundar as indagações sobre o rendimento da imunização inespecífica em cancerologia, as pesquisas devem ser estendidas ao BCG oral, pois com este procedimento podemos realizar inúmeras revacinações com intervalos curtos (semanais ou menos), com doses altas — 100mg a 400 mg — chegando

a totais de 5g a 10g ou mais, o que é impossível com as técnicas parenterais. Esses esquemas são de ótima tolerância e não se acompanham de reações indesejáveis, como ulcerações locais, para não falar em outras, quando se procede às repetições de injeções intradérmicas ou de escarificações. Ainda mais, a vacinação oral é procedimento de fácil execução, não exigindo pessoal especialmente treinado.

Entretanto, para se operar dessa forma, na vacinação oral, impõe-se contar com cepa de BCG seguramente pouco "irritante" a fim de garantir a referida tolerância. A experiência brasileira de vacinação antibuberculosa foi toda realizada com a "amostra Moreau" que se revelou de ótima tolerância em qualquer idade (<sup>15</sup>, <sup>129</sup>) o que também foi verificado nos outros países (<sup>149</sup>).

A cepa Moreau experimentada pela via parenteral produz também menos complicações que as outras cepas (<sup>56</sup>, <sup>175</sup>, <sup>176</sup>). Essa cepa também chamada "amostra brasileira de BCG" é considerada de muito boa potência, no cotejo com cepas diversas (<sup>28</sup>, <sup>94</sup>, <sup>109-A</sup>, <sup>115</sup>, <sup>120</sup>) e até de maior atividade *in vivo*, cotejada com 9 outras cepas internacionais (<sup>174</sup>).

Pelo que foi exposto neste relatório, pelo rendimento que o BCG oral possa fornecer na terapêutica anticancerosa, pela característica dos estados imunobiológicos a que ele pode mais facilmente conduzir e pelo interesse em melhor esclarecer diversos fatos de importância prática e doutrinária, somos de opinião que se impõe a elaboração de programas de investigação comparativa do método de vacinação oral com as técnicas parentéricas, nos ensaios controlados terapêuticos em cancerologia.

Importa dar preferência ao uso do BCG liofilizado qualquer que seja a técnica escolhida, porque permite a estocagem por longo tempo sem perda de sua atividade, garantindo maior uniformidade das partidas de vacina. A amostra brasileira de BCG oral liofilizada, mantém suas propriedades biológicas inclusive a de positivar a reação de Mitsuda (<sup>131</sup>). A Fundação Ataulfo de Paiva prepara vacina liofilizada para uso oral e intradérmico.

Incluímos no final "Protocolo de Imunoterapia com BCG em cancerologia" no qual estão mencionadas as diversas técnicas de vacinação e o procedimento das provas tuberculínicas.

## ***Protocolo de Imunoterapia com BCG em Cancerologia***

### **1 — TRATAMENTO PRÉVIO DAS NEOPLASIAS**

**a)** Tumores cirúrgicos, melanoma, leucemia aguda linfoblástica, Hodgkin, linfomas em geral: tratamento prévio com, cirurgia, irradiação, quimioterapia, conforme os esquemas em uso para cada caso considerado, com o objetivo de reduzir ao máximo possível o número de células neoplásicas, atingindo o estado de remissão, isto é, de "doença cancerosa residual mínima".

**b)** Não fazer a imunoterapia concomitantemente com agentes imunodepressores, iniciando-a no mínimo uma a duas semanas depois de concluída a administração de drogas anticancerosas e de corticoides e duas semanas após o término das irradiações.

### **2 — ADMINISTRAÇÃO DO BCG**

Pelos fatos expostos no nosso relatório "Sobre o BCG na imunização ativa

inespecífica em cancerologia", e de acordo com as conclusões do relatório do "Grupo de Trabalho sobre Quimioterapia e Imunoterapia", damos preferência à via oral e ainda porque esta possibilita a administração de doses muito mais elevadas de vacina que as técnicas parenterais.

O método oral é de mais fácil manejo dispensando pessoal especialmente treinado. Não produz efeitos indesejáveis, pois é de ótima tolerância, mesmo com as doses repetidas em intervalos curtos. Não ocorrem com esse método as necroses e outras reações observadas com as técnicas parenterais. Mencionamos abaixo os protocolos e as Técnicas oral e parenterais de vacinação de BCG, mais empregadas na imunoterapia inespecífica de neoplasias, para os que desejarem incluir nos programas, a investigação comparativa do rendimento dos diversos métodos.

### 2.1 — Método oral

a) Administrar a vacina cada três dias, nas doses de 200mg para crianças até 2 anos, 300 mg para as de mais idade e 400 mg acima de 14/15 anos, durante 4 meses.

b) O BCG oral deve ser administrado, estando o paciente em jejum. Tomar um gole de água logo em seguida. Alimentar-se somente uma hora depois. Para os lactentes, a vacina pode ser misturada com um pouco de leite na mamadeira.

c) É indiferente o estado alérgico dos pacientes. Tanto os tuberculino-negativos como os positivos, inclusive os reatores fortes, podem ingerir o BCG nas doses sugeridas, ou maiores ainda, sem qualquer reação indesejável.

d) A experiência indicará as doses ideais e se os intervalos e a série total deverão ser alterados. Doses muito maiores das propostas acima, podem ser manipuladas com

boa tolerância. Estamos investigando em colaboração com o Prof. José Ramos Júnior, um esquema de doses maciças de BCG: 400/600 mg diariamente, por um mês e depois em dias alternados por mais um a dois meses.

### 2.2 — Técnica de escarificações (adaptação do protocolo de Mathé e col.)

a) Fazer 20 escarificações de 5 cm de comprimento em um quadrado de 5 cm de pele, ou 40 escarificações de 2,5 cm de comprimento. Evitar sangramento.

b) Repetir as escarificações cada 4 dias durante um mês e depois uma vez por semana durante 1 a 2 meses.

c) Depositar sobre as escarificações 2 ml de uma suspensão de BCG contendo 75 mg de germes, ou 3 ml de 50 mg.

d) Rodiziar as escarificações de preferência na região deltoide dos braços e na região antero-lateral das coxas. Sempre usar novo sítio, para cada escarificação.

e) Esse esquema deverá ser modificado de acordo com eventuais reações locais e gerais.

### 2.3 — Técnica do multipunturas (adaptação do protocolo de Rosenthal)

a) Fazer as multipunturas por meio do disco vacinante. Se o paciente é tuberculino-negativo, usar o disco com 36 estiletos. Se é reator forte à tuberculina (pápula de 10 milímetros ou mais), usar o disco com 9 estiletos.

b) Depor sobre a pele 60 a 120 mg/ml de BCG.

c) Rodiziar as multipunturas na região deltoide dos braços e pernas. Usar sempre um novo sítio para cada vacinação.

d) Repetir as multipunturas uma vez por semana, durante 2 meses.

e) Esse esquema deverá ser modificado de acordo com as reações locais ou gerais.

#### 2.4 — Técnica especial no melanoma.

a) Injetar o BCG nos nódulos, de preferência, nas bases. Doses de 0,05 mg a 0,2 mg de vacina suspensa em 1 ml. Injetar no máximo 8 nódulos ao mesmo tempo.

b) Em casos cirúrgicos ou não, alguns autores obtiveram bons resultados com BCG aplicado com a técnica de escarificações. Nestes casos poderá ser indicada também a via oral.

#### 2.5 — Recomendações gerais sobre BCG

a) A becegeização não deve ser feita durante ou logo após a ação de agentes imunodepressores, observando-se os prazos mencionados no item 1 b.

b) Se no protocolo for incluída a pesquisa da alergia, a becegeização somente deverá ser começada depois das provas tuberculínicas iniciais para avaliação prévia do nível da sensibilidade ou de sua ausência.

c) Vacina liofilizada: preferir sempre o BCG liofilizado, pela sua maior estabilidade e conservação. Isso permite programar ensaios terapêuticos com uniformidade das partidas de vacina, facilitando a avaliação comparativa dos resultados dos diversos centros de trabalho. A Fundação Ataulfo de Paiva — Rio de Janeiro — está produzindo BCG seco com a amostra Moreau, para uso, oral e parenteral. O BCG seco, embora de relativa termoestabilidade, deve ser conservado em geladeira a 4° C. As suspensões em água fisiológica ou destilada, serão feitas no ato do seu emprego, não devendo ser conservadas.

d) Vacina líquida: O BCG líquido, deve ser guardado em geladeira a 4° C e usado no

máximo até 10 a 12 dias, a contar da data de seu preparo no laboratório fornecedor. Antes da administração os tubos ou ampolas serão agitados alguns segundos até se obter suspensão homogênea.

e) As séries de BCG serão repetidas periodicamente nas remissões.

### 3 — Pesquisas da alergia tuberculínica

Pelas razões expostas no nosso relatório acima referido, a alergia tuberculínica não mede o grau de estimulação do SRE. A sua pesquisa é aqui sugerida para os que desejarem aprofundar o assunto, incluindo ainda outros parâmetros imunobiológicos, para esclarecer sobre a possibilidade de valor prognóstico da resposta à tuberculina, noticiado em algumas publicações.

#### 3.1 Alergia tuberculínica anterior ao tratamento da neoplasia

a) Usar de preferência PPD-RT 23, distribuída pela OMS. Com esta tuberculina os resultados serão mais facilmente comparáveis.

b) Realizar duas provas de PPD com 2 UT e 10 UT, fazendo a segunda quando a primeira for negativa. Esse procedimento é importante para dar melhor idéia do nível da sensibilidade tuberculínica.

#### 3.2 — Alergia tuberculínica depois do tratamento (fase de remissão) e antes da imunização com BCG

a) Iniciar as provas somente uma a duas semanas após a quimioterapia e irradiações.

b) Usar sempre a mesma tuberculina empregada anteriormente. Reiniciar as provas com a mesma diluição da última reação positiva (feita antes do tratamento) para poder avaliar as variações dos níveis da alergia.

### 3.3 — Alergia Tuberculínica depois da administração do BCG

a) Seguir as mesmas recomendações contidas em 3.2.b.

b) Repetir as provas cada 3 meses.

c) Eventualmente poderá haver interesse em se fazer algumas provas tuberculínicas durante as administrações de BCG, bem como um número maior de reações com diluições mais altas ou mais baixas das sugeridas.

### 3.4 — Recomendações gerais sobre as provas tuberculínicas

a) O protocolo acima proposto visa esmiuçar o comportamento do organismo em relação à sensibilidade tuberculínica durante as fases consideradas e avaliar mais rigorosamente as variações de nível das atenuações ou exaltações que a alergia venha a sofrer. Empregando-se o BCG oral convirá fazer a segunda prova com 50 UT de PPD, porque a alergia pós-vacinal é via de regra mais fraca.

b) Em alguns programas entretanto, as provas antes do tratamento poderão ser eventualmente suprimidas, restringindo-se a pesquisa da alergia tuberculínica à fase de remissão nos períodos anterior e posterior à imunização com BCG.

c) De qualquer forma deve-se ter em mente, que intradermo-reações muito repetidas podem exaltar a resposta positiva pelo fenômeno denominado "boosting effect".

d) As diluições de PPD RT 23 são distribuídas contendo substâncias estabilizadoras, podendo portanto ser conservadas em geladeira a 4° C. Não deixá-las expostas à luz.

e) As provas de Mantoux devem ser rigorosamente intradérmicas. Ler as reações com 72 horas. Não considerar o eritema. Procurar, com leve apalpação, os bordos da pápula, e medir a enduração no sentido transversal do antebraço. Registrar os resultados em milímetros, e mencionar quando houver flictenas ou necroses. Considerar negativas as reações com menos de 5 milímetros. Fazer as provas sucessivamente em locais diferentes da face interna do antebraço. Nunca injetar as diversas diluições ao mesmo tempo.

### 4 — Outros exames

Visando reunir o maior número possível de dados, outros exames podem ser efetuados, notadamente provas com dinitroclorobenzeno, contagens linfocitárias, relação monocito-linfocitária, perfil electroforético, resposta linfocitária à fitohemoaglutinina etc.

### SUMÁRIO

1 — No presente trabalho foram comentados: a principal bibliografia relativa ao BCG em oncologia, os resultados anunciados nesse campo com as técnicas parenterais de vacinação e os efeitos imunobiológicos conseguidos com a técnica oral, por cujos motivos é recomendada pelo Autor para ser confrontada com as primeiras, em ensaios terapêuticos.

2 — Pesquisas experimentais revelaram que o BCG é um dos mais potentes estimuladores do SRE e que por esse mecanismo ele desenvolve um efeito protetor contra diversas neoplasias, dificultando e mesmo impedindo sua implantação e ou o desenvolvimento em animais.

3 — No campo clínico, a imunoterapia ativa inespecífica com BCG está produzindo

resultados encorajadores, notadamente na leucemia aguda linfoblástica, linfomas em geral, melanoma maligno, pelo prolongamento das remissões e menor número de reativações.

4 — Os dados epidemiológicos são de certo modo discrepantes. Há análises negativas. Por outro lado, há inquéritos evidenciadores de que a mortalidade por leucemia aguda linfoblástica pode baixar cerca de 50% nos indivíduos previamente vacinados com BCG em confronto com a encontrada nos não vacinados.

5 — Para que se manifeste a ação favorável da imunoterapia nos tumores, alguns princípios fundamentais devem ser observados: **a)** redução prévia da população celular neoplásica por meio da cirurgia, irradiações e ou quimioterapia, atingindo o estado de remissão, isto é, de "doença cancerosa residual mínima"; **b)** evitar a ação concomitante ou logo anterior de agentes imuno-depressivos; **c)** introduzir no organismo, o BCG em doses elevadas por meio de administrações repetidas em curtos intervalos, por períodos relativamente longos.

6 — Da análise das principais contribuições clínicas, infere-se que as diferenças dos efeitos da imunoterapia com BCG parecem depender, de um lado da diversidade dos protocolos terapêuticos prévios, e de outro da cepa de vacina, técnicas e doses de aplicação.

7 — Para melhor estimular o SRE dos organismos cancerosos, comumente imuno-deficientes, afigura-se importante a prolongada repetição em curtos intervalos de doses substanciais de BCG. A via oral atinge facilmente esse desiderato conseguindo-se administrar totais elevadíssimos de BCG (até 20g ou mais) o

que é impossível com as técnicas de escarificação, multipuncturas e intradérmicas. A primeira é de fácil praticabilidade e não produz as reações indesejáveis frequentes nas últimas.

8 — A eficiência do BCG oral está comprovada pela longa experiência brasileira e de outros países. Sua absorção pelo organismo é aferida por diversos fatos, destacando-se cinco fundamentais: **a)** proteção específica antituberculosa; **b)** positividade da reação lepromínica; **c)** desencadeamentos nos analérgicos, da sensibilidade tuberculínica; **d)** dessensibilização dos organismos tuberculino-positivos pela repetição de doses; **e)** criação de imunidade com baixa ou nenhuma sensibilidade tuberculínica.

9 — Os estados imunobiológicos sem alergia tuberculínica mencionados acima, são evidenciáveis pela resposta positiva ao BCG—teste. Elas expressam os níveis mais altos de proteção específica e são conseguidos freqüentemente com a vacinação concorrente (repetição de ingestões de BCG em intervalos curtos).

10 — Há substancial acervo experimental e clínico demonstrativo de que imunidade e alergia tuberculínica são fenômenos dissociáveis e independentes e que esta pode ser mais prejudicial que benéfica. Ainda mais, que a primeira é mais eficiente na ausência da última.

11 — É de grande interesse aprofundar pesquisas para esclarecer até que ponto se poderá transferir essas noções para a imunoterapia com BCG em oncologia. Observações de que doentes cancerosos quando tuberculino-positivos evoluem mais favoravelmente que os negativos, tem induzido algumas vezes a encarar a sensibilidade tuberculínica como responsá-

vel pela resistência antineoplásica ou a ela estreitamente vinculada. Os fatos não parecem apoiar essa suposição. A resistência antitumoral que é notadamente celular (sistema retículo endotelial) sofre comumente depressão, podendo atenuar-se ou desaparecer as outras respostas, também de mecanismo celular, que participam como epifenômeno do processo imunitário, entre elas a resposta à tuberculina. A negativação da reação tuberculínica representa apenas uma das manifestações da capacidade reacional do organismo canceroso e não uma "anergia específica" à tuberculina.

12 — Como conclusão prática, fica a concepção de que na imunoterapia pelo BCG nos tumores, se deve preferir técnicas capazes de introduzir no organismo as mais elevadas doses de vacina com o objetivo de mais e melhor estimular o SRE, importando menos se em decorrência se reforça ou não a alergia tuberculínica.

13 — A técnica oral faculta a elaboração de protocolos de doses de 200 mg a 400 mg cada 3 dias, por longo prazo e mesmo ingestões diárias de 400 mg/600 mg

durante meses, como estamos realizando em investigações em curso.

14 — Para operar dessa forma impõe-se contar com cepa de BCG seguramente pouco "irritante" a fim de garantir a melhor tolerância. Toda experiência brasileira, durante 50 anos, foi efetuada com a cepa Moreau, que é a menos irritante de todas, inclusive, quando administrada por via parenteral. Esta cepa é de muito boa potência e até se mostrou de maior atividade **in vivo** em confrontos realizados com outras cepas internacionalmente usadas.

15 — Recomendou-se a realização de inquéritos de imunoterapia de tumores comparando-se as técnicas de escarificação, multipuncturas e oral e empregando-se a cepa Moreau liofilizada. No final foram anexados protocolos para imunoterapia ativa inespecífica com BCG em cancerologia.

#### **Termo índice**

BCG em cancerologia

BCG oral na imunoterapia ativa dos tumores malignos.

### ***Active Inespecific Immunotherapy with BCG in Malignant Tumors***

#### **SUMMARY**

1 — The main bibliography of the action of BCG vaccine in oncology is commented as well as the results obtained in this field employing the parenteral technique. It is also studied the immunological effect obtained with the use of BCG by the oral route, recommended by the Author, who suggests that a comparison between both procedures should be carried on in further therapeutic trials.

2 — Experimental investigations proved that BCG is one of the most potent RES stimulator and through this mechanism produces protection against several kinds of neoplasias difficulting or avoiding the implantation and even stopping the development of such tumors in animals.

3 — In the human body, active inespecific immunotherapy with BCG is giving encouraging results, remarkably in acute lymphoblastic leukaemia, lymphoma, malign-

nant melanoma, increasing the length of remissions and reducing relapses.

4 — The epidemiological data are somewhat discrepant. Negative analyses have been reported. In the other hand there are enquiries revealing that acute lymphoblastic leukaemia mortality can grow lower until 50% in those individuals previously vaccinated with BCG compared to those non-vaccinated.

5 — To obtain favourable action of the immunotherapy in the tumors we must observe some fundamental principles: a - previous reduction of the number of neoplastic cells by means of surgery, radiotherapy and or chemotherapy until remission is obtained; b - avoid association to immunosuppressive agents; c - high doses of BCG repeated short intervals for a long period must be introduced in the organism.

6 — From the analyses of the main clinical contributions one may conclude that the differences described upon the effects of immunotherapy with BCG seems to depend, by one side from the diversity of preliminary therapeutic protocols and by the other from the vaccin-strain, doses and procedure employed.

7 — It seems important the prolonged repetition of substantial doses of BCG to get a better RES stimulation on the organism of cancer patients, commonly immunosuppressives. The oral technique attempt easily this goal permitting the administration of 400/600mg of BCG repeated at short intervals reaching high totals (20gr or more). This is impracticable with other methods as multiple puncture, scarification or intradermal. The first method, the oral route is of easy feasibility and avoid undesirable effects very frequently with the others techniques. Furthermore no trained personnel is required.

8 — The effectiveness of oral BCG is improved not only by the Brazilian experiments but also by several other countries. BCG absorption by oral route is based on several facts being the five fundamental ones: a - specific protection against tuberculosis; b - development of post-vaccinal tuberculin sensitivity; c - conversion of lepromin test; d - desensitization of healthy reactors by means of repeated doses of BCG at short intervals; e - development of high immunity with a weak sensitivity or analergy.

9 — The organisms presenting such post-vaccinal immunological state, as explained in item 8, are characterized by hyperergy or absence of tuberculin sensitivity, generally showing a positive response to BCG-test. They express higher levels of antituberculous protection and are obtained with the so-called concomitant vaccination (repeated BCG doses at short and adequate intervals).

10 — It has been already proved in large scale by experimental and clinical data that immunity and allergy (tuberculin sensitivity) are independent and dissociated phenomena. Furthermore in addition these facts have demonstrated that allergy is more prejudicial than beneficial and that resistance is revealed as even more effective when allergy is absent.

11 — It is of great importance deepen investigations in this field to verify if such notions can be transferred to immunotherapy with BCG in oncology. Cancer patients with positive tuberculin test have revealed a better prognosis than those who that tuberculin sensitiveness is responsible for the resistance against neoplasia. But facts seem to be, contrary. The anti-tumoral immunity which is predominantly cellular is commonly depressed and are able to cause

weakness or even disappearance of other responses which belong to the cellular mechanism. These response are epiphenomena of the immunitary process, among them tuberculin sensitivity is included.

12 — As practical conclusion it remains the conception that in BCG immunotherapy in malignant tumors preference must be given to procedures who are able to introduce into the organism the highest doses of vaccin aiming to obtain the better stimulation of the RES disregarding the reinforcement of the tuberculin sensitiveness.

13 — The oral BCG procedure permits establish protocols of 200mg to 400mg doses each three days for a long period and even daily takings of 400mg/600mg for several months as we are employing in researches we are carrying out.

14 — To operate efficiently in this way it is very important to deal with a low irritating strain to goal a better tolerance. For 50 years the entire brazilian experience employed only the Moreau-strain (Brazilian-strain or BCG-Rio de Janeiro) the owest irritating strain among others vaccins, even when administered by parenteral methods. The Moreau-strain has a good potency, a low irritating capacity which illustrates complete tolerance and showed a great "in vivo" activity compared with others strains in some experiments.

15 — Trials of therapy of malignant tumors comparing scarification, multipuncture and oral procedures using the freeze-dried Moreau-strain are recommended by the Author. Protocols for the active inespecific immunotherapy with BCG in cancerology follow at the end of the present paper.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ALDERSHOFF, H. & VAN DEN BERG, R. H. — Vaccination BCG dans les Pays-Bas, 1926-1932. In Vaccination préventive de la Tuberculose de l'homme et des animaux par le BCG, pág. 187. Institut Pasteur, Masson & Cie., Paris, 1932.
2. ALVIN, A. C. & NASCIMENTO, E. — Vacinação BCG concorrente. Memórias da Campanha Nacional contra a Tuberculose, Serviço Nacional de Tuberculose, 1953, **1**, 35, e Rev. Bras. Tuberc., 1953, **21**, 963.
3. ALVIM, A. C. & NASCIMENTO, E. — Quadros pulmonares nos vacinados pelo método concorrente na Favela da Praia do Pinto. Rev. Bras. Tuberc., 1954, **22**, 889.
4. ALVIM, A. C. & NASCIMENTO, E. — Mortalidade, morbidade e infecção tuberculosa em crianças não vacinadas com o BCG na Favela da Praia do Pinto. Rev. Bras. Tuberc., 1955, **23**, 611.
5. AMIEL, J. L. & BÉRARDET, M. — Immunothérapie active non spécifique par le BCG de la leucémie virale E o G2 chez des receveurs isogeniques. Rev. Franç. Études Clin. et Biol., 1967, **12**, 912.
6. AMIEL, J. L. & BÉRARDET, M. — Induction d'une insuffisance immunitaire chez la souris adulte par l'utilisation additive d'un stimulant non spécifique des réactions immunitaires et d'une chimiothérapie immunodépressive. Rev. Franç. Études Clin. et Biol., 1969, **14**, 912.
7. ARONSON, J. D., ARONSON, C. F. & TAYLOR, H. C. — A twenty-year appraisal of BCG vaccination in the control tuberculosis. Arch. Int. Med. 1959, **101**, 88.
8. ASSIS, A. — Alergia tuberculínica depois da vacinação e revacinação com BCG por via intradérmica. O Hospital, 1949, **18**, 1.
9. ASSIS, A. — Alguns aspectos novos da alergia tuberculínica nos analérgicos vacinados com BCG por via bucal. O Hospital, 1941, **20**, 523.
10. ASSIS, A. — Estudos sobre alergia infratuberculínica. O Hospital, 1942, **21**, 795.

- 10-A. ASSIS, A. — Tolerância do organismo adulto alérgico ao BCG. *O Hospital*, 1945, **28**, 875.
11. ASSIS, A. — Vacinação BCG concorrente. *O Hospital*, 1947, **31**, 815.
- 11-A. ASSIS, A. — Vaccination concomitante au BCG. Premier Congrès International du BCG, pág. 205, 18-23 junho 1948, Institut Pasteur, Paris.
12. ASSIS, A. — Alergia tuberculínica depois da vacinação oral do recém-nascido com dose única (100 miligramas) de BCG. *O Hospital*, 1948, **33**, 169.
13. ASSIS, A. — Concurrent BCG vaccination. *Dis. Chest*, 1949, **16**, 266.
14. ASSIS, A. — Novas perspectivas da vacinação contra a tuberculose pelo BCG. *O Hospital*, 1950, **37**, 337.
15. ASSIS, A. — Ordre d'urgence des mesures à prendre pour la lutte antituberculeuse dans les pays où cette lutte est à ses débuts. XI Conférence de l'Union Internationale contre la tuberculose, pág. 477, 3-6 setembro 1950, Copenhague.
16. ASSIS, A. — The Oral application of BCG. *Adv. Tuberc. Res.* 1957, **8**, 105, S. Karger, Basel.
17. ASSIS, A. — Passado, presente e futuro da vacinação BCG. *Rev. Serv. Nac. Tuberc.*, 1964, **8**, 7.
18. ASSIS, A. & CARVALHO, A. — Vacinação BCG por via bucal e alergia tuberculínica. *O Hospital*, 1940, **18**, 543.
19. ASSIS, A. & CARVALHO, A. — Estudos sobre alergia infratuberculínica. I — Ação do BCG morto em indivíduos isentos de infecção tuberculosa. *O Hospital*, 1942, **22**, 173.
20. ASSIS, A. & CARVALHO, A. — Estudos sobre alergia infratuberculínica. II — Ação do BCG morto nos indivíduos em período antialérgico da tuberculose virulenta. *O Hospital*, 1942, **22**, 823.
21. AYER F<sup>o</sup>, R., SALOMÃO, A. & FERREIRA, D. L. — Positivização da reação de Mitsuda, primitivamente negativa, pelo emprego do BCG oral e em paucipunturas em filhos saudáveis de hansenianos, internados em preventórios. VI Congresso Internacional de Leprologia, pág. 630, 1953, Madri.
22. AZULAY, R. D. — A ação do BCG sobre a reação lepromínica. *O hospital*, 1948, **34**, 853.
23. BALNER, H., OLD, L. J., & CLARKE, D. A. — Accelerated Rejection of Male Skin Iso-grafts by Female C57BL Mice Infected with *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1962, **109**, 58.
24. BALTENU, I. TOMA, A. & GARAGULI, A. — Vaccination et infection tuberculeuse chez les cobayes anergiques. III — International Congress Microbiology. Abstracts of Communications, pág. 268, 1939.
25. BARUK, H., BIDERMAN, M., LAUNAV, J. et al. — Nouvelles recherches sur l'allergie tuberculínique dans les psychoses. Essai de désensibilisation par le BCG. Résultats allergométriques et psychiatriques. *Sem. Hôp. Paris*, 1956, **32**, (2).
26. BAUDOUIN, J. A. — Vaccination contre la tuberculose par le BCG à Montréal. In Vaccination préventive de la tuberculose de l'home et des animaux par le BCG., pág. 103, Institut Pasteur, Masson & Cie., Paris, 1932.
27. BECHELLI, L. M., QUAGLIATO, R. & NASSIF, S. J. — Calmetização de holandeses radicados há cerca de 3 anos no Brasil e sem contato com doentes de lepra. VI Congresso Internacional de Leprologia, pág. 540, 1953, Madri.
28. BENOIT, J. C. & PANISSET, M. — Survie et multiplication du BCG et du bacille tuberculeux chez la souris. IV — Survie et multiplication de souches-filles de BCG en fonction du temps et de la dose. *Acta Tuberc. Pneumol. Scand.* 1963, **43**, 125.
- 28-A. BERKELEY, J. S. — *Health Bull.* (Chief Med. Officer Scottish Home and Health Department, 1970, **29**, 167.
29. BERNARD, E., CROS-DECAM, J. et al. — Symposium sur la vaccination au BCG par

- voie buccale, 20 setembro 1957, Paris, Bull. Un. Int. Tuberc. 1958, **28**, 128.
30. BIOZZI G., BENACERRAF, B., GRUMBACH, F. et al. — Étude de l'activité granuleuse du système réticulo-endothélial au cours de l'infection tuberculeuse expérimentale de la souris. Ann. Inst. Pasteur, 1954, **87**, 291.
31. BIOZZI, G., STIFFEL, C., HALPERN, B. N. et al. — Effet de l'inoculation de bacille de Calmette-Guérin sur le développement de la tumeur ascitique d'Ehrlich chez la souris. C. R. Soc. Biol. Paris, 1959, 987.
32. BIOZZI, G. STIFFEL, C., HALPERN, B. N. et al. — Recherches sur le mécanisme de l'immunité non spécifique produite par les mycobactéries. Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1960, **5**, 876.
33. BIRKAUG, K. — Allergy and immunity (iatrogeny) in experimental tuberculosis. Acta Tuberc. Scand., 1937, **11**, 199; 1939, **13**, 163.
34. BIRKAUG, K. — Iatrogenic immunity in experimental tuberculosis. Chr. Michelsens Institut. A. S. John Griegs Boktrykkery, Bergen, 1940.
35. BLASI, A. & CURCI, G. — Indagini sperimentali sulla vaccinazione antituberculosa con BCG per via orale secondo le metodiche di A. de Assis. Arch. di Tisiologia, 1955, **10**, 96.
36. BLUMING, A. Z., VOGEL, C. L. ZIEGLER, J. L. et al. — Immunological Effects of BCG in Malignant Melanomas: two Modes of Administration Compared. Ann. Int. Med., 1972, **76**, 405.
37. BOQUET, A. — Influence des réactions hyperergiques d'épreuve et de l'anergie provoquée (désensibilisation) sur l'évolution de la tuberculose expérimentale. C. R. Soc. Biol., 1933, **112**, 1168.
38. BOTEZ, V., PARASCHIVESCO, M., ANGELESCO, I. et al. — Estudo experimental sobre a vacinação BCG intensiva por via oral. Arch. Roumaines Path. Exp. Microbiol. 1961, **20**, 171. Traduzido no O Hospital, 1962, **61**, 441.
39. BRANCH, A. & KROPP, G. — The desensitization of tuberculous guinea-pigs with unheated tuberculin. Ann. Rev. Tuberc., 1937, **35**, 247.
40. BRETEY, J., GERNEZ-RIEUX, C. & TACQUET, A. — Ingestion de BCG à doses massives et répétées chez les adultes tuberculeux et non tuberculeux. Bull. Acad. Med., 1953, (11 et 12), 215.
41. BUDIANSKY, E. & CAMPOS, E. C. — Possível papel protetor do BCG contra a lepra. Anais do X Congresso Brasileiro de Higiene, pág. 743, 1953, Belo Horizonte.
42. CALMETTE, A. — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux. 4<sup>e</sup> ed., Masson & Cie, Paris, 1936.
43. CALMETTE, A., BOQUET, A. & NÈGRE, L. — Essais de vaccination contre l'infection tuberculeuse par voie buccale chez les petits animaux du laboratoire. Ann. Inst. Pasteur, 1924, **38**, 399.
44. CARVALHO, A. — Sobre a primovacinação com BCG por via oral de crianças analérgicas. Brasil Med., 1934, **48**, 56.
45. CARVALHO, A. — Tuberculose familiar e vacinação BCG. Arq. Higiene, 1937, **7**, 195.
46. CHAUSSINAND, R. — Allergie et prémunition dans la vaccination par le BCG. Rev. Tuberc. (Paris), 1939-1940, **5**, 916.
47. CHAUSSINAND, R. — Prémunition relative antilepreuse par la vaccination au BCG. Premier Congrès International du BCG, pág. 66, 18-23 junho 1948, Institut Pasteur, Paris.
48. COMSTOCK, G. W. — Leukaemia and BCG. A Controlled Trial Lancet, 1971, (Nov. 13) 1062.
- 48-A. COMSTOCK, G. W. & PALMER, C. E. — Long-term Results of BCG Vaccination in the Southern United States. Amer. Rev. Res. Dis., 1966, **93**, 171.
49. CROS-DECAM, J. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1961, **25**, 509.
50. DAVIGNON, L. LEMONDE, P., ROBILLARD, P. et al. — BCG vaccination and leukaemia mortality. Lancet, 1970 (set. 26), 638.

51. DOMINGO, P. — Significación de la inmunidad en la vacunación antituberculosa por el BCG. *Rev. As. Med. Argentina*, 1947, **61**, 608.
52. DOMINGO, P. — Valeur de la voie gastrique dans la vaccination antituberculeuse par le BCG. Premier Congrès International du BCG, pág. 230, 18-23 junho 1948, Institut Pasteur, Paris.
53. DOMINGO, P. — Valor de la via gástrica en la vacunación antituberculosa con el BCG. La Habana, Cuba, 1950.
54. DOMINGO, P. — La valoración de la via gástrica en la vacunación antituberculosa con el BCG. *Rev. Cubana Tuberc.*, 1952.
55. DOMINGO, P. — La vacunación por via gástrica después del año 1930. *Rev. Cubana Tuberc.*, 1952, **16** (2).
56. DOMINGO, P., BALLESTERO, R. & HERNANDEZ PEREZ, J. M. — *Rev. Cubana Pediat.*, 1957, **29** (10), apud Assis, A. — Apon-tamentos sobre a vacinação BCG e sua avaliação. *O Hospital*, 1960, **57**, 611.
57. DRABKINE, R. O. & SUKHODOLSKAYA, A. E. — *Zh. Mikrobiol. (Mosk.)* 1957, **28**, 78.
58. DRABKINE, R. O. & SUKHODOLSKAYA, A. E. — *Probl. Touberk*, 1958, **36**, 87.
59. EILBER, F., & MORTON, D. — Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery. *Cancer*, 1970, **25**, 362.
60. FERNANDEZ, J. M. M. — Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. *Rev. Argentina Dermatofilologia*, 1939, **23**, 425.
61. FILLASTRE, C. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. *Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris)*, 1961, **25**, 514.
62. FOURESTIER, M. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. *Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris)*, 1961, **25**, 492 e 510.
63. FOURESTIER, M. & BLACQUE-BELAIR, A. — Études sur l'allergie et l'immunité dans l'infection tuberculeuse. Vigot Frères Ed., 1957.
64. FOURESTIER, M. MARSAL, J., BLACQUE-BELAIR, A. et al. — la méthode de pré-munition et d'infection tuberculeuse la plus inoffensive, la plus pratique et la plus efficace: BCG iterative des nourrissons (im-prégnation orale) et BCG-test (cuti) systématique annuel (micro-revaccination). *Sem. Hôp. Paris*, 1960, 12 janeiro, 84.
65. FRAPPIER, A., DAVIGNON, L., LEMONDE, P., et al. — Le BCG et la prevention de la leucemie chez l'animal et chez l'home. *Comunicação no 150º Aniversário da Acad. Nac. Med. Paris*, 1972 — abril 17.
66. FRIMODT-MÖLLER, J., THOMAS, J., & PARTHASARATHY, R. — Observation on the Protective Effect of BCG Vaccination in a South Indian Rural Population. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1964, **30**, 545.
67. GALZERANO, G. — La vaccinazione antituberculare per via orale con il BCG. *Arch. Tisiol.* 1954, **9**, 16.
68. GERNEZ-RIEUX, C., BRETON, A., TACQUET, A. et al. — Vaccination antituberculeuse par voie digestive chez les sujets allergiques. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1954, **18**, 677.
69. GERNEZ-RIEUX, C., GERVOIS, M. & MISTRI, R. — Résultats éloignés des premières vaccinations antituberculeuses (BCG) d'Albert Calmette effectuées à Roubaix, de 1925 a 1934. *Ann. Inst. Pasteur, Lille*, 1958-59, **10**, 89.
70. GERNEZ-RIEU, C., PIAT, G., TACQUET, A. et al. — Innocuité de la vaccination antituberculeuse par voie digestive à doses massives répétées chez les adultes tuberculeux et non tuberculeux. Devenir du BCG chez ces sujets. *Ann. Inst. Pasteur, Lille*, 1952-1953, **5**, 1.
71. GINÉS, A. R. & POLETTI, J. G. — La reacción de Mitsuda en los vacunados con BCG. *Hoja Tisiol.*, 1945, **5**, 284.
72. GUEDES-PEREIRA, W., GARCIA, A. R., FRANCA, J. L. M. et al. — Tuberculose domiciliar e vacinação BCG. *O Hospital*, 1948, **34**, 1, 203, 357, 495, 737 e 871.

73. HALPERN, B. — O sistema retículo-endotelial e a imunidade. Triângulo, 1966, **81**, 174.
74. HALPERN, B. N., BIOZZI, G. STIFFEL, C. et al. — Effect de la stimulation du système réticulo-endothélial par l'innoculation des Bacilles de Calmette-Guérin sur le développement de l'épithélioma atypique T-8 de Guérin chez le rat. C. R. Soc. Biol. (Paris), 1959, **153**, 919.
75. HART, P. D'ARCY & SUTHERLAND, I. apud SUTHERLAND, I. — Efficacité et durée de la protection conférée par le vaccin BCG. Les Cahiers Internationaux de la Tuberculose (3), Tuberculose, 1967 (20).
76. HELLSTRÖM, K. E. & HELLSTRÖM, I. — Cellular Immunity Against Tumor Antigens. Advances in Cancer Research, 1969, **12**, 167.
77. HEMS, G. & STUART, A. — BCG and Leukaemia. Lancet 1971, (jan. 23), 183.
78. HERRENSCHMIDT, J. L. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1961, **25**, 515.
79. HIGGINBOTHAM, M. W. — A study of heteroallergic reactivity of tuberculin-desensitized tuberculous guinea-pigs. Am. Journ. Hyg., 1937, **26**, 197.
80. HILSCHER, W. & GHENO, E. — BCG por via oral em comparação com a via intracutânea. Arq. IBIT, 1959, **18**, 105.
81. HOWARD, J. G., BIOZZI, G., N. et al. — The effect of Mycobacterium Tuberculosis (BCG) Infection on the Resistance of Mice to Bacterial Endotoxin and Salmonella Enteritis Infection. Brit. Journ. Exp. Path. 1959, **40**, 281.
82. KAGRAMANOV, A. I. — Rozhl. Tuberk., 1957, **37**, 253.
83. KAGRAMANOV, A. I. & MARKEVITCH, N. M. — Probl. Tuberk, 1938, **36**, 80.
84. KINLEN, L. J. & PIKE, M. C. — BCG Vaccination and Leukaemia. Evidence of Vital Statistics. Lancet 1971, (agosto 21) 328.
85. KRAUS, E. & DVORAK, J. — Allergie e immunità des nourrissons vaccinés par des doses massives de BCG per os, selon la technique brésilienne. Bull. du BCG, 1954, **5**, (17-18), 127.
86. KREIS, B. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1961, **25**, 517.
87. LAMENSANS, A., MOLLIER, M. F., LAURENT, M. — Action du BCG sur l'activité catalasique hépatique chez la souris. Relations avec le système réticuloendothélial et la résistance à la leucose greffé AKR. Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1968, **13**, 871.
88. LE HIR, M. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1961, **25**, 515.
89. LE HIR, M. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1961, **25**, 521.
90. LEMONDE, P. & CLODE, M. — Effect of BCG on Leukaemia and Polyoma in Mice and Hamster. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, **111**, 739.
91. LEMONDE, P., DUBREIL, R. GUINDON, A., et al. — Stimulating Influence of Bacillus Calmette-Guérin on Immunity to Polyoma Tumors and Spontaneous Leukemia. Journ. Nat. Cancer Inst., 1971, **47**, 1013.
92. LINDGREN, I. — The pathology of tuberculous infection in BCG vaccinated humans. Adv. Tuberc. Res., 1965, **14**, 202.
93. LURIE, M. — Studies on the mechanism of immunity in tuberculosis. The fate of tubercle bacilli ingested by mononuclear phagocyte derived from normal and immunized animals. Journ. Exp. Med. 1942, **75**, 247.
94. LY-THANH-DANG, BENOIT, J. C., PANISSET, M. et al. — Survie et multiplication du BCG et du bacille tuberculeux chez la souris. III — Comparaison des souches-filles brésilienne, canadienne, danoise, française, japonaise et russe. Acta Tuberc. Pneumol., Scand., 1963, **43**, 113.
95. MANDE, R. & HUET, R. — Premiers essais de vaccination par le BCG selon la mé-

- thode dite "bresilienne". Arch. Franç. Pédiat. 1954, **11**, 301. Resumo "O Hospital", 1954, **46** (4).
96. MANDE, R., HUET, A., HERAULT, A. et al. — Effets de l'administration buccale de doses massives et répétées de BCG sur les réactions tuberculiniques d'enfants antérieurement allergiques. Arch. Franç. Pédiat. 1954, **11**, 296.
97. MATHÉ, G., AMIEL, J. L., SCHWARZENBERG, L. et al. — Demonstration de l'efficacité de l'immunothérapie active dans la leucémie aiguë lymphoblastique humaine. Re. Franç. Etudes Clin. et Biol. 1968, **13**, 454.
98. MATHÉ, G., AMIEL, J. L., SCHWARZENBERG, L. et al. — Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Lancet, 1969, **1**, 697.
99. MATHÉ, G., AMIEL, J. L., SCHARZENBERG, L. et al. — Preliminary of a new protocol for the active immunotherapy of acute lymphoblastic leukemia: inhibition of the immunotherapeutic effect by vincristine or adamantadine. Rev. Europ. Etudes Clin. e Biol., 1971, **16**, 216.
100. MATHÉ, G. & LAPEYRAQUE, F. — Immunothérapie active de la leucémie L1210 appliquée après la greffe tumorale. Rev. Franç. Etudes Clin. & Biol., 1968, **13**, 881.
101. MATHÉ, G. POUILLART P. & LAPEYRAQUE, F. — Active immunotherapy of L1210 Leukemia applied after the graft of tumor cells. Brit. Journ. Cancer 1969, **23**, 814.
102. MATHÉ, G., SCHWARZENBERG, L., AMIEL, J. L. et al. — Traitement de la leucémie argüe lymphoblastique pendent une rémission par l'irradiation du système nerveux central et l'administration successive de cures de huit composés chimiothérapeutiques. Sem. Hôp. Paris, 1966, **42**, 2960.
103. Medical Research Council. Tuberculosis Vaccines Trials Committee. HART, P. D'ARCY, CHARLES, J. CRUICKSHANK, R. et al. — BCG and Vole Bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescents. First Report. Brit. Med. J., 1956, 25 feveerei-ro, 413; Second Report 1959, 12 setembro, 379; Third Report, 1963, 13 abril, 973.
104. Medical Research Council — Treatment of Acute Lymphoblastic Leukaemia. Comparison of Immunotherapy (BCG), Intermitent Methotrexate, and no therapy after a Five-month Intensive Cytotoxic Regimen (Concord Trial). Brit. Med. Journ. 1971, **4**, 189.
105. MORTON, D. L., EILBER, R., MALMGREN, R. A. et al. — Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. Surgery, 1970, **68**, 158.
106. MUROHASHI, T., SEKI, M. & TAKAHASHI, H. — Oral inoculation of BCG into guinea pigs. Kekkaku, **33**, 176 (March 1958) apud Am. Rev. Tuberc., 78, Abstracts 76 (September 1958).
107. NATHANSON, L. — Experience with BCG in malignant melanoma. Proc. Amer. Ass. Cancer Research, 1971, **12**, 99.
108. NÈGRE, L. — La vaccination antituberculeuse par le bacille de Calmette et Guérin (BCG). Biol. Med. Paris, 1951, **40**, 141.
109. NÈGRE, L., BRETEY, J. & ROY, D. — Étude de l'allergie à la tuberculine et de l'infra-allergie aux corps bacillaires dans leurs rapports avec la résistance antituberculeuse chez des cobayes vaccinés par ingestion de grosses doses de BCG. Ann. Inst. Pasteur, 1960, **98**, 1.
- 109-A. PANISSET, M. — Considérations sur l'évaluation du pouvoir immunisant du BCG. Bull. Un. Int. Tuberc. 1968, **41**, 31.
110. OLD, L. J., BENACERRAF, B., CLARKE, D. A. et al. — The role of the Reticuloendothelial System in the Host Reaction to Neoplasia. Cancer Research, 1961, **21**, 1282.
111. OLD, J. L., & CLARKE, D. A. — Effect of Bacillus Calmette-Guérin Infection on transplanted tumors in the Mouse. Nature, 1959, **184**, 291.
112. OLD, J. L., CLARKE, D. A. & BENACERRAF, B. — Mengo Virus Infection in Bacillus Calmette-Guérin or Zymosan Treated Mice. Federation Proceedings, 1960, **19**, 208.

113. Old, J. L., CLARKE, D. A., BENACERRAF, B. et al. — The Reticuloendothelial system and the neoplastic process. *Ann. N. Y. Acad. Scien.* 1960, **88**, 264.
114. PALMER, C. E., SHAW, L. W., & COMSTOCK, G. W. — Community trials of BCG Vaccination. *Am. Rev. Tub. Pulm. Dis.*, 1958, **77**, 877.
115. PARROT, L., CATANEI, A. & LAVERDANT, CH. — Sur un essai de vaccination antituberculeuse itérative. *Arch. Inst. Pasteur d'Algerie*, 1958, **36**, 297.
116. PASQUIER, J. F. & KURYLOWICZ, W. — Étude comparative de différents vaccins BCG au moyen de bacilles tuberculeux bovins et humains marqués avec du carbone 14 ( $^{14}\text{C}$ ). *Rev. Immunol.*, 1956, **20**, 139.
117. PEARMAIN, G., LYCETTE, R. R. & FITZGERALD, P. H. — Tuberculin-induced mitosis in peripheral leukocytes. *Lancet*, 1963, **1**, 637.
118. PEREIRA, P. C. R., SALOMÃO, A., MARIANO, J. et al. — Da reversibilidade da lepromino-reação. *Arq. Mineiros Leprol.*, 1952, **12**, 32.
119. PEREIRA FILHO, A. C. — Aplicação do BCG em preventórios. VI Congresso Internacional de Leprologia, pág. 151, 1953, Madri.
120. PIERCE, C. H. & DUBOS, R. J. — Differential characteristics in vitro and in vivo of several substrains of BCG. II. Morphologic characteristics in vitro and in vivo. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.*, 1956, **74**, 667.
121. ROSEMBERG, J. — Posição da vacina BCG na profilaxia da tuberculose. *Rev. Bras. Tuberc.*, 1945, **14**, 121.
122. ROSEMBERG, J. — Contribuição ao estudo da alergia infratuberculínica. *Gráficas do Jornal do Brasil*, 1946.
123. ROSEMBERG, J. — A vacinação BCG em alérgicos. *O Hospital*, 1949, **35**, 11.
124. ROSEMBERG, J. — Resultados da vacinação BCG no Brasil. (Resultados da calmetização de alérgicos). *Rev. Bras. Tuberc.*, 1949, **17**, 331.
125. ROSEMBERG, J. — La vaccination par le BCG chez les sujets allergiques. *Rev. Tuberc. (Paris)*, 1950, **14**, 490.
126. ROSEMBERG, J. — Present status of the oral BCG vaccination. *O Hospital*, 1952, **42**, 15.
127. ROSEMBERG, J. — Immunity in tuberculosis. XII Conférence de l'Union Internationale contre la Tuberculose, pág. 48, 24-27 agosto 1952, Rio de Janeiro.
128. ROSEMBERG, J. — Vacinação BCG no Brasil. Memória del Primer Congreso Interamericano de Higiene, pág. 517, 26 setembro — 1º outubro, 1952. Havana.
129. ROSEMBERG, J. — Die orale BCG — Impfung beim Menschen (pág. 160). GRIESBACH, R. — Die BCG — Schutzimpfung. Georg Thieme, Stuttgart, 1954 e La vaccination par le BCG buccal chez l'homme (pág. 167).
130. ROSEMBERG, J. apud ASSIS, A. — The oral application of BCG. *Adv. Tuberc. Res.*, pág. 112, 8, S. Karger, Basel, 1957.
131. ROSEMBERG, J. — Considerações sobre o BCG liofilizado. Novas perspectivas para a vacinação indiscriminada nos programas de saúde pública. *O Hospital*, 1965, **67**, 215.
132. ROSEMBERG, J., AMARAL, J. C. & SANTOS, M. S. — Administração de BCG oral em doses intensivas a adultos portadores de tuberculose pulmonar. *Rev. Bras. Tuberc.*, 1954, **22**, 211.
133. ROSEMBERG, J., AUN, J. N. & MACARRON, B. — Evolução da alergia segundo os esquemas da orovacinação BCG. *Clínica Tisiol.*, 1951, **6**, 125.
134. ROSEMBERG, J. & MACARRON, B. — Revacinação do tipo concorrente em alérgicos antigos vacinados com BCG. *O Hospital*, 1951, **39**, 641.
135. ROSEMBERG, J., ROCHA PASSOS Fº, M. C. & AUN, J. N. — O moderno dispensário antituberculoso. *Soc. Brasileira Expansão Comercial Ltda.*, São Paulo, 1954.
136. ROSEMBERG, J., SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica

- entre tuberculose e lepra. I. — Ação positiva do BCG sobre a lepromino-reação. *Rev. Bras. Leprol.*, 1950, **18**, 3.
137. ROSEMBERG, J. SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. III — A lepromino-reação em crianças de descendência não leprosa vacinadas com BCG por via oral. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. *Rev. Bras. Leprol.* 1950, **18**, 129.
138. ROSEMBERG, J., SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. IV — A lepromino-reação em crianças vacinadas um ano antes com BCG, descendentes de doentes de lepra. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. *Rev. Bras. Leprol.*, 1951, **19**, 8.
139. ROSEMBERG, J., SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. V. — Tempo de positividade da reação de Mitsuda após a introdução simultânea de BCG por via oral e da lepromina por via intradérmica. *Rev. Bras. Leprol.*, 1951, **19**, 19.
140. ROSEMBERG, J., SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VI. — Inversão da reação de Mitsuda com BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. *Rev. Bras. Leprol.*, 1952, **20**, 67.
141. ROSEMBERG, J. SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VII. — Influência do BCG oral sobre a reação de Mitsuda em indivíduos previamente positivos à lepromina. *Rev. Bras. Leprol.*, 1952, **20**, 75.
142. ROSEMBERG, J., SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VIII. — Positivização remota do Mitsuda por efeito da vacinação BCG oral. *Rev. Bras. Leprol.*, 1952, **20**, 84.
143. ROSEMBERG, J. & ROCHA PASSOS FILHO, M. C. — Vacinação BCG pela técnica oral. *O Hospital*, 1970, **78**, 89.
144. ROSEMBERG, J., SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Reação de Mitsuda induzida por efeito de esquemas de vacinação oral e pela técnica de multipuncturas de Rosenthal. *Rev. Bras. Leprol.*, 1952, **20**, 183.
145. ROSEMBERG, J. SOUZA CAMPOS, N., AUN, J. N. et al. — Immunobiologic relation between tuberculosis and leprosy. X. — Comparative study of the results of the lepromin test in subjects submitted to serial injections of Mitsuda's antigen and to oral BCG vaccination. *Intern. Journ. Leprosy*, 1960, **28**, 271 e da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. X. — Estudo comparativo dos resultados da lepromino-reação em indivíduos submetidos a injeções seriadas do antígeno de Mitsuda, a curto prazo, e vacinados com BCG oral. *Rev. Bras. Leprol.* 1961, **29**, 67.
146. ROSENTHAL, S. R. — BCG in Cancer and Leukemia. *Bull. Inst. Pasteur*, 1972, **70**, 29.
147. ROSENTHAL, S. R., LOEWINSHON, E., GRAHAM, M. L. et al. — BCG Vaccination Against Tuberculosis in Chicago. A twenty-year Study Statistically Analysed. *Pediatrics* 1969, **28**, 622.
148. ROTHCHILD, H. FRIEDENWALD, J. S. & BERNSTEIN, C. — The relation of allergy to immunity in tuberculosis. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1934, **54**, 232.
149. SAENZ, A., DEINSE, F. VAN, & SAYÉ, L. — État actuel de la vaccination par le BCG et les problèmes qui se posent du point de vue bacteriologique et clinique. *Bull. Un. Int. Tuberc.*, 1954, **24**, 68.
150. SALOMÃO, A. & FERREIRA, D. L. — Influência favorável do BCG na evidenciação da reação de Mitsuda em crianças abaixo de 3 anos de idade, na Pupileira Ernani Agrícola. *Anais do X Congresso Brasileiro de Higiene*, pág. 755, 1953, Belo Horizonte.
151. SAYÉ, L. — Vaccination antituberculeuse avec le BCG à Barcelone. Faits observés de 1924 à 1931. In *Vaccination préventive de la tuberculose de l'homme et des animaux par le BCG*, pág. 126, Institut Pasteur, Masson & Cie, Paris, 1932.

152. SAYÉ, L. — Doctrina y práctica de la profilaxis de la tuberculosis. Ed. Sudamericana S.A., Buenos Aires, 1940.
153. SAYÉ, L. — Résultats obtenus avec le BCG et l'évolution des techniques de son application. Premier Congrès International du BCG, pág. 125, 18-23 junho 1948. Institut Pasteur, Paris.
- 153-A. SAYÉ, L. — Significación de los resultados obtenidos con el BCG en especial en un grupo de vacunados al nacer de 14 a 23 años de edad. La patologia tuberculosa atípica del vacunado. Segundo Congreso Argentino de Tisiología, pág. 180, 28-30 novembro 1949, Alta Gracia, Córdoba, Argentina.
154. SAYÉ, L. — Résultats éloignés obtenus avec le BCG. Rev. Tuberc. (Paris), 1951, **15**, 1188.
155. SAYÉ, L. — Contribution à l'étude de la réaction de réinfection et de la sensibilité à la tuberculine chez des enfants vaccinés avec le BCG seg par voie digestive. Presse Méd., 1953, **61**, 524.
156. SAYÉ, L. — Symposium sur la vaccination au BCG par voie buccale, 20 setembro 1957, Paris, Bull. Un. Int. Tuberc., 1958, **28**, 94.
157. SAYÉ, L. & CRESPO, I. S. — Resultados lejanos obtenidos con el BCG por vía digestiva con la técnica original de Calmette-Guérin. Su significación. La vacunación intensiva. El Tórax, 1952, **1**, 175.
158. SCHIAPPACASSE FERRETTI, E. — Resultado de la investigación de la alergia en la vacunación BCG por vía oral en dosis alta. Tese. Facultad de Biología y Ciencias Médicas, Universidad de Concepción, Chile, 1950-1951 (120), 11. Resumo "O Hospital", 1952, **41** (2).
159. SÉNECAL, J. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1961, **25**, 512.
160. SILVEIRA, J. — La vaccination antituberculeuse par voie buccale. Med. Hyg., 1962, **20**, 983.
161. SILVEIRA, J. & MEDEIROS, S. — O BCG nos alérgicos. Arq. IBIT, 1948, **7**, 57.
162. SOKAL, J. & AUNGST, W. — Response to BCG vaccination and survival in advanced Hodgkin's disease. Cancer, 1969, **24**, 128.
163. SOUZA CAMPOS, N., LESER, W., BECHELLI, L. M. et al. — Viragem da lepromino-reação em função de diferentes estímulos. Influência da idade nessa viragem, no grupo etário de 6 a 43 meses. Rev. Bras. Leprol., 1962, **29**, 3.
- 163-A. SPARROW, H., CARUANA, M. & CARRÉ, G. — Un an de vaccination antituberculeuse des enfants du premier âge par la "Methode Brésilienne." C. R. des Deuxièmes Journées de Pédiatrie, Tunis, 24-25 abril, 1954.
164. STEWART, T. H. M. — The presence of delayed hypersensitivity reactions in patients toward cellular extracts of their malignant tumors. 1 — The role of tissue antigen, non specific reactions of nuclear material, and bacterial antigen as a cause for this phenomenon. Cancer, 1969, **23**, 1368.
165. STEWART, A. & DRAPER, G. — BCG vaccination and leukaemia mortality. Lancet 1971, (abril 17) 799.
166. SUTHERLAND, I. — Efficacité et durée de la protection conférée par le vaccin BCG. Les Cahiers Internationaux de la Tuberculose (3), Tuberculose, 1967.
167. USTVEDT, H. J. — BCG vaccination by mouth. JAMA, 1951, 146 (212).
- 167-A. VILLASOR, R. — The clinical use of BCG vaccine in stimulating host resistance to cancer. Philipp. Med. Ass., 1965, **41**, 619.
168. WAALER, H. T. — BCG and leukaemia mortality. Lancet, 1970, **2**, 1314.
169. WEISS, D. W., BONHAG, R. S. & LESLIE, P. — Studies on the heterologous immunogenicity of a methanol-insolubles fraction of attenuated tubercle bacilli (BCG). II — Protection against tumor isografts. Journ. Exp. Med., 1966, **124**, 1039.
170. WEISS, D. W., BONHAG, R. S. & PARKS, J. A. — Studies on the heterologous immunogenicity of a methanol-insoluble fraction of attenuated tubercle bacilli (BCG).

- I — Antimicrobial Protection. Journ. Exp. Med., 1964, **53**, 119.
171. WILLIS, H. S. — The waning of cutaneous hypersensitiveness to tuberculin and the relation of tuberculoimmunity to tuberculoallergy. Am. Rev. Tuberc., 1928, **17**, 240.
172. WILSON, G. S., SCHWABÄCHER, H. & MAIER, I. — The effect of desensitization of tuberculous guinea-pigs. Journ. Path. Bact., 1940, **50**, 89.
173. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Groupe Scientifique de Recherches sur la Tuberculose. Rapport au Directeur Général, 22-28, maio, 1960.
174. WHO/BS/69, 956, pág. 2.
175. ZAPASNIK-KOBIERSKA, H. & STOPNICKA, M. — Comparaison des résultats obtenus par des vaccins BCG lyophilisés préparés avec différentes souches. Rev. Tuberc. (Paris), 1956, **20**, 990.
176. ZAPASNIK-KOBIERSKA, H. — Résultats de la vaccination des nouveaux-nés par le BCG avec la sous-souche brésilienne en Pologne. Arq. IBIT, 1962, **21**, 26.
177. ZEYLAND, J. & PIASECKA-ZEYLAND, E. — Sur la pénétration des bacilles à travers la paroi du tube digestif d'après les autopsies des enfants vaccinés au BCG par voie buccale. Ann. Inst. Pasteur. 1928, **42**, 61 e 1936, **56**, 46.
178. ZEYLAND, J. & PIASECKA-ZEYLAND, E. — Études de 50 autopsies d'enfants vaccinés au BCG et morts de maladies non tuberculeuses. Ann. Inst. Pasteur, 1929, **43**, 767.
179. ZEYLAND, J. & PIASECKA-ZEYLAND, E. — Imunidade antituberculosa produzida pela vacina BCG. Acta Paediat., 1940, **27**, 393, apud "O Hospital", 1942, **21** (1).
180. CALMETTE, A. & GUÉRIN, C. — Ann. Inst. Pasteur, 1906, **20**, 609.
181. CALMETTE, A., GUÉRIN, C. & BRETON, M. — Ann. Inst. Pasteur, 1907, **21**, 401.
182. CALMETTE, A., WELL-HALLÉ, B., SAENZ, A. et al. — Démonstration expérimentale du passage des bacilles-vaccins BCG à travers la muqueuse de l'intestin chez l'enfant et chez le sing. Bull. Acad. Med., 1933, **110**, 203.
183. FAIRLEY, G. H. & MATTHIAS, J. Q. — Brit. Med. Journ, 1960, **2**, 433.
184. HUGHES, L. E. & MACKAY, W. D. — Suppression of the Tuberculin Response in Malignant Diseases. Brit. Med. Journ, 1963, dez. **4**, 1346.
185. ISRAEL, L., MUGICA, J. & CHAHINIAN, P. — Prognosis of early bronchogenic carcinoma. Survival curves of 451 patients after resection of lung cancer in relation to the results of pre-operative tuberculin skin test. Biomedicine, 1973, **19**, 68.
186. KOSTITCH-JOKSITCH, S. — La lymphadénite mésentérique "Bécégique". Sem. Hôp. Paris, Ann. Pediat., 1955, **31**, 2213.
187. PASQUIER, J. F. — Sur la vaccination BCG par voie buccale. Rev. Tuberc. Pneumol. (Paris), 1961, **25**, 504.

---

# Radioterapia dos tumores do sistema nervoso central

---

IVO ROESLER (\*)

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tratamento dos tumores do Sistema Nervoso Central apresenta peculiaridades próprias, que diferem da rotina de conduta terapêutica dos demais blastomas.

A grande maioria dos tumores primitivos do S.N.C. que, embora pelo critério histopatológico estrito possam ser chamados de benignos, na realidade atuam como tumores malignos em relação ao seu hospedeiro, causando-lhe a morte.

Desenvolvendo-se os tumores do S.N.C. em caixa óssea praticamente fechada, condicionam um aumento da pressão intracraniana, com interferência na circulação do líquido céfalo-raqueano, conduzindo a uma compressão de todo o encéfalo ou de vários de seus componentes.

As modificações locais e gerais produzidas pelo crescimento do tumor, com edema local, modificações vasculares, gliose secundária e necrose, com compressão dos pares craneanos e atrofia nervosa, que são causadas pelo desenvolvimento da neoplasia, por vezes são atribuídas erroneamente ao tratamento cirúrgico ou radioterápico da neoplasia.

A importância clínica do dano ao tecido nervoso adjacente a uma neoplasia, varia consideravelmente, de acordo com a localização do tumor, seu volume e tipo de evolução.

A ausência de linfáticos do S.N.C. e a raridade de invasão dos vasos sanguíneos cerebrais pela neoplasia, explica a pouca frequência de metástases à distância nos tumores primitivos do S.N.C. Quando estas se produzem, são geralmente por disseminação ao longo dos espaços céfalo-raqueanos, o que orienta a terapêutica em determinados tipos de tumor.

A impossibilidade de abordamento cirúrgico de determinadas estruturas cerebrais, como região do tronco, hipotálamo e as dificuldades de ser efetuada uma cirurgia radical com extirpação completa do tumor, levaram à complementação radioterápica em alguns casos, e indicação exclusiva em outros.

---

\* Chefe do Serviço de Radioterapia Hospital das Clínicas da FMUFPE.

Chefe do Departamento de Radioterapia do Hospital de Câncer de Pernambuco.

A associação com radioterapia, inicialmente, não foi muito entusiástica, pela idéia antiga baseada na histologia, de ser a célula nervosa altamente resistente à irradiação, e os métodos da RT convencional não permitirem doses mais elevadas de radiação.

Nos últimos anos, os trabalhos de vários autores, salientando-se os de BOUCHARD (McGill University — Montreal) e os dos grupos da Mayo Clinic, Columbia Presbyterian Medical Center, USA, e de Paillas, Marselha, demonstram que em grupos comparados de cirurgia exclusiva e cirurgia

associada à radioterapia, esta melhorou bastante o prognóstico e sobrevida dos pacientes com tumores cerebrais.

Desta maneira, a sobrevida de 5 anos dos astrocitomas tratados só por CIR., que davam uma média de 16-20%, passou a ser de 49% nas mãos de BOUCHARD, com a complementação por RT. Tumores do tronco cerebral, que eram abandonados à própria sorte, pela impossibilidade do ato operatório, têm hoje a possibilidade de sobrevida de 5 anos, pela Radioterapia, em 40% dos casos (BOUCHARD).

#### ASTROCITOMA — GRAUS I, II, III e IV

##### SOBREVIDA DE 3 ANOS

UIHLEIM (MAYO CLINIC)

Grau	CIR exclusiva Nº pacientes	CIR exclusiva sobrevida	CIR + RT Nº pacie.	CIR + RT Sobrevida
I e II	33	63,6 %	50	63,8 %
III	65	6,8 %	56	26,8 %
IV	63	0	48	6,2 %
<b>Total</b>	<b>161</b>	<b>16,6 %</b>	<b>154</b>	<b>31,8 %</b>

#### ASTROCITOMA — GRAU IV

##### SOBREVIDA — UIHLEIM (MAYO CLINIC)

(GLIOBLASTOMA)

PERÍODO	CIR * RT		CIR EXCLUSIVA	
	Nº Pacientes	Sobrevida	Nº Pacientes	Sobrevida
6 meses	48	75,0 %	59	11,9 %
1 ano	48	29,2 %	59	5,1 %
2 anos	48	10,4 %	59	—
3 anos	48	6,2 %	59	—

## INCIDÊNCIA

A incidência das neoplasias primitivas do S.N.C. é baixa, em relação aos outros tumores malignos humanos, sendo de 1,5 a 2%. Cerca de 50% desses tumores são do grupo dos gliomas, o grupo etário mais atingido entre os 30 a 45 anos no adulto, e de 5 a 12 anos na infância.

No adulto, a localização mais freqüente é o cérebro (supratentoriais), e nas crianças o cerebelo e o tronco cerebral.

Temos que apontar que, cerca de 30% dos tumores cerebrais diagnosticados são metastáticos, e em conseqüência a carcinoma de pulmão, mama, etc. Outras neoplasias, como as de seios da face, órbita e naso-faringe, invadem, por sua vez, a base do crâneo, dando assim uma propagação por extensão direta.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é inicialmente clínico-neurológico, e efetuado em face dos dados clínicos, exame neurológico e exames complementares.

O diagnóstico clínico-neurológico, normalmente efetuado pelo neurologista ou neuro-cirurgião, compreende exames especializados, nos quais o radioterapeuta tem que se louvar, para planejar seu tratamento.

## QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico, em resumo, compõe-se de:

**a) Crise convulsiva** — em 40% dos casos (PENFIELD — 37%; CHAVANT-37%; PERRIA — 40,2%; HESSE — 42%) nos gliomas malignos, e em 60% dos gliomas

benignos (PENFIELD — 70%; TONNIS 64%; PAILLAS — 74%).

**b) Edema de papilas** — é notado em 45% dos casos (62% para PERRIA e 77% para WERTHEIMER). Dependendo da localização do tumor, GOL o observou em 59% nos Tu. frontais e temporais — TONNIS em 70% para a mesma localização e 48% para os parietais.

**c) Sinais deficitários em foco** — ou seja, hemiparesia, sinais sensitivos, alteração de campo visual ou de linguagem, permitem um diagnóstico topográfico do lado e algumas vezes do lobo cerebral, sendo vistos em 70% dos casos, e/ou 88% nos tumores rolando-parietais (PAILLAS).

**d) Alterações psíquicas** — variam desde o coma. (12% dos casos), à triade encontrada inicialmente — cefaléia (60%), astenia psíquica e física sem diferenciação sindrômica nos glioblastomas, e mais estruturada nos astrocitomas (70% nos Tu. temporais e 37% nos frontais — TONNIS).

**e) Evolução** — entre o primeiro sintoma de alerta e o tratamento, medeia cerca de 4 meses para os gliomas malignos e cerca de 25 meses para os gliomas benignos (PAILLAS).

## EXAMES COMPLEMENTARES

**a) Hematológicos** — geralmente sem alteração, com exceção dos glioblastomas multiformes, que dão elevação e hemossedimentação.

**b) Líquor** — nas punções, com o paciente em decúbito lateral, uma pressão de mais de 200 milímetros de L.C.R. é considerada como um reflexo de aumento da pressão intracraniana. Xantocromia com conteúdo de proteína total de mais de 50 mg/100 ml. é considerado anormal.

A contagem de células nos Tu. do S.N.C. é geralmente normal, havendo uma elevação da série branca para mais de 5 por  $\text{mm}^3$  em tumores altamente malignos, e até de 100 p/ $\text{mm}^3$  em caso de invasão de meninge. Com técnicas especiais de centrifugação e micro-filtragem, a presença de células neoplásicas no liquor pode ser diagnosticada em certos casos.

**c) Neuro-Oftalmológico** — O edema papilar precoce pode ser demonstrado com testes de alargamento da papila.

Quando as lesões cerebrais são mais localizadas, podemos observar que a compressão de nervo ótico anterior ao quiasma ótico, pode produzir uma depressão da acuidade visual e empalidecimento do nervo ótico ao de fundo de olho, com cegueira unilateral. Se a compressão é posterior ao quiasma, haverá uma hemianopsia homônima. Lesões discretas do lobo temporal produzirão defeitos de quadrante visual (quadrante-anopsia superior), e se forem do lobo occipital, defeitos de quadrante ou setor. Nos tumores de hipófise ou lesões do quiasma, encontra-se comumente hemianopsia bitemporal.

**d) Neuro-Otológico** — Os neurinomas acústicos sempre produzem perda de audição, com modificação da função vestibular — Nas lesões do lobo temporal, pode haver alteração de localização do som.

**e) Neuro-Psicológico** — Os testes psicológicos podem mostrar, em casos de tumor cerebral, déficits de natureza geral, sugerindo encefalopatia. Os testes especiais para localização de lesão, dividindo os lobos em dominantes ou não dominantes, têm alcançado resultados satisfatórios, segundo REITAN.

**f) Eletro-encefalografia** — A medida das ondas elétricas cerebrais é de ajuda inestimável, localizando os tumores em cerca de 60% dos casos. As ondas lentas, que

caracterizam um foco tanto neoplásico como infeccioso ou hemorrágico, em casos de tumor, são produzidas pelo tecido cerebral em redor da neoplasia, pois esta é eletricamente silenciosa.

Nos tumores da fossa posterior, as modificações do EEG são de difícil interpretação.

**g) Neuro-Radiologia** — Os exames radiológicos são divididos entre as radiografias singelas e as contrastadas.

1) *Nas singelas*, procura-se imagens de hipertensão intracraniana, com alargamento das suturas craneanas, descalcificação da cela túrcica e erosão das apófises clinóides posteriores e impressões digitiformes na tábua interna da calota craneana.

Outro aspecto é o deslocamento de estruturas. Se existem calcificações e estas estão deslocadas de sua posição normal, o quadro leva à suspeita de massa tumoral. Assim, o desvio da glândula pineal por mais de 3 milímetros no plano lateral, é indício de lesão expansiva intracraniana.

2) *Pneumoencefalografia e Ventriculografia* — A Pneumoencefalografia não é aceita por todos os Serviços, tendo em vista seus riscos, porém certos tumores da fossa posterior, que deformam as cisternas bases e tumores nos 3º e 4º ventrículos são melhor demonstrados por esse método.

O mesmo revela o deslocamento do sistema ventricular devido à compressão tumoral, e algumas vezes visualiza diretamente o tumor dentro da cavidade ventricular, pelo contraste gasoso.

A Ventriculografia, efetuada através de buracos de trépano nas regiões parieto-ocipitais posteriores, apresenta idênticas imagens, porém, não visualiza bem o 4º ventrículo e o aqueduto de SILVIUS, embora seja menos perigosa para o paciente com suspeita de tumor cerebral.

3) *Angiografia cerebral* — O contraste injetado através da artéria carotídea interna produz uma visualização da rede vascular cerebral, com conseqüente demonstração de deslocamento de vasos ou de circulação autônoma, produzidos por tumor. Esse método produz uma localização correta em 80% dos casos (Gol, Paillas, etc.)

h) **Gamma-Cintilografia** — O uso dos "scanners" de cintilação teve rápido progresso na última década, com impressão e representação fotográfica, com melhor visualização das diferenças de contagem. Com a di-iodofluoresceína e <sup>131</sup>I, ASHKENAZY conseguiu diagnóstico em 95% dos casos. No entanto, outros autores não conseguiram a mesma cifra, lembrando que se os tumores supratentoriais são facilmente identificados, os infratentoriais não o são, pela captação aumentada dos músculos temporais e cervicais.

A gamma-cintilografia trouxe um grande

progresso, pois permite avaliar melhor o volume tumoral, com menor morbidade e pela facilidade de serem efetuados estudos repetidos no seguimento dos pacientes.

Outro tipo de varredura cerebral isotópica, é pelos emissores positrônicos como Arsênico 74 e Cu.64, onde SWEET & BROWNELL conseguiram em 50% dos casos uma localização exata do tumor.

Com o Technetium 99, PLAMIOL obteve 75% de resultados corretos em glioblastomas.

### HISTOPATOLOGIA

A classificação histopatológica dos tumores primitivos do S.N.C. varia de acordo com as escolas, baseando-se em critérios histológicos.

As três classificações mais usadas atualmente são as de BAILEY & CUSHING, a de KERNOHAN e a de ZULCH, que são apresentadas da seguinte maneira:

#### A) BAYLEY & CUSHING

- 1) Meduloblastoma
- 2) Pinealoma
- 3) Ependimoma
- 4) Neuroepitelioma
- 5) Spongioblastoma
  - a) multiforme
  - b) unipolar
- 6) Astroblastoma
- 7) Astrocitoma
- 8) Oligodendroglioma
- 9) Ganglioneuroma
- 10) Papiloma coroídeo

#### B) KERNOHAN

- Astrocitoma  
(Grau I-IV)
- Ependimoma  
(Grau I-IV)
- Oligodendroglioma  
(Grau I-IV)
- Neuroastrocitoma  
(Grau I-IV)
- Incluindo:
- neuroblastoma
- Ganglioneuroma
- Neuro-e Gangliocitoma
- Spongioneuro-e  
Ganglioneuroblastoma
- Meduloblastoma
- Pinealoma
- Papiloma do plexus

#### ) ZULCH

##### GLIOMA

- Spongioblastoma
- Oligodendroglioma
- Astrocitoma
- Glioblastoma
- Paraglioma**
- Ependimoma
- Papiloma do Plexo  
pinhealoma
- Neurinoma
- Gangliocitoma**
- a) Cérebro, Medula
- b) Cerebelo

##### Meduloblastoma

- Retinoblastoma,  
Pineoblastoma,  
Meduloblastoma e  
Simpatoblastoma do  
cerebelo

Podemos sintetizar essas classificações em:

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| 1) TU. do ENCEPHALON- GLIOMA | — Astrocitoma gr. I, II, III, glioblastoma multiforme<br>Ependiomoma<br>Oligodendroglioma<br>Meduloblastoma |
| 2) TU. células revestimento  | — MENINGIOMA  |
| 3) TU. de HIPÓFISE           | — Adenoma pituitário<br>Craniofaringioma  |
| 4) Disgermimomas             | — Pinealoma<br>Cordoma  |

### RADIOBIOLOGIA

Os trabalhos apresentados sobre os efeitos da radiação do sistema nervoso abrem um debate entre duas teorias de ação da radiação. Uma que considera o efeito da radiação se processando inicialmente sobre a rede vascular, e decorrente das alterações vasculares é que haveria alteração do tecido nervoso. Outra que apresenta dados da ação direta da radiação sobre o tecido nervoso, sem influência inicial de degeneração vascular.

A disparidade dos dados físicos e efeitos biológicos nas primeiras experimentações, com emprego de doses únicas e maciças de radiação em diferentes tipos de animais, com qualidades diversas de feixe de radiação, não permite uma concordância geral quanto aos efeitos da mesma.

No entanto, desde as pesquisas iniciais de O'CONNEL & BRUNSCHWIG em 1937, aos trabalhos de DYKE & DAVIDOFF que revisaram a literatura mundial, aos dados mais recentes de LAMPE, BERG & LINDGREN, RIDER, HALEY, VAETH, BOUCHAR, estabeleceu-se o seguinte:

#### 1) RADIOSENSIBILIDADE DAS CÉLULAS DO SISTEMA NERVOSO

Os neurônios são células que, quando maduras, se apresentam do tipo de células

fixas pós-mitóticas, não possuindo capacidade de regeneração, sendo altamente resistentes à ação direta da radiação. Já as células de SCHWANN dos nervos maduros são as células neuroglias do Sistema Nervoso Central maduro, raramente se dividem em condições normais, porém em casos de dano nervoso, podem proliferar, permitindo uma regeneração, sendo assim células pós-mitóticas reversíveis, embora relativamente resistentes à radiação.

A despeito da radioresistência dos neurônios, células neuroglias maduras e axônicas, a radiação provavelmente modifica as funções dessas células, e no caso das células neuroglias e outras do tipo pós-mitótico reversível, altera sua capacidade de divisão.

O sistema nervoso do embrião e das crianças é radiosensível, em virtude da existência das células primitivas precursoras neurônicas e neuroglias, que sendo ainda imaturas e em fase de multiplicação, tornam-se mais hábeis à ação da radiação.

#### 2) EFEITO INDIRETO — POR ALTERAÇÃO VASCULAR

Com doses mais elevadas de radiação, produz-se dano do endotélio capilar com congestão e alteração da velocidade de circulação, aumento da permeabilidade à transudação plasmática e alteração da bar-

reira astrocítica-capilar do cérebro, havendo então edema difuso peri-vascular e intersticial, processo inflamatório agudo e infiltração de granulocitos polimorfonucleares.

3) Há uma diferença de sensibilidade da substância branca em relação à substância cinzenta cerebral, sendo a primeira mais sensível à radiação, enquanto que a cinzenta por mais vascularizada, resiste melhor ao efeito da radiação. Na substância branca nota-se desmielinização, que está ligada intimamente a dano dos oligodendrocitos, provavelmente por efeito secundário à alteração vascular.

A desmielinização induzida pela radiação, pode ser temporária e reversível ou progressiva e irreversível, dependendo da dose de radiação e do grau de dano inicial. Os trabalhos experimentais de ELSBERG, TARLOV, REYNOLDS, RUSSEL e TENSLEY concordam que a mielina alterada pela radiação perde sua atividade ótica, quando observados os nervos mielinizados à luz polarizada, mesmo que mantenha sua configuração física exterior.

A degeneração dos corpos celulares dos neurônios após irradiação, não é marcante nas fases iniciais da reação actínica, a não ser, talvez, uma cromatolise transitória. Posteriormente, ela pode se acentuar como parte de uma necrose não seletiva do sistema nervoso, secundária a uma discreta oclusão vascular ou mesmo a uma reação difusa, por alteração da oligodendroglia com desmielinização secundária a dano capilar.

LARSON (1960) com radiação por prótons de cérebro de rato, afirma que na primeira fase da reação actínica, os efeitos eram produzidos por dano da função vascular. Essa reação era dependente da dose ministrada, tanto quanto à precocidade da reação,

como também quanto ao seu aumento em gradação com o tempo. Notou uma diminuição do fluxo sanguíneo nos capilares, assim, como, posteriormente, vasodilatação, hemorragia peri-vascular e, afinal, perda completa da função, por necrose do capilar.

A segunda fase consiste no dano à barreira cérebro-sanguínea, com modificação da permeabilidade da mesma, o que já fora demonstrado por CLEMENS & HOLST (1954) com o uso do azul de triptano. O aumento da permeabilidade da barreira astrocítica-capilar é dependente da dose de radiação ministrada, e com o aumento progressivo dessa permeabilidade, evidencia-se modificação degenerativa nas células do parênquima nervosa, células da glia e dos nervos, com degeneração progressiva das bainhas mielínicas, e posteriormente necrose.

BERG e LINDGREN acham que há um processo alérgico auto-imune com dano primário das bainhas mielínicas, produzido por substância que escapa dos vasos. A mielina modificada produziria um antígeno que formava anticorpos contra a mielina, levando à sua destruição parcial.

A região do hipotálamo, quiasma ótico e tronco cerebral eram, quase sempre, coloridas, confirmando a pouca tolerância que possuem à radiação dessa zona, já demonstrada clinicamente por ARNOLD, BAILEY & LAUGHLIN em 1954.

#### 4) DOSE DE RADIAÇÃO E RESPOSTA TISSULAR

Os trabalhos de ARNOLD, BAILEY e LAUGHLIN, usando Megavoltagem — 23 MEV com aplicação em dose única de 1.400 a 8.400 R. em macacos, que eram sacrificados posteriormente em intervalos convencionados, sendo a maior demora de

24 meses pós-irradiação, revelaram novos dados na radiobiologia do sistema nervoso:

**a) As doses únicas de 4.200 a 8.400 R.** eram seguidas de necrose aguda de todos os componentes nervosos, junto com obliteração dos pequenos vasos sanguíneos, enquanto que os grossos vasos ficavam permeáveis até 6 semanas pós-irradiação. Este estado agudo de reação se conservava 5 meses sem recuperação ou gliose, e não se observava gliose significativa a não ser 8 meses após a irradiação.

**b) Com dose única de 3.000 a 4.200 R.** surgiram alterações inflamatórias agudas com necrose parcial e modificações mielínicas dentro de 6 semanas. Dentro de 5 meses havia recuperação parcial dos tecidos, com gliose se processando até 24 meses após a irradiação, bem acentuada nas áreas de radionecrose com obstrução vascular.

**c) Com dose única de 1.800 a 3.000 R.** havia um processo inflamatório agudo, com recuperação completa dentro de 5 meses, continuando a gliose se processando até 12 ou mesmo 24 meses.

**d) A irradiação em dose única de 3.000 R.** no tronco cerebral produzia uma radionecrose tardia, com dano marcante da fibra nervosa, e se a dose fosse de 5.000 R., haveria morte em 1 a 3 dias.

**e)** A região do hipotálamo também é altamente sensível à radiação, e ARNOLD explica os efeitos benéficos da radioterapia sobre a hipófise em casos de disfunção, como uma ação sobre as estruturas nucleares do hipotálamo da radiação dirigida para a hipófise.

Concluem ARNOLD, BAILEY & HARVEY que a radiação em dose única induzia no cérebro dos macacos efeitos que eram

principalmente diretos sobre a substância nervosa, e não secundários a modificações vasculares, tese essa apoiada por RUBIN & CASARETT.

INNES & CARSTEN (1961), com dose única de 3.500 rads na medula espinhal de ratos e macacos, obtiveram efeitos retardados, que surgiram de 3 a 9 meses após a irradiação, havendo alteração motora e esfínteriana nos animais de experimentação. KRISTENSSON (1967) considera que a substância branca da medula é muito radiosensível, explicando as lesões transversas da mesma em casos de irradiação externa (ex. TU. hipofaringe).

#### 5) FATORES QUE INFLUENCIAM A TOLERÂNCIA À RADIAÇÃO

**a) Relação dose-tempo** — Atualmente a dose de tolerância em rads está estabelecida em 5.000 rads em 3 semanas, para volume cerebral de menos de 100 cm<sup>3</sup> e 4.000/3 semanas a 4.500/6 semanas (ELLIS) para volumes de 1.000 cm<sup>3</sup>, sendo a base do cérebro com 3.000 rads em 4 semanas (ABBATUCCI), e/a "nominal single dose" (NSD) de 1.866 rets para 100 cm<sup>3</sup>, 1.492 rets — 1.290 rets para 1.000 cm<sup>3</sup> e 1.013 rets para base do crânio, podendo assim ser usada a fórmula de ELLIS para o cálculo.

BODEN (1948) adaptou, para uso clínico, a Curva de Strandqvist de tolerância cutânea, tendo calculado que na base da tolerância do cérebro e medula espinhal, a dose máxima era de 3.500-4.500 r. em 3 semanas ou 3.900-5.000 r. em 4 semanas, e 6.100 r. em 8 semanas. Já McWHIRTER e DOTT acham que 5.500 r. em 4 semanas é a dose-tumor máxima de tolerância. VAETH calcula, para a medula espinhal, a dose máxima de 5.000 rads.

BERG & LINDGREN calculam um fator de 0,26 para tolerância do tecido nervoso, e

LINDGREN publicou uma curva de tempo-dose que contém a linha de máximo nível de dose, onde o risco é considerável, e a linha de mínimo nível, onde pode ocorrer necrose cerebral, e que é a mais correta hoje em dia, para servir de guia. Seguimos para tumores cerebrais, cerebelares, incluindo tronco cerebral, tálamo e medula, um fracionamento de dose-tumor, na razão de 800-900 rads máximos por semana, até o limite de 6.000 rads em 7-8 semanas, no adulto.

**b) Volume-tecido irradiado** — Obviamente, quando maior o volume de tecido a irradiar, menor será sua tolerância à radiação, e assim BODEN, em 1948, tabelou que o limiar de tolerância estava em dose de 4.500 rads em 17 dias de tratamento, para áreas menores que 50 cm<sup>2</sup>, baixando a dose no mesmo espaço de tempo para 3.500 rads, se a área a irradiar fosse maior que 100 cm<sup>2</sup>.

O problema do volume a irradiar é importante, nos tumores do Sistema Nervoso Central, pois se lesões da hipófise, irradiadas em pequenos campos, necessitam de doses de 6.000 rads para melhor êxito terapêutico, o que é facilmente tolerado, no entanto, os glioblastomas multiformes requerem campos grandes, que abrangem todo um hemisfério cerebral, ou mesmo quase todos os dois hemisférios, em virtude de sua alta invasibilidade, o que vem a dificultar o tratamento eficaz com dose alta de radiação.

De qualquer maneira, há sempre necessidade de irradiar tumores cerebrais, com campos muito maiores que o volume tumoral diagnosticado radiologicamente e radioisotopicamente, e mesmo fornecido pelo neuro-cirurgião. Prende-se essa asserção à invasão microscópica das áreas cerebrais vizinhas ao tumor, e na prática, isso

vem sendo observado em todos os centros, tendo PAILLAS, DUFFOUR & LEGRE demonstrado que, com campos maiores, há nítida superioridade no uso da Ortovoltagem, em relação aos casos tratados com Megavoltagem em campos pequenos, prendendo-se essa aparente superioridade, apenas, ao volume dos campos de radiação empregados.

CONCANNON & KRAMER (1969), em trabalho de necrópsias pós-radiação, demonstram a necessidade de campos grandes para abranger a área tumoral, que é duas vezes maior que o indicado pelos exames anteriores.

**c) Qualidade de radiação** — Torna-se muito mais fácil irradiar os pacientes com Megavoltagem, que apresentam vantagens de produzir apenas uma epilação temporária no couro cabeludo, maior dose de radiação na profundidade com menor número de campos de irradiação, menor absorção da radiação pela calota óssea craniana. A equivalência biológica pelos trabalhos de LINDGREN (1958), ARNOLD, BAILEY & LAUHLIN, revelam que o RBE para 1-3 MEV é cerca de 85-90% da Ortovoltagem e equivale a 60-70% para 23 MEV.

Não há diferença entre o conteúdo mineral da substância branca para a cinzenta, nem presença de minerais pesados nas paredes vasculares do encéfalo, que modificassem a equivalência biológica entre as diversas áreas encefálicas, em relação com a qualidade da radiação, pelos trabalhos de SCHOL (1934) e VOGT (1949).

Diversos autores tentaram o uso de Radioisótopos como aplicadores em moldagem sobre a área cerebral afetada, como DRAKE, PFALZNER (1962) ou injeção de ouro coloidal intratecal por KERR (1948),

porém os resultados obtidos foram inferiores ao uso da radiação externa por Megavoltagem. Os implantes de YTRIUM ou ouro radioativo na hipófise, têm sua indicação precisa na hipofisectomia actínica.

A irradiação da hipófise em feixe de prótons por LAWRENCE, NELSON & WILSON (1937) não deu os resultados esperados, assim como a irradiação cerebral por feixe de nêutrons após administração de boron, que iria se localizar na massa tumoral, e desprender localmente partículas alfa, pela radiação neurônica, como preconiza GODWIN (1955).

**d) Fatores biológicos** — Nos pacientes mais idosos, a natural esclerose vascular complica o tratamento, pelo efeito aditivo à esclerose nos vasos produzida pela radiação. A hipertensão, segundo ASSCHER & ANSON (1962), pelo seu acompanhamento esclerosante, é também fator de complicação. Nos pacientes mais jovens, a natural acentuação da radiosensibilidade, obriga a modificação dos esquemas de tratamento.

A localização do tumor em áreas consideradas funcionalmente silenciosas, permitem uma radiação mais intensa, pois as alterações — actínicas irão atuar em zona cerebral pouco funcionante. Também a presença de tumor destrutivo é um fator biológico que pesa na decisão terapêutica, quanto à tolerância, quanto à tolerância à dose programada de radiação. O dano produzido pelo próprio tumor, como necrose, hemorragia, alterações vasculares, hialinização das paredes vasculares, áreas de calcificação, é difícil de ser distinguido posteriormente aos fenômenos histológicos actínicos, e se a área de necrose tumoral é muito vasta, haverá uma impossibilidade de regeneração da mesma, que também é

agravada pela radiação — RUSSELL, NESSA (1938), FREID & DAVIDOFF (1951).

### INDICAÇÕES GERAIS DA RADIOTERAPIA

A indicação de irradiar um tumor craniano vai depender de vários fatores, inclusive de seu tipo histopatológico.

McWHIRTER & DOTT procuraram estabelecer uma classificação de radiosensibilidade dos tumores intracranianos, com indicação de uma radioterapia mais localizada, ou realizada em campos extensos, de acordo com a histopatologia:

#### 1) TUMORES RADIORESISTENTES

Astrocitomas — Gliomas pleomórficos — Ependimomas inteiramente diferenciados — Oligodendrogliomas inteiramente diferenciados — Meningiomas — Adenomas hipofisários cromofobos (60%) — Neurilemomas — Melanomas — Teratomas (tipos mistos).

#### 2) TUMORES RADIOSENSÍVEIS — requerendo RT localizada.

Oligodendrogliomas pouco diferenciados — Adenomas hipofisários cromofobos (40%) e os eosinófilos e basófilos — Carcinomas indiferenciados infra-hipofisários — Tumor de Glomus Jugular Angiomas (tipos — neoplásicos).

#### 3) TUMORES RADIOSENSÍVEIS — requerendo RT de todo S.N.C.

Ependimomas tipos indiferenciados — Meduloblastomas — Neuroepiteliomas — Tumor da pineal indiferenciado — Papiloma plexo coróide.

#### 4) TUMORES DE RADIOSENSIBILIDADE VARIADA

Meningiomas nas formas malignas — Craniofaringiomas — Cordomas cranianos

e medulares — Pinealomas de forma benigna diferenciada.

Na prática, são irradiados quase todos os tipos de tumor, sem se levar em conta a sua histopatologia, que poderá, no entanto, servir para o prognóstico do caso.

A principal arma terapêutica para os tumores do sistema nervoso é a cirurgia, quando completa e radical, o que nem sempre é possível.

### INDICAÇÕES DA RADIOTERAPIA

- 1) Pacientes cujo tumor foi tratado cirurgicamente e não removido completamente — (CIR. incompleta).
- 2) Pacientes com recidiva pós-operatória e que não podem ser reoperados.
- 3) Pacientes em que foi tentada a cirurgia, porém, em face da extensão e localização da lesão, que era inextirpável, foi realizada só a craniotomia, e em alguns casos com biópsia.
- 4) Pacientes em que, devido à localização de lesão, eram inoperáveis e em que o diagnóstico é exclusivamente clínico-neurológico (tronco cerebral, áreas motoras da córtex).

### CONTRA-INDICAÇÕES DA RADIOTERAPIA

- 1) Diagnóstico ou localização inadequada da tumoração.
- 2) Identificação concomitante de Encefalite Difusa Degenerativa, como em casos de Uremia, Anorexia, Linfossarcoma, etc.
- 3) Gliose difusa interessando 1 ou 2 hemisférios cerebrais.

4) Atrofia cerebral uni ou bilateral.

5) Recidiva aparente sem comprovação adequada de reativação neoplásica.

6) Irradiação prévia intensiva há menos de 6 meses, pois a nova série poderá produzir uma necrose actínica maciça.

7) Radioterapia de rotina, ou dita "profilática" em casos de tumor passível de extirpação completa pela cirurgia (tumores de meninge em adultos, astrocitoma cístico cerebelar e alguns cistos hemangiomas em crianças).

A contra-indicação é relativa nos casos de hipertensão intracraniana forte, com edema cerebral, onde deverá ser efetuado o tratamento medicamentoso prévio, e em casos de ausência de comprovação histológica (embora os tumores de tronco cerebral e tálamo, raramente possam ser comprovados, e assim devem ser irradiados).

### ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

A) **Seleção dos casos** — Os pacientes são enviados pelo neuro-cirurgião dentro do esquema acima apresentado, consultando o radioterapeuta quanto à possibilidade de tratamento. Este deve planejar seu tratamento sobre os dados fornecidos pelo neuro-cirurgião e procurar estabelecer uma ampla base de cooperação.

Nem sempre o diagnóstico histológico é fornecido quando se trata de lesões da linha média, como do tronco cerebral, 3º e 4º ventrículos ou da hipófise. Nestes casos, deve-se insistir nos exames complementares, que caracterizam insofismavelmente a existência de tumor nessas regiões. No caso do tronco cerebral, onde não é possível fazer biópsia, sabemos que a maioria absoluta dos tumores dessa região são:

gliomas endodimais, astrocitomas ou glioblastomas, que apresentam resposta de sensibilidade à radiação, embora com baixo grau de curabilidade, em face da localização. Os tumores da hipófise dão quadro clínico acurado quanto ao tipo de histológico.

Quando a histologia é conhecida, o prognóstico é mais simples, e facilita o planejamento do tratamento, tanto que esses pacientes já sofreram uma craniotomia descompressiva, ou extirpação parcial, ou às vezes total do tumor (o que é raro nos gliomas).

#### **B) Método de tratamento radioterápico —**

A radioterapia pode ser iniciada após a cirurgia cerca de 12 — 15 dias, quando a incisão do couro cabeludo está cicatrizada, com regressão de edema e controle da tensão intracraniana.

A localização exata da lesão deve ser conseguida, inclusive, com a colaboração do neuro-cirurgião, pela descrição do ato operatório, e demais exames complementares, assim como a estimativa do seu volume e possível área infiltrada.

Efetuada o planejamento radioterápico, iniciamos com dose-tumor de 50 rads, fazendo escalada gradual até atingirmos 150-200 rads (dose-tumor) por dia, não ultrapassando a média semanal de 800-900 rads no tumor.

A escalada suave na dose tumoral prende-se ao problema de evitar o edema cerebral, com conseqüente hipertensão endocraniana, cefaléia, vômitos, etc. Quando isto acontece, baixamos a dose de radiação diária e administramos ao paciente soluções endovenosas de gliose hipertônica associada a Eufilina, diuréticos e corticosteróides.

O edema cerebral é principalmente celular, e existem duas influências endócrinas

capazes de modificar o teor d'água e de íon potássico celular, sendo uma a dos hormônios córtico-suprarrenais, que expulsam a água e o potássio da célula, e de contrapartida o hormônio antidiurético ou vasopressina (ADH) que realiza efeito contrário.

Nos glioblastomas, a compressão do hipotálamo provoca um aumento do ADH, agravando o edema cerebral e também é produto do próprio tumor maligno — BERNARD — WIL, 1967. Assim, com o correr do tempo, o uso dos corticosteróides, ACTH não irá mais controlar o edema cerebral, sendo proposto por BERNARD-WEIL, uma associação de corticosteróides e hormônios pós-hipofisários para resolver o problema. Utiliza um extrato pós-hipofisário total com acitocina e vasopressina (ADH) que por mecanismo de "feed-back" fixa a taxa de excreção endógena do ADH. Usa também a ocitocina (Syntocinon a 2 unidades em 2 ml.: 0,8 unid. em perfusão contínua de 24 horas no 1º dia, com aumento de 0,8 unid. por dia, até 4-4-8 unid. e então em posologia decrescente) mais ACTH em doses de 2-30 unidades por dia.

Normalmente com essa técnica, os pacientes conseguem chegar ao fim do tratamento, sem grandes inconvenientes, tolerando bem a radiação.

De uma maneira geral, procuramos ministrar doses de 5000/6000 rads em 7 a 8 semanas de tratamento — em adultos, baixando a dose para 4500-5000 rads no mesmo período de tratamento para as crianças.

Nos tumores como meduloblastomas, endodimomas, onde há possibilidade de disseminação das células neoplásicas através do LCR para sistema ventricular é

canal raqueano, seguimos a técnica preconizada por PATTERSON (1952) e LAMPE (1958), de irradiar todo o sistema nervoso — o encéfalo e medula, em campos contíguos. A técnica atual é fracionada em 8 a 9 semanas, com uma dose calculada entre 5.000/6.000 rads na fossa posterior craniana.

Nas crianças de 1 ano de idade — RICHMOND e RUBIN preconizam diminuição da dose para 2.000 rads, fazendo 3.000 rads até os 5 anos e 4.000 rads até os 12 anos, procurando assim diminuir os danos funcionais futuros nos pacientes que sobrevivem.

O tronco cerebral teria grande labilidade às radiações, segundo ARNOLD, BAILEY & HARVEY (1954) não podendo suportar dose única de 1.800 rads ou dose fracionada de 4.000/5.000 rads em 4-6 semanas, sob pena de dano aos núcleos paraventriculares e degeneração marcante com radionecrose tardia dentro de 1 ano. No entanto, os trabalhos posteriores de HOBAX, com dose de 4.400 R. nos tumores de hipófise, com campos que abrangiam o tronco cerebral, sem mortalidade; os de KRAMER, MCKISSOCK (1961) com doses de 6.000/7.000 rads em craniofaringiomas de crianças, com sobrevida de 100% de 5 anos; e os de BOUCHARD, com dose de 5.000/6.000 rads em tumores de tronco cerebral com uma sobrevida de 40% aos 5 anos e 25% aos 10 anos, demonstram a possibilidade de ministrar altas doses de radiação a esse nível, desde que seja fracionado o tratamento.

### SEQUELAS DO TRATAMENTO PELAS RADIAÇÕES

BOLDREY & SHELINE descrevem alterações transitórias no 2º mês após o trata-

mento por radioterapia, com náuseas, convulsões, mal-estar, etc., que parecem à primeira vista uma recidiva, e desaparecem após poucos dias, levando em alguns casos 6 semanas para recuperação integral do paciente.

RUBIM & CASARETT dividem as sequelas por períodos:

**a) Período clínico agudo** — Conseqüência do edema cerebral, que não pode ser distinguido do edema pós-cirúrgico ou mesmo do edema por progresso da neoplasia. O tratamento inicial é medicamentoso e quando não resulta em benefício, faz-se uma descompressão craniana, ou seja, por levantamento do retalho osteoplástico ou através de desvios ventrículo-cisterna tipo Torkildsen.

**b) Período clínico subagudo** — Aparece normalmente 6 meses a 1 ano após a irradiação, com quadro clínico semelhante ao que existia pré-tratamento, havendo dúvida sobre uma recidiva ou uma radionecrose.

O diagnóstico diferencial correto é necessário para orientação terapêutica. A ausência de sinais de hipertensão intracraniana, como edema de papila, alargamento de suturas cranianas ou abaulamento do retalho osteoplástico, sugerem uma radionecrose tardia. Alguns autores como MCDONALD, RUBIN & GREEN, têm tentado fazer o diagnóstico, com uso de cintilografia, comparando os traçados pré-operatórios, pós-operatórios e pós-irradiação com os obtidos na ocasião desse renovamento de sintomas.

O tratamento no caso de radionecrose é cirúrgico, com remoção dos cistos necróticos e excisão do tecido cicatricial, o que recupera imediatamente o paciente.

No caso de recidiva, não sendo possível uma nova cirurgia, pode-se ocasionalmente re-irradiar o paciente, desde que em fracionamento externo, e com mais de 6 meses da primeira série.

**c) Período clínico crônico** — Neste estágio, a sintomatologia é tardia e insidiosa, podendo aparecer anos após o tratamento por radiação. Nesse grupo, temos os casos tratados por meduloblastomas com irradiação de todo o cérebro e medula. Surgem crises convulsivas até com 15 anos após o tratamento, com deteriorização mental e perturbações visuais.

A sintomatologia assemelha-se a um quadro de senilidade acelerada e sugere, como agente causador, modificações vasculares intensas. O diagnóstico diferencial é difícil, pois a disseminação metastática pode simular um quadro clínico idêntico ao de gliose cerebral difusa. Nos casos, em que instala-se atrofia de um hemisfério cerebral, surge uma hidrocefalia, com

retração do sistema ventricular para o lado da antiga lesão.

No entanto, BOUCHARD, em sua **série de 313 pacientes** com gliomas e 49 crianças irradiadas, com seguimento de **5 a 25 anos** pós-radioterapia, apresenta uma avaliação de vida útil que mostra **75,6% dos casos com vida normal, havendo deteriorização mental parcial em 18% e total em 6% dos casos**, apenas.

### MATERIAL DE ESTUDO

Irradiamos por Megavoltagem, no Departamento de Radioterapia do Hospital de Câncer de Pernambuco e no Serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, 189 casos de Tumores Primitivos intracranianos, cuja maioria havia sido operada (craniotomia, extirpação parcial, etc.), do ano de 1950 a dezembro de 1971.

**Sexo** — Dos 189 casos, 78 eram do sexo feminino (41,3%) e 111 casos, masculinos (58,7%)

**Idade** — O grupo etário foi assim dividido:

0 — 5 anos .....	18
06 — 11 " .....	28
11 — 15 " .....	22
16 — 20 " .....	10
21 — 30 " .....	30
31 — 40 " .....	24
41 — 50 " .....	28
51 — 60 " .....	13
61 — 70 " .....	01

**TOTAL: 174 casos = 15 desconhecidos.**

Quanto à histopatologia, nossos casos foram divididos de acordo com a tabela abaixo:

### TUMORES PRIMITIVOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Histopatologia — 189 casos, de 1958 a 1971.

GLIOMAS .....	144	(76,19%)
Astrocitoma gr. I, II e III .....	53	(28,04%)
Glioblastoma multiforme .....	9	( 4,76%)
Ependimoma .....	9	( 4,76%)
Oligodendroglioma .....	7	( 3,70%)
Meduloblastoma .....	13	( 6,87%)
Glioma não classificado .....	14	( 7,40%)
Tálamo .....	10	( 5,21%)
Tronco cerebral .....	29	(16,34%)
MENINGIOMAS .....	5	( 2,64%)
TU DA HIPÓFISE .....	31	(16,40%)
CRANIOFARINGIOMA .....	2	( 1,05%)
TU DIVERSOS .....	4	( 2,11%)
Sarcoma cerebelar .....	2	(1,05%)
Neurinoma .....	1	(0,52%)
Pinealoma .....	1	(0,52%)
TU. VASCULARES .....	3	(1,58%)
<b>TOTAL .....</b>	<b>189</b>	<b>casos</b>

### LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES

Pacientes que foram irradiados no Departamento de Radioterapia do Hospital de Câncer de Pernambuco e no Hospital das Clínicas da FMUFPE apresentavam tumor localizado nas seguintes regiões cranianas:

Frontal .....	13	—	6,9%
Fronto-parietal .....	9	—	4,8%
Fronto-temporal .....	3	—	1,6%
Parietal .....	20	—	10,0%
Temporal .....	12	—	6,3%
Temporo-parietal .....	8	—	4,2%
Temporo-ocipital .....	6	—	3,2%
Tronco-cerebral .....	29	—	15,3%
Tálamo .....	6	—	3,1%
3º Ventrículo .....	7	—	3,7%

4º Ventrículo .....	7	—	3,7%
Fossa posterior .....	4	—	2,1%
CEREBELAR .....	21	—	11,1%
Pineal .....	1	—	0,5%
HIPÓFISE .....	32	—	16,9%
MEDULA .....	11	—	5,8%
<b>Total .....</b>	<b>189</b>	<b>casos</b>	

### RESULTADO DA RADIOTERAPIA DE ACORDO COM TIPO HISTOLÓGICO

**Astrocitoma** — São tumores freqüentes no adulto, de localização cerebral (17%), envolvendo córtex e estruturas profundas, com predileção pelos lobos frontais e estruturas profundas. Na primeira infância, são de localização mais cerebelar.

Como se infiltram além da linha mediana, e raramente são ressecáveis na sua totalidade, a não ser as formas císticas, têm uma indicação formal para radioterapia pós-cirúrgica.

O grupo de MAYO CLINIC — UIHLEIN, COLBY, LAYTON, PARSSON & CARTER, em séries comparativas de tratamento cirúrgico exclusivo — 217 casos e associado com radioterapia — 154 casos, obteve os seguintes resultados:

Astrocitomas de baixa malignidade — graus I e II, se tratados pela cirurgia exclusiva ou associada à radioterapia, apresentam à mesma sobrevida de 3 anos — 63%, e aos 5 anos havia vantagem para cirurgia exclusiva — 64% de sobrevida contra 54% em associação.

Nos astrocitomas grau III — aos 3 anos só sobreviveram 6,8% dos casos de CIR, exclusiva, contra 27% dos de associação CIR + RT.

Os mesmos autores, analisando a relação dose/sobrevida, verificaram que os astrocitomas que foram irradiados com dose maior que 3500 rads, tiveram em todos os graus histológicos, uma sobrevida de 20% a mais que os tratados com dose inferior.

BOUCHARD conseguiu uma sobrevida para os astrocitomas, I, II e III de 61,7% para 3 anos, 49,3% para 5 anos e 35,8% para 10 anos, usando radioterapia complementar com dose de 5.000/6.000 r.

Nossa série de 53 casos de astrocitoma I, II e III apresenta um caso com 8 anos de sobrevida, um caso com 5 anos de sobrevida, três com 4 anos, três com 3 anos, onze com 2 anos e dezessete com 1 ano; três faleceram no primeiro ano de tratamento e onze foram perdidos de vista no primeiro ano.

## GLIOBLASTOMA MULTIFORME OU ASTROCITOMA GRAU IV

Constituem 1/6 dos tumores dos adultos e cerca de 30% de todos os gliomas. Localizam-se mais na córtex, com tendência a alojar-se nos lobos frontais, temporais e parietais, infiltrando rapidamente a substância cinzenta e branca, e atingindo em 50% dos casos ambos os hemisférios cerebrais.

Considerados antigamente como casos sem possibilidade, com sobrevida no máximo de 1 ano, tiveram, com uso da radioterapia, uma considerável melhoria em seu prognóstico.

UIHLEIN e colaboradores, em estudo comparado na MAYOCLINIC, revelam que se a cirurgia exclusiva não conseguiu nenhuma sobrevida aos 3 anos, a associação com radioterapia permitiu uma sobrevida de 6,2 aos 3 anos. Já BOUCHARD conseguiu com a radioterapia 11,2% de sobrevida aos 3 anos, 7,2% aos 5 anos e 4% aos 10 anos.

De nossos 9 casos de glioblastomas, temos 1 vivo com 4 anos e 1 vivo com 3 anos, 2 com 2 anos, 1 com 1 ano e 1 faleceu no primeiro ano de tratamento; 3 foram perdidos de vista no primeiro ano.

## EPENDIMOMA

Tumores localizados no endodidimo nos 3º e 4º ventrículos, com alta vascularização e difícil extirpação cirúrgica, correspondem a 2% dos tumores cerebrais dos adultos e 10% das crianças.

A associação da cirurgia com radioterapia, deu a BOUCHARD sobrevida de 75% aos 3 anos, 58% aos 5 anos e 50% aos 10 anos de

seguimento. Nesses casos, devido à possibilidade de metástases através do LCR, é recomendável irradiar todo o sistema ventricular e canal medular.

Dos nossos 9 casos, temos 1 caso com 11 anos, 1 com 5 anos, 1 com 1 ano de sobrevivida, 3 faleceram no primeiro ano de tratamento e 6 foram perdidos de vista no primeiro ano de tratamento.

### **OLIGODENDROGLIOMA**

Correspondem a 6% dos tumores gliais do cérebro — POOL (1964), de localização geralmente frontal, fronto-temporal ou fronto-parietal — cerca de 14% são infratentoriais e 10% localizam-se na região do 3º ventrículo.

Têm crescimento lento, e os tipos mais malignos invadem a córtex, atravessam a barreira da pia-mater e desenvolvem-se para o espaço subaracnóideo — KERNOHAN & SAYNE (1952). Outros têm a tendência a infiltrar os dois hemisférios, via corpo caloso. Os tipos mais malignos sofrem por vezes degeneração cística com calcificação, e são de difícil extirpação total.

A radioterapia nesses tumores condiciona uma sobrevivida significativa em relação aos não irradiados — SHELINE (1964). Dos 7 casos que temos, 1 vive com 5 anos, 3 com 1 ano e 1 faleceu no primeiro ano de tratamento.

### **MEDULOBLASTOMA**

Tumores de alta malignidade, com origem na zona posterior do 4º ventrículo, em células embrionárias restantes com bipotencial, compreendem 8% dos gliomas cerebrais — POOL (1957) e 18% dos tumores da primeira infância. Dão metástases para o sistema ventricular e canal medular através

do LCR — KERNOHAN & SAYNE (1952) e meninges, embora BOUCHARD & PIERCE (1960) considerem que este fato não é uma constante, pois só encontraram em 12% de seus pacientes.

Os resultados de sobrevivida de 3 anos de PATERSON & FARR foram de 53% para crianças e 100% para adultos. SMITH (1961) obteve 28% de sobrevivida de 5 anos. Já COCHIS obteve apenas 10% de sobrevivida de 5 anos e BOUCHARD — 19,5% para 5 anos e 15% para 10 anos.

Dos 13 casos que irradiamos, 1 está vivo com 3 anos, 2 com 2 anos, 6 com 1 ano e 1 foi perdido de vista no primeiro ano; 2 faleceram no terceiro ano pós-tratamento.

### **MENINGIOMA**

Constituem cerca de 17% dos tumores dos adultos e 4% das crianças, AIRD ou 35% dos tumores não gliais — KERNOHAN & SAYNE (1952) e 25% dos tumores da medula espinhal.

Têm crescimento lento, localizam-se na área parasagital (30%) ou sobre as convexidades cerebrais (20%), podendo ser multipolos, sendo extremamente vascularizados, o que por vezes dificulta uma cirurgia radical.

KING, CHANG & POOL, associando radioterapia à cirurgia, conseguiram, nas formas angioblásticas e sarcomatosas, um intervalo do dobro do tempo, entre tratamento e recidiva. De 5 casos que temos, 1 vive há 2 anos, 3 com 1 ano e 1 foi perdido de vista no primeiro ano.

### **TUMORES DA HIPÓFISE**

a) **Adenoma cromóforo** — Constitui-se em 60% dos tumores da hipófise produzindo

uma diferença hipofisária anterior, com quadro de eunucoidismo no homem e amenorréia na mulher, com defeitos do campo visual, por compressão do nervo ótico.

**b) Adenoma eosinófilo** — Também produz alterações na hipófise anterior, com hiperatividade, condicionando gigantismo nas crianças e acromegalia nos adultos e com perturbações visuais mais discretas.

**c) Adenoma basófilo** — Geralmente apresenta pequeno volume e exerce apenas efeitos endócrinos através de processo de aceleração da produção de hormônio adrenocorticotrópico. (Síndrome de Cushing).

Nos tumores de tipo cromofobo, os resultados sobre o campo visual são pouco diferentes com uso da cirurgia exclusiva, ou da associação com radioterapia. HOBAX (1952), no entanto, achou uma melhora de 60% com uso de radioterapia, e verificou que os casos irradiados com menos de 2.500 rads tinham 60% de recidiva, enquanto que os que recebiam uma dose/tumor de 4.000 rads, só recidivavam em 18%. CORREA & LAMPE (1962), com radioterapia exclusiva, teve resultados satisfatórios em 56% de pacientes com adenoma cromofobo e 63% nos eosinófilos, com bons resultados em 5/6 pacientes com adenoma basófilo (Síndrome de Cushing).

A melhora dos resultados também cresce quando se passava a dose para 4.000 rads, e BOUCHARD obteve remissão nos adenomas cromofobos em 83% e em 73% dos eosinófilos, em radioterapia exclusiva no último tipo.

### CRANIOFARINGIOMA

São tumores congênitos, que nascem dos restos embrionários da Bolsa de Rahtke,

quer intra-selar ou supra-selar, produzindo disfunções endócrinas, com diabete em 25% dos casos, alterações visuais e calcificações em 70% dos casos.

KRAMER, com cirurgia e radioterapia em 10 pacientes, conseguiu sobrevida de 9 com mais de 5 anos.

Temos 2 casos com radioterapia exclusiva, sendo a cirurgia usada apenas para biópsia, com 5 e 10 anos de sobrevida, respectivamente.

### PINEALOMA

São tumores raros, considerados por PSENNER como os disgermimomas do cérebro, por LEWIS como um teratoma atípico, e segundo SUSUKI, tendo uma incidência mais elevada no Japão. Compreendem 0,4% dos tumores cerebrais — ZULCH, dando a síndrome de PARINAUD (falta de capacidade para olhar para cima e ptose), como hiperacusia ou surdez — PAYTON (1955).

São de difícil acesso cirúrgico, e normalmente são tratados por uma descompressão cerebral tipo Torkildsen, e radioterapia em campos largos, pois têm tendência a metastatizar pelo LCR.

Temos 1 caso irradiado após ter feito um **shunt** a Torkildsen já com 7 anos de sobrevida normal pós-irradiação.

### TUMORES VASCULARES

Os angiomas e hemangioblastomas localizam-se, de preferência, na fossa posterior e são freqüentemente associados com anomalias congênitas vasculares — como a Doença de Von Hippel-Lindau.

Os hemangioblastomas do cerebelo são geralmente císticos e curados pela cirurgia,

podendo em caso de cirurgia incompleta, haver associação radioterápica. Já os hemangioblastomas da medula espinhal são mais resistentes à radiação.

Temos 2 casos tratados — 1 vivo com 5 anos e 1 com 1 ano, após a irradiação.

#### **TUMORES DO TRONCO CEREBRAL**

Os tumores do tronco cerebral, em face da impossibilidade de ato cirúrgico, têm uma indicação formal para irradiação. Mesmo sem diagnóstico histopatológico, o quadro clínico neurológico é típico, devendo os pacientes iniciarem a radioterapia o quanto antes, sendo os tumores de tipo glioma.

BOUCHARD, em tumores dessa região, conseguiu sobrevida de 40% em 5 anos, em casos que anteriormente eram largados à própria sorte.

Temos 29 casos irradiados, com 4 vivos após 1 ano, 3 com 2 anos e 4 com 3 anos; 3 faleceram no primeiro ano e 14 casos foram perdidos de vista.

#### **TUMORES METASTÁTICOS**

Cerca de 20 a 30% dos tumores intracranianos são metastáticos. MEYER, REAH — sendo mais comuns os provenientes de câncer da mama, carcinomas bronquiogênicos, hipernefoma, corioepitelioma e melanoblastoma.

As metástases isoladas podem ser irradiadas com sucesso em alguns casos — PAILLAS, ELVIDGE, com as mesmas doses utilizadas para tratamento dos demais tumores cerebrais.

## TUMORES PRIMITIVOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

## SOBREVIDA POR HISTOPATOLOGIA

(189 casos irradiados Ivo Roesler)

HISTOLOGIA GLIOMAS 144 casos	Perdidos de vista a partir 1º ano	Vivos	Óbito comprovado
ASTROCITOMA, gr. I, II e III 53 casos	11	17 c/1 ano 11 c/2 anos 3 c/3 anos 3 c/4 anos 1 c/5 anos 1 c/8 anos	3 no 1º ano 1 no 2º ano 1 no 4º ano 1 no 5º ano
GLIOBLASTOMA MULTIFORME 9 casos	3	1 c/1 ano 2 c/2 anos-44% 1 c/3 anos-22% 1 c/4 anos-11%	1 no 1º ano
GLIOMA não especificado incluindo TU. TÁLAMO e TRONCO-CEREBRAL 53 casos	17	17 c/1 ano 3 c/2 anos 1 c/3 anos 2 c/4 anos 1 c/22 anos	9 no 1º ano 3 no 2º ano
MEDULOBLASTOMA 13 casos	1	6 c/1 ano 3 c/2 anos 1 c/3 anos	2 no 3º ano
EPENDIMOMA 9 casos	6	1 c/1 ano 1 c/5 anos 1 c/11 anos	
OLIGODENDROGLIOMA 7 casos	—	3 c/1 ano 1 c/5 anos	3 no 1º ano
MENINGIOMA 5 casos	1	3 c/1 ano 1 c/2 anos	
CRANIOFARINGIOMA 2 casos	—	1 c/5 anos 1 c/10 anos	
PINEALOMA 1 caso	—	1 c/7 anos	
SARCOMA CEREBELAR 3 casos	—	2 c/1 ano 1 c/3 anos	
TU. VASCULAR 4 casos	1	2 c/1 ano 1 c/5 anos	
NEURINOMA 1 caso	—	1 c/8 anos	
HIPÓFISE — Adenoma 31 casos	2	13 c/1 ano 15 c/3 anos	1 no 2º ano

## BIBLIOGRAFIA

1. AIRD, R. B.  
Treatment of Brain Tumors  
The Medical Clinic of North America  
Vol. 47 nº 6 — Nov. 1963 — Pg. 1675.
2. ASKENAZY, H. M., KOSARY, I., LEVITUS, Z.  
& BRAHAM, J. Orally Administered Radioactive Sodium Iodide in the Detection of Intracranial Tumors.
3. BERNARD — WELLE  
Traitement complémentaire endocrinien des tumeurs cérébrales  
Acta Radiologica — Vol. 8 (1969) — pg 126.
4. BOULDREY, E. & SHELINNEG  
Delayed Transitory Clinical Manifestation after Radiation Treatment of Intracranial Tumors  
Acta Radiologica — Vol. 5 (1966) — pg. 5.
5. BETTY, M. G.  
Quality in Survival in Treated Patients with Supratentorial Gliomas  
J. of Neurosurgery, Neurology and Psychiatry  
Vol. 27, nº 6 — December 1964.
6. BOUCHARD, J.  
Radiation Therapy of Intracranial Tumors — Long Term Results.  
Acta Radiologica — vol. 5 (1966) pg. 11.
- BOUCHARD, J.  
Radiation Therapy of Malignant Intracranial Neoplasms.  
Progress in Radiation Therapy.  
Edited — Franz Bushke, 1958, Grune & Stratton  
New York, pg. 192.
- BOUCHARD, J.  
Central Nervous System — Text Book of Radiotherapy.  
Edited Fletcher G. M. — London, Henry Kingdon  
Publ. 1966.
7. BRINKMAN, C. A., WEGST, A. V. & KAHN, E. A.  
Brain Scanning with Mercury Labeled Neohydrin.  
J. of Neurosurgery, August 1962, pg. 644.
8. CORREL, J. W. CHASE, N. E. & ATKINS  
New Technique for Interstitial Irradiation of Brain Tumors.  
J. of Neurosurgery — Nov. 1961 — pg. 800.
9. CORREA, J. N. & LAMPE, I.  
The Radiation Treatment of Pituitary Adenomas  
J. of Neurosurgery — August 1962 — pg. 626.
10. D'ERRICO, A.  
Treatment of Third Ventricles Tumors.  
Acta Neurologica, Vol. 9 — Fasc. 3 — 1961, pg. 331.
11. DRAKE, C. G., PFALZNER & LINELL  
Intracavitary Irradiation of Malignant Brain Tumors.  
J. of Neurosurgery, May 1963 — pg. 428.
12. FLETCHER, G.  
Text Book of Radiotherapy  
Lea Fabiger — Philadelphia, 1966.
13. GREENWORD, J.  
Intramedullary Tumors of Spinal Cord. A Follow-up Study after Total Surgical Removal.  
J. of Neurosurgery, August 1963, pg. 665.
14. KING, D. L., CHANG & POOL, J. L.  
Radiotherapy in Management of Meningiomas.  
Acta Radiologica, Vol. 5 — 1966 — pg 26.
15. KRAMER, S.  
Tumor extensas a determining factor in radiotherapy of Glioblastomas  
Acta Radiologica, Vol. 8 (1969) — pg. 111.
16. LAMPE, I.  
Radiation Tolerance of Central Nervous System. Progress in Radiation Therapy.  
Ed. Franz Buschke Grune Stratton, New York, 1958.
17. LÉGRE, J., DUFOUR, M. & PAILLAS  
Importance du Volume Irradié et Notion de Dose dans le Traitement Post-Operatoire des Tumeurs Cerebrales.  
Acta Radiologica — Vol. 5 — 1966 — pg. 34.
18. PAILLAS, J. E. & COMBALBERT  
Evolution Comparé des Gliomas de Cerveau

- À Propos d'une Statistique Operatoire de 333 cases  
Observés dans les mêmes Méthods Durant un même Dedennie.  
Revue Neurologique, Tome 3, n° 1, Jui. let 1964, pg. 43.
19. PATERSON, R.  
The Treatment of Malignant Diseases by Radiotherapy.  
First Published in 1948. Reprinted in 1949, 1953, 1956, 1960. Second edition 1963.  
Edward Arnold (publishers).
  20. PLANIOL, T.  
Gamma encéfalografic — Acta Radiologica, Vol. 8, 1964, pg. 86.
  21. PSENNER, L. & WATCHER, F.  
Radiotherapie der Erkrankung des Nervensystems  
Stralenterapie Band — 44 — 1960.
  22. ROXO NOBRE, M. O. & FRANCIOSI  
Radioterapia de Tumores do Sistema Nervoso Central.  
Cancerologia Prática — Vol. II, pg. 829-840.  
Ed. Roxo Nobre, A. C. Campos Junqueira — Fundo Editorial Prociex — São Paulo — 1967.
  23. RUBIN & CASARETT  
Clinical Radiation Pathology.  
Vol. II. W.B. Saunders Company — Philadelphia, London and Toronto — 1968.
  24. SCHLESIMGERYM, Y. M.  
Radiothérapie des (Gliomas) Glioblastomes de l'adulte et de l'enfant.  
Acta Radiologica, vol. 8 (1969), pg. 134.
  25. SVIEN, H. J., KENNEDY & KEARNS  
Results of Surgical Treatment of Pituitary Adenoma  
J. of Neurosurgery, August 1963, pg. 669.
  26. SVIEN, COLBY & KEARNS  
Comparison of Results after Surgery and after Irradiation in Pituitary Cromophobe Adenomas  
Acta Radiologica, n° 5 (1966) — pg. 67.
  27. SUSUKI, J. & IWABUCHI  
Surgical Removal of Pineal Tumors (Linealomas and Teratomas). Experience in a serie of 19 cases.  
J. of Neurosurgery, n° 23, pg. 565-571; December, 1965.
  28. THOMPSON, H. G.  
Clinical Diagnostic Test for Brain Tumors.  
The Medical Clinics of North America, Vol. 47 — n° 6 — Nov. 1965 — pg. 1659.
  29. TOVI, D., SCHISANO, G. & LILJEQVIST  
Primary Tumors of the Region of the Thalamus.  
J. of Neurosurgery, Nov. 1961, pg. 730.
  30. UIHLEIN, H., COLBY, LAYTON, D. D., PARSONS, W. R. & CARTER  
Comparison of Surgery and Surgery plus Radiation in the Treatment of Supratentorial Gliomas.  
Acta Radiologica, vol. 5 (1966) — pg. 67.
  31. WILCKE, O.  
Hirntumor Diagnostic mit Positronenstrahlern  
Acta Neurocirurgica, vol. 10 — Fasc. 3 — 1962.
  32. ZULCH, K. J.  
Les Déplacements en Masse dans les Processus Cerebraux.  
Expansives et leurs Rapports avec le Siège et le Genre de le Tumeur. La Classification des Tumeurs Cérébrales.  
Les Alterations Dues a l'Hipertension Intracranienne.  
Le Gonflement de l'Edème Cérébral.  
Acta Neurocirurgica, Vol. 11 — Fasc. 1, 1963 — pg. 161.
- ZULCH, K. J.  
Roentgen Sensitivity of Cerebral Tumors.  
Acta Radiologica — Vol. 8 (1969), pg. 92-108.
- ZULCH, K. J.  
Biology and Morphology of Glioblastoma Multiform  
Acta Radiologica, Vol. 8 (1969), pg. 65.

---

# **BIREME**

## ***A informação ao seu alcance***

---

A BIBLIOTECA REGIONAL DE MEDICINA (BIREME) foi criada para dar melhor atendimento à pesquisa médica na América Latina, colocando ao alcance do profissional todas as facilidades existentes no campo da moderna informação biomédica. Foi estabelecida em 1967 pela Organização Pan-Americana da Saúde em colaboração com o Governo do Brasil e a Escola Paulista de Medicina.

Localiza-se à Rua Botucatu, 862, Vila Clementino, São Paulo (CEP 04023), em prédio pertencente à Escola Paulista de Medicina, e que anteriormente à instalação da BIREME, era o da biblioteca daquela Escola. Com o crescimento contínuo das atividades da BIREME, o prédio foi ampliado para uma área de 3.340m<sup>2</sup> que originalmente era de 1.950m<sup>2</sup>.

### **QUAIS OS RECURSOS E MEIOS DE QUE DISPÕE A BIREME?**

Ela dispõe no momento dos mais modernos e avançados meios no campo da informação científica, a fim de dar completa cobertura a tudo o que lhe for solicitado.

Esses recursos e meios são:

### **1. ACERVO BIBLIOGRÁFICO**

Possui um acervo bibliográfico de 5.000 títulos de periódicos biomédicos, sendo que destes, 3.000 são títulos recebidos regular e correntemente na biblioteca. Os outros 2.000 são títulos com publicação suspensa, refundida ou encerrada.

Dentro desse acervo de publicações periódicas biomédicas, a BIREME conta com as mais atuais e avançadas obras de referência bibliográfica que se eleva a um total de 1.260 títulos. Entre estes, o INDEX MEDICUS, o ABRIDGED INDEX MEDICUS, o NLM CURRENT CATALOG, as EXCERPTA MEDICA (40 Seções), as 23 BIBLIOGRAFIAS ESPECIALIZADAS publicadas pela National Library of Medicine dos Estados Unidos, ABSTRACTS, ADVANCES, ANNUAL REVIEWS, o BIOLOGICAL ABSTRACTS e muitas outras obras de real valor e interesse para a atualização dos conhecimentos.

Quanto à parte de monografias, seu acervo possui 10.000 obras publicadas nos últimos quatro anos. Dada, porém, à rápida desatualização do livro texto, a BIREME concentra sua atenção nas publicações periódicas.

## 2. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

O serviço de referência bibliográfica, conta com pessoal especializado para a procura da informação científica. Fazendo uso dos meios de que dispõe a BIREME, é dada ampla e completa cobertura a qualquer pesquisa bibliográfica.

## 3. SISTEMA "MEDLINE"

"Os avanços da moderna tecnologia, prontos para serem utilizados, em seu benefício."

O Sistema MEDLINE, com que conta a BIREME, significa dizer: a informação através dos computadores, criado pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos. Esse sistema derivado do MEDLARS, ali implantado em 1964, proporciona as citações bibliográficas de 1.200 revistas das ciências da saúde de maior consulta, num total de 2.300 títulos ingressados na memória dos computadores. Fazem parte ainda, desse sistema, sete outros serviços que colaboram com a Rede Intercomputadora. A Organização Pan-Americana da Saúde tem convênio especial com o Centro de Computação do Instituto de Energia Atômica de São Paulo para o Sistema MEDLINE da BIREME.

Para que todos os recursos e vantagens que esse sistema pode oferecer sejam esgotados em benefício dos usuários, foi enviada à Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos a bibliotecária-chefe da Seção de Referência bibliográfica da BIREME, que desta forma tornou-se a primeira bibliotecária brasileira treinada no Sistema MEDLINE e a BIREME, a primeira biblioteca a contar com mais essa facilidade.

## 4. TELEX E RETEMEC

Há um terminal de Telex instalado na BIREME, o que permite uma comunicação

mais rápida e eficiente. Essa facilidade dá prioridade aos pedidos de referências e consultas bibliográficas. Quanto ao RETEMEC (Rede de Telecomunicação do Ministério de Educação e Cultura), encontra-se instalado no prédio da Escola Paulista de Medicina, e colabora com a BIREME para o recebimento de pedidos.

## Endereço

Telegráfico : BIREME

Telex : BIREME SPO 01122143

RETEMEC : ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

Telefones : 71-1502; 71-1545, e 70-5835

(PABX com 30 ramais)

## 5. COPIADORAS

Para um pronto atendimento às solicitações de artigos científicos, a BIREME conta com doze modernas máquinas reprodutoras, representando o que de mais avançado há no setor de reprodução.

## 6. REDE NACIONAL E INTERNACIONAL DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

Neste item citaremos algumas palavras do artigo do Prof. Briquet de Lemos, publicado em uma revista médica, sobre a BIREME: "Adotando a concepção da rede, a BIREME vem estimulando de início, o estabelecimento de subcentros regionais no Brasil, os quais com seu apoio, descentralizarão e coordenarão os serviços de bibliotecas de determinadas regiões, principalmente no que se refere ao intercâmbio de reproduções de artigos científicos. Em setembro de 1970, foram criados sete subcentros regionais: Fortaleza, Recife, Salvador, Brasília, Belo Horizonte, Rio de Janeiro e Porto Alegre. Além disso, estabeleceu convênios com as Faculdades de Medicina, Odontologia, Química e Farmácia, e Enfermagem da USP, para que as

bibliotecas dessas faculdades funcionem como subsistemas para a BIREME".

Os endereços desses subcentros e subsistemas são:

#### SUBCENTROS

Biblioteca Central  
Universidade de Brasília  
Agência Postal, 15  
70000 — Brasília — DF

Biblioteca  
Faculdade de Medicina  
Univ. Federal do Ceará  
Caixa Postal, 688  
60000 — Fortaleza — CE

Biblioteca  
Faculdade de Medicina  
Univ. Federal de Pernambuco  
Cidade Universitária  
50000 — Recife — PE

Biblioteca  
Faculdade de Medicina  
Univ. Federal de Minas Gerais  
Caixa Postal, 340  
30000 — Belo Horizonte — MG

Biblioteca  
Faculdade de Medicina  
Univ. Federal do Pará

Guamá — Cidade Universitária  
66000 — Belém — PA

Biblioteca  
Faculdade de Medicina  
Univ. Federal do R. Grande do Sul  
Caixa Postal, 657  
90000 — Porto Alegre — RS.

Biblioteca  
Faculdade de Medicina  
Universidade Federal da Bahia  
Pçª 15 de Novembro s/nº  
40000 — Salvador — BA

Biblioteca  
Faculdade de Medicina  
Universidade Federal Fluminense  
Caixa Postal, 1050 — Icaraí  
24000 — Niterói — RJ

Biblioteca  
Faculdade de Medicina  
Univ. Federal do Rio de Janeiro  
Cidade Universitária  
Ilha do Fundão — ZC 32  
20000 — Rio de Janeiro GB

#### SUBSISTEMAS

Escola de Enfermagem — USP  
Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 419  
Caixa Postal, 5751  
05403 — São Paulo — SP  
Faculdade de Medicina Veterinária e  
Zootecnia da USP  
Cidade Universitária Armando de  
Salles Oliveira — Caixa Postal, 7064  
01000 — São Paulo — SP  
Instituto Oswaldo Cruz — Biblioteca  
Caixa Postal, 926  
20000 — Rio de Janeiro — GB

Faculdade de Odontologia da USP  
Caixa Postal, 8216  
01000 — São Paulo — SP

Conjunto das Químicas — USP  
Caixas Postais: 30786 e 20780  
01000 — São Paulo — SP

Biblioteca da Faculdade de Medicina  
Universidade de São Paulo  
Caixa Postal, 2921  
01000 — São Paulo — SP

#### 7. SERVIÇO POSTAL

Contando com a valiosa colaboração dos "Correios e Telégrafos", foi instalada no

prédio da BIREME, uma agência postal a fim de facilitar o recebimento e o envio da correspondência; chama-se Agência Postal "Vila Clementino" — 04023.

## 8. PROGRAMA DE DISSEMINAÇÃO SELETIVA DA INFORMAÇÃO CIENTÍFICA

Já iniciado há algum tempo, este trabalho consiste na remessa de bibliografias e da seleção de artigos científicos relacionados com certas especialidades, publicados em revistas tais como: **Science**, **British Medical Journal**, **Journal of Medical Association**, etc., que são recebidas na BIREME por "via aérea".

Este programa, que em seu início foi apenas experiência, resultou inclusive no recebimento de doações especiais por entidades internacionais para que se lhe desse continuidade. Conta atualmente com a participação de 1.200 profissionais das ciências da saúde, dentro das seguintes especialidades:

Medicina Preventiva  
Medicina Tropical  
Higiene Materno-Infantil  
Educação Médica  
Administração Hospitalar  
Doenças Parasitárias e Infecciosas  
Câncer.

A título de esclarecimento, informamos que a partir do presente ano, devido a limitações financeiras, esses programas serão remetidos aos profissionais que façam assinatura, custeando as despesas das bibliografias e xerocópias que precisarem.

## COMO SE SERVIR DOS RECURSOS MENCIONADOS?

O profissional deverá seguir as seguintes instruções:

1. LEVANTAMENTOS BIBLIOGRÁFICOS  
O interessado que desejar a compilação de uma bibliografia sobre um dado tema,

deverá solicitá-la à biblioteca médica ou o Subcentro mais próximo ao seu local de trabalho ou residência. Se esta biblioteca não puder atender o pedido, este deverá ser dirigido à BIREME, que por sua vez, após ter realizado o trabalho, deverá remetê-lo para a biblioteca solicitante, ou em casos especiais, diretamente ao solicitante. No caso do profissional morar num lugar afastado e não contar com uma escola médica, ele pode escrever diretamente à BIREME.

## 2. REPRODUÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS

Para tanto, o interessado deverá seguir as mesmas instruções dadas no item anterior. Artigos de publicação posteriores aos últimos dois anos, a BIREME os fornecerá gratuitamente. Artigos anteriores a essa data ou de publicações não existentes na Rede da BIREME, poderão ser localizados em outros Centros Internacionais que forneçam cópias pagas. Nestes casos, os serviços deverão ser pagos pelo solicitante.

## ALÉM DO ATENDIMENTO AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE; TEVE A BIREME OUTROS OBJETIVOS?

A BIREME dentro de uma meta estabelecida e com vistas ao futuro, programou e deu início às seguintes atividades:

- a) Programas de treinamento para bibliotecários e assistentes de bibliotecas;
- b) Fortalecimento de acervos bibliográficos dos Subsistemas, Subcentros e demais Bibliotecas do Brasil e América Latina;
- c) Publicações editadas regularmente pela BIREME; e
- d) Assessoria especializada para organização de bibliotecas e racionalização de seus serviços.

---

# Noticiário

---

## Normas para Colaboradores

**Texto:** Os textos dos artigos em 2 vias (original e uma cópia de carbono), datilografados em espaço duplo, não devendo exceder 20 laudas datilografadas em papel formado ofício, deverão ser encaminhados ao Dr. Romero Bezerra Barbosa (Editor Assistente da REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — Ministério da Saúde — Bloco 11, 3º andar — Brasília — Distrito Federal). A bibliografia deverá se restringir aos trabalhos consultados que contenham as idéias básicas utilizadas pelo autor para desenvolver sua argumentação. Deverá estar arranjada em ordem alfabética, segundo os autores.

As citações de artigos de revistas devem conter os seguintes elementos: nome(s) do(s) autor(es), título completo do artigo, nome da revista (abreviação para citação), volume em algarismo arábico, página e ano. Exemplo: Foote, W. Jr. & Stewart, F. W.: Anatomical distribution of intraepithelial epidermoid carcinomas of the cervix, *Cancer*, 1:431, 1948.

As citações de livros obedecerão a esta norma: nome(s) do(s) autor(es), título do livro, edição, editora, cidade e ano. Exemplo: Masson, P.: *Tumeurs humaines*. Deuxième édition. Librairie Maloine. Paris, 1956.

Se a citação é de capítulo de livro a indicação deverá ser assim: autor(es) do capítulo, título do capítulo "in" nome do editor do livro, nome do livro, edição, editora, cidade e ano. Exemplo: Gunn, F. D.: The lung "in" W. A. D. Anderson: *Pathology*, Second Edition, Mosby Co. St. Louis, 1953.

**Identificação:** Enviar em folha separada nome do artigo, nome e endereço e títulos principais do autor, a identificação do Hospital ou Instituição Científica e a cidade em que o trabalho foi realizado; indicar também se o trabalho já foi apresentado em Congresso ou reuniões Oficiais e, em caso afirmativo, dar indicações completas sobre os mesmos.

**Resumo:** Todos os originais deverão ser acompanhados do respectivo Resumo, em folha anexa, com o máximo de 150 palavras, que deve conter objetivamente os seguintes ele-

mentos: **a)** o que foi feito; **b)** o que foi encontrado; **c)** qual a conclusão. Enviar também versão em inglês deste resumo e do título do artigo.

**Ilustração:** As ilustrações poderão constar de desenhos (feitos a nanquim) e fotografias (cópias em papel brilhante). Não deverão ser coladas. Anotar no verso, a lápis, o número da figura, o nome do artigo e o lado de cima da ilustração.

**Legendas:** As legendas deverão ser enviadas em folha anexa.

### CURSOS — 1975

#### Relação em ordem cronológica

- MARÇO**
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca Fortaleza—CE — 3 e 4 de março
  - Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca Campina Grande—PB — 6 e 7 de março
- ABRIL**
- Curso de Neoplasias na Infância Guanabara—RJ — 7 e 8 de abril
  - Curso de Neoplasias na Infância Vitória—ES — 10 e 11 de abril
  - Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca Guanabara—RJ — 14 a 18 de abril (para Docentes)
  - Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca Guanabara—RJ — 19 a 25 de abril
  - Curso de Codificação Oncológica Brasília—DF — 22 e 23 de abril
  - Curso de Codificação Oncológica Goiânia—GO — 24 e 25 de abril
- MAIO**
- Curso de Neoplasias na Infância Salvador—BA — 5 e 6 de maio
  - Curso de Codificação Oncológica João Pessoa—PB — 5 e 6 de maio
  - Curso de Codificação Oncológica Recife—PE — 7 a 13 de maio
  - Curso de Neoplasias na Infância Recife—PE — 8 e 9 de maio
  - Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca Manaus—AM — 12 e 13 de maio
  - Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca Belém—PA — 19 e 20 de maio
  - Curso de Codificação Oncológica Maceió—AL — 15 e 16 de maio

**JUNHO**

- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca  
Campo Grande—MT — 2 e 3 de junho
- Curso de Codificação Oncológica  
Porto Alegre—RS — 2 a 6 de junho
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca  
Goiânia—GO — 5 e 6 de junho
- Curso de Codificação Oncológica  
Florianópolis —SC— 9 e 10 de junho
- Curso de Codificação Oncológica  
Curitiba—PR — 11 a 14 de junho
- Curso de Codificação Oncológica  
Londrina—PR — 16 e 17 de junho

**JULHO**

- Curso de Neoplasias na Infância  
Belo Horizonte—MG — 7 e 8 de julho
- Curso de Codificação Oncológica  
Guanabara—RJ — 7 a 12 de julho
- Curso de Codificação Oncológica  
Niterói—RJ — 14 e 15 de julho
- Curso de Codificação Oncológica  
Vitória—ES — 17 e 18 de julho

**AGOSTO**

- Curso de Codificação Oncológica  
Belo Horizonte—MG — 4 a 9 de agosto
- Curso de Codificação Oncológica  
Uberaba—MG— 11 e 12 de agosto
- Curso de Codificação Oncológica  
Ribeirão Preto—SP — 14 e 15 de agosto
- Curso Intensivo de Neoplasia da Infância  
Brasília—DF — 10 e 11 de agosto

**SETEMBRO**

- Curso de Neoplasias na Infância  
Curitiba—PR— 1º e 2 de setembro
- Seminário sobre Pré-Câncer e Câncer de Boca  
Belo Horizonte—MG— 1º de setembro
- Curso de Neoplasias na Infância  
Porto Alegre—RS — 4 e 5 de setembro
- Curso de Codificação Oncológica  
Salvador—BA — 8 a 13 de setembro
- Curso de Codificação Oncológica  
Aracaju—SE — 15 e 16 de setembro

**OUTUBRO**

- Curso de Codificação Oncológica  
Belém—PA — 6 a 10 de outubro
- Curso de Codificação Oncológica  
São Luís—MA — 13 e 14 de outubro

- Curso de Codificação Oncológica  
Fortaleza—CE — 17 e 18 de outubro
- Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca  
Salvador—BA — 27 a 31 de outubro
- Curso de Codificação Oncológica  
Teresina—PI — 15 e 16 de outubro

- NOVEMBRO**
- Curso de Neoplasias na Infância  
Manaus—AM — 6 e 7 de novembro
  - Curso Intensivo de Pré-Câncer e Câncer de Boca  
Recife—PE — 16 a 21 de novembro
  - Curso de Neoplasias na Infância  
Belém—PA — 3 e 4 de novembro

- OBSERVAÇÃO**
- Curso de Câncer e Pré-Câncer de Boca  
Porto Alegre—RS — c/ data a ser determinada

## CURSOS — OUTROS

1975

- 1 — Curso Internacional de Histotecnologia  
Brasília—DF — 3 a 14 de março
  - Divisão Nacional de Câncer
  - Universidade de Brasília em colaboração com:
    - Organização Pan-Americana da Saúde
    - Instituto de Patologia (AFIP) — USA
    - Sociedade Brasileira de Patologistas
- 2 — Curso Para Físicos  
Rio de Janeiro—RJ — 3 de março de 1975 a 3-1-76  
Instituto Nacional de Câncer  
Cia. Brasileira de Tecnologia Nuclear — CBTN
- 3 — Curso de Atualização em Linfomas e Câncer de Mama  
Belo Horizonte—MG — 28 a 30 de abril
  - Divisão Nacional de Câncer
  - Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas—MG
- 4 — Curso Nacional de Mastologia  
Recife—PE — 12 a 16 de maio de 1975
  - Divisão Nacional de Câncer
  - Sociedade Brasileira de Mastologia — Capítulo de Pernambuco em colaboração:
  - Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Pernambuco

- Faculdade de Medicina da UFP — Departamento Materno-Infantil
  - Centro de Estudos da Casa de Saúde e Maternidade N. S. de Fátima
  - Departamento de Ensino e Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco
  - Sociedade Brasileira de Citologia — Regional Nordeste
  - Sociedade Brasileira de Patologia — Secção de Pernambuco
- 5 — Curso Intensivo de Oncologia Clínica  
Belém—PA — 19 a 21 de maio de 1975  
Divisão Nacional de Câncer  
Instituto Ofir Loyola — Belém
- 6 — II Curso Nacional de Mastologia  
Campinas—SP — 9 a 13 de junho de 1975  
— Divisão Nacional de Câncer  
— Centro Acadêmico Adolfo Lutz  
— Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina UNICAMP  
— Sociedade Interiorana de Ginecologia e Obstetrícia  
Capítulo Campinense da Sociedade Brasileira de Mastologia
- 7 — Curso de Patologia Óssea  
Brasília—DF — 8 a 12 de setembro de 1975  
— Divisão Nacional de Câncer  
— Sociedade Brasileira de Patologistas  
— Pioneiras Sociais  
— Sociedade Brasileira de Ortopedia — Capítulo Brasília
- 8 — Curso de Calcificação Tissular  
Brasília—DF — 25 a 28 de novembro de 1975  
— Divisão Nacional de Câncer  
— Organização Pan-Americana da Saúde  
— Universidade de Brasília
- 9 — Cursos de Citotecnologia
- 9.1 — Instituto Nacional de Câncer  
Rio de Janeiro—RJ — março/75 — (10 meses)
  - 9.2 — Fundação de Saúde Amaury de Medeiros  
Recife—PE — janeiro/75 — (10 meses)
  - 9.3 — Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais — Hospital Borges da Costa  
Belo Horizonte—MG — fevereiro/75 — (10 meses)
  - 9.4 — Instituto Brasileiro de Estudos e Pesquisas de Obstetrícia e Ginecologia (IBEPOG)  
São Paulo—SP — 1974/75 — (10 meses)
  - 9.5 — Instituto de Câncer de Londrina — Hospital Prof. Antonio Prudente  
Londrina—PR — 1974/75 — (10 meses)
  - 9.6 — Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Paraná — Hospital das Clínicas  
Curitiba—PR — 1974/75 — (10 meses)

- 9.7 — Escola de Citopatologia do Centro de Pesquisas Luíza Gomes de Lemos  
Rio de Janeiro — 1974/75
- 10 — Curso sobre Histopatologia de Câncer do Colo do Útero  
— Divisão Nacional de Câncer  
Salvador—BA— 10 a 14 de novembro
- 11 — Curso de Epidemiologia básica sobre Câncer  
Recife—PE — 14 a 17 de novembro  
— Divisão Nacional de Câncer  
— International Agency for Research on Cancer (I.ARC) — França

### CONGRESSOS

1975

- 1 — V Congresso Brasileiro de Hematologia  
Recife—PE  
20 a 26 de julho
- 2 — XI Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia  
FEBRASGO — Rio de Janeiro—RJ  
1º a 6 de setembro
- 3 — XV Congresso Brasileiro de Radiologia  
Salvador—BA  
14 a 20 de setembro
- 4 — I Congresso Baiano de Odontologia  
Salvador—BA  
26 a 31 de outubro
- 5 — VIII Congresso Brasileiro de Cancerologia  
João Pessoa—PB  
8 a 11 de outubro
- 6 — II Congresso Brasileiro de Patologia  
Reunião Latino-Americana de Anatomia Patológica  
Recife—PE  
16 a 21 de novembro

**Ministério da Saúde**  
**Secretaria Nacional de Saúde**  
**Divisão Nacional de Câncer**  
**Programa Nacional de Controle do Câncer**

# CURSOS INTENSIVOS DE CANCEROLOGIA

**Instituto Nacional de Câncer - INCa**

**Local: Auditório do INCa - 8.º Andar - Praça da Cruz Vermelha, 23 - Rio de Janeiro**

— 1975 —

DATA	HORÁRIO	TÍTULO	COORDENADOR LOCAL
Agosto			
11 - 12 - 13	9:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo de Medicina Nuclear Aplicada ao Câncer</b>	Dr. Antonio Pinto Vieira - Responsável pela Seção de Medicina Nuclear INCa
Setembro			
01 a 12	9:00 às 11:30 hs. 13:30 às 16:00 hs.	<b>Curso Básico de Endoscopia Digestiva</b> <small>(Número limitado de candidatas Pré-selecionadas)</small>	Dr. Jurandir Almeida Dias - Responsável pelo Setor de Endoscopia Gástrica INCa Dr. Ernesto Lopes Passeri - Responsável pela Seção de Endoscopia Per-Oral INCa
Setembro			
17 - 18 - 19	9:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo Sobre Cirurgia do Câncer do Aparelho Digestivo</b>	Dr. Ary Frauzino Pereira - Chefe do Serviço de Clínica Cirúrgica INCa
29-30 Set. e 01 Out.			
	9:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo de Oncologia Clínica</b>	Dr. Aldemar Neves Filho - Responsável pela Seção de Oncologia Clínica INCa
Outubro			
06 a 17	9:00 às 11:30 hs. 13:30 às 16:00 hs.	<b>Curso Básico de Endoscopia Digestiva</b> <small>(Número limitado de candidatas Pré-selecionadas)</small>	Dr. Jurandir Almeida Dias - Responsável pelo Setor de Endoscopia Gástrica INCa Dr. Ernesto Lopes Passeri - Responsável pela Seção de Endoscopia Per-Oral INCa
Outubro			
15 - 16 - 17	8:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo de Radioterapia Oncológica</b>	Dr. Osolando J. Machado - Responsável pela Seção de Radioterapia INCa
Outubro			
20 - 21 - 22	9:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo Sobre Hemopatias Malignas</b>	Dr. Luiz Carlos Farnadas - Responsável pelo Setor de Hematologia INCa
Outubro			
27 - 28 - 29	9:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo de Cirurgia Reconstructora em Cancerologia</b>	Dr. José Kogut - Assistente da Seção de Cirurgia Plástica e Reconstructora INCa
Novembro			
5 - 6 - 7	9:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo "Melanoma - Sarcomas Conjuntivos e Tumores Ósseos"</b>	Dr. Jayme Brandão Marsillac - Responsável pela Seção de Tecidos Ósseos e Conjuntivos INCa
Novembro			
10 - 11 - 12	9:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo Sobre Cirurgia de Cabeça e Pescoço</b>	Dr. Geraldo Mattos de Sá - Responsável pela Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço INCa
Novembro			
17 - 18 - 19	9:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo Sobre Câncer do Aparelho Genital Feminino</b>	Dr. Celso Werneck Ribeiro - Responsável pela Seção de Ginecologia INCa
Novembro			
24 - 25 - 26	9:00 às 12:00 hs. 20:30 às 22:30 hs.	<b>Curso Intensivo Sobre Câncer de Mama</b>	Dr. João Luiz Campos Soares - Responsável pela Seção de Mama INCa

## OUTROS CURSOS

DATA	HORÁRIO	TÍTULO	COORDENADOR LOCAL
Julho			
21 a 25	10:00 às 12:00 hs.	<b>Enfermagem e Hospital de Câncer</b>	Enf. Maria Alves Bandeira - Enfermeira Chefe INCa
28/07 a 01/08			
	9:00 às 12:00 hs.	<b>Humanização Hospitalar</b>	Ass. Social Lya Marques de Azevedo - Chefe do Serviço Social INCa
Setembro			
8 - 9 - 10	19:00 às 22:00 hs.	<b>Curso de Atualização em Anestesiologia</b>	Dr. José Leonardo Machado Vaz - Responsável pela Seção de Anestesiologia INCa

**Inscrições e Informações — Centro de Estudos Amadeu Fialho - INCa - 4.º Andar - Praça da Cruz Vermelha 23 - Tel. 231-4110 - Ramal 31 — Rio de Janeiro**

