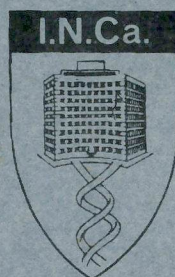


MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA MÉDICA
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER



ONCOLOGIA CLÍNICA

VOLUME I

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

RIO DE JANEIRO

BRASIL

1973

616.994
B823o
1973
MEMOTEC

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Ministro Mario Machado de Lemos



SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA MÉDICA

Propício Caldas Filho

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

João Sampaio Góes Junior

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Moacyr Santos-Silva

S U M A R I O



INTRODUÇÃO AO PROTOCOLO INCa. 7102

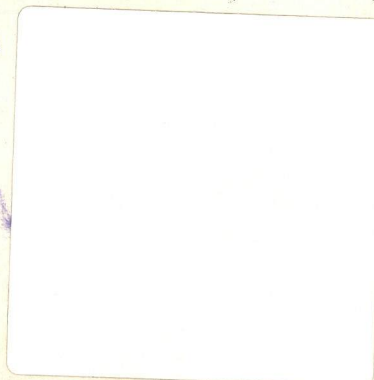
PROTOCCLO 7102 - INCa.

Combinação de VCR, MTX, CTX, 5-Fu e PDN no tratamento do câncer adiantado da mama hormonio resistente.

- 0.0 - Racionalidade
- 1.0 - Objetivos
- 2.0 - Descrição das drogas
- 3.0 - Seleção de pacientes
- 4.0 - Avaliação prévia ao tratamento
- 5.0 - Fornecimento, armazenamento e preparação das drogas
- 6.0 - Plano de tratamento
- 7.0 - Duração do tratamento
- 8.0 - Avaliação durante o tratamento
- 9.0 - Critério de avaliação da resposta
- 10.0 - Razões para interrupção do tratamento.

Modelos de fichas

Análise preliminar do Protocolo 7102



QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

Princípios básicos

Considerações gerais

Toxicidade

Tratamento dos sintomas tóxicos

Avaliação de novas drogas para o tratamento
do câncer

Seleção de drogas

Pesquisa clínica

ESTUDOS FASE II REALIZADOS NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER DO RIO DE JANEIRO - ANÁLISE DE PROTOCOLOS

Análise do Protocolo INCa. 7209

Tratamento de Apoio

SEPARADOR DE CÉLULAS E SEU USO NO TRATAMENTO DE APOIO

ISOLAMENTO NO AMBIENTE LIVRE DE GERMES (LAF) - Associado
à antibioticoterapia profilática.

PROTOCOLO 7310 - INCa.

1.0 - Objetivos

2.0 - O LAF modelo 101 - Características

3.0 - Escolha dos pacientes

4.0 - Avaliação pré-tratamento

5.0 - Avaliação durante o tratamento - Controle bacterioló
gico

- 6.0 - Programa de antibioticoterapia profilática
- 7.0 - Antissepsia
- 8.0 - Dieta
- 9.0 - Análise dos Resultados
- 10.0 - Relação do material esterilizado utilizado
- 11.0 - Coordenação do Estudo Bibliografia
- 12.0 - Rotina dos exames bacteriológicos, segundo do uso no M.D. Anderson Hospital

HIPERALIMENTAÇÃO VENOSA

- 1.0 - Objetivos
- 2.0 - Indicações
- 3.0 - Especificação da solução básica utilizada
- 4.0 - Qualificações do paciente
- 5.0 - Plano terapêutico
- 6.0 - Avaliação pré-tratamento
- 7.0 - Avaliação durante o tratamento
- 8.0 - Critério de resposta
- 9.0 - Critério para término de tratamento
- 10.0 - Apêndice
- 11.0 - Bibliografia

RELAÇÃO DOS QUADROS

Análise Preliminar do Protocolo 7102

Quadro I

Câncer adiantado da mama
Tratamento prévio

Quadro II

Câncer adiantado da mama - Protocolo 7102
Indução - Consolidação - Manutenção

Quadro III

Câncer adiantado da mama
Complicações do tratamento

Quadro IV

Câncer adiantado da mama
Distribuição dos padrões

Quadro V

Câncer adiantado da mama
Resultado do tratamento

Quadro VI

Câncer adiantado da mama
Resultado do tratamento

QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

Quadro I

Critério para avaliar capacidade funcional

Quadro 4.1

Critério para avaliação da leucemia aguda

Medula Ossea - Categoria M

Quadro 4.2

Hemograma - Categoria H

Quadro 4.3

Dados Físicos - Categoria P

Quadro 4.4

Sintomas - Categoria S

Quadro I

Câncer adiantado da mama

Quadro II

Câncer da mama - Frequência da recidiva

Quadro III

Demora preoperatória e sobrevida média posoperatória

Quadro IV

Câncer da mama - Resultado do Tratamento

Quadro S/N

Leucemia linfóide aguda infantil

Droga única versus combinação

Quadro S/N

Câncer adiantado da mama

Droga única versus combinação de drogas

Quadro S/N

Câncer adiantado da mama
Ação de outras Drogas isoladas

Quadro S/N

Câncer adiantado da mama
Protocolo 7102 INCa
Indução - Consolidação - Manutenção

Quadro S/N

Doença perceptível após 12 ciclos
Randonização

Quadro S/N

Critério para avaliação da toxicidade hematológica

Quadro S/N

Procura de "Drogas" antineoplásicas

Quadro S/N

Farmacologia - Toxicologia

ESTUDOS FASE II REALIZADOS NO INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER DO RIO DE JANEIRO - ANÁLISE DE PROTOCOLOS

Quadro S/N

Protocolo INCa 7209
Ca adiantado da Cabeça e do Pescoço - Resulta
do do Tratamento - Adriamicina

Quadro S/N

Protocolo INCa 7209
Ca adiantado da Cabeça e do Pescoço
Complicações do tratamento - Adriamicina

Quadro S/N

Adriamicina - Estudo Fase II

INCa 72/73 - Rio de Janeiro

Handwritten mark

RELAÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1

Biossíntese de ácidos nucleicos

(cortesia do Dr. Irwin H. Krakoff e da
American Cancer Society)

Figura 2

Vinca Alkaloids, Steroid Hormones e O' P' DDD

Figura 3

Body Surface Area of Adults

(cortesia

Análise Preliminar do Protocolo 7102

Figuras

1A, 2-A-B, 3-A-B, 4A-B

Fotos de pacientes

Figuras

5A, 6A, 7A

Radiografias

Figura

8A

Mapeamento hepático

Figura S/N

Cancer da mama

Classificação internacional

(original de M.Vera Peters)

INTRODUÇÃO AO PROTOCOLO INCa 7102

Dr. Moacyr Santos Silva

Estudos estatísticos e epidemiológicos (1) vêm demonstrando que, nesses últimos 40 anos, pouco ou nenhum progresso tem sido obtido no resultado final do tratamento do câncer da mama. A curva de mortalidade continua a mesma e esse fato não é devido ao aumento da incidência da doença (2).

O resultado final do tratamento depende fundamentalmente do tipo biológico do tumor mamário, isto é, da relação tumor - hospedeiro. O conceito clássico, que relacionava a extensão da doença ao tempo de sua duração, não é válido porque quando o diagnóstico clínico é feito, na primeira fase de doença perceptível, (lesão mamária com 1 cm), a neoplasia já pode ter ultrapassado sua fase local, (exclusivamente mamária), e ter havido disseminação. O comportamento do tumor mamário e das metástases está na dependência do controle imunológico, o que explica o fato de a doença metastática ficar controlada e inaparente, podendo vir a se manifestar muitos anos após o tratamento inicial (longo in-

tervalo livre de doença +) ou ser evidente antes do diagnóstico e do tratamento inicial, ou logo após esse tratamento (curto intervalo livre). Para a perfeita compreensão desses fatos, deve ser levado em conta que a fase preclínica do câncer da mama é de aproximadamente 20 meses (3), (tempo entre o início da formação do tumor e a primeira fase de doença perceptível - clinicamente - isto é, tumor com 1 cm de diâmetro, o que equivale a 1 bilhão de células). Considerando que, mesmo na fase preclínica, o tumor pode se propagar à distância, entende-se que o tratamento precoce do câncer da mama só tem real valor prognóstico, em termos absolutos, se é feito realmente muito cedo (até 1 mes do primeiro sintoma⁺⁺), antes do escape do tumor local (4). Todavia, em termos gerais, continua-se preconizando o tratamento precoce tendo em vista que a diminuição da massa neoplásica, (no caso o tumor mamário), por diminuir a produção antigênica causadora de paralisia imunológica, (5), facilita a reação do hospedeiro.

Deve ser levado em conta, também, que raramente o câncer da mama leva à morte pela doença local, mamária, e sim pe

+ Intervalo livre de doença é o tempo que decorre entre o dia do tratamento e a primeira nova evidência de doença, local, regional ou à distância.

++ Trata-se de tempo arbitrário

la doença metastática.

Enquanto prevalecerem as atuais diretrizes relativas ao tratamento, 75 % das mulheres tratadas apresentarão doença metastática e ou recidivante, mais cedo ou mais tarde. (quadro I).

CÂNCER ADIANTADO DA MAMA

Q U A D R O I

Categoria da doença	Localização	Frequência +	Razão
1 - Metástases à distância, sem recidiva local (27/73).++	Esqueleto Pleura Pulmão Fígado Cérebro	60% das pacientes mastectomizadas.	Disseminação anterior à mastectomia (Disseminação precoce) não reconhecida.
2 - Recidiva local ou mama oposta, sem ou com doença distante (30/73).++	Pele Gânglios regionais	15% das pacientes mastectomizadas.	Erro na escolha do tratamento (mastectomia).
3 - Doença inoperável na apresentação (16/73)++		20% das doentes.	Múltipla - tumor inicial de lento, ou de rápido crescimento (baixa ou alta malignidade).
4 - Doença local operável c/ metástases distantes silenciosas - (esqueleto +)		25% das doentes na apresentação	Disseminação precoce, se reconhecida pelo mapeamento com F-18 ou $^{99m}\text{TcPF}$

+ Média internacional (6)

++ Frequência nos 73 casos avaliados no Prot. 7102

A presença de adenopatia axilar " é expressão do mau prognóstico, mais do que uma determinante do mau prognóstico " (7), isto é, a adenopatia axilar, homo ou/ e contra-lateral, (adenopatias regionais em geral), espelha a reação tumor - hospedeiro e isso pode ser facilmente compreendido quando se examina o intervalo livre de doença em função do número de adenopatias axilares presentes na hora da operação inicial, como mostra o quadro II.

Q U A D R O II
CÂNCER DA MAMA - FREQUENCIA DA RECIDIVA

Nº DE GÂNGLIOS POSITIVOS	1 1/2 ANOS APOS CIRURGIA	3 ANOS APOS CIRURGIA	5 ANOS APOS CIRURGIA
1 - 3	13 %	37 %	53 %
+ DE 4	52 %	68 %	80 %

Este fato mais uma vez aponta para a importância do tipo biológico do tumor e permite afirmar que em relação ao resultado final do tratamento, " a biologia do tumor é mais importante que as diversas formas de tratamento instituído " (8-9) e explica, também, um dos mais inquietantes paradoxos em cancerologia - a demora do tratamento do câncer da mama aparentemente melhora o prognóstico.

Recentemente Rubin (9) apresentou compreensivo resumo relativo à demora de tratamento e suas relações com o resultado final, ou prognóstico. Antes de passar a essa análise, cumpre assinalar que o crescimento rápido do tumor traduz uma das expressões clínicas de malignidade. Todavia pode haver tumor mamário primitivo de baixo índice de crescimento local e alta malignidade geral .

Segundo foi acentuado por Sutherland (12) há dois extremos de malignidade (expressão da reação tumor - hospedeiro): o tumor de evolução muito rápida que não responde a nenhuma forma de tratamento, e o tumor de crescimento muito lento, que permite longa sobrevivida, mesmo quando não tratado. Entre os dois extremos estão os tumores de malignidade intermediária.

O grupo de doentes com câncer da mama que procura o médico sem demora, o faz instintivamente, não guardando esta decisão relação com o índice de crescimento. Este grupo é pequeno, em relação ao grupo de pacientes que demora a procurar o médico. Qualquer destes grupos poderá ser constituído por doentes que apresentam, em proporção inicialmente desconhecidos, os três tipos de malignidade descritos (alta, média ou intermediária e baixa).

O resultado do tratamento precoce variará em função do grau

de malignidade para as pacientes que procuram o médico sem demora, pouco influenciando o tipo de crescimento (lento, médio ou rápido) por - quanto a paciente por atitude psicológica própria procura o médico na fase inicial da doença.

No grupo de pacientes cuja atitude psicológica é de protelar a procura do médico, o índice de crescimento do tumor, passa a assumir importante papel na decisão de buscar tratamento. As pacientes que apresentam tumor de rápido tempo de duplicação - crescimento muito rápido e (grande malignidade) - tendem a ir ao médico e a operar-se com menor demora.

Dai resulta que o grupo de doentes de menor demora, ou demora intermediária, (até 2 anos), preoperatória, é, constituído por pacientes que apresentam tumor de maior malignidade, e , portanto, oferece pior prognóstico, enquanto que o grupo de maior demora (mais de 2 anos), oferece às vezes melhor prognóstico porque é formado de doentes portadoras de tumor de baixa malignidade e que sofreram seleção natural, pois, nele, o componente com tumores altamente malignos morre precocemente (antes de 2 anos). Evidentemente o resultado final do tratamento melhoraria se todas as doentes fossem tratadas muito precocemente, possibilidade que não nos parece próxima .

Q U A D R O III

DEMORA PREOPERATORIA E SOBREVIDA MÉDIA POSOPERATORIA		
DEMORA EM		SOBREVIDA APÓS OPERAÇÃO, EM
MESES		ANOS
3	3,87
6	2,86
9	3,07
12	2,57
24	3,54
36	3,65
48	4,91

+ Lewis e Reinhoff (10) apud Rubin (9)

Levando em conta as considerações feitas, verifica-se haver necessidade de desenvolver novos métodos de tratamento para controle do câncer adiantado da mama. No quadro IV pode ser verificado o que se consegue obter com as diversas formas de tratamento atualmente existentes para tratar o câncer adiantado da mama.

Q U A D R O I V
CÂNCER DA MAMA - RESULTADO DO TRATAMENTO

TRATAMENTO	% RESPOSTAS
1 - OOFORRECTOMIA	30
2 - ADRENALECTOMIA OU HIPOFISECTOMIA	20
3 - ANDROGENOS	20
4 - ESTROGENOS	35
5 - AGENTES QUIMIOTE RAPICOS ISOLADOS (MTX, CTX, CCNU, ADM)	34 (Máxima)
6 - QUIMIOTERAPIA COMBINADA (COOPER) (MTX + 5Fu + CTX + VCR + PDN)	75 (Média)

O Protocolo 7102 foi desenvolvido e ativado, (até Setembro de 1973, cento e cinquenta doentes foram incluídos), para verificar se as drogas referidas no grupo 6 do quadro acima, administradas diferentemente, melhoravam os resultados e diminuíam a toxicidade do método, como vai exposto no item 0.0., Racionalidade, do Protocolo INCa. 7102.

- 1 - SEIDMAN, H. - Statistical Epidemiological Data on Cancer of the Breast A Professional Education Publication, American Cancer Society
- 2 - SHIMKIN, M.B.: End Results in Cancer of the Breast - Cancer 2:1039 - 1043, 1970
- 3 - HITCHINSON, G.B. et alt: J Nat Cancer Inst 41:665-681, 1968
- 4 - BLUMENSON, L.E. et alt: Cancer 24:960-971, 1969
- 5 - SMITH, R.T.N.: Engl J Med 278:1207 - 1214, 1968
- 6 - WELBOURN, R.B. L BURN: N Engl J Med 287:398-400, 1972
- 7 - DEVITT, J.E.: Canad Med Ass J 93:289-293, 1965
- 8 - KAGAN, A.R. et alt: J of Surg Oncol 5:35-44, 1973
- 9 - RUBIN, PHILIP: in Carcinoma of the Breast pg 35-37, Current Cancer Concepts, Multidisciplinary views, edited by Philip Rubin, M.D. American Cancer Society Inc, 219 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017
- 10 - LEWIS, D e REINHOFF, W.E.: Am Surg 95:336-400, 1932
- 11 - HAAGENSEN, C.D. e STOUT, A.P.: Am Surg 116:801-815, 1942
- 12- - SUTHERLAND, R.: in The Significance of Delay in Breast Cancer: Butterworth Co. Publishers, London, 1960

PROTOCOLO 7102 - INCa

COMBINAÇÃO DE

VCR, MTX, CTX, 5-FU e PDN

NO

TRATAMENTO DO CÂNCER ADIANTADO DA MAMA

HORMÔNIO RESISTENTE

Original do DR. MOACYR SANTOS-SILVA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
COMBINAÇÃO de VCR, MTX, CTX, 5-FU e PDN
NO
TRATAMENTO DO CÂNCER ADIANTADO DA MAMA,
HORMÔNIO RESISTENTE

PROTOCOLO 7102

(DR. MOACYR SANTOS-SILVA)

SUPERVISOR

- DR. MOACYR SANTOS-SILVA
Instituto Nacional de Câncer
Praça da Cruz Vermelha, 23
Rio de Janeiro - Brasil
CEP - 20 000
Tel: 222-7595

MÉDICOS PARTICIPANTES

- DR. ALVARO SARAIVA PONTES
- DR. RAUL DE CARVALHO FILHO
- DR. ALDEMAR NEVES FILHO
- DRA. LENA BULÇÃO
- DRA. MAGDA CORTES VIANA (Res.)

COORDENADOR

- DR. GILBERTO LUIZ S. SALGADO
Seção de Oncologia Médica

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

COMBINAÇÃO DE VCR, MTX, CTX, 5-FU e PDN
NO
TRATAMENTO DO CÂNCER ADIANTADO DA MAMA,
HORMÔNIO RESISTENTE

PROTOCOLO 7102

- 0.0 RACIONALIDADE
- 1.0 OBJETIVOS
- 2.0 DESCRIÇÃO DAS DROGAS
- 3.0 SELEÇÃO DE PACIENTES
- 4.0 AVALIAÇÃO PRÉVIA AO TRATAMENTO
- 5.0 FORNECIMENTO, ARMAZENAMENTO E
PREPARAÇÃO DAS DROGAS
- 6.0 PLANO DE TRATAMENTO
- 7.0 DURAÇÃO DO TRATAMENTO
- 8.0 AVALIAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO
- 9.0 CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO DA RESPOSTA
- 10.0 RAZÕES PARA INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

0.0 RACIONALIDADE

Grandes progressos têm sido feitos no tratamento do câncer por meio de drogas e isso se deve ao modelo trazido pelo tratamento da leucemia linfóide aguda infantil, logo estendido ao tratamento dos linfomas, notadamente, à doença de HODGKIN e a outros tumores sólidos.

No quadro abaixo, observa-se que o uso de drogas isoladas permite obter remissões em percentagem muito menor do que quando se usam as mesmas drogas em combinação.

Leucemia Linfóide Aguda Infantil

DROGA ÚNICA	VERSUS	COMBINAÇÃO
DROGAS		REMISSÃO COMPLETA %
MTX		21
6 - MP		27
VCR		50
PRED		57
PRED + VCR		82
MTX + 6 MP + VCR + PRED		95-100

O mesmo se observou em relação à doença de HODGKIN, câncer do testículo e outros tumores sólidos, inclusive no câncer adiantado da mama.

Câncer Adiantado da Mama

DROGA ÚNICA - VERSUS - COMBINAÇÃO DE DROGAS	
D R O G A S	REMISSÃO POR %
MTX	34
CTX	34
5FU	29
VCR	24
PDN	19
MTX+CTX+5FU+VCR+PDN	76 - 95

As drogas usadas no Protocolo 7102, (MTX+CTX+5FU+VCR+PDN), as mesmas usadas no Protocolo original de COOPER, representam combinação racional pelas seguintes razões:

1. As drogas combinadas são ativas quando usadas isoladamente.
2. Têm mecanismo de ação diferente sobre as células do tumor.

3. Entre elas a toxicidade não é necessariamente somável.
4. As drogas podem ser usadas em doses úteis, do ponto de vista terapêutico.

No Protocolo 7102, em oposição do Método de Cooper, não é feita saturação com o 5-FU, o que aumenta a toxicidade, sem aumentar a qualidade da resposta ao tratamento e, principalmente, a Ciclofosfamida é dada, como todas as outras drogas, com exceção da Prednisona, de forma intermitente, para evitar a imunossupressão prolongada e permitir a recuperação imunológica, indispensável a boa resposta terapêutica.

Câncer Adiantado da Mama
Ação de outras Drogas Isoladas

DROGAS	Resposta %	DROGAS	Resposta %
6 - MP	13	ADM	32
ARA - C	9	CCNU	34
VLB	20	Bleo	0
DACT	11	Calusterone	40 (?)
BCNU	21		
MHI	9		
HU	19		

1.0 OBJETIVOS

- 1.1 Comparar a qualidade e a duração da resposta obtida usando o regime proposto, com os resultados do Protocolo conhecido por " Método de Cooper", em pacientes portadores de câncer adiantado da mama, hormônio resistente.
- 1.2 Verificar se a administração cíclica (pulso), endovenosa de ciclofosfamida e 5-FU, sem dose de saturação, como no regime atual, diminui a toxicidade do tratamento, comparando essa toxicidade com a do método COOPER, no qual as drogas são administradas de forma diferente.

2.0 DESCRIÇÃO DAS DROGAS

2.1 5-FLUORACIL (5-FU) - é um antimetabólito descoberto por Heidelberger, em 1957. É antagonista das bases pirimidínicas e interfere na síntese do DNA e RNA. O 5-FU parece ser metabolizado principalmente no fígado. Somente uma pequena fração é eliminada na urina. Nesse Protocolo o 5-FU é administrado por injeção intravenosa rápida. Sua principal toxicidade é observada no epitélio gastro-intestinal e na medula óssea. A recuperação medular se dá no 7º dia, podendo entretanto ser lenta, em comparação com outras drogas (se manifestar tardiamente, até 14 dias após a administração da última dose).

Ulceração da mucosa da boca, precedida por eritema e diarreia, são manifestações tóxicas, dose-limitantes, porém não frequentes no regime em questão. Outras manifestações de toxicidade incluem: alopecia, hiperpigmentação cutânea, modificação nas unhas, náuseas e vômitos.

A droga é bem tolerada pelo tecido subcutâneo, se extravasa.

2.2 METHOTREXATE (MTX) - foi introduzido por Farber e cols. em 1948, sendo do grupo dos primeiros antimetabólitos usados em quimioterapia. É antagonista do ácido fólico que, para ser biologicamente ativo, deve ser reduzido a ácido folínico (tetrahidrofólico ou fator citrovorum - FC), pela ação de redutases específicas. Essas redutases têm maior afinidade química com o MTX do que com o ácido fólico.

O ácido folínico (FC) é essencial para o transporte de radicais monovalentes de carbono (grupos formila), indispensáveis para a síntese "de novo" das bases

purínicas e pirimidínicas dos ácidos nucleicos.

Se dado por via oral é bem absorvido e eliminado totalmente pelos rins em aproximadamente 5 horas. Sempre que possível deve ser administrado por via venosa, que assegura melhor distribuição e ação terapêutica mais definida.

É importante acentuar que a ação do MTX varia muito em função do regime de administração. Doses pequenas, dadas diariamente, são muito mais tóxicas que doses elevadas intermitentes.

Os sintomas tóxicos produzidos pelo MTX surgem do 3º ao 6º dia do início do tratamento e regredem, quando a toxicidade é tolerável, usualmente entre 6 a 12 dias. Ulcerações da mucosa oral são os primeiros sinais tóxicos. Quando a toxicidade é maior, essas ulcerações se estendem para todo o aparelho digestivo, podendo produzir diarreia, hemorragia e perfuração intestinal.

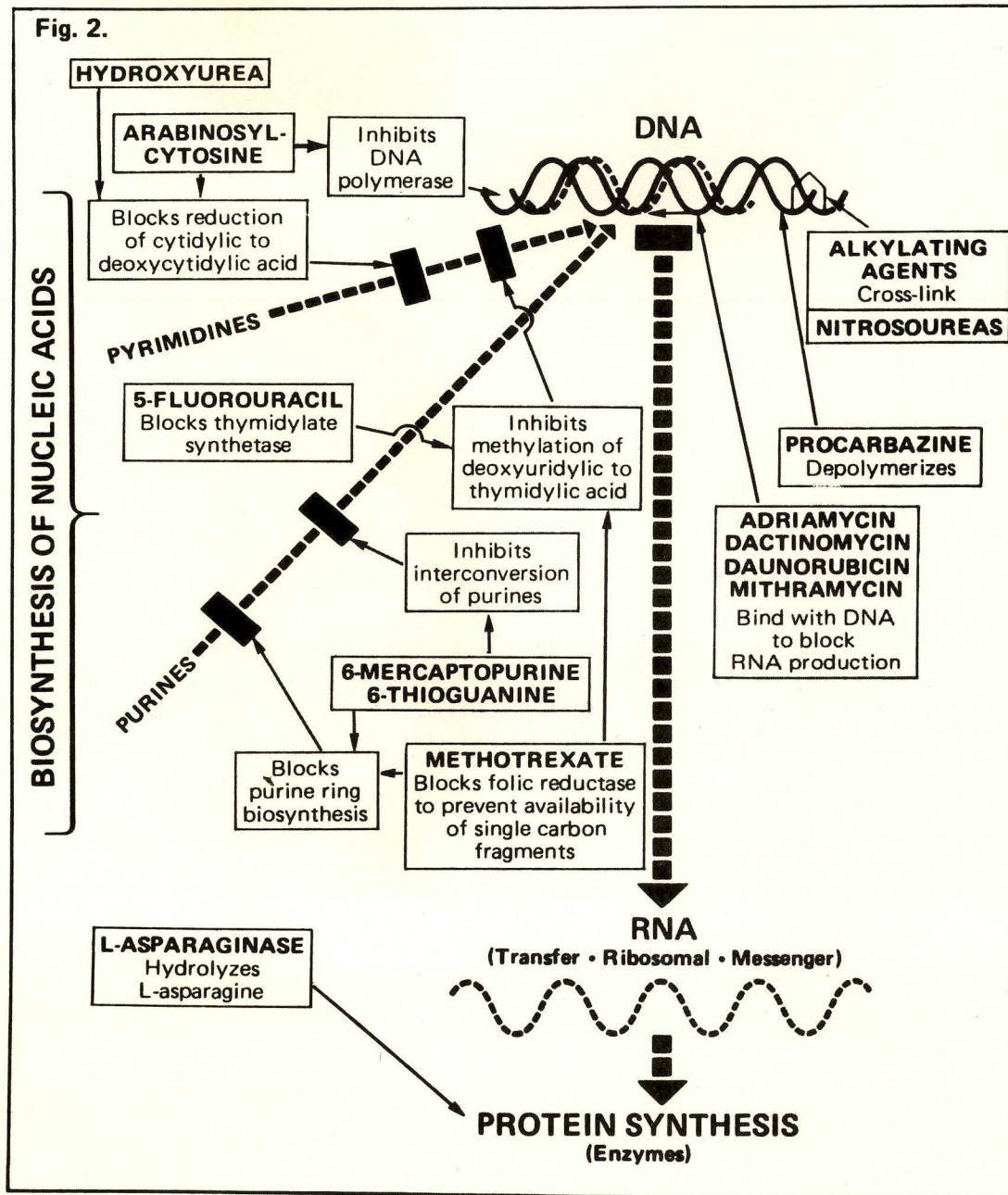
Essas manifestações tóxicas não têm sido observadas nos doentes submetidos a tratamento segundo este Protocolo.

O MTX, cumulativamente, pode provocar mielossupressão e causar aplasia medular. Alopecia é ação tóxica menor e reversível.

O MTX só pode ser administrado após investigação da função renal. (clearance de creatinina mínimo - 60 ml/minuto).

Os doentes que tomam MTX não devem fazer uso de Sulfa.

- 2.3 CICLOFOSFAMIDA (NSC - 26271 - CTX) - é uma substância alquilante, polifuncional, bem tolerada pelos tecidos, que age em todas as fases do ciclo celular poupando as células em G₀. Não deve ser usada intracavitariamente, nem por via retal por ser inativa " in vitro " e sua ação citotóxica depender da liberação da parte ativa da molécula, por desdobramento enzimático, que ocorre principalmente no fígado; os tecidos são pobres desse enzima específico (fosforilase). A ciclofosfamida provoca mielossupressão (menos intensa que a produzida pelo HN²), alopecia, cistite hemorrágica e fibrose da bexiga urinária, pulmonar e hepática (mais frequente quando a droga é administrada oralmente e por tempo prolongado), hiperpigmentação cutânea, náuseas e vômitos. A administração de fenobarbital por aumentar a concentração de fosforilase hepática, potencializa a ação do CTX.
- 2.4 VINCRISTINA (NSC - 67574 - VCR) - é um alcalóide extraído da Catharanthus roseus - vinca rosea). Atua sobre as células na profase, bloqueando a formação do fuso celular e a divisão celular na metafase. Substância mais neurotóxica (polineuropatia) do que mielossupressora, produz parestesias, leva a abolição dos reflexos tendinosos, pode ocasionar queda do pé, dificuldade de marcha, da preensão de objetos e paralisia de pares cranianos e impotência temporária. Constipação grave, com dores abdominais de grande intensidade, pode ocorrer. Dor maxilar, dentária e hipersensibilidade do couro cabeludo pode ocorrer e é reversível.
- 2.5 PREDINISONA (NSC - 10023 - PDN) - é esteróide sintético da suprarenal usado em larga escala no tratamento de diversas formas de câncer. Pode ocasionar a diabetes, osteoporose, psicose, síndrome cushingóide, retenção de água, atrofia muscular etc.



VINCA ALKALOIDS

VINBLASTINE
 VINCRISTINE

Destroy spindle to produce mitotic arrest

STEROID HORMONES

ANDROGENS
 ESTROGENS
 PROGESTINS
 ADRENAL
 GLUCOCORTICOIDS

Probably influence synthetic processes related to RNA to protein synthesis

Act on hormonally responsive tissues

Influence production of anterior pituitary hormones

o,p'-DDD

Inhibits production of steroids by adrenal cortex

Alters peripheral metabolism and conjugation of biologically active glucocorticoids and 17-ketosteroids

3.0 SELEÇÃO DE PACIENTES

3.1 OS PORTADORES DOS SEGUINTE TIPOS DE DOENÇA SÃO ELEGÍVEIS :

3.1.1 Qualquer extensão ou padrão de recidiva, ou qualquer extensão, ou padrão de doença metastática que surge em doente previamente tratado pela cirurgia e/ou pela radioterapia, comprovadamente hormônio-resistente, excluída a extensão da doença para o sistema nervoso central. (Protocolo à parte).

3.1.2 Qualquer padrão ou extensão de doença que, na apresentação, leve a contraindicar o tratamento cirúrgico clássico, excluindo doença intracraniana (Protocolo à parte).

3.1.3 Qualquer tipo de disseminação linfangítica, independentemente da pesquisa da hormônio sensibilidade.

3.2 TODOS OS PACIENTES DEVEM TER DOENÇA MENSURÁVEL

3.3 ESTADO HEMATOLÓGICO - leucometria inicial mínima de $3\,000/\text{mm}^3$ com pelo menos 1 000 polimorfonucleares por mm^3 ou mais e plaquetometria de $100.000/\text{mm}^3$ ou mais.

3.4 Tendência, ou maior suscetibilidade à toxicidade por exposição a tratamento químico anterior, deve ser bem avaliada.

- 3.5 Nenhum tratamento com drogas deverá ter sido feito nas 3-6 semanas anteriores ao início do tratamento aqui proposto
- 3.6 Pacientes com mais de 65 anos devem ser avaliados cuidadosamente e as doses ajustadas desde o início, principalmente o MTX e a VINCRISTINA.
- 3.7 Presença de diabetes é contra-indicação relativa ao tratamento, o investigador deve verificar se a neoplasia supera em risco as complicações que podem ocorrer com o tratamento.
- 3.8 Doença óssea metastática extensa pode diminuir a tolerância ao tratamento e requer avaliação especial.

4.0 AVALIAÇÃO PRÉVIA AO TRATAMENTO

- 4.1 Confirmação histológica da doença é indispensável. Determinar o intervalo livre de doença e descrever minuciosamente todos os tratamentos anteriores e datas.
- 4.2 Exame físico minucioso, tendo em vista a história natural da doença.
- 4.3 Determinar os valores: hemoglobina, hematócrito, leucometria, número absoluto de polimorfos nucleares por mm^3 , contagem direta de plaquetas e exame de urina (densidade).
- 4.4 Glicose (curva glicêmica, se houver história familiar de diabetes), uréia, clearance da creatinina (até 60 ml por minuto permite administração da dose total de MTX-50mg), ácido úrico, fosfatase alcalina, transaminases, bilirrubinas e cálcio.
- 4.5 Aspiração da medula ou preferivelmente biópsia, quando indicado (doença predominante óssea), para avaliar reserva medular.
- 4.6 Radiografia do tórax, tomografia panorâmica dos pulmões e radiografia do esqueleto.
- 4.7 Mapeamento hepático e biópsia hepática nos casos indicados (fígado palpável, fosfatase alcalina acima de 6 U.B., sem doença óssea concomitante).
- 4.8 Mapeamento do esqueleto.
- 4.9 Testar com 5 antígenos (DNCB - PPD - Candida - Tricofiton-Cachumba).

5.0 FORNECIMENTO, ARMAZENAMENTO,

PREPARAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS

5.0 As drogas devem ser solicitadas diretamente ao DR. GILBERTO SALGADO, após documentação completa, necessária à inclusão do paciente no Protocolo.

5.1 5-Fluoracil (5-FU) - é fornecido em ampolas de 250mg, contendo líquido incolor, que deve ser armazenado à temperatura ambiente. É injetado diretamente na veia, através do tubo de infusão venosa ou de um dispositivo especial onde se adapta bico de seringa (scalp ou butterfly), fornecido pela Seção de Oncologia Clínica.

5.2 METHOTREXATE (MTX) - é fornecido em frascos de 50 mg, contendo pó amarelo; pode ser mantido à temperatura ambiente. Deve ser dissolvido em solução salina ou glicose à 5% (4ml); é prontamente solúvel e deve ser injetado diretamente na veia, como exposto no item 5.1.

5.3 VINCRISTINA (VCR) - é fornecido em frascos de 1ml, contendo pó branco; deve ser guardada em refrigerador. Para preparação, adiciona-se 2ml do solvente (solução de cloreto de sódio) e agita-se até dissolução. É injetada diretamente na veia (item 5.1). Uma vez preparada e guardada em refrigerador, a solução poderá ser usada até 1 (uma) semana depois.

Todo cuidado deve ser tomado para evitar extravasamento da droga no tecido subcutâneo, devido sua causticidade.

O pequeno volume de solvente usado permite maior segurança.

5.4 CICLOFOSFAMIDA (CTX) - é fornecida em frascos de 200 e 1 000 mg, contendo pó branco; pode ser mantida à temperatura ambiente. Para preparação, adiciona-se 20-30ml de solução salina ou glicose à 5% e agita-se até dissolução total. A dose deve ser dada diluída em 500 ml de solução salina ou glicose à 5%, em infusão venosa rápida, no máximo 30 min., através de "scalp", conforme referido. É a última droga administrada.

5.5 PREDNISONA (PDN) - é fornecida em comprimidos de 5 a 20mg, para administração oral, diária, podendo ser tomada a dose total de uma só vez ou fracionadamente.

5.6 A VCR, o 5-FU e o MTX são administrados em sucessão (injeção tipo êmbolo) e o CTX, por fim, como está no ítem 5.4. Nunca usar o braço do lado de mastectomia prévia, se possível.

CÂNCER ADIANTADO DA MAMA

Protocolo 7102 - INCa. - (Dr. M.Santos-Silva)

DIAS	INDUÇÃO + CONSOLIDAÇÃO						MANUTENÇÃO	
	1	14	28	42	36	70	175	196
	84	98	112	126	140	154		
	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑
	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	△	△	△	△	△	△	△	△
	●	●	●	●	●	●	●	●

- ☑ VCR - 1 mg/ m²/ IV
- ☒ 5-Fu - 600 mg/ m²/ IV
- ☐ MTX - 25 mg/ m²/ IV
- △ CTX - 600 mg/ m²/ IV
- PDN - 15 mg/ m²/ po/d

6.0 PLANO DE TRATAMENTO

6.1 Todas as drogas são dadas no dia 1 (D₁),
no mesmo momento, conforme já foi exposto.

VCR deve ser dada na dose de 1,0 mg/m²
(dose máxima, 2 mg por injeção), até
neurotoxicidade importante.

Pacientes com 60 anos ou mais tomarão 50% da
dose , desde o início.

5-FU deve ser administrado na dose de 500 mg/m²
(dose máxima 1 000 mg por injeção).

MTX deve ser dado na dose de 25 mg/m²
(dose máxima - 50 mg por injeção).

CTX deve ser dada na dose de 500 mg/m²
(dose máxima 1 000 mg por injeção).

PDN deve ser dada PO, diariamente,
a partir do dia 1, na dose de 15 mg/m²/dia
(dose máxima 30 mg/dia).
Diminuir a dose quando possível, até 10mg/dia.

6.2 As doses ideais são as máximas capazes de manter
possível o tratamento regularmente, a cada 14 dias.

6.3 Todos os pacientes serão tratados, ciclicamente, com intervalo mínimo de 14 dias, (se possível) dependendo da toxicidade hematológica; a dose deve ser ajustada de acordo com a resposta anterior, através de decrescimos de 25%, até 50% da dose (abaixo, aumentar intervalo) ou acrescimos, sem ultrapassar as doses máximas recomendadas.

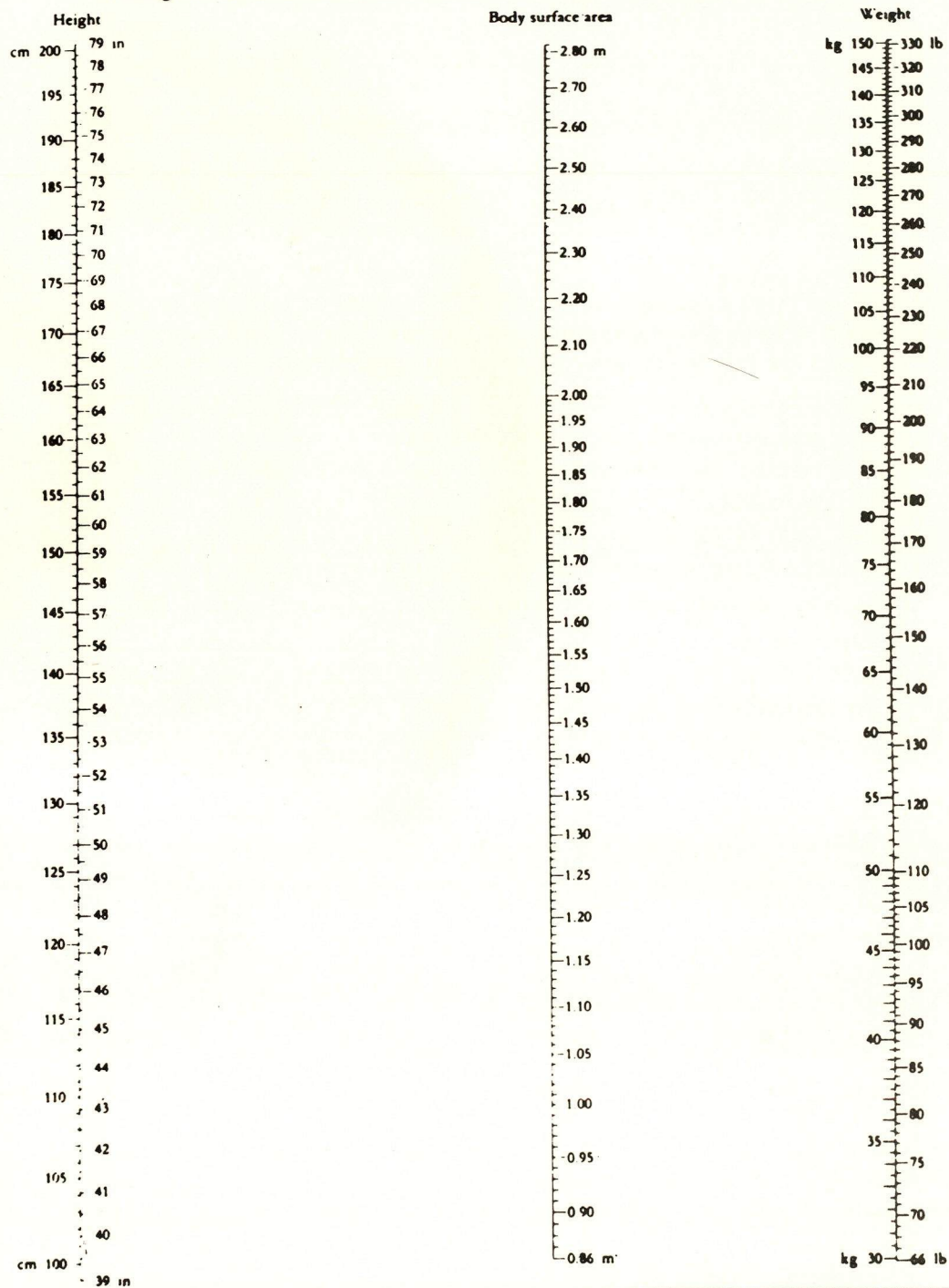
Nas doentes com bom risco os primeiros 3 (três) ciclos, se possível, devem ser feitos com menor intervalo (7-10 dias).

6.4 As doses dos tratamentos seguintes dependerão da resposta do paciente e da toxicidade hematológica apresentada e obedecerão a ajustes feitos antes de cada ciclo.

6.5 As náuseas e vômitos, que costumam ocorrer em torno da 12a. hora do tratamento, não constituem razão para ajustamento de dose.

Fig. 1B. Body Surface Area of Adults

Nomogram for determination of body surface area from height and weight



From the formula of Du Bois and Du Bois, *Arch. intern. Med.*, 17, 863 (1916): $S = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 71.84$, or $\log S = \log W \times 0.425 + \log H \times 0.725 + 1.8564$ (S = body surface in cm^2 , W = weight in kg, H = height in cm)

From: *Scientific Tables*, Seventh Edition, Editors: K. Diem and C. Lentner
 Published by Ciba-Geigy Limited, Basle, Switzerland

7.0 DURAÇÃO DO TRATAMENTO

- 7.1 Para que o tratamento possa ser considerado adequado, todas as pacientes deverão fazer pelo menos 6 (seis) ciclos; só então poderão ser consideradas resistentes ao tratamento.
- 7.2 Em caso de resposta ao tratamento, as doentes serão tratadas continuamente a cada 14 dias, até a fase de doença não perceptível ou até o total de 12 ciclos.
- 7.3 Cinquenta por cento das doentes que tiveram remissão completa (sem doença perceptível), serão submetidas a tratamento de manutenção, um ciclo a cada 30 (trinta) dias. Da outra metade, 25% ficarão em observação e 25% serão submetida à imunologia.
- 7.4 As doentes com doença perceptível após 12 (doze) ciclos serão rerandomizadas da seguinte forma:

7.4.1 GRUPO I

Vinte e cinco por cento (1a. de cada 4)
continuarão tratamento com as 5 (cinco) drogas.

7.4.2 GRUPO II

Vinte e cinco por cento (2a. de cada 4)
farão 5 (cinco) drogas associadamente à heparina
(Protocolo INCa - 7314)

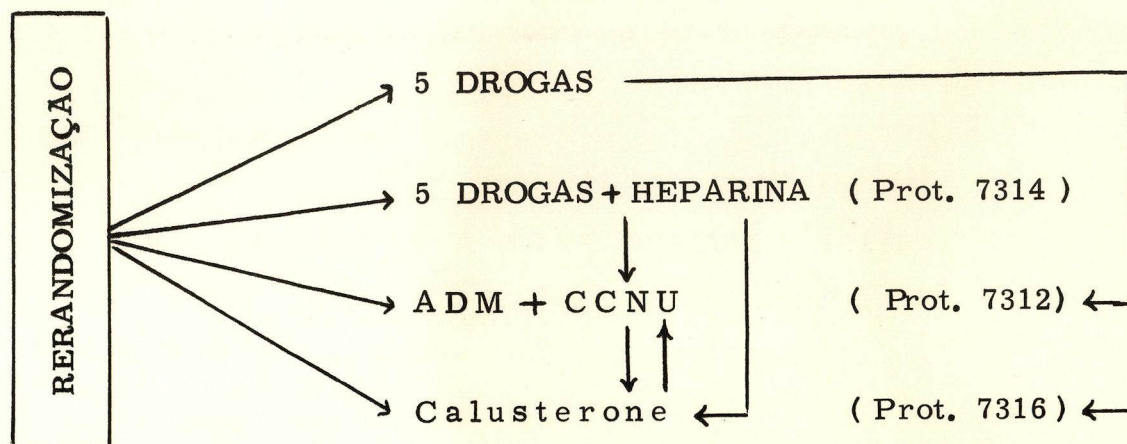
7.4.3 GRUPO III

Vinte e cinco por cento (3a. de cada 4)
passarão ao Protocolo INCa - 7312 - (Adriamicina
associada ao Cloretil ciclohexil nitroso uréia-CCNU).

7.4.4 GRUPO IV

Vinte e cinco por cento serão tratadas com
Calusterone
(Protocolo INCa - 7316)

7.4.5 Na ausência de regressão da doença residual,
depois de 6 (seis) ciclos de qualquer dos
tratamentos, as doentes deverão ser rerandomizadas,
excluindo dessa randomização o tratamento com 5
drogas (Protocolo 7102). As do grupo I -
(Protocolo 7102), passarão para o Protocolo 7314
e posteriormente, se for o caso, para o Protocolo
7316 etc, como mostra o gráfico.

DOENÇA PERCEPTÍVEL APÓS 12 CICLOS

7.5 As doentes com doença mamária primária ou inoperável e que apresentavam apenas doença em uma das mamas, com ou sem adenopatias axilares homólogas, e que após 12 ciclos de tratamento não apresentam doença residual, serão randomizadas após, da seguinte maneira:

7.5.1 Radioterapia radical.

7.5.2 Mastectomia simples seguida de dissecação axiliar e de tratamento clássico pelas irradiações (50%). Das restantes, (50%) farão apenas radioterapia complementar (25%) e 25% continuarão no Protocolo 7102

8.0 AVALIAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO

8.1 Todos os pacientes serão examinados, minuciosamente, antes de cada tratamento (imediatamente antes) e farão contagem de leucócitos, plaquetas e determinação do volume globular nesse mesmo dia.

8.1.1 CRITÉRIO PARA A AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE HEMATOLÓGICA

GRAUS	LEUCÓCITOS	PLAQUETAS
0	> 4 000	> 100 000
1	4 000 - 3 000	100 000 - 75 000
2	2 999 - 2 000	74 500 - 50 000
3	1 999 - 1 000	49 500 - 25 000
4	< 1 000	< 25 000

O' BRYAN, R. M. et alt
Câncer 32:1-8 1973

8.1.2 CRITÉRIO PARA AVALIAÇÃO DE
TOXICIDADE NEUROLÓGICA *

0 - Nenhuma

1 - LEVE

Fraqueza muscular moderada, parestesia, mialgia, dor mandibular, na garganta, insônia, dormência, formigamento, constipação, alopecia, leucopenia até 2 000 ou trombocitopenia.

2 - MODERADA

Marcha difícil ou queda dos pés, queda dos punhos, fraqueza muscular grave, paralisia laringea, paralisia motor extraocular, dor abdominal (grau 2 ou mais), dor generalizada, moderada atrofia, incapacidade para escrever ou abotoar-se, moderada confusão, leucopenia menor que 2 000 ou sangramento trombocitopênico.

3 - GRAVE

Atrofia, incapacidade para andar, persistente queda dos punhos e dos pés, ileus paralyticus necessitando intubação ou cirurgia, psicose, desnutrição, alucinação, paralisia.

4 - FATAL

* JAMES F. HOLLAND et alt
Câncer Research 33, 1258 - 1264 june 1973.

- 8.2 As dimensões do tumor (s) devem ser anotadas antes de cada tratamento (medição com Paquímetro).
- 8.3 Provas de função hepática e renal serão realizadas de acordo com o caso.
Pacientes com história de hipo função renal devem ser seguidos mais de perto.
- 8.4 Náuseas e vômitos não constituem indicação para redução da dose; o tratamento desses sintomas deve ser sintomático. (Dar 25 gotas de Neozine, 6 (seis) horas e 10 horas ; após o tratamento).
- 8.5 Estudos radiológicos apropriados devem ser repetidos antes de cada tratamento, nos 3 (três) primeiros ciclos e sempre antes de cada 3º tratamento.
- 8.6 A toxicidade geral do tratamento será especificada, como segue:

- 1 + Leve
- 2 + Moderada
- 3 + Que ameaça a vida, porém, dá-se a recuperação do doente
- 4 + Provoca diretamente ou contribui decididamente para a morte do paciente.

9.0 CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO DA RESPOSTA

Todas as dimensões do (s) tumor (s) devem ser anotadas em centímetros (2 diâmetros).

(Usar paquímetro para as partes moles).

- 9.1 REMISSÃO COMPLETA (CR ⁿ) -
desaparecimento de 100% de todas as manifestações clínicas por um mínimo de 4 (quatro) semanas. Os pacientes devem estar livres de qualquer sintoma.

n - duração da melhora em meses.

- 9.2 REMISSÃO PARCIAL (PR ⁿ) -
diminuição de todas as lesões, sem aumento simultâneo de qualquer uma ou aparecimento de nova (s). Essa remissão parcial poderá ser > (maior) ou < (menor) do que 50%.

- 9.3 Na página 25-A, é apresentado modelo de ficha para avaliação dos resultados finais que podem ser descritos segundo o critério acima exposto, ou pelo critério correspondente ao proposto por DAVID A. KARNOFSKY.

10.0 RAZÕES PARA A INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

- 10.1 Doença progressiva após 6 (seis) ciclos de tratamento.
- 10.2 Leucopenia ($< 2\,500/\text{mm}^3$) e/ou plaquetopenia ($< 50\,000/\text{mm}^3$), persistentes.
- 10.3 Toxicidade aguda intolerável.

Nome do Paciente: _____

PROTOCOLO

Data: _____

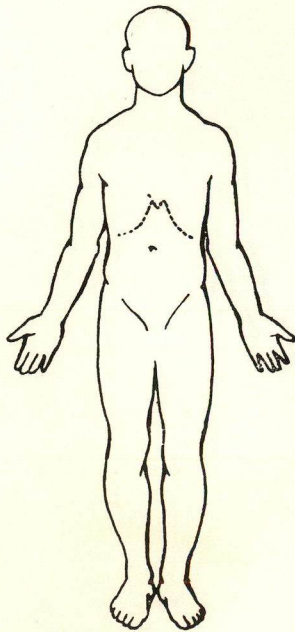
Localização: _____

Doutores: _____

Registro: _____

Idade _____ (Nascimento: _____)	Sexo _____	Diagnóstico: _____	Data dos sintomas iniciais: _____	Data do Diagnóstico Histológico: _____
<p>História Anterior do Paciente: (Breve narrativa anotando cirurgia anterior - RX - RT, Quimioterapia, etc., com datas)</p>				

Extensão Atual da Doença:



Critério Especifico da Avaliação Dêste Ensaio :

Plano:

VIA DE ADMINISTRAÇÃO:

TOXICIDADE:

MECANISMO DE AÇÃO:

Estadio Da doença
(Se aplicavel) _____ PS _____

ONCOL. MED.

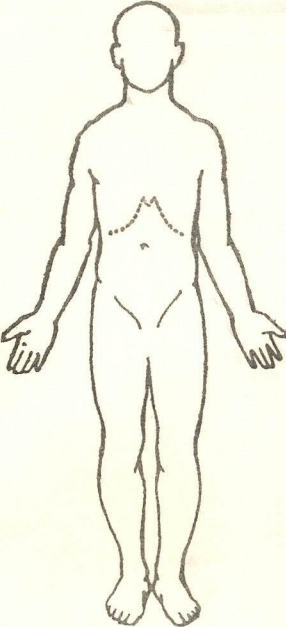
5

NAS FOLHAS DO PROTOCOLO
ESTA FICHA VEM ACOMPAN-
NHADA DE FOLHA EM CARBO-
NO NCR

Nome:

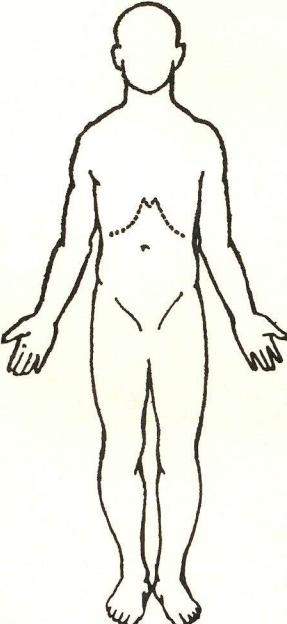
Registro:

Data:				
Tolerância durante período anterior				
Toxicidade da droga e/ou complicações				
Sintomas	_____			

Achados anatómicos 				
	PS			
	Pêso			
	Pressão arterial			
	Temp./Pulso/Resp.			
	Leucometria			
	Hemoglobina			
	Plaquetas			
	Tratamento dado e/ou prescrito			
	Procedimentos ou Testes prescritos			
Retorno à Clínica				
Assinatura				

Nome:

Registro:

Data:				
Tolerância durante período anterior				
Toxicidade da droga e/ou complicações				
Sintomas				
 Achados anatômicos				
PS				
Pêso				
Pressão arterial				
Temp./Pulso/Resp.				
Leucometria				
Hemoglobina				
Plaquetas				
Tratamento dado e/ou prescrito				
Procedimentos ou Testes prescritos				
Retorno à Clínica				
Assinatura				

PACIENTE :

DATAS

LEUCO

HB

HTC

SGG

E/B

MONO

LINFO

PLAQUETAS

RETÍCULO

TRANS- ST

FUSÕES: PLA

Ca ++

P

URÉIA

AC. ÚRICO

PROT/ALB.

BILIR

F. ALCAL

LDH

SGOT

COLEST.

GLICOSE

T. PROT.

AMILASE

F. ÁCIDA

CREATININA

S NUCL.

BSP

TEMP.

ANTIBIÓTICOS

PS

PÊSO

RAIOS X

ESTERÓIDES

QT RX

CATEGORIAS DE RESPOSTAS

(David A. Karnofsky)

Categoria O: Sem efeito útil.

O - O: Doença progride; ausência de benefício objetivo ou subjetivo.

O - Aⁿ: Melhora subjetiva sem benefício objetivo.

O - Bⁿ: Melhora objetiva sem benefício subjetivo.

O - C: Melhora subjetiva e objetiva durando menos de um mês.

n = Duração da melhora.

Categoria I: Utilidade clínica com modificação objetiva em **TODOS** os parâmetros da doença.

I - Aⁿ: Melhora objetiva e subjetiva de todos os parâmetros durando mais de um mês.

I - Bⁿ: Melhora objetiva, de pelo menos 50% de todos os parâmetros, por um mês ou mais, em doente relativamente assintomático.

I - C: Mesmas características de I-B, durante um ano ou mais, em doente assintomático, mesmo em tratamento de manutenção.

n = Duração da melhora em meses.

Categoria II: Modificação da progressão da doença, que estaciona ou se torna mais lenta, não acompanhada de evidente melhora subjetiva ou objetiva. Até o momento não existe critério para estabelecer os tipos de resposta nesta categoria.

TRATAMENTO ADEQUADO

(David A. Karnofsky)

Só devem ser enquadrados nas diversas categorias os doentes que tenham sido submetidos a tratamento adequado. De modo geral, o tratamento é executado até à toxicidade, para que a droga tenha a máxima capacidade de exercer ação terapêutica. Se, preenchida essa condição e o paciente puder ser observado pelo menos durante duas semanas, o tratamento pode ser considerado adequado. Todas as vezes deve ser especificado o grau de toxicidade ligado ao tratamento.

GRAUS DE TOXICIDADE

1 + Leve

2 + Moderada

3 + Que ameaça a vida, porém, dá-se a recuperação do doente

4 + Provoca diretamente ou contribui decididamente para a morte do paciente

I M P O R T A N T E

A cópia, em carbono, contendo o resumo relativo a cada novo caso entrado no PROTOCOLO 7102, deverá ser enviado ao DR. GILBERTO SALGADO, até a véspera do dia marcado para início do tratamento.

Só assim, poderão ser fornecidas as drogas necessárias.

ANÁLISE PRELIMINAR DO
PROTOCOLO 7102

DR. MOACYR SANTOS-SILVA
DR. GILBERTO SALGADO

Entre Janeiro de 1972 e Abril de 1973,
foram tratadas, segundo o Protocolo 7102-INCa,
76 doentes com câncer adiantado da mama.

Nesse grupo de doentes a idade variou
entre 23 e 90 anos; sendo a idade mediana.

Das 76 doentes tratadas, 38 haviam sido
previamente submetidas à mastectomia radical,
e 6 à mastectomia bilateral. A maioria das pacientes
mastectomizadas haviam sido tratadas complementarmente
com Cobalto-60. Dessas doentes, 34 foram ooforectomizadas
após apresentarem doença recidivante e/ou metastática, sendo que
a resposta à cirurgia ablativa foi positiva apenas 2 vezes,
durando essas remissões 12 a 8 meses respectivamente.

Uma das doentes apresentou câncer mamário durante a
gestação. Foi submetida a cesárea e castrada na mesma
ocasião. Não respondeu à castração.

Somente 22 pacientes não haviam feito tratamento químico
prévio, como mostra o Quadro I.

QUADRO I

CÂNCER ADIANTADO DA MAMA

Tratamento Prévio

TOTAL	Mastectomia radical	Mastectomia bilateral	Tumorectomia	Ooforectomia	Tratamento químico prévio	Sem Tratamento químico
76	36 *	6	6 **	34 ***	54	22
Intervalo livre em meses	Mediano 21 Extremos 1-168	Mediano 11 Extremos 3-24	Mediano 25 Extremos 6-30			
Idade mediana 50 anos - extremos 23-90						

* Co-60 complementar = 28
 Sem Co-60 = 8

** Co-60 complementar = 4
 Co-60 tumorectomia = 2

*** NR - 30
 CR = 2 - 12 e 8 meses
 Profilática = 2

Das 76 doentes, 73 fizeram tratamento adequado (mínimo de 6 ciclos). O plano de tratamento estabelecido para o Protocolo 7102, já foi exposto em minúcia e é reproduzido no Quadro II.

QUADRO II

CÂNCER ADIANTADO DA MAMA

Protocolo 7102

DIAS	INDUÇÃO CONSOLIDAÇÃO						MANUTENÇÃO	
	1 84	14 98	28 112	42 126	36 140	70 154	175	196
	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑	☑
	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒	☒
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	△	△	△	△	△	△	△	△
	●	●	●	●	●	●	●	●

- ☑ VCR - 1 mg/m²/IV
- ☒ 5-Fu - 600 mg/m²/IV
- ☐ MTX - 25 mg/m²/IV
- △ CTX - 600 mg/m²/IV
- PDN - 15 mg/m²/po/d

Todas as drogas foram administradas na mesma ocasião, por via venosa, em injeção tipo "êmbolo", menos a ciclofosfamida, (CTX), que foi diluída em 500 ml de soro glicosado a 5% e injetada em meia hora, e a Prednisona, sempre dada por via oral e continuamente.

A toxicidade provocada pelo tratamento é perfeitamente tolerada. Náuseas e vômitos ocorrem em 90% das pacientes tratadas, em média a partir da 12a. hora do tratamento. A administração de 25 mg de clorpromazina, por via oral, na 6a. e na 10a. hora do tratamento, minimizam essa toxicidade aguda. Dez por cento das doentes não apresentaram toxicidade aguda, sendo que das 73, 4 (quatro) começaram a vomitar na véspera de cada tratamento.

Alopécia, de grau variável, frequentemente total, ocorreu em todas as pacientes. Essa alopecia é sempre reversível, inclusive se processando o crescimento capilar na vigência do tratamento. Hiperpigmentação cutânea discreta ocorreu em 3 (três) doentes.

No Quadro III aparecem as principais complicações encontradas na série das 73 doentes tratadas.

QUADRO IIICÂNCER ADIANTADO DA MAMA

Complicações do Tratamento
73 Pacientes

COMPLICAÇÕES	G R A U			
	0	1-2	3	4
Leucopenia *	66	5	1	1
Plaquetopenia	73	0	0	0
Infecção **	69	0	2	2
Ulceração (boca)	70	3	0	0
Diarréia	67	6	0	0
Neurológica	0	73	0	0
Cistite	70	3	0	0

* Leucopenia máxima 450 - mínima 4 000 - mediana 2 250

** 2 pts diabéticas - infecção por Pseudomona 2 - 1 óbito -
1 continua em remissão.

Houve apenas uma complicação fatal ligada ao tratamento, em doente diabética que anteriormente havia feito prolongado uso de TSPA. Após 6 ciclos de tratamento, durante período de leucopenia intensa, (450 leucócitos/mm³), teve infecção fatal por *Pseudomonas aeruginosa* que não foi reconhecida a tempo e tratada, assim, inadequadamente.

A presença de diabetes sacarino aumenta grandemente o risco das complicações ligadas ao tratamento pois expõe as doentes a infecções por *Pseudomonas* sp. Nesses casos, o pronto reconhecimento da lesão cutânea inicial ligada à infecção por *Pseudomonas* é essencial. O tratamento adequado requer hospitalização imediata e a administração de Carbenicilina (R), 5 gr, por via endovenosa, a cada 4 (quatro) horas, usando-se ou não, associadamente, gentamicina, de acordo com o estado renal. A segunda doente que apresentou a mesma complicação foi curada da infecção e continua viva.

Nas doentes com diabetes sacarino ou com psiconeuroses, o tratamento é feito sem Prednisona.

A mais frequente complicação que ocorreu nas doentes tratadas com o Protocolo 7102, foi a neurológica (100% dos casos). Nunca assumiu, todavia, aspecto grave, o que se deveu ao frequente e cuidadoso ajustamento da dose do sulfato de Vincristina. As pacientes idosas, com mais de 60 anos, estão particularmente expostas a esse tipo de toxicidade, razão por que, nelas, desde o 1º ciclo, a VCR deve ser administrada em doses menores (1 ou 0,5 mg).

As 73 doentes foram classificadas de acordo com o padrão clínico da doença adiantada da seguinte forma:

QUADRO IV

CÂNCER ADIANTADO DA MAMA

Distribuição dos padrões - 73 casos

1. Doença inoperável, na apresentação	16/73 (22 %)
2. Metástase à distância, sem recidiva local	27/73 (37 %)
3. Recidiva local ou na mama oposta , com ou sem metástase à distância	30/73 (41 %)

Das 73 doentes que receberam tratamento adequado, 80,8% tiveram remissão, sendo que em 63% a remissão foi completa. O Quadro abaixo mostra em minúcia, os resultados obtidos, valendo assilar que duas das três pacientes que tiveram exacerbação da doença após período de remissão entraram em nova remissão, (mantida), com o reajustamento das doses da medicação. Uma das 6 que abandonaram o tratamento após 6 ciclos, por se julgarem curadas, que tinha 29 anos e apresentava doença generalizada, (partes moles, visceral, esqueleto), recém revista, continua em remissão, sem evidência de doença em atividade (recalcificação de todas as lesões ósseas, desaparecimento das lesões pulmonares e hepática). Quatro doentes saíram do Protocolo por não apresentarem evidência de doença e estão em observação. É importante assinalar que no grupo das 73 doentes tratadas houve 9 (nove) mortes, sendo que todas essas mortes, menos uma que foi causada por complicação do tratamento em doente diabética, ocorreram no grupo das 14 doentes que não responderam ao tratamento.

QUADRO V

CÂNCER ADIANTADO DA MAMA

Resultado do Tratamento (Janeiro 1972/Abril 1973)

TOTAL	Tratº Adequado	CR *	PR **	CR + PR ***	NR	Em Tratº	**** Fora do Protocolo	Abandono	ÓBITO
76	73 (100%)	46 63%	13 (18%)	59 (80,8%)	14 19%	48	4	7 (9,5%)	9 (14) *
		80,8%		(100%)					

* Recidiva após CR-3pts-2pts, nova remissão - óbito = 0
 Abandono após CR-6pts (julgavam-se curados)

** 1 pt abandonou tratamento - 12 continuam

*** Sem valor estatístico

**** Sem evidência de doença

(14)- * NR

Do primeiro grupo de pacientes selecionados para o estudo, (fase II), do Protocolo 7102, foram excluídas as doentes que apresentavam doença óssea exclusiva. A experiência inicial demonstrou, todavia, que a combinação das drogas aqui indicadas, tem grande atividade sobre as lesões ósseas, trazendo o tratamento imediato alívio da dor. A evidência radiológica da recalcificação das lesões é mais lenta.

A primeira doente a ser tratada pelo método proposto no Protocolo 7102, apresentava derrame pleural, compressão da veia cava superior, com grande síndrome mediastínica, lesões no parênquima de ambos os pulmões, insuficiência cardíaca congestiva e sobrevida provável de 7 (sete) dias. A melhora clínica começou horas após o primeiro ciclo. Teve, continuando o tratamento, remissão próxima de 100% - continua viva, PS 90%, até hoje 15 (quinze) meses.

Extremamente rápida é a remissão que se observa nas disseminações pulmonares linfangíticas. Entretanto, para a manutenção da remissão, nesses casos, é necessário especial atenção ao ajustamento das doses, que devem ser sempre as mais elevadas.

No Quadro a seguir vêm relacionadas as respostas por padrão de extensão da doença.

QUADRO VI

CÂNCER ADIANTADO DA MAMA

Resultado do Tratamento

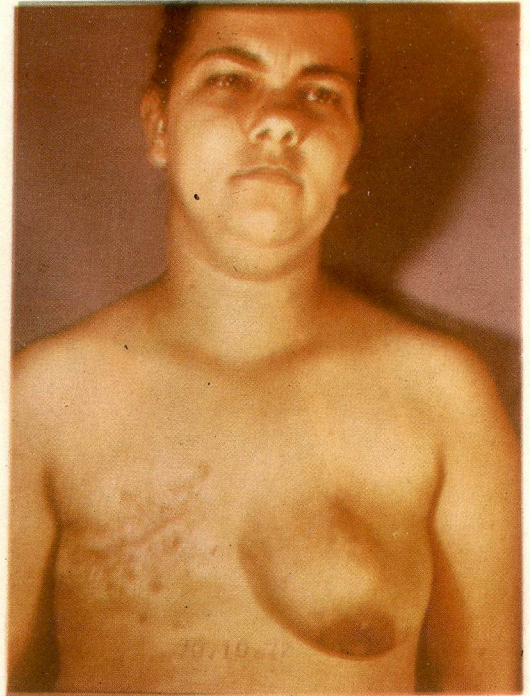
OSSO	Pele e Subcutâneo	PULMÃO	PLEURA	FÍGADO	Gânglios Periféricos e Profundos	TUMOR* PRIMITIVO
15/19 (78,9%)	32/35 (91%)	15/19 (78,9%)	20/22 (90,9%)	9/17 (53%)	58/61 (95%)	37/39 (95%)

* Mastectomia simples com esvaziamento axilar
- (3) - axilas negativas (fora do Protocolo)

Mastectomia radical - (1) - axila 18/33 gânglios
(continua tratamento com 5 drogas)



4 - 10 - 72



20 - 10 - 72



26 - 2 - 73

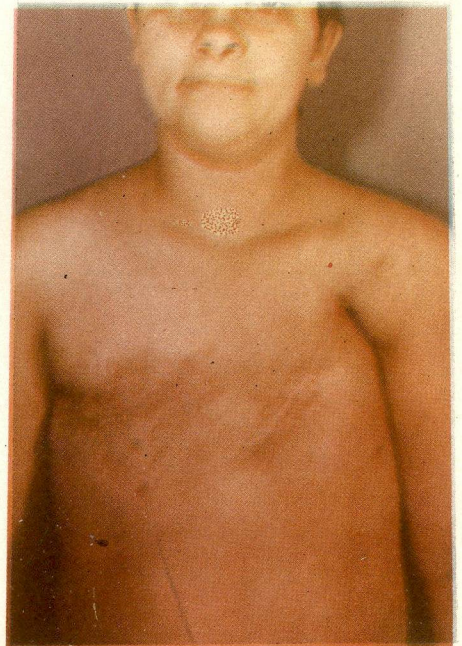
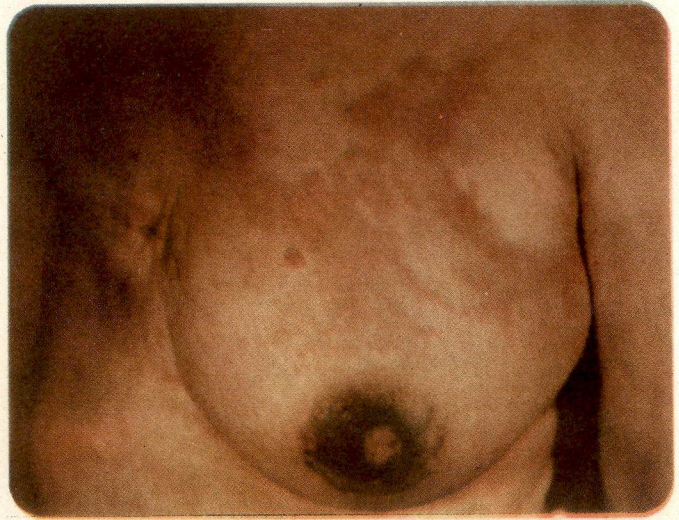


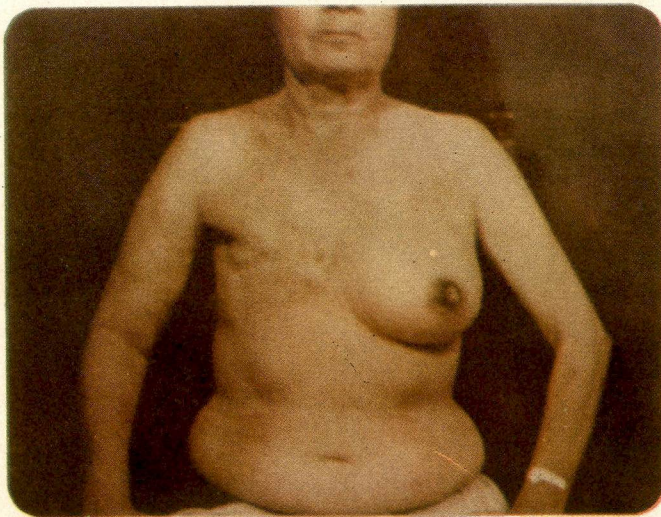
Fig 1 - A - Carcinoma inflamatório da mama - antes do tratamento - 1-B - após 2' ciclos de tratamento 1-C, após 12 ciclos - 1-D, após mastectomia simples com esvaziamento axilar; na mama, doença residual mínima - axila negativa.



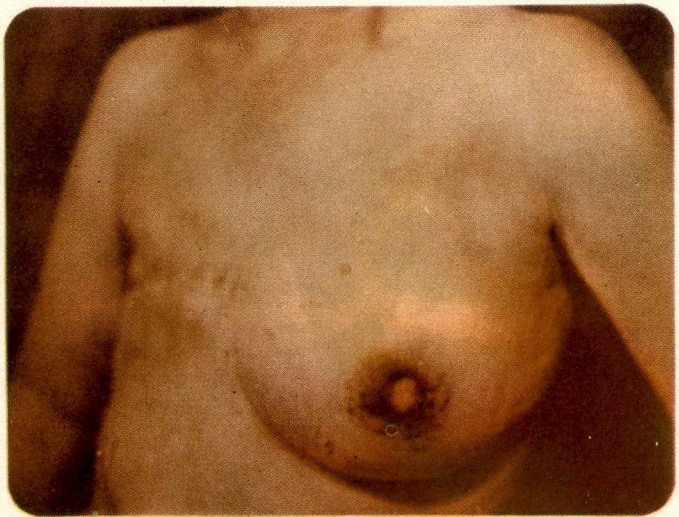
5 - 6 - 73



5 - 6 - 73



28 - 6 - 73



28 - 6 - 73

Fig 2 - A e B- Linfangite carcinomatosa, extensa em doente hormônio resistente e submetida anteriormente a intenso tratamento com várias drogas, e com doença generalizada, progressiva; 2-C e D - após um ciclo de tratamento.



2 - 2 - 73



2 - 2 - 73



17 - 4 - 73



17 - 4 - 73

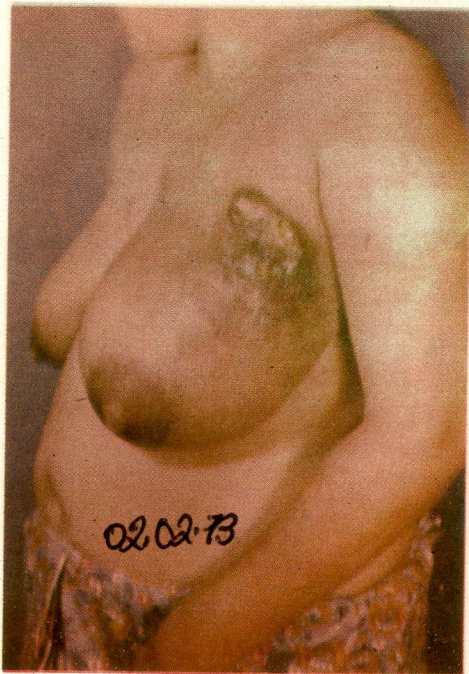
Fig 3 - A-B - Carcinoma da mama antes do tratamento - hormônio resistente - 2 anos de evolução; Fig 3 B - C - Após 6 ciclos de tratamento - mastectomia simples nesta fase - axila negativa - mama - doença residual mínima.



17-1-73



17-1-73



02.02.73

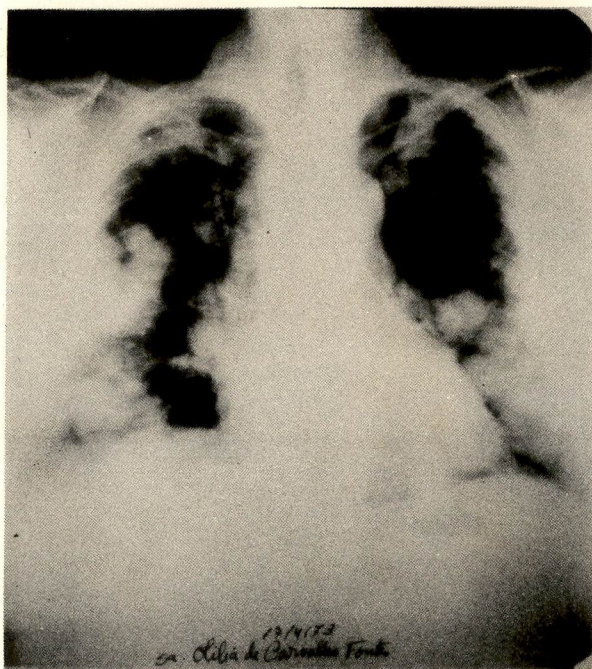
~~14-3-73~~



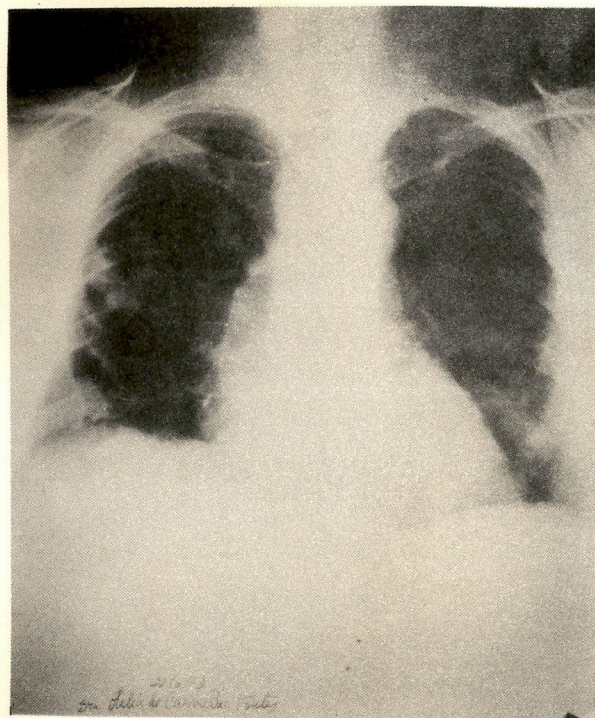
14.03.73

~~05-3-73~~

Fig 4 - A - B - Carcinoma da mama - durante gestação - agravamento após castração - Fig 4 C - após 2 ciclos de tratamento - Fig 4 D - após 5 ciclos de tratamento.



17 - 04 - 73
ANTES DO TRATAMENTO



22 - 6 - 73
APÓS 4.º CICLO

Fig 5 A - Câncer da mama - metástases pulmonares e ganglionares B - após o 4º ciclo de tratamento

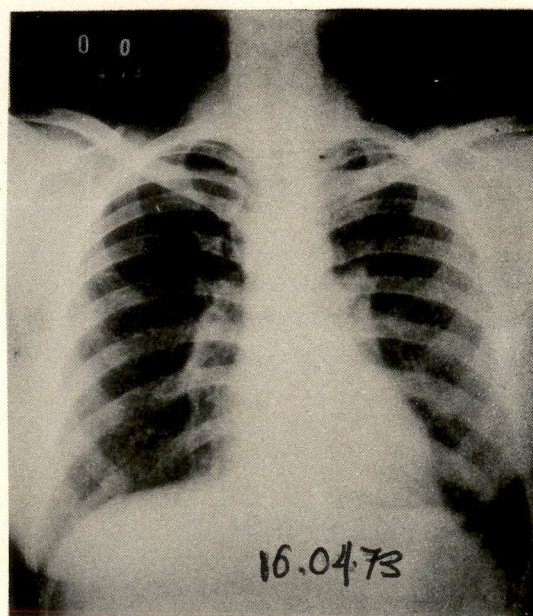
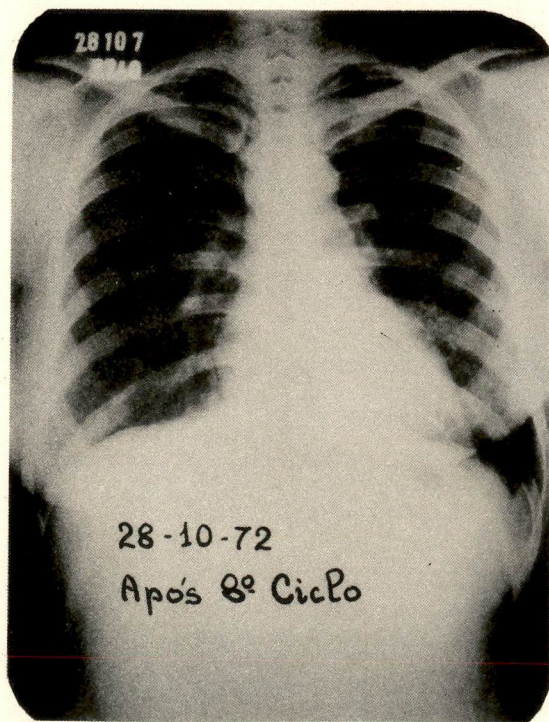
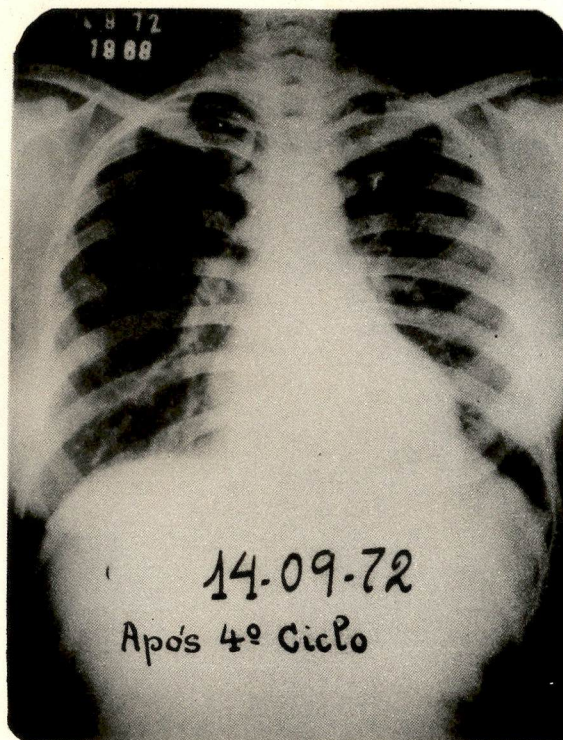
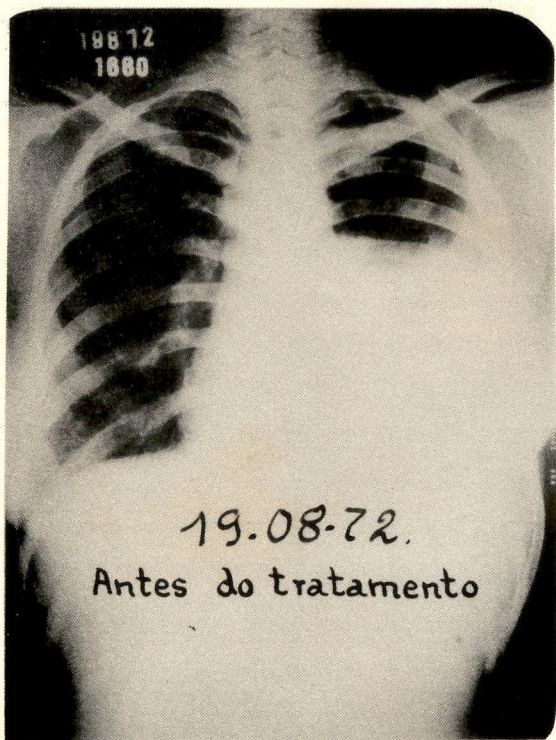
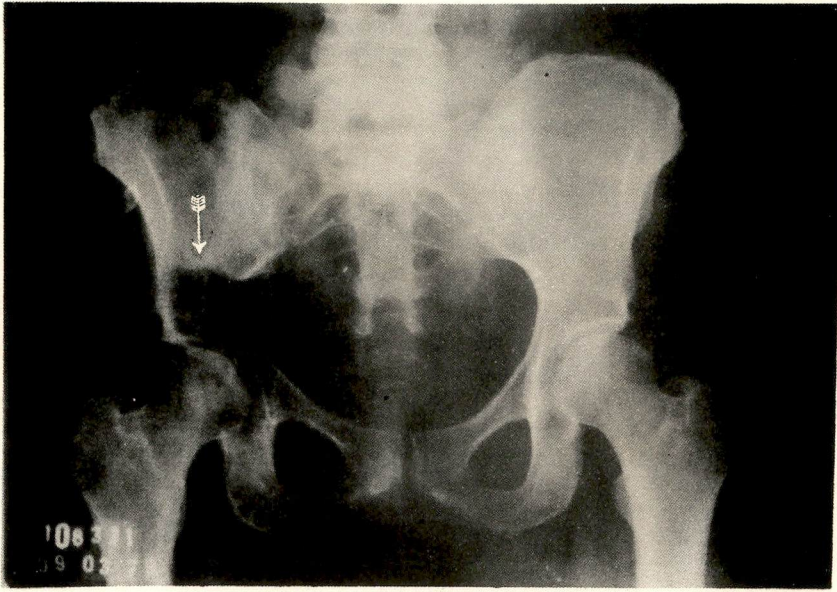
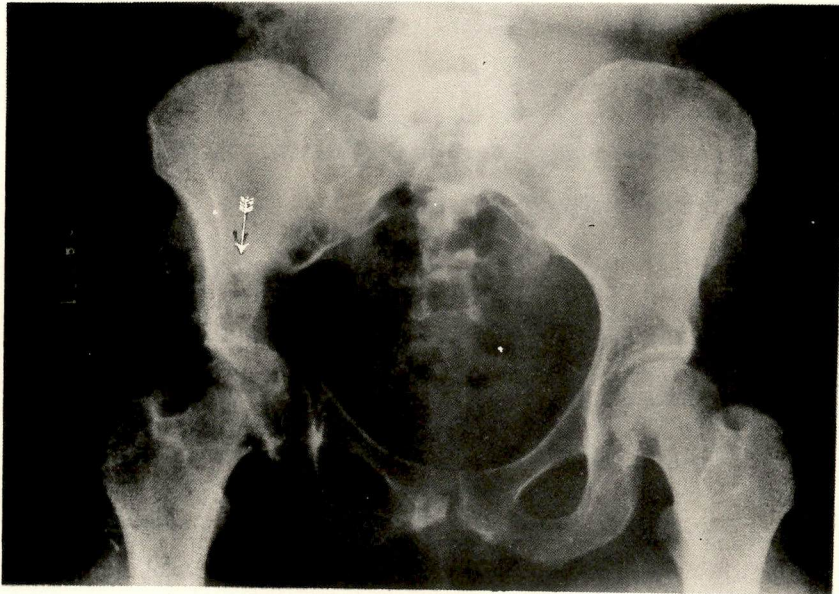


Fig 6 A - Câncer da mama - extensão pleural com derrame 6B - reabsorção do derrame com o tratamento geral - sem punção pleural - 6 C e 6D - manutenção da remissão durante 8 meses (+)

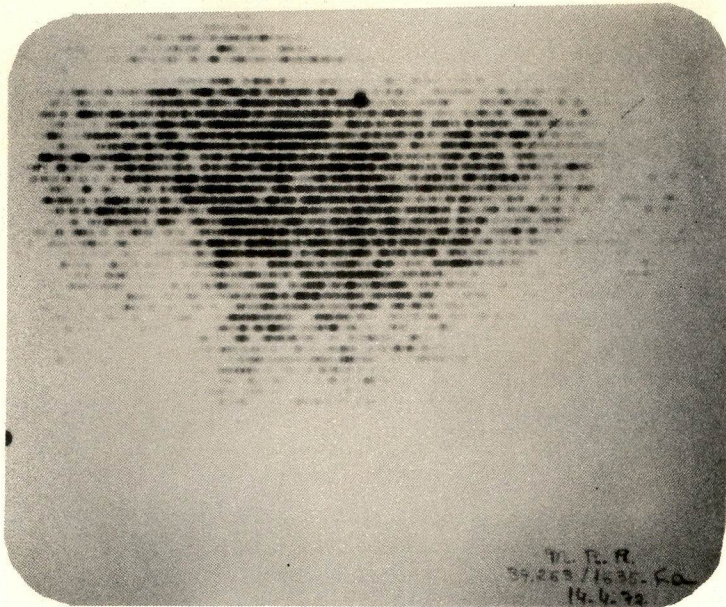


9-3-73

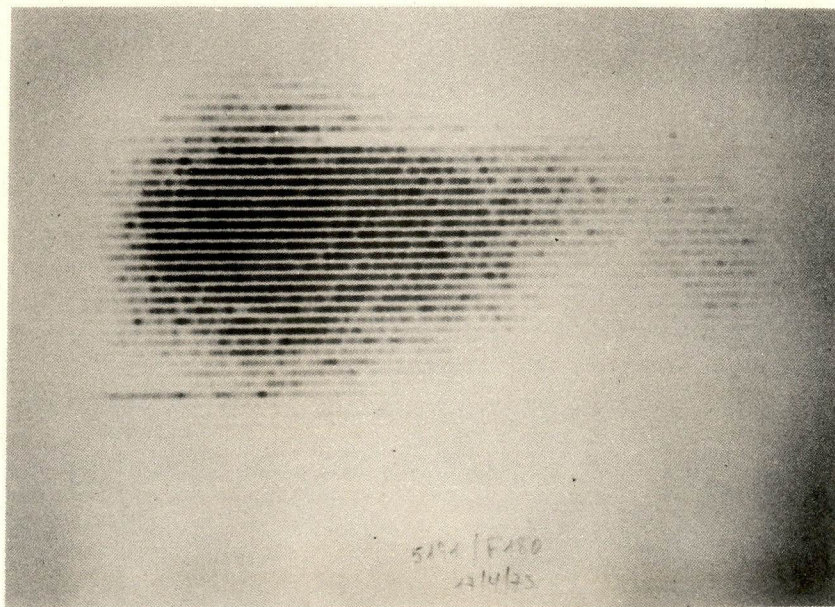


2-7-73

Fig 7 A - Metástase osteolítica do íliaco direito antes e depois do tratamento com as 5 drogas, Fig 7 B



14 - 4 - 72



17 - 4 - 73

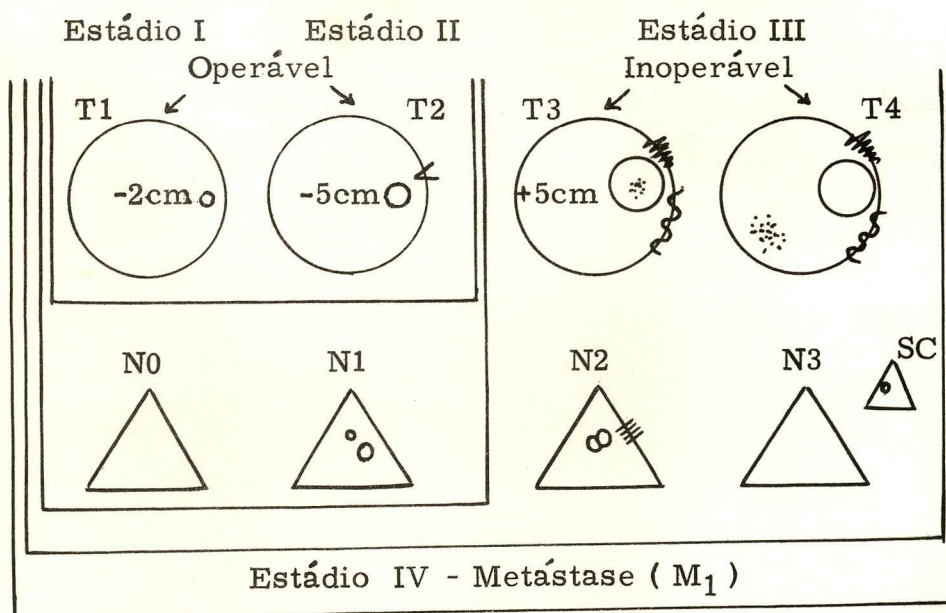
Fig 8 A - Mapeamento hepático, mostrando metástases de câncer da mama antes e depois do tratamento com 5 drogas - um ano após, Fig 8B.

A experiência adquirida com o emprego do Protocolo 7102, na fase II, permite aconselhar seu uso geral (fase III) para todos os padrões do câncer adiantado da mama, excluindo da indicação a metástase cerebral isolada. Quando esse tipo de metástase se faz, na vigência do tratamento, há necessidade de reformulá-lo de acordo com cada caso. Pode cogitar-se de modificar a combinação de drogas, se houver evidência de doença progressiva, além da cerebral, ou manter a combinação e ajustar o intervalo para acrescentar CCNU, no caso inverso. Em todas as variantes há indicação de irradiar todo o crânio, até 2 400 rads, em duas semanas.

A representação gráfica, esquemática abaixo, deve ser seguida neste Protocolo.

CÂNCER DA MAMA

Classificação Internacional *



- Mama
- △ Axila
- △ Supra clavicular
- ✕ Retração ou cova da pele
- ≡ Fixação à pele ou à parede torácica
- ⋄ Pele de laranja - Ulceração da pele

* Original M. Vera Peters, MD. Apud Current Cancer Concepts Edited by Philip Rubin, MD - American Cancer Society, INC.

Solicita-se que todas as Instituições interessadas em participar do Protocolo 7102, entrem em contato com o Supervisor do Estudo - Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro - Brasil.

QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

Dr. Moacyr Santos-Silva

PRINCÍPIOS BÁSICOS

SKIPPER demonstrou que a permanência de uma única célula de leucemia L 1210 viável, que duplique a cada 12 horas, é capaz de proliferar e matar o camundongo hospedeiro em 15 dias. Depois de duplicar 30 vezes, isto é, 2^{30} , a população resultante daquela célula atingirá 1 073 741 824 células (10^9). Trata-se de modelo teórico em parte, cujo cálculo não levou em conta que parte da população celular da leucemia L 1210 pode estar em repouso, isto é, que nem toda a população leucêmica duplica simultânea e constantemente a cada 12 horas.

A duplicação das células da leucemia aguda humana se dá em mais ou menos 4 dias. A multiplicação incessante da população resultante de uma dessas células produzirá, em 160 dias, 10^{12} , ou sejam 1 099 511 627 776 células (massa igual a 1 quilo). Esse é o número de células presentes, também em um modelo teórico, no doente de leucemia aguda francamente estabelecida, primária, ou recidivante depois da remissão obtida com o tratamento. A duração de uma remissão de leucemia aguda depende do número de células viáveis remanescentes depois do tratamento (doença residual). Se sobreviver apenas uma célula e essa célula duplicar continuamente, as manifestações clínicas da leucemia atingirão o acme no fim de 160 dias.

Todavia, nem toda a população leucêmica duplica nesse ritmo e as remisões clínicas podem ser muito mais longas. A duração da remissão é proporcional à magnitude da doença residual (Freireich). Para curar a leucemia será necessário fazer desaparecer a última célula neoplásica, o que está de acordo com a teoria clonal: a leucemia decorreria da mutação de apenas uma célula que, por multiplicação sucessiva, repopularia a medula óssea.

Os trabalhos de SKIPPER e colaboradores mostraram também que cada administração de uma determinada dose útil de droga antileucêmica destrói aproximadamente uma mesma percentagem de células, e não um mesmo número absoluto de células. Essa percentagem independe da quantidade de células presentes, quando os outros fatores permanecerem constantes. Quando o número de células leucêmicas presentes no doente portador de leucemia aguda for 10^{12} , o tratamento que destruir 99,9% dessas células deixará ainda viáveis 10^9 , ou sejam 1 000 000 000 de células. A repetição do tratamento, caso as células restantes não duplicassem mais, reduziria a população de 10^9 , para 10^6 , e assim por diante, até que a última célula fosse destruída. Depreende-se pois, que o tratamento da leucemia aguda deve ser prolongado, para que seja mantida a remissão e eventualmente curada a doença. Esse modelo teórico relativo às leucemias pode ser usado para os tumores só lidos.

Recentes evidências trazidas por HERSH, GUTTERMAN, FREIREICH e outros mostram, por outro lado, que a resposta ao tratamento guarda estreita relação com o estado da imunidade inespecífica do hospedeiro e que a resposta ao tratamento guarda estreita relação com a recuperação da resposta imunológica. O tratamento deve ser conduzido de modo a impedir a imunossupressão permanente. As drogas em uso para o tratamento do câncer não são específicas e são também tóxicas para as células normais, principalmente para as que proliferam mais ativamente (medula óssea, epitélio gastro-intestinal). A diferença reside no fato de terem as células normais capacidade de se recuperarem dessa ação tóxica o que não acontece com as células malignas. É necessário, portanto, para o bom uso das drogas, saber-se qual o tempo de duplicação das células que se pretende destruir e conhecer qual o tempo necessário para que o organismo se recupere das doses de citotóxicos que estão sendo administradas. Sabe-se que a toxicidade e esse tempo de recuperação são proporcionais às doses, e que varia com o tipo de agente, sendo em regra maior para os alquilantes do que para os antimetabólitos (SKIPPER). Sabe-se, também, que a quantidade de células destruídas é proporcional à dose e que essa destruição se dá em escala geométrica, mas que acima da concentração máxima útil não se consegue destruição adicional de células neoplásicas. Todavia, antes de ser atingida a concentração máxima útil, um aumento linear da dose pode resultar em aumento exponencial da ação útil (Freireich). Para erradicar a última célula leucêmica seria necessário que a droga usada pudesse ultrapassar, em destruição, a capacidade que têm as células remanescentes de duplicarem e que toda a população neoplásica fosse atingida e ainda assim o hospedeiro ter condições de se recuperar da toxicidade geral do tratamento.

Wilcox, como hipótese de trabalho, transpôs para os tumores sólidos o conceito de erradicação total das células neoplásicas exposto para a leucemia experimental L 1210. Para fins de raciocínio clínico esse alargamento teórico é perfeitamente válido e nele fundamentado conduzimos o tratamento do câncer adiantado.

Quanto mais curto o tempo de duplicação das células de um tecido, tanto mais intensa é a ação das drogas citotóxicas sobre ele. Em relação à atividades proliferativa, as células normais e as dos tumores sólidos, ou das leucemias, podem estar:

- em mitose ativa, isto é, em divisão (M ou D); após a divisão celular parte das células interrompem o ciclo e ficam em repouso G_0 ($G = \text{"gap"} = \text{intervalo}$), sendo que essas células contêm o dobro do DNA (são tetraplóides) das células somáticas, que são diplóides;
- outra parte se diferencia e morre, como é o caso das hemátias;
- outra parte continua em atividade mitótica, passando pelas diferentes fases do ciclo: G_1 , S, G_2 e M; interfase é o período que decorre entre duas divisões celulares e é nele que se processam G_1 , S, G_2 e M, sendo que em M a célula passa pela Profase, Metafase, Anafase, Telofase e, por fim pelo M propriamente dito, quando se dá a Mitose (M) ou a Divisão (D).

O conceito de células em G_0 é didático apenas. Só as células que não duplicam nunca, estariam em G_0 . As células consideradas aqui como em G_0 devem estar realmente em G_1 e em atividade metabólica mínima.

as células que se encontram em G1 estão em pequena atividade metabólica (síntese de RNA e proteínas) e contêm o DNA das células somáticas; em dado momento as células que estão em G1 passam a G1-S e daí a S, fase onde se processa predominantemente a síntese do DNA " de novo " necessário para duplicar o DNA existente em G1; uma vez terminado esse processo de síntese, há novo intervalo, chamado G2, que antecede a fase M, ou de mitose, ocasião em que se dá a nova divisão celular.

Em condições normais essas fases - M - G₁ - S - G₂ se sucedem em períodos de tempo mais ou menos constantes. Segundo SKIPPER, o ciclo de divisão das células da leucemia experimental L 1210 dura 12,8 horas (S = 9 horas), (G₂ + M + G₁ = 3,8 horas), o que significa que a cada 12,8 horas a população de células L 1210, duplica. O conhecimento do tempo de duplicação das células de todos os tipos de tumores sólidos e de todas as leucemias humanas, além do momento preciso em que os antiblásticos agem no ciclo da divisão celular, será muito importante para o desenvolvimento da quimioterapia do câncer. Segundo DeVita, a fase M nos mamíferos dura de 30 a 90 minutos, a fase S, de 8 a 30 horas, tanto para as células normais, quanto para as malignas. G₁ é a fase de duração mais variável. Deve ser levado em conta que vários tumores sólidos podem ter tempo de duplicação muito longo e que a maioria das drogas em uso só agem em determinadas fases do ciclo e, raramente, sobre as células em G₀.

Um dos mais importantes mecanismos que regulam a duplicação celular atua em G₁. Quanto mais longo esse intervalo, tanto maior o tempo de duplicação. Para a leucemia L 1210, (G₁ - S - G₂ - M) = 12,8 horas, para as leucemias agudas humanas, 4 dias ou mais; para as leucemias crônicas, mais de 30 dias. As células normais, "Stem cells", do compartimento de reserva duplicam mais rapidamente do que as células da leucemia aguda . Uma percentagem desses blastos (10%), segundo CLARCKSON, pode levar até mais de 20 dias para duplicar. As drogas usadas em quimioterapia do câncer agem preferentemente sobre as células que estão ativamente produzindo DNA, isto é, na fase S, ou que já terminaram essa síntese, fases G₁, M e G₂, e se acham processando a síntese do RNA e de proteínas, sínteses essas mais ativas em G₂. Na maioria, as drogas não agem sobre a população celular em repouso (G₀). Grande parte das células dos tumores sólidos que têm tempo de duplicação celular muito longo estão em G₀, portanto, não são influenciadas pelo tratamento ou o são muito pouco. O mesmo acontece em relação às células que não estão nas fases do ciclo sensíveis à droga. A citosina arabinoside e a hidroxiaureia, por exemplo, agem exclusivamente sobre S, pois são inibidores exclusivos da síntese de DNA.

Daí o racional de aplicar maciçamente as drogas. As células normais recuperam mais rapidamente que as neoplásicas, residindo nessa propriedade o que se pode chamar de especificidade de um agente quimioterápico.

Um dos princípios fundamentais da quimioterapia do câncer foi estabelecido usando modelo experimental muito engenhoso. As células primitivas do sistema hematopoiético normal (Stem cell) não são destruídas, conforme a natureza das drogas usadas, na mesma proporção que as células neoplásicas. Esse modelo usado por BRUCE permite, determinando o número de Unidades Formadoras de Colonias (Colony Forming Units - CFU) no baço do camundongo, saber a quantidade de células primitivas normais (Stem cell) de um lado, e neoplásicas, de outro, que sobrevivem após a administração de uma droga. Demonstrou também que a destruição ou o crescimento de uma população de células neoplásicas se dá em escala geométrica ou exponencial e não em escala linear, o que é muito importante. Para determinar a sensibilidade das células normais aos vários agentes químicos, camundongos normais, geneticamente iguais são injetados com doses crescentes de quimioterápicos, (um agente para cada grupo de animais), e sacrificados 24 horas depois. Suspensão celular de medula femural desses animais assim tratados é injetada em camundongos (da mesma espécie e geneticamente iguais aos sacrificados), e portanto capazes de aceitarem qualquer tipo de transplante ou enxerto cruzado, que receberam dose supraletal de radiação que destruiu todo o sistema hematopoiético desses animais. Dez dias depois, de feita a injeção da medula óssea dos animais tratados com quimioterápicos, o baço dos camundongos que receberam a injeção desse material e que tenham tido todo sistema hematopoiético destruído pela irradiação de corpo total, é retirado e se contam as colonias e frações de colonias que se formaram nesses baços. O número de CFU é proporcional à quantidade de células que " resistiram " à ação das drogas usadas no primeiro grupo de animais. Para determinar a sensibilidade das células neoplásicas aos diferentes tipos de quimioterápicos foi

usado um tipo de linfoma experimental imunologicamente compatível com os camundongos não sendo pois possível rejeição. Os camundongos são injetados com 10^6 células do linfoma em questão e a partir do 4º dia, tempo necessário para que se estabeleça a doença nos animais injetados com o linfoma, começa-se a administração das drogas que se vão estudar, usando-se as mesmas doses usadas quando se determinou a sensibilidade do tecido hematopoiético normal a essas drogas. A experiência transcorre igual à primeira descrita, só que, a suspensão da medula óssea desses animais, que contêm células do linfoma que resistiram ao tratamento, e vão dar origem a número de colônias que será proporcional à quantidade da doença residual, e dará assim a medida da citotoxicidade das drogas estudadas em função das doses, é injetada em camundongos normais, não previamente irradiados. Pelos tipos de curvas que se obtêm com as diferentes drogas pode conhecer-se sua eficiência e ainda determinar em que fases do ciclo celular atuam. A mostarda nitrogenada (meil-bis-betacloretílamina - NH^2) é ativa em todas as fases do ciclo, inclusive sobre as células em repouso (G_0); a hidroxiuréia e a Ara C são bloqueadores exclusivos da síntese do DNA (S); o metotrexate, o 5 fluoracil, a 6-mercaptopurina, impedem a síntese do DNA, RNA e proteínas, ($S-G_2 - M - G_1$), mas atuam em momentos diferentes em cada uma das fases; os alcalóides da vinca inibem a síntese do RNA e, talvez, das proteínas, agem na profase e bloqueiam a metafase, depois de ter havido separação dos cromossomos, impedindo a formação do fuso celular.

A mostarda nitrogenada, bem como as irradiações ionizantes têm ação sobre as células independentemente da fase do ciclo, agindo inclusive sobre as células que se encontram em repouso (G_0). Essa substância age semelhantemente às irradiações, daí ser chamada de radiomimética. A mostarda fenilalanínica, a ciclofosfamida, as ni

trosouréias - (BCNU - CCNU - Me - CCNU), o 5-fluoracil, a actinomicina D, o metotrexate agem em todas as fases do ciclo celular, mas poupam as células em Go (células do tumor em repouso e as células de " reserva " que se encontram na medula óssea, aparelho digestivo etc.). O conhecimento desses diferentes mecanismos de ação deu origem à quimioterapia pela associação de drogas para o tratamento das leucemias agudas e dos vários tumores sólidos. Visa essa associação à obtenção de maior ação tumoricida sem aumento da toxicidade geral, pois a combinação racional não usa drogas de toxicidade aditiva.

Experimentalmente, usando leucemia L 1210 e vários tumores sólidos experimentais, foi demonstrado que quanto mais cedo se inicia um tratamento com droga ativa, tanto melhor é o resultado final. As grandes massas neoplásicas dificultam que as drogas atinjam o tumor e alteram o mecanismo imunológico do hospedeiro. No tratamento do câncer, associar vários métodos de tratamento - cirurgia, radioterapia, quimioterapia -, visando à diminuição da massa neoplásica, é racional. Esse princípio parece favorecer o uso profilático da quimioterapia. Os anticoagulantes, heparina e cumarínicos, segundo trabalhos recentes, podem favorecer a ação das drogas pois impedem a formação dos microtrombos em torno das células neoplásicas deixando-as mais expostas à ação das drogas e do mecanismo imunológico.

Nenhum dos agentes quimioterápicos conhecidos tem atividade sobre todas as formas de câncer. Os tratamentos químicos devem

ser instituídos sempre com a melhor droga, ou, antes, com a melhor combinação de drogas para cada tipo de câncer. Deve levar-se em conta que nem todos os doentes, com o mesmo tipo de câncer, respondem da mesma forma, ao mesmo tratamento; tal pode estar ligado ao estado imunológico do hospedeiro. A quimioterapia do câncer deve ser executada sob observação clínica cuidadosa. Requer conhecimentos especializados e espírito crítico, que permita fazer avaliação e reavaliações frequentes. As drogas devem ser administradas em doses suficientes e durante tempo suficiente, para que possam ter ação tumoricida (tratamento adequado). Um certo grau de toxicidade geral é inevitável, quando se usam doses terapêuticas úteis. Esse grau de toxicidade deve ser conhecido: trata-se de risco calculado e aceito e deve ser compatível com a vida e com os meios de tratamento à mão. Como foi dito antes, durante o tratamento deve ser acompanhado o estado imunológico do paciente, devendo ser evitada a imunossupressão prolongada. Essa imunossupressão causada pelo tratamento é frequentemente responsável pela não resposta ao tratamento e pelo que se tem por quimioresistência.

Após cada curso de tratamento a toxicidade é avaliada e a dose dos medicamentos é ajustada em função da toxicidade produzida, para cada caso. As doses para as pessoas idosas e debilitadas devem ser menores, inicialmente, até que se determine o grau da ação tóxica e a reversibilidade dos sintomas indesejáveis que provocaram. As crianças toleram bem, até melhor que os adultos o tratamento. A época do aparecimento dos sintomas tóxicos varia de acordo com a droga usada e a toxicidade dos agentes deve ser avaliada em função desse conhecimento. A ação mielodepressora da mostarda nitrogenada atinge o máximo no fim

de 2-3 semanas, enquanto que durante o tratamento com o 5-fluoracil, os primeiros sintomas tóxicos podem surgir até quatro semanas depois da última administração do medicamento. Dose terapêutica maciça de metotrexate produz sintomas tóxicos do 3º ao 6º dia do tratamento. Deve ser sabido, também, que certos agentes potencializam a ação tóxica de outros. A L. Asparaginase, por interferir sobre o metabolismo protéico hepático, dificulta a degradação da vincristina, o que aumenta a ação neurotóxica dessa última droga. Se se associam esses dois antiblásticos, a dose de vincristina deve ser reduzida para a terça ou quarta parte. A toxicidade das drogas varia grandemente com o ritmo de administração: contínuo, intermitente, oral, venoso, arterial. O alopurinol impede a degradação da 6-MP e quando são usados, simultaneamente, a dose de 6-MP deve ser reduzida para 1/3, ou para a quarta parte. O número de neutrófilos circulantes no sangue periférico é um índice do que se passa na medula óssea. A subida espontânea desse e de outros elementos sanguíneos significa recuperação da medula e a atualização da reserva medular. Portanto, o melhor índice de que dispõe o clínico para saber a época em que deve ser administrada a nova dose do medicamento, é a subida espontânea da leucometria. Procurar "forçar" essa subida usando drogas que "liberem" as células superficiais da reserva medular não permite que se estabeleça critério certo para o ritmo em que o tratamento deve ser continuado.

A resposta ao tratamento deve ser avaliada para que se decida sobre sua utilidade. O médico deve basear sua observação em elementos objetivos: tamanho do tumor, ou de metástases, reabsorção de derrames, etc. A capacidade funcional (P.S. - "performance status") do paciente deve ser também medida antes e durante o tratamento. Em

função da observação, a resposta ao tratamento deve ser anotada, para que se decida sobre sua utilidade, sobre a conveniência de ser continuado ou modificado o critério de administração, a dose etc. Os quadros 1-2-3 mostram como se avaliam os resultados do tratamento. O quadro 4 apresenta uma forma de determinar a extensão das leucemias agudas e a resposta ao tratamento.

Partindo do ponto de vista de que o câncer resulta da mutação e proliferação de um clon celular, o objetivo do quimioterapeuta deve ser erradicar a última célula neoplásica e ainda que esse fato não pareça possível com o atual conhecimento, o objetivo deve ser perseguido como uma hipótese de trabalho e o médico deve atuar nesse sentido. Como foi visto, um tratamento consegue destruir uma determinada percentagem de células neoplásicas. A repetição cíclica desse tratamento, conseguirá destruir a última célula neoplásica. A limitação reside na toxicidade e, ou em eventual resistência desenvolvida no curso do tratamento. De qualquer forma, a continuação poderá vir a reduzir consideravelmente o número das células malignas e, em alguns casos, essa redução pode facilitar a atuação do mecanismo imunológico, que se encarregaria de eliminar as células remanescentes. Isso se passa em relação ao coriocarcinoma, curável pelo metotrexate, vincristina, actomicina D, com grande frequência; em relação ao tumor BURKITT e, em menor número de casos, pode ocorrer também com o tumor de WILMS, o neuroblastoma, a leucemia linfóide aguda e a de HODGKIN. Despertar a vigilância imunológica para destruir as células neoplásicas remanescentes vem sendo tentado através da imunoterapia inespecífica (BCG, vacinação antipertussis) ou específica (injeção de células irradiadas). Generalizar o raciocínio em relação a todos os tumores sensíveis à quimioterapia pode ser válido. Esse raciocínio leva a pro

curar tratar cedo, repetir o tratamento frequentemente, respeitando o princípio de permitir a recuperação da resposta imunológica inespecífica e continuá-lo enquanto houver evidência de resposta favorável. Por outro lado, se durante o tratamento a doença progride, depois de ter sido dada a dose útil (tratamento adequado), não há razão para continuar a administração das drogas que estão sendo aplicadas. Nesse momento a situação clínica deve ser reavaliada, novamente determinada a extensão da doença, o estado imunológico do paciente, e o tratamento reformulado.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Antes de ser iniciado o tratamento de qualquer forma de câncer é necessário que se determine, e com a maior precisão possível, a Extensão da Doença. A falta de meios apropriados para a avaliação da extensão clínica das neoplasias malignas não deve servir de argumento para justificar tratamento mal orientado. Vários tipos de câncer têm espectro clínico definido, (história natural, padrão de evolução), e não defini-los, na apresentação inicial do doente, e redefini-los, a intervalos apropriados, faz o médico perder o domínio da situação clínica. O tratamento do doente de câncer deve ser empreendido apenas pelos médicos e nos centros médicos que disponham dos recursos mínimos indispensáveis. Um importante exemplo a citar é o tumor de WILMS. A experiência acumulada por SYDNEY FARBER, CHARLORRE TAN e outros pesquisadores demonstrou que esse tumor

renal, próprio da infância, mesmo quando generalizado, pode ser curado se convenientemente tratado. Depois de terminada a extensão da doença e fixados os necessários parâmetros, na véspera, e 3 horas antes da operação, o doente deve receber, em cada sessão, 200 rads na loja renal e nos gânglios paraórticos e, concomitantemente, 300 microgramas / m^2 / IV de Actinomicina D (ACTD). O tratamento com Actinomicina D continua (sempre), a partir do 1º dia pós-operatório (ACTD 300 microgramas / m^2 / IV / X6 dias a cada 2-3 meses, durante 3 anos. Em situações especiais o tratamento local com as irradiações é reiniciado no primeiro dia pós-operatório até 3000 rads. O seguimento de perto do doente continua durante 3 anos (só excepcionalmente esse tumor recidiva ou dá metástase depois desse prazo). Em certos casos é necessário irradiação de outras áreas e extirpação de metástase pulmonar isolada e/ou reformulação do tratamento químico (Vincristina). Esses pequenos doentes portadores de tumor de WILMS não devem nunca ser tratados com irradiação medida em quilovoltagem (aparelhos convencionais de radioterapia ou orto-voltagem) e sim, em megavoltagem, (Cobalto-60 a 80 cm de distância foco pele, como qualidade de irradiação mínima desejável).

A Instituição, ou médico que não disponha desses elementos mínimos, não deve empreender o tratamento cirúrgico inicial do doente com tumor de WILMS. O estado do conhecimento relativo aos linfomas, notadamente à doença de HODGKIN, aos neuroblastomas, ao tumor de células renais, ao tumor de EWING, ao coriocarcinoma feminino, aos tumores do testículo, para mencionar apenas alguns tipos de câncer que podem ser muito bem controlados, ou curados, aponta também para a ne

QUADRO 1

CRITÉRIO PARA AVALIAR CAPACIDADE FUNCIONAL (PERFORMANCE STATUS — P.S.)

(David A. Karnofsky)

	%	
Critério de atividade normal; não necessita de assistência especial	100	Normal, sem queixas, sem evidência de doença
	90	Normal com mínimos sinais ou sintomas da doença
	80	Normal, com esforço, alguns sinais ou sintomas da doença
Incapaz de trabalhar, capaz de viver em casa cuidando da maioria das necessidades pessoais, necessita de alguma assistência especial.	70	Cuida das necessidades pessoais; incapaz de atividade normal ou de trabalhar
	60	Cuida das necessidades pessoais necessitando assistência ocasional
	50	Necessita considerável assistência e tratamento freqüente
Incapaz de cuidar das necessidades pessoais; requer hospitalização ou tratamento domiciliar equivalente	40	Incapacitado, requer especial assistência e tratamento médico
	30	Grande incapacidade; hospitalização indicada ainda que a morte não esteja iminente
Rápida progressão da doença	20	Muito doente, intenso tratamento de apoio necessário
	10	Moribundo
	0	Morte

QUADRO 4-1

CRITÉRIO PARA AVALIAÇÃO DA EXTENSÃO DA LEUCEMIA AGUDA

MEDULA ÓSSEA (Categoria "M")
(Grupo cooperativo A (Revisão de 9-5-63))
Estádios para os parâmetros

Tipo de leucemia	Tôdas	Linfocítica (1)	Granulocítica + outros tipos
Parâmetro	Células* blásticas	Linfócitos + células blásticas*	Cél. leucêmicas + cél. blásticas
Estádios dos parâmetros			
1	0 — 5	0 — 40	0 — 5
2	6 — 25	41 — 69	6 — 39
3	25 →	69 →	39 →

(1) Inclui leucemia indiferenciada da criança do grupo linfocítico. Os valores percentuais, dados para os estádios dos parâmetros, representam a percentagem de todos os elementos da medula.

(*) Esse termo inclui as células blásticas bem como tôdas as células que não podem ser classificadas como células blásticas ou como elementos normais mais maduros (algum grau de diferenciação); Computar como tal as «células leucêmicas», os «linfócitos patológicos» e as «Stem cells».

Estadiamento final da categoria "M": Será determinado pelo parâmetro mais anormal.

A medula óssea qualificada como M-1 deve conter eritropoiese, granulopoiese e megacariopoiese normais quantitativa e qualitativamente.

QUADRO 4-2

HEMOGRAMA (Categoria "H")
Estádios dos parâmetros

ESTÁDIO	Hemoglobina				Granulócitos Neutrófilos	Blastos *	Plaquetas **
	Crianças		Adultos				
	2 anos	2 anos	M	F			
1	10	11	12	10	1.500	0	100.000 ou normal
2	7-9.9	7-10.9	—		1449-500	← 5%	100.000 ou menos
3	← 7				← 500	→ 5%	← 25.000 ou 25% do normal

* Idêntico ao do parâmetro «M».

** Contagem por contraste de fase.

Estadiamento final da categoria "H": Será determinado pela soma dos estádios para todos os parâmetros (hemaglobina, granulócitos neutrófilos, células blásticas e plaquetas). Não se pode considerar melhora de um parâmetro quando tiver sido efetuada transfusão do elemento sanguíneo correspondente.

As células mononucleares não devem exceder a 7.000 cél/mm³ (10.000 para .. 2 anos) para o estágio H-1. A presença de 1 a 2% de células blásticas em uma contagem isolada não exclui um estágio H-1.

Quando a soma dos
parâmetro fôr :

4	1
5 a 8	2
Acima de 8	3

O estágio
final será :

QUADRO 4-3

DADOS FÍSICOS (Categoria "P")
Estádios para cada parâmetro

PARÂMETROS				
ESTÁDIOS	(a) Fígado	(b) Baço	(c) Gânglios	(d) Outro órgão c/ envolvimento leucêmico*
1	Limites normais	Limites normais	Limites normais	Nenhum
2	Aumento definido (até o umbigo)	Aumento definido (até o umbigo)	Aumento definido	Definido
3	Aumento abaixo do umbigo	Aumento abaixo do umbigo	Aumento maciço (grosseira- mente visível)	Acentuado

* Se presente, anotação e contagem separadamente: pele, sistema nervoso central, rins, pulmão, etc.

Estadiamento final da categoria "P": Será determinado pela soma dos estádios para todos os parâmetros como na categoria "H".

QUADRO 4-4

SINTOMAS (Categoria "S")

O estadiamento da categoria "S" é determinado pela atividade do paciente de acordo com os dados abaixo :

- 1 = Assintomático e com atividade normal.
- 2 = Sintomático com atividade normal limitada, porém ficando acamado menos de 50% do tempo de vigília.
- 3 = Sintomático, porém acamado mais de 50% do tempo de vigília.

CRITÉRIO PARA ESTADIAR A EXTENSÃO DA DOENÇA :

- A — Sem doença evidente:** Estádio 1 em todas as categorias.
(M1, H1, P1, S1)
- B — Doença discreta:** Estádio 2 em uma ou mais categorias, porém não pode haver 3 em nenhuma.
- C — Doença extensa:** Estádio 3 em uma ou 2 categorias.
- D — Doença extrema:** Estádio 3 em mais de 2 categorias.

TÊRMOS PARA DESCREVER A RESPOSTA À TERAPÊUTICA :

- A — Remissão completa (CR):** Melhora da doença atingindo o estágio A.
- B — Remissão parcial boa (GR):** Melhora atingindo o estágio B.
- C — Remissão parcial pobre (PR):** Melhora atingindo o estágio C.
- D — Ausência de remissão (NR):** Sem qualquer alteração do estado da doença.
- E — Doença em progressão (PD):** Piora do estado inicial da doença ou, se inicialmente no estado D, evidente piora em qualquer categoria.

cessidade de maior cuidado na orientação do tratamento. O tratamento do Câncer continua sendo prejudicado pela distorção da visão do problema e pelo negativismo, inclusive por parte dos médicos.

TOXICIDADE

As drogas usadas na quimioterapia do câncer provocam reações tóxicas, doses dependentes. Várias dessas drogas são irritantes locais e quando administradas fora da veia provocam reações mais ou menos intensas e que podem chegar à necrose (mostarda nitrogenada, actinomicina D, sulfato de vimblastina e de vincristina, adriamicina etc.). Essas mesmas drogas produzem irritações das veias onde são injetadas. Devem ser administradas rapidamente, em injeções ditas do tipo êmbolo, em vaso calibroso, ou através do tubo de uma infusão venosa, se isso for necessário para assegurar precisa injeção venosa. Compressas úmidas e mornas são o tratamento recomendado para esse tipo de flebite superficial; infiltração local com xiclocaina a 1-2% é útil se a droga extravasou para os tecidos vizinhos. Quando a droga provoca toxicidade aguda - náuseas, vômitos, como no caso da mostarda nitrogenada, actinomicina D, 6-MP, clorambucil, busulfan, deve ser dada preferentemente à noite, fazendo-se, ao mesmo tempo, administração oral de 25mg de clorpromazina; a metil-hidrazina produz náuseas e vômitos que tendem a desaparecer a partir do 2º dia de tratamento. Todas as drogas têm toxicidade crônica ou cumulativa e produzem depressão medular, toxicidade gastro-intestinal,

(5 Fu., ACTD), alopécia, fibrose hepática (metotrexate), fibrose pulmonar (bleomicina) neurotoxicidade (vincristina, vimblastina), hepatotoxicidade (L-asparaginase), cardiotoxicidade (daunomicina , adriamicina) etc. O quimioterapeuta deve estar perfeitamente a par dos tipos preferenciais da toxicidade causada pelas drogas, da época em que ocorre essa toxicidade etc. Assim, por exemplo, a daunorrubicina não deve ser administrada além de $750\text{mg}/\text{m}^2$ / dose total, a adriamicina, além de $600\text{mg}/\text{m}^2$, devido ao risco de produzir morte súbita por cardiotoxicidade. A bleomicina, dada além de 300mg / dose total, provoca, com frequência, fibrose pulmonar irreversível e fatal. O busulfan, quando usado prolongadamente para o tratamento da leucemia mielóide, pode ocasionar hiperpigmentação cutânea, fibrose pulmonar, amenorréia e ginecomastia. Azoospermia ocorre nos doentes que fazem seis ciclos de MOPP (combinação de mostarda-oncovin-procambazina-prednisona, para o tratamento de certas formas de doença de HODGKIN III B e IV). As drogas usadas em quimioterapia do câncer cruzam a placenta dos animais de laboratório e produzem anomalias, morte e aborto do feto. Essa ação tóxica é mais evidente no primeiro trimestre da gestação, sendo desaconselhado seu uso na mulher grávida, principalmente nos três primeiros meses da gravidez.

TRATAMENTO DOS SINTOMAS TOXICOS

Quando se usam doses terapêuticas bem ajustadas e a supervisão do tratamento é feita de perto, e a toxicidade das drogas avaliada, de acordo com a época em que exercem ação tóxica maior, a toxicidade que produzem é reversível. Um sintoma tóxico importante é a mielossupressão. Quando se usa a mostarda nitrogenada, a mielosupressão máxima é atingida em torno da 2ª semana da administração, dando-se em seguida a recuperação medular. Exames hematológicos devem ser feitos nessa época de supressão máxima e repetidas durante a fase de recuperação, o que permite ajustar a dose e decidir sobre o ritmo de administração. A leucometria permite avaliar esse parâmetro. A depressão medular provocada pela ciclofosfamida é menos intensa e menos duradoura do que a produzida pela mostarda nitrogenada e se dá de forma menos aguda, como também ocorre com o clorambucil. A toxicidade cumulativa sobre a medula óssea produzida pelo 5-Fu quando se usa dose de saturação, pode ser grave, duradoura e se manifestar tardiamente, embora tal muito raramente ocorra quando não se usa o método de saturação inicial. A ação mielotóxica da vimblastina é muito maior que a da vincristina. Quando se usam drogas muito ativas sobre a medula óssea, como é o caso da cistosina arabinoside (ARA C), da daunomicina, (daunorrubicina), há indicação de acompanhar-se a marcha do tratamento com exames da medula óssea e contagem de plaquetas. Deve ser levado em conta que a contagem indireta de plaquetas (Fonio) tem pouco valor clínico. Quando a leucometria chega a 3000 leucócitos por ml^3 o tratamento deve ser conduzido mais cuidadosamente se se usam drogas mielotóxicas moderadas (ciclofosfamida), ou interrompido (mos

tarda nitrogenada), ainda que tanto um critério quanto o outro não seja absoluto. Só a experiência do médico no manuseio da droga permite a decisão - Leucometria 2 000 ou abaixo, indica necessidade de interrupção do tratamento dos tumores sólidos. As leucemias agudas representam problema distinto e, baseado nos elementos fornecidos pela contagem diferencial dos leucócitos periféricos e pelo estudo da medula óssea, o tratamento pode ser continuado, a despeito da leucometria periférica baixa. Para certo grupo de doentes com tumores associados a distúrbios do mecanismo imunológico, contagem de 2000, ou menos, aumenta o risco de infecção, e o doente deve merecer atenção especial. Avaliação diária do número de leucócitos e de plaquetas está indicada até que a situação se esclareça. A leucopenia isolada é de bom prognóstico e melhor se produzida pelo clorambucil, ou pela ciclofosfamida, do que pelo 5-Fu. Se no fim de 2 ou 3 dias de queda a contagem se estabiliza, não há necessidade de medidas especiais. Se continua caindo, e de acordo com a natureza da doença, isolamento do doente deve ser cogitado - (ver protocolo 7310 - INCa.), bastando às vezes, afastá-lo de aglomerado de pessoas e das crianças (virose). O uso profilático de antibióticos pode ser cogitado ao lado de exames bacteriológicos especiais. Cobertura ampla com bacteriostáticos e bactericidas, associada ao uso de antimicóticos (nistatina - anfotericin B), para evitar superinfecção oportunística é usada eventualmente. A administração de hidrazida (isoniazida), em doentes com história de tuberculose, ou fortes reatores ao PPD, e em todos os doentes com doença de HODGKIN e leucopenia, é recomendável. As transfusões de sangue fresco não elevam a leucometria e isso só se consegue através da administração separada de glóbulos brancos retirados de doadores normais (compatíveis) ou de doentes com leucemia mielóide crônica. O "Celltrifuger" ,

em uso no Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro, permite com facilidade essa operação. Faculta esse instrumento retirar eletivamente e em fluxo contínuo, o tipo de leucócito desejado, devolvendo ao doador, também continuamente, as frações do sangue não necessitadas. Quando se associa plaquetopenia intensa 30 000 ou menos a mielodepressão deve ser considerada grave. Raramente, o doente com até 20 000 plaquetas sangra devido a esse mecanismo. Quando a trombocitopenia é suficientemente intensa, 20 000, ou menos plaquetas, o doente deve ser hospitalizado e medidas especiais, cogitadas, inclusive transfusões de concentrado de plaquetas visando a elevar o número total para 200 000, o que atualmente ainda não se consegue, devido às dificuldades de preparação dos concentrados e pelo fato de haver sequestro pulmonar e formação de anticorpos antiplaquetas durante o tratamento. No tratamento da leucopenia isolada não há indicação de corticosteroides. Esses esteróides devem ser usados exclusivamente quando a depressão medular atinge as plaquetas e há plaquetopenia intensa e/ou sangramento capilar. A administração dos corticosteroides deve ser suspensa logo que possível. A anemia associada à mielossupressão deve ser tratada com transfusões de concentrado de hemácias (papa), quando o hematócrito atinge 30% ou menos para mantê-lo em 35%. O uso de propionato, ou de enantato de testosterona, 100mg/ dia x 6 semanas é útil como estimulante da eritropoiese. A oximetolona (hemogenin^R), um derivado sintético da testosterona, muito ativa, porém acentuadamente hepatotóxica. Em 30% dos nossos doentes produziu colestase. Os corticosteroides são também úteis quando há anemia hemolítica associada. O doente tratado com drogas, principalmente se se instala crise hemolítica, infecção com bacteremia, septicemia e choque, está sujeito à coagulação intravascular disseminada (coagulopatia de consumo). O rápido diagnóstico dessa síndrome é fundamental. Determinação do tempo de trombina, estimativa do número de plaquetas em esfregaço de sangue, dosagem de fibrinogênio etc. orientam

o diagnóstico que pode ser difícil. Prova terapêutica com heparina é útil. A heparina deve ser administrada o mais cedo possível se a síndrome é suspeitada, 1mg/kg I.V. q 4 horas. A hemorragia passa em 24 horas, ou aumenta, caso em que se administra sulfato de protamina (1mg para cada 10mg de heparina pela veia). Complementação do tratamento deve continuar após a administração de heparina. A toxicidade de cumulativa da ciclofosfamida, vincristina, actinomicina D e etc, pode produzir alopécia transitória. Os doentes devem ser sempre avisados dessa possibilidade. Vários tipos de toxicidade cutânea pode ocorrer durante o tratamento: erupções cutâneas de vários tipos (actinomicina D), hiperpigmentação (ciclo, 5-Fu, bleo, busulfan), eczemas, urticária, pigmentação residual da pele lesada, modificação das unhas, que na maioria das vezes regridem com interrupção do tratamento e devem ser tratadas sintomaticamente. A neurotoxicidade é tratada com a supressão da droga (vincristina) e medidas fisioterápicas se há dificuldade para a marcha etc. Ileus paralicus e constipação são tratados como habitualmente. A diarréia, se intensa, exige hidratação e administração de tintura de ópio ou Lomotil em dose útil, após cada evacuação anormal. Ulcerações mucosas são tratadas topicamente com analgésicos. Importante é fazer a profilaxia das complicações do tratamento, verificando as indicações certas, ajustando as doses e os intervalos de administração. A cistite hemorrágica que pode aparecer no curso do tratamento com a ciclofosfamida pode ser evitada pela hidratação que assegure diurese osmótica. As uropatias obstrutivas ligadas à deposição do ácido úrico resultante de destruição de grande massa celular pode ser impedida pela hidratação e adminis - tração de alopurinol (400-800mg/dia). O alopurinol é um isômero da purina sobre o qual a xantino-oxidase age preferencialmente. A xantino-oxidase é enzima essencial para a degradação das purinas (purina →

hipoxantina (xantina ácido úrico). Na presença de alopurinol dá -se a transformação da xantina em aloxantina (muito solúvel) e não em ácido úrico (pouco solúvel em meio neutro ou ácido). Quando o alopurinol produz sensibilização cutânea, seu uso deve ser interrompido imediatamente. O alopurinol impede também a degradação da 6-mercaputo-purina e a dose dessa última substância deve ser reduzida para a terça ou para a quarta parte quando se usam os dois medicamentos simultaneamente.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE NOVAS DROGAS PARA O TRATA - MENTO DO CÂNCER.

A metodização da pesquisa referente à avaliação da atividade antitumoral e a busca de novas drogas tem sido uma das maiores tarefas desenvolvida pelo " National Cancer Institute (NCI) ", de Bethesda, EE.UU. (Ver Cancer Chemotherapy Reports Part 3, Volume 2:1-97, 1971). Krakoff, do " Sloan Kettering Institute ", de Nova Iorque, tem feito ampla divulgação do assunto nos sílabos dos Cursos de Quimioterapia dados a cada 2 anos, no " Memorial Cancer Center " de Nova Iorque. Trata-se de conhecimento indispensável a todo oncologista. Para que a quimioterapia do câncer se torne cada vez mais eficiente é necessário que novas drogas apareçam pois, a despeito do grande número das já existentes, vários tipos de tumores sólidos continuam sendo de abordagem difícil pela quimioterapia.

Começa-se buscando possíveis agentes ativos entre produtos de origem animal (estrato de Prorifera, Mollusca, Echinoder -

mata, Bryozoa, Coelenterata, Arthropoda, Chordata), estratos de plantas (Aceraceae, Apocynaceae, Compositae, Leguminosae, Ranunculaceae, Rutaceae, Lichens, etc.), produtos de fermentação (Actinomyceteae, Fungi, Algae, Bacteria). substâncias sintéticas e produtos naturais cristalizados. As substâncias, escolhidas a esmo, ou em base racional, são submetidas a um processo de seleção, ("screening"), que tem em mira a rápida exclusão das substâncias inativas, identificando as que aparentam possuir atividade clínica. O processo de seleção não visa à perfeição e sim à rapidez. Vale reacentuar que a seleção de drogas é feita visando a rapidamente eliminar os produtos inativos dos que apresentam qualquer potencial de utilidade clínica. Não se visa, com os métodos em uso fazer seleção perfeita, porém rápida, tendo em vista a grande variedade e número de substâncias e analisar. Em média surge uma droga ativa para cada 4000 testadas sendo que, só uma, de cada dez, que mostraram atividade antineoplásica na primeira seleção, prova ser de utilidade clínica.

Entre a seleção e o início dos ensaios clínicos decorrem 3-4 anos (Saul A. Schepartz) - Cancer Chemo. Reports, part 3, vol 2, nº 1. Oct. 1971). A leucemia L 1210 desde o início provou ser doença maligna que mais se prestava à seleção de drogas, embora não constituísse modelo experimental perfeito (outros tumores experimentais usados: Sarcoma 180, carcinoma 755, tumor de Walker 256, leucemia P 388). A leucemia P 388 mostrou maior capacidade seletiva que a leucemia L 1210, embora os dois modelos experimentais sejam semelhantes. A Mitramicina, por exemplo, droga antineoplásica de comprovada utilidade clínica, passou por inativa em relação a todos os modelos experimentais antes em uso. Só a leucemia P 388 mostrou ser sensível à droga, passando a integrar desde então o modelo experimental.

À medida que novas drogas mostram atividade inicial em relação a um novo modelo experimental, esse modelo é testado em função da droga selecionada. Para que se continue usando o referido modelo espera-se a comprovação da atividade clínica da(s) droga(s) por ele selecionada(s).

SELEÇÃO DE " DROGAS "

- 1 - Procura de "drogas" antineoplásicas
- 2 - "Screening" ou Seleção de "Drogas" Ativas
- 3 - Farmacologia e Toxicologia, pré-clínica das " Drogas " Seleccionadas
- 4 - Pesquisa clínica com as " Drogas " estudadas:

Fase I - Farmacologia Clínica

Fase II - Determinação da Atividade clínica

Fase III - Estudo para recomendar uso clínico geral.

PROCURA DE " DROGAS " ANTINEOPLASICAS

Naturesa	Quantidade estudada nos anos abaixo				
	1966	1967	1968	1969	1970
Produtos Naturais	8.008	7.413	10.915	9.820	8.521
Produtos de Fermentação (Brutos)	4.284	4.982	4.256	2.184	2.172
Produtos vegetais (Brutos)	-	6.253	4.245	5.109	3.499
Produtos animais	<u>3.620</u>	<u>446</u>	<u>641</u>	<u>757</u>	<u>587</u>
Total	15.912	19.094	20.057	17.870	14.799
Passaram à Fase I	3	4	5	5	6
Proporção	1: 40.000				

FARMACOLOGIA	TOXICOLOGIA (Pré-clínica)
<p>A - Estudo da absorção oral de LD10</p> <p>B - Estudo da distribuição, excreção e metabolismo de LD10</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. concentração plasma-tecido 2. depuração renal, hepática e gastro intestinal 3. metabolismo: órgão, produtos, ritmo atividade biológica <p>C - Estudo paralelos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ação do esquema de administração sobre disposição 2. interação das drogas 3. ação das drogas 4. mecanismos bioquímicos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dose única (cachorros) 2. Dose diária x 5 (cachorro-macaco) 3. Dose diária x $5/\bar{q}$ 9d/x3 4. Estudo na dependência do esquema de administração: <ol style="list-style-type: none"> 1. infusão 48h/S/x6s 2. trat^{tº} \bar{q} 6h/48h/x6s 3. trat^{tº} \bar{q} S/x6s <p>Determinação da toxicidade:</p> <p>hematológica hepática - renal - gastro intestinal - cardio vascular - respiratória, etc.</p>

PESQUI SA CLÍNICA

Fase I - Farmacologia clínica

1. Determinar a DMT/regimens de administração
2. Determinar toxicidade-predictabilidade - tratabilidade e reversibilidade

Fase II - Verificação da atividade clínica

1. Tratar 10-20 pts com doença mensurável usando cada um dos 6 TUMORES BASE (adeno colo, mama, carcinoma broncogênico, LLA, LMA e linfomas)
2. Avaliação baseada na proporção de respostas objetivas

Fase III - Pesquisa para recomendar uso geral

1. Estudos clínicos controlados
2. Estudo da droga em combinação

Os tumores experimentais mencionados têm uma característica comum, isto é, rápida fração duplicamente e rápido tempo de duplicação e portanto mais susceptíveis à bloqueio de divisão por drogas que agem preferentemente nas fases de síntese e na mitose. Todavia, podem ser insensíveis à ação de drogas capazes de agir em outras fases da divisão celular que não a mitose, ou nas fases de síntese de RNA e DNA. Tendo em vista essa possibilidade, tumores com pequena fração duplicante, experimentais - Melanoma B 16, Carcinoma Pulmonar de Lewis, ou espontâneos - Tumor Mamário C3H, Leucemia Espontânea AKR, estão sendo usados nos modelos selecionadores de drogas.

Como fica claro, a seleção de drogas é processo laborioso e está sujeito a contínua revisão. O critério de avaliação da atividade antineoplásica é baseado ou na diminuição dos tumores ou no aumento da sobrevivência dos animais de laboratório, hospedeiros dos tumores experimentais ou espontâneos.

Uma vez selecionada a droga como ativa, em função do(s) sistema(s) experimental(ais), é iniciado o estudo de sua toxicidade e farmacologia pré-clínica, passando-se em seguida ao estudo da Farmacologia Clínica ou Fase I. A Fase II refere-se à determinação do Espectro da Atividade Clínica e a Fase III aos estudos que conduzirão à Recomendação para Uso Geral.

F A S E I -

Consiste em determinar a Dose Máxima Tolerada (DMT) em função dos métodos de administração - e, também, verificar a Toxicidade - sua intensidade, reversibilidade, tratabilidade e predictabilidade. Para tal fim, doentes com tumores sólidos resistentes a todas as formas conhecidas de tratamento, e com sobrevivência provável de 2 meses, são selecionados. Devem ter estado clínico compatível com a avaliação de eventual toxicidade hepática, renal, neurológica etc, produzida pela droga que está sendo estudada. Não se busca na fase I determinar a atividade

de clínica da droga e sim sua toxicidade, daí não ser necessário que os doentes tenham doença facilmente mensurável, ainda que tal seja desejável, pois pode contribuir para o estudo da fase II.

FASE II -

A fase II se destina ao estudo exacto de actividade clínica da droga antineoplásica. Seleccionam-se 10-25 doentes com doença mensurável e portadores de pelo menos 1 (um) dos 6 (seis) tumores conhecidos como " tumores básicos ", isto é, cancro da mama, cancro do pulmão, cancro do colon, (tumores de crescimento lento), linfomas (de crescimento intermediário), leucemias agudas, linfóide e mielóide (de crescimento rápido), sendo que outros tumores podem ser incluídos. Nessa avaliação os doentes são tratados em sequência e não por sorteio, ou randomização". As drogas que se mostram razoavelmente activas nesse estudo fase II são subsequentemente estudadas sob vários aspectos: variação de doses, métodos de administração, em combinação com drogas activas conhecidas, para avaliar influência sobre o índice e duração de respostas, em combinação com radioterapia, seu valor em relação aos métodos existentes de tratamento, etc.

FASE III -

Uma vez comprovada a acção útil da nova droga, seu uso é recomendado para aplicação clínica geral e instruções são dadas quando a época ou fase de doença melhor influenciadas pela droga, etc.

Nota: Leitura Recomendada para maior informação:
" Cancer Chemotherapy Reports "
Part 3, October 1971, Vol. 2, nº 1, 1971

ESTUDOS FASE II REALIZADOS NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
DO RIO DE JANEIRO - ANÁLISE DE PROTOCOLOS -

Dr. Moacyr Santos-Silva, Dr. Gilberto Salgado, Dr. Jacob Kligerman

Ao ser iniciado um estudo Fase II é elaborado um Protocolo em que se descreve a droga, sua toxicidade geral e específica, método de administração, doses, critério de avaliação de respostas etc. O Protocolo 7102, exposto neste volume, mostra como é conduzida a pesquisa e deve ser consultado nesse ponto para boa compreensão do assunto. Esse protocolo refere-se, todavia, a um estudo Fase II com associação de drogas sabidamente ativas em relação ao câncer da mama para verificar se a combinação dessas drogas melhora o resultado obtido quando se usa uma das drogas isoladas ou combinação de 2-3 ou 4 das drogas. Trata-se pois de estudo Fase II complementar. No estudo Fase II preliminar as drogas são avaliadas isoladamente. Como ficou dito, doentes portadores dos tumores ditos " básicos " ou " sinais " são submetidos a tratamento exclusivo com a droga em estudo. Só depois de determinado o espectro de atividade terapêutica da droga isolada são iniciados os estudos dessa droga em associação, com outras drogas, ou com radioterapia etc.

O Instituto Nacional de Câncer, há vários anos, vem desenvolvendo estudo Fase II com várias drogas. Vale mencionar algumas das drogas por nós (M. S. S.) avaliadas e cujo licenciamento para uso no Brasil foi fundamentado nesse estudo - Daunomicina (Daunorrubicina) - Methotrexate - Mostarda fenil-alanínica - Ciclofosfamida - Procarbazina - Clorambucil - Mitomicina C - Bleomicina - Hidroxiureia - L- Asparagina - se - Hematoporfirina Mercurial (M-H) - Sanamicina etc.

Algumas dessas drogas foram consideradas sem valor clínico e seu licenciamento negado. No momento atual estamos avaliando (M.S.S., G.S, J.K.) a atividade de várias drogas novas: Adriamicina, Calusterone (dimetil testosterona), Cloretil-cicloheil nitroso ureia (CCNU), Biclore - til nitroso ureia (BCNU), Cloretil - ciclohexil metil nitroso ureia, (Me CCNU), Dimetil Imidazol - carboxamida triazeno (DIC ou DTIC), Mostarda uracílica e Lapachol.

ANALISE DO PROTOCOLO INCa 7209

- Câncer adiantado da Cabeça e do Pescoço - Tratamento com Adriamicina, como Droga Única.

A ADRIAMICINA (-Hidroxi-daunomicina; NSC - 123127) é um antibiótico antitumoral do grupo das antraciclina, diferenciando-se da daunomicina pela substituição, na posição 14, de um átomo de H, do radical acetílico, por um grupo OH. Seu mecanismo de ação consiste no bloqueio da síntese dos ácidos nucleicos. A ADRIAMICINA provoca alopecia, frequentemente total, mas reversível, esomatite, às vezes intensa, dose dependente, náuseas e vômitos que surgem rapidamente após a administração da droga e podem persistir por 2 ou 3 dias e flebite no local da aplicação e necrose extravasa.

Toxicidade cardíaca tem ocorrido e parece ser tão frequente quanto a observada com o uso da daunomicina. Esse tipo de toxicidade é dose dependente, razão por que a dose total de adriamicina não deve ultrapassar 600 mg/m².

Mielosupressão, caracterizada por leucopenia, atingindo granulócitos e linfócitos, podendo também produzir anemia e plaquetopenia discretas.

Pacientes com obstrução ou doença hepática estão mais expostos à mielosupressão devido a diminuição de excreção da droga, que é metabolizada pelo fígado.

De acordo com a reserva medular dos pacientes as doses variavam de 60 a 90 mg/m² e dadas a cada 21 dias, época em que se dá a recuperação hematológica ligada ao tratamento anterior. Para iniciar ou continuar o tratamento leucometria mínima deve ser 3000/ml e 100.000 plaquetas/ml.

Foram tratados 44 pacientes, dos quais apenas 31 fizeram tra

tamento adequado. As doses variaram de 60 a 90 mg/m² /IV/ q 21 dias. Como se verifica no quadro abaixo o tratamento tem pouca influência na evolução dos vários tipos de câncer que se localizam na cabeça e no pescoço. Não deve a Adriamicina ser usada nesses tipos de câncer a não ser como droga de última escolha. As remissões ocasionais que produzem são de curta duração. Nos doentes não previamente irradiados e que respondem à droga, a complementação do tratamento com as irradiações traz benefício. Nos quadros abaixo aparecem os resultados obtidos em 31 doentes tratados e a toxicidade do tratamento.

PROTOCOLO INCa 7209
CA ADIANTADO DA CABEÇA E DO PESCOÇO
RESULTADO DO TRATAMENTO
ADRIAMICINA

Tratamento Adequado	100% Remissão +	50% Remissão ++	50% Remissão +++	NR	Em trat.	Fora Prot.	Abandono	Obito
31/44	2/31 6,4%	3/31 9,6%	13/31 42%	13/31 42%	3/31	2/31	7/44	1/31
58%								

- + FORA DO PROTOCOLO: mudança de tratamento
- ++ 1 ABANDONO
- +++ 1 DOENÇA PROGRESSIVA
- ++ 1 CONTINUA TRATAMENTO EM REMISSÃO HA 4 meses
- +++ 4 ABANDONO
- +++ 7 DOENÇA PROGRESSIVA
- +++ 2 CONTINUAM TRATAMENTO EM REMISSÃO
- ++++ DOENÇA PROGRESSIVA

A toxicidade é tolerável e se não é ultrapassada a dose máxima total (600 mg/m²) é previsível, tratável e reversível.

PROTOCOLO INCa 7209
CA ADIANTADO DA CABEÇA E DO PESCOÇO
COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

ADRIAMICINA

PARÂMETROS	G R A U S			
	0	1 - 2	3	4
Náuseas	0/31	31/31	0/31	0/31
Vômitos	0	31/31	0	0
Diarréia	31	0/31	0	0
Estomatite	26	5/31	0	0
Alopécia	3	28/31	0	0
Necrose (estravazamento)	30	0/31	1++	0
Leucopenia +	13	17/31	0	1+++
Cardíaca	31	0/31	0	0

+ MÁXIMA 1000
MEDIANA 2000

++ RECUPERADO

+++ DOENÇA PROGRESSIVA

No quadro seguinte aparece o índice de respostas ao tratamento com Adriamicina em várias localizações de câncer. Do nosso ponto de vista a Adriamicina não é, isoladamente, droga de escolha para iniciar o tratamento do câncer adiantado, a não ser talvez do câncer adiantado da tireóide, com metástases pulmonares e, eventualmente, do câncer adiantado da bexiga urinária. É droga de última escolha para o tratamento do câncer adiantado da mama.

ADRIAMICINA - ESTUDO FASE II - INCa. 72/73 - Rio de Janeiro

DOENÇA	RC (100%)	RP (+ 50%)
CABEÇA/PESCOÇO	2/29	10/29
seio maxilar	1/2	1/2
cavum	1/1	0/1
amigdala	0/2	2/2
gingiva	0/3	1/3
faringe	0/4	3/4
assoalho bucal	0/4	2/4
lingua	0/6	1/6
laringe	0/7	0/7
RETINOELASTOMA	0/1	0/1
TIREOIDE	0/1	0/1
OVARIO	0/2	0/2
MAMA	0/4	3/4
GLÂNDULA SALIVAR	0/1	0/1
BEXIGA	0/2	3/3
MELANOMA MALIGNO	0/2	0/2

TRATAMENTO DE APOIO

Importantes progressos têm sido feitos nos últimos 5 - 6 anos em relação ao tratamento do câncer por intermédio de drogas. O estudo de leucemia experimental, principalmente da leucemia L 1210, está servindo de modelo a esse progresso. Os trabalhos de Howard Skipper demonstraram que a permanência de uma única célula leucêmica viável, como já foi dito, é suficiente para reiniciar o processo neoplásico e que a reprodução incontrolada dessa célula remanescente leva, em prazo certo, o animal à morte. Freireich, extrapolando dados, mostrou que no homem ocorre o mesmo, sendo o período de remissão da leucemia humana proporcional ao

número de células remanescentes depois do tratamento. Assim, no tratamento da leucemia aguda humana passou-se a buscar o meio de erradicar a última célula neoplásica, para que fosse obtida a cura. Vários outros recentes progressos estão contribuindo para esse fim. A compreensão do que se passa, em nível molecular, nas células que se dividem, isto é, nas várias etapas do ciclo celular, (S), (G2), (M) e (G1), permitiu compreensão do mecanismo de ação das drogas e o conhecimento do momento em que agem sobre a população celular. O uso das drogas, em função desse conhecimento, está permitindo o aproveitamento melhor da ação citotóxica, o que está contribuindo para a melhoria dos resultados do tratamento, que passou a ser feito obedecendo a esquemas de administração racional.

Os trabalhos de Bruce, Ontário, Canadá, mostraram que o crescimento dos tumores se dá em escala geométrica e que uma dose de droga anticâncer destrói sempre uma percentagem fixa de células, e não um número fixo. Foi demonstrado ainda que as células normais se recuperam mais rapidamente da ação citotóxica das drogas do que as células neoplásicas. Por outro lado, pequeno aumento linear da dose de uma droga, principalmente se se trata de droga muito ativa, como a ARA-C, produz aumento não linear, mas geométrico de sua ação sobre a população celular, isto é, uma dose 2 vezes maior de droga pode resultar em destruição celular 10, 100 ou até 1.000 vezes maior que a dose inicial.

E pois perfeita a definição de Emil Freireich, do M.D. Anderson Hospital: " Uma droga não é apenas uma droga. Uma droga é um esquema de tratamento, uma via de administração e, mais importante, uma dose ". As drogas usadas em quimioterapia do câncer atuam sobre todas as células, normais e patológicas, e a eficiência do tratamento depende da capacidade que têm as células normais de se recuperarem da agressão sofrida o que não acontece com as células neoplásicas.

A compreensão desses fatos trouxe outros notáveis progressos ao tratamento do câncer, uso de proteção ambiental do paciente para evitar infecções, uso de substitutos de elementos do sangue para sustentação do doente na fase de depressão medular, e de antibióticos para combate das infecções endógenas e exógenas. Ver Protocolo 7310, neste volume - LAF - Isolamento no Ambiente Livre de Germes; idem, Protocolo 7300 - Hiperalimentação Venosa.

Como fica claro, o resultado final do tratamento decorre da capacidade citotóxica das drogas usadas, que é diretamente proporcional às doses empregadas e à capacidade de recuperação do organismo.

Estudos controlados têm mostrado que a qualidade e a duração da resposta dependem da escolha da droga certa, no momento certo, na dose certa.

As drogas devem ser selecionadas de acordo com a sua atividade em relação aos diferentes tipos de tumor, empregadas em doses no limite da tolerância e obedecendo aos conhecimentos relativos à sua ação em relação às diferentes fases do ciclo celular e levando em conta o tempo de duplicação dos tumores.

O uso inadequado de quimioterapia prévia, e ou de radioterapia, dificultam o uso posterior de novas drogas ou de melhores esquemas de tratamento. Mais uma vez fica claro que a maior chance que tem o doente de câncer é o tratamento inicial certo.

Está também ressurgindo o interesse pelo papel desempenhado pela vigiância imunológica em relação ao câncer, isto é, da imunidade inespecífica individual, que deve protegê-lo também contra todas as agressões, inclusive contra o câncer. A determinação da memória imunológica do doente de câncer é dado cujo conhecimento é importante. No doente de câncer adiantado, essa memória imunológica praticamente

sempre desaparece antes, ou em decorrência do tratamento químico. O ressurgimento dessa imunidade, como estão demonstrando Hersh e Gutterman, Freireich e seu grupo do M.D. Anderson, favorece a resposta ao tratamento e impede complicações. Tratar a leucemia aguda, por exemplo, sem saber o que está ocorrendo com a resposta imunológica pode ser maléfico.

Os tratamentos de manutenção devem, pois, ser conduzidos de forma a evitar a imunossupressão prolongada e cumulativa, como está sendo estudado por Freireich.

A quimioterapia não se resume a uma droga, um tumor e um doente. Importante é como o tratamento é conduzido, isto é, o reconhecimento das complicações que surgem, ligadas à doença ou ao tratamento. Atenção imediata e específica deve ser dada a essas complicações, pois só assim poderemos ampliar a eficácia e obter resultados com o tratamento.

SEPARADOR DE CÉLULAS E SEU USO NO TRATAMENTO DE APOIO.

Até recentemente a principal causa de morte ligada à complicação do tratamento do câncer era a hemorragia decorrente da trombocitopenia. A medida que foram sendo aperfeiçoados os métodos de administração de concentrados de plaquetas, o risco e os acidentes ligados à trombocitopenia diminuíram sensivelmente, passando à infecção a responsabilidade pelo maior número de mortes. Os doentes mais expostos a esses riscos são os doentes portadores de câncer que comprometem basicamente a medula óssea, inicialmente, ou no decurso da doença. Graw, Herzig, Seymour Perry e Henderson, do "National Cancer Institute" (N Engl J Med 287:367-371, 1972) demonstraram que 62% dos doentes de leucemia que morreram no NCI entre 1965 e 1971 foram vitimados por infecções por bactérias gram negativas associadas à leucopenia. O risco de infecção fatal quer nos doentes com leucemia ou tumores sólidos ocorre quando o número de granulócitos circulantes por/ml cai para 1000, tornando-se realmente crítica quando essa cifra atinge 500/ml ou menos. A experiência vem demonstrando também que doentes com 1000 granulócitos circulantes/ml ou menos não respondem à antibioticoterapia.

O método de separação eletiva de granulócitos/linfócitos/ plaquetas/plasma/hemátias, baseado em centrifugação do sangue em fluxo contínuo, tendo como princípio a diferença de peso específico dos vários elementos figurados, idealizado em primeira mão por Emil J. Freireich, na época em que pertencia à equipe científica do "National Cancer Institute", trouxe grande progresso para o tratamento de apoio do doente de câncer submetido à quimioterapia intensiva. Partindo das bases estabelecidas por Freireich o NCI e a IBM construíram os primeiros sepa

radores de células sanguíneas baseados na centrifugação diferencial a fluxo contínuo.

A aplicação clínica desse instrumento data de 5 anos, aproximadamente, sendo que o Instituto Nacional de Câncer, do Rio de Janeiro, é o primeiro país latino-americano a contar com um desses instrumentos já em funcionamento corrente. Trata-se de um modelo fabricado pela American Instrument Corporation (AMINCO).

As aplicações do Separador de Células Aminco (Aminco Celltrifuger) são as seguintes:

- Obtenção de granulócitos de doadores normais ou de pacientes com leucemia mielóide crônica para transfusões em doentes leucopênicos ou com aplasia medular.
- Remoção, para tratamento, de linfócitos, em pacientes com leucemia linfóide crônica francamente leucêmica ou de granulócitos na leucemia mielóide crônica.
- Remoção de plaquetas em pacientes com trombocitose.
- Tratamento de doentes em coma hepático, através da troca de plasma.
- Obtenção de linfócitos para estudos imunológicos - eventual tratamento de certas formas de câncer usando "fatores de transferência" etc.

A operação permite retirar 25% dos leucócitos totais que circulam no sangue levado ao instrumento, sendo que separação eletiva de leucócitos, baseada na velocidade de centrifugação, permite, da mesma quantidade de sangue, retirar 21% dos granulócitos, 40% dos linfócitos e 13% das plaquetas. Deve levar-se em conta que passam pelo instrumento 54ml de sangue total por minuto, ou sejam 3240ml de sangue por hora, cerca de 14 litros em 4 horas.

As quantidades totais de globulos que se podem retirar, em função da leucometria inicial, entrada de sangue por minuto e duração da

operação, são fáceis de calcular.

O Protocolo relativo ao uso de Separador de Células será publicado no próximo volume de Oncologia Clínica, que conterá também o seguinte:

- Protocolo para Tratamento dos Sarcomas Adiantados, de Partes Moles e Osseas
- idem sobre várias formas de câncer na Infância:
 - Tumor de Wilms
 - Tumor de Ewing
 - Neuroblastomas
 - Retinoblastomas
- Linfoma de Hodgkin
- Linfomas não tipo Hodgkin
- Tumor de Burkitt

INCa - 7310 LAF
Agosto - 1973

ISOLAMENTO NO AMBIENTE LIVRE DE GERMES

(LAF)

ASSOCIADO A ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁTICA

PROTOCOLO 7310 - INCa

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
ISOLAMENTO NO AMBIENTE LIVRE DE GERMES (LAF)
ASSOCIADO À ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁTICA

PROTOCOLO 7310

- 1.0 OBJETIVOS
- 2.0 O LAF MODELO 101 - CARACTERÍSTICAS
- 3.0 ESCOLHA DOS PACIENTES
- 4.0 AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO
- 5.0 AVALIAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO
(CONTROLE BACTERIOLÓGICO)
- 6.0 PROGRAMA DE ANTIBIOTICOTERAPIA
PROFILÁTICA
- 7.0 ANTISSEPسيا
- 8.0 DIETA
- 9.0 ANÁLISE DOS RESULTADOS
- 10.0 RELAÇÃO DO MATERIAL ESTERILIZADO
UTILIZADO
- 11.0 COORDENAÇÃO DO ESTUDO
BIBLIOGRAFIA
ESQUEMA DA INSTALAÇÃO DO LAF NO 7º ANDAR
ESQUEMA DO LAF
- 12.0 ROTINA DOS EXAMES BACTERIOLÓGICOS
SEGUNDO USO NO M. D. ANDERSON HOSPITAL

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
ISOLAMENTO NO AMBIENTE LIVRE DE GERMES (LAF)
ASSOCIADO À ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁTICA

PROTOCOLO 7310 - INCa

Adaptação do
Protocolo original do

M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute
- Dept. of Therapeutic Development
Dr. Emil J. Freireich
Dr. Gerald P. Bodey

SUPERVISOR DO ESTUDO

- Dr. Moacyr Santos Silva
Instituto Nacional de Câncer
Praça da Cruz Vermelha, 23
Rio de Janeiro - Brasil
CEP - 20 000
Serviço de Clínica Médica
Seção de Oncologia Clínica
Tel: 222-7595

COORDENADOR

- Dr. José Carlos do Valle

MÉDICOS PARTICIPANTES

- Dr. Gilberto Salgado
- Dr. Luiz Carlos Famadas
- Dr. José Guido Azevedo
- Dr. Alvaro Fialho Bastos

TÉCNICOS

- Enfermeira Maria Alves Bandeira
 - " Otília Valéria
 - " Maria O. Santos Barros
 - " Aldenir Moreno
 - " Maria José Monteiro
 - " Leni Pires Araújo
 - " Maria José Neves
- UFF

1.0 OBJETIVOS

- 1.1 Redução máxima da flora microbiana exógena e endógena nos pacientes com leucemia aguda, aplasia medular, tumores sólidos (em casos especiais), e que vão ser submetidos a transplante de medula óssea, ou órgãos, visando à diminuição do risco da infecção e aumento de tolerância aos quimioterápicos com conseqüente aumento da média de remissão completa (6), (8), (7).
- 1.2 Nos pacientes submetidos à quimioterapia intensiva ou à imunossupressão, a infecção é a principal causa de morte. As infecções são oriundas da flora microbiana endógena ou de microrganismos do próprio Hospital. O controle da infecção é frequentemente insuficiente devido ao comprometimento das defesas imunológicas e dos granulócitos pela doença e/ou tratamento químico. Os métodos de proteção do paciente contra as infecções têm-se mostrado mais úteis do que a terapêutica específica para as infecções (2, 4, 6).

Os métodos de terapêutica preventiva variam do isolamento convencional, ao completo isolamento e procedimentos que objetivam manter o paciente livre de germes. Em 1968, o National Cancer Institute (NIH) e o Litton System, INC, Applied Science Division e Sci-Med, INC, desenvolveram conjuntamente o sistema de isolamento que utilizamos neste estudo (4).

2.0 O LAF - SUAS CARACTERÍSTICAS

- 2.1 Fundamentos físicos (4). O termo fluxo aéreo laminar (LAF) é definido como um fluxo aéreo no qual todo o volume de ar dentro de uma área confinada move-se em velocidade uniforme através de linhas de fluxo paralelo. A presença de um objeto na área produz uma pequena área de turbulência mas o fluxo é restabelecido e uma distância igual a três vezes o diâmetro do objeto. As partículas em suspensão no ambiente serão expelidas pela passagem da corrente aérea laminar.

A depuração das partículas é obtida em alguns segundos, devido a elevada média de troca aérea. As partículas são coletadas por um filtro e nunca retornam à área confinada. Visto que as partículas que reaparecem não são acumuladas, o número de partículas por centímetro cúbico nunca ultrapassa a concentração inicial, diminuindo progressivamente. A concentração das partículas tende a ser 1 000 x menor do que a de um quarto hospitalar comum (2).

A velocidade do fluxo aéreo é de aproximadamente 13,7m por minuto. Se a velocidade ultrapassar 18m lineares por minuto, mais partículas produtoras de colônias bacterianas são depositadas nas superfícies das áreas em turbulência. Se a velocidade estiver abaixo de 9m lineares por minuto, este fluxo é suficientemente lento para permitir deposição de partículas contendo bactérias antes de sua exclusão do ambiente. Por essa razão o isolador tem a capacidade de variar seu fluxo aéreo de 18 a 9m lineares por minuto. O ar é filtrado através da parede lateral que é formada por filtros HEPA (High Efficiency Particulate Aerosol or Arresting).

Estes filtros têm eficiência garantida de 99,97%, isto é, de cada 10.000 partículas (0,3 micras de diâmetro) que estão no ar não filtrado, são removidas 9 997 quando da passagem do ar. Os filtros têm a capacidade para reter partículas de até 0,3 micras e as menores, (virus), são aprisionadas devido ao movimento browniano. Os microrganismos são mortos nos capilares por forças eletrostáticas e de Van der Waals a medida que são retidos na matriz do filtro. O LAF é constituído por sistemas que asseguram o controle ideal da umidade, temperatura, odor e silêncio ambiental.

2.2 Funcionamento

2.2.1 O modelo 101 possui simultaneamente barreira física (filtros) e de fluxo aéreo para o controle de infecção. O sistema é constituído por um quarto típico de hospital. Existe um antequarto que é um corredor do qual o ar retorna para os filtros. A recirculação do ar para os filtros através deste corredor

os filtros através deste corredor serve para várias funções:

1. Estabelece uma zona tampão intermediária entre o ambiente hospitalar e o paciente.
2. Origina zona de fluxo de alta velocidade a qual facilita a remoção das partículas depositadas em objetos ou em pessoas que circulam na área.
3. Mantém área ideal para preparo asséptico de tudo que for necessário introduzir na área própria ao paciente.
4. Permite a localização conveniente dos dispositivos que regulam o fluxo aéreo e controle do ambiente, bem como, facilita a manutenção regular dos pré-filtros.
5. Elimina a necessidade do sistema de canalização do ar de retorno, permitindo o uso dos sistemas de ventilação hospitalar para condicionamento do ambiente.

A repartição que divide o isolador em zona destinada ao paciente e zona antequarto, permite o acesso direto e indireto ao doente. Possui uma cortina de plástico transparente com um par de braço-luva para o contato indireto com o paciente. Afastando-se a cortina pode-se ter acesso direto. Possui ainda uma bandeja giratória montada na porta de entrada para a área do paciente e presta-se para as preparações assépticas, (na zona de maior fluxo aéreo) que são transferidas, posteriormente, para a zona do paciente. Os objetos transferidos podem então ser usados pelo paciente, ou usados através do porta luvas ou pelo pessoal na área do paciente. O acesso indireto reduz significativamente a possibilidade de transmissão de infecção por contato.

A repartição possui uma caixa de armazenamento, dentro da área do paciente, para o material que é usado com frequência, tais como o estetoscópio, aparelho de pressão e termômetro. Os orifícios situados na repartição são para a introdução dos tubos de infusão destinados ao paciente sendo que os frascos das soluções e o regulador de infusão são mantidos no ante-quarto.

Saída para oxigênio e vácuo estão localizadas na parte fixa da repartição fora da área do paciente. Neste local coloca-se o manômetro de oxigênio e o frasco de sucção, sem ser necessário entrar na área do paciente.

2.2.2 Velocidade do Fluxo Aéreo

A velocidade do fluxo aéreo é variável entre 9 e 18 metros lineares por minuto, com velocidade de funcionamento de 13,7 metros lineares por minuto. A velocidade é aumentada de 13,7 para 18m por minuto, quando for necessário ingresso na área do paciente.

2.2.3 Comandos do LAF pelo paciente

O paciente pode sem deixar o leito:

- a. ajustar a intensidade de luz;
- b. controlar a temperatura;
- c. receber visitas, que ficam na ante sala;
- d. abrir e fechar as cortinas opacas de isolamento do ambiente, utilizando os controles situados na parte fixa da repartição.

Pode ainda levantar-se para se exercitar, fazer sua higiene, usar o sanitário próprio e sentar-se em poltrona para ler, etc.

2.2.4 Comandos do ambiente pelo pessoal, exclusivamente:

- a. luz noturna
- b. luzes externas
- c. umidade (dispensável para o nosso clima)

2.2.5 Acesso ao paciente

O acesso poderá ser feito diretamente ou indiretamente, através da barreira física.

Vias Diretas:

- a. A entrada no ambiente do paciente somente poderá ser feita quando se utiliza roupa protetora, estéril (gorro, máscara, luvas, capote e botas). Este acesso só é permitido ao pessoal especialista envolvido no estudo.
- b. A cortina de plástico existente na repartição pode ser recolhida para permitir acesso direto ao paciente, usando-se então gorro, máscara e luvas. Se é prevista grande manipulação, é imperativo o uso do avental esterilizado. Este procedimento só é permitido ao pessoal especializado.

Vias Indiretas (Barreira Física)

O pessoal poderá abordar o paciente através da repartição transparente, para falar ou examinar (usando

as luvas do painel). Este acesso é permitido aos médicos, enfermeiras, terapeutas ocupacionais, técnicos, nutricionistas, clérigos, visitas e outros, quando necessário. Qualquer objeto que for passado para o paciente deverá ser previamente esterilizado e colocado na bandeja giratória.

3.0 ESCOLHA DO PACIENTE

- 3.1 Poderão ser incluídos no Protocolo os pacientes com Leucemia aguda, certos tipos especiais de tumores sólidos, aplasia de medula óssea ou que vão ser submetidos ao transplante de medula óssea.
- 3.2 Não terão acesso ao Protocolo os pacientes com Leucemia em fase terminal.

4.0 AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

- 4.1 O paciente deverá ser preparado durante 48 horas antes do ingresso no LAF. Inicialmente será submetido a:
 - 4.1.1 Exame clínico minucioso
 - 4.1.2 Bioquímica do sangue : hemograma completo, hemossedimentação, glicose, uréia, creatinina, ácido úrico
 - 4.1.3 Exame de urina: elementos anormais e sedimentos, cultura; antibiograma e contagem de colônias sendo encontradas bactérias patogênicas
 - 4.1.4 Cultura de fezes

- 4.1.5 Cultura do material colhido do orofaringe por gargarejo com sôro fisiológico (Técnica semiquantitativa de cultura do orofaringe) (5)
 - 4.1.6 Cultura de material colhido da pele (Técnica semi-quantitativa total da pele) (1)
 - 4.1.7 Cultura do material colhido das narinas e condutos auditivos externos
- 4.2 Após as colheitas terem sido realizadas procede-se à desinfecção do paciente do seguinte modo:
- 4.2.1 Banho no primeiro e segundo dias com sabão contendo germicidas (Proderm)
 - 4.2.2 Os pacientes serão friccionados duas vezes por dia com álcool etílico.
- 4.3 No segundo dia de preparo o paciente ingressará no LAF.

5.0 AVALIAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO

- 5.1 Controle Bacteriológico do Paciente
 - 5.1.1 Cultura de 7/7 dias do material colhido do orofaringe
 - 5.1.2 Cultura de 7/7 dias do material colhido das narinas e condutos auditivos externos
 - 5.1.3 Cultura de 7/7 dias do material colhido da pele
 - 5.1.4 Cultura de fezes de 7/7 dias
 - 5.1.5 Cultura de urina de 7/7 dias.

5.2 Exames de sangue semanais: Hemograma completo, Hemossedimentação e ácido úrico, uréia, SGOT, SGPT, tempo de protrombina.

5.3 Controle da temperatura 4 vezes ao dia.

5.4 Controle bacteriológico do ambiente.

5.4.1 Cultura de 7/7 dias de colheita feita nos móveis, assoalho, fronhas, lençóis e cobertores.

5.4.2 Placa de Petri colocada de 7/7 dias na entrada do LAF, no assoalho.

5.5 Critérios de Contaminação:

0	<	10	colônias	+
10	a	30	colônias	++
	>	30	colônias	+++
	>	30	colônias e crescimento em todas as raias da placa	++++

6.0 PROGRAMA DE ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁTICA

6.1 1a. Linha - Regime A (3,6)

Sulfato de Gentamicina	200 mg
Cloridrato de Vancomicina	250 mg
Água Destilada q. s. p.	15 ml
Micostatin (Nicostatina)	400.000 u
Aromatizante	9 g

Administração de 4/4 horas por via oral.

1a. Linha - Regime B

Paromomicina	500 mg de 6/6 horas
Eritromicina	500 mg de 6/6 horas
Nistatina	400.000 u 4/4 horas

2a. Linha - Regime A

Ampicilina	500 mg de 4/4 horas
Nistatina	400.000 de 4/4 horas

2a. Linha - Regime B

Cloranfenicol	500 mg de 4/4 horas
Nistatina	400.000 de 4/4 horas

- 6.2 O regime A ou B da primeira linha será mantido até completa esterilização da flora intestinal. Será repetido quando, após a suspensão, a cultura de controle mostrar recolonização da flora intestinal. Se o antibiograma revelar resistência à primeira linha, o regime A ou B da segunda linha será instituído.

6.3 Antibioticoterapia Profilática Tópica.

Duas vezes ao dia coloca-se nos orifícios naturais pomada de antibióticos. Dois regimes são instituídos:

Regime A

Sulfato de Neomicina	5 mg	NNVP
Nistatina	50000 u	
Cloridrato de Vancomicina	8,33 mg	
Sulfato de Polimixina B	1,66 mg	

Regime B

Oxitetraciclina	30 mg	OPN
Sulfato de Polimixina B	1 mg	
Nistatina	80000 u	

As concentrações de antibióticos relacionadas estão contidas em um grama de petrolato.

7.0 ANTISSEPZIA

7.1.0 Dependências do LAF. - No dia que antecede o ingresso do paciente no LAF, as mobílias e dependências são desinfetadas demoradamente, por 30 minutos, com solução de DUOCIDE e o ambiente vaporizado com LYSOL SPRAY.

7.1.1 Os motores do LAF são ligados à velocidade de fluxo aéreo máximo durante 30 minutos, após a desinfecção do ambiente.

7.1.2 Toda roupa de cama esterilizada deve ser trocada diariamente.

- 7.2.0 Paciente. - Banhado duas vezes ao dia com sabão de hexaclorofeno (SOAPEX, FISOHEX, PRODERM).
- 7.3.0 Pessoal. - Lavagem das mãos por 3 minutos com Proderme antes de qualquer contato com o paciente, seguida do uso de Proderme líquido.
- 7.3.1 Uniformes e botas esterilizadas diárias.
- 7.3.2 Uso de gorro, máscara, luvas e roupão esterilizados quando for necessário ingressar na área do paciente.

8.0 DIETA

- 8.1 A dieta padronizada neste estudo é a da alimentação congelada, descongelada no forno, servida em pratos de alumínio descartáveis.
- 8.2 Alimentos enlatados poderão ser utilizados e a enfermeira deverá adotar cuidados necessários para a transferência do alimento enlatado para o paciente, conforme assinalado:
 - a. Coloca-se a lata em uma primeira solução desinfetante (GERMEKILL).
 - b. Transfere-se a lata para uma segunda solução.
 - c. Com uma pinça esterilizada e bola de algodão limpa-se a extremidade a ser aberta, que estava imersa na solução.
 - d. Abre-se a lata
 - e. Despeja-se o conteúdo em uma vasilha esterilizada colocada sobre a bandeja esterilizada.

- f. Coloca-se a bandeja sobre a bandeja giratória do LAF e transfere-se o alimento para o paciente.
- 8.3 Outros alimentos cozidos em temperatura elevada podem ser utilizados tais como pães, massas, sopas e carnes.
- 8.4 Vegetais não cozidos, saladas e frutas não são permitidos.

9.0 ANÁLISE DOS RESULTADOS

- 9.1 Os seguintes parâmetros serão avaliados:
 - 9.1.1 Número de pacientes estudados.
 - 9.1.2 Duração (em dias) da permanência no LAF.
 - 9.1.3 Temperatura acima de 38°C.
 - 9.1.4 Contagem absoluta de leucócitos polimorfonucleares por mm³ (antes da entrada, durante a permanência e após a saída do LAF.)
 - 9.1.5 Infecção adquirida durante a permanência no LAF determinado o grau de intensidade (leve, moderada, grave e letal).
 - 9.1.6 Os pacientes serão divididos em dois grupos:
 - a. admitidos no LAF para prevenção de infecção antes de quimioterapia;
 - b. admitidos no LAF para prevenção de infecção após quimioterapia.

- 9.1.7 Os resultados do isolamento no LAF, quanto a incidência de infecção, serão comparados com a frequência de infecção nos hospitalizados em quartos convencionais.
- 9.1.8 As infecções serão divididas, quanto a gravidade, em 4 (quatro) tipos:
- a. Leves - infecções sem maior consequência para o organismo.
Ex.: Piodermite.
 - b. Moderadas - infecções com manifestações sistêmicas discretas.
Ex.: Gastroenterite bacteriana.
 - c. Graves - infecções com grande comprometimento orgânico e risco de morte.
Ex.: Septcemias ou choque séptico.
 - d. Letais - infecções que redundaram em morte.

10.0 RELAÇÃO DO MATERIAL ESTERILIZADO

Duração prevista para 3 meses
material com uma única embalagem (a)

ÍTEM	DESCRIÇÃO	EMBALAGEM	Nº de pac. p/ isolar
1 a	Agulha/set	-----	20/set ----- 48
2 a	Seringa 50 ml	-----	4/pact ----- 9
3 a	Seringa 20 ml	-----	4/pact ----- 9
4 a	Seringa 10 ml	-----	4/pact ----- 9
5 a	Seringa 5 ml	-----	4/pact ----- 1
6 a	Seringa 3 ml	-----	4/pact ----- 1
7 a	Seringa de insulina	-----	4/pact ----- 1
8 a	Scalp set G-19	-----	6/pact ----- 1
9 a	Scalp G-21	-----	6/pact ----- 1
10 a	Scalp G-23	-----	6/pact ----- 1
11 a	Tubo I. V (polietileno)	-----	3/pact ----- 2
12 a	Bisturi	-----	1/set ----- 2
13 a	Fio de sutura	-----	1/set ----- 1
14 a	Abaixador de língua	-----	6/pact ----- 1
15 a	Gaze 4x4	-----	1 cx ----- 12
16 a	Gaze 2x2	-----	1 cx ----- 12
17 a	Esparadrapo	-----	12 pact ----- 6
18 a	Toalha esteril	-----	6 pact ----- 1
19 a	Luvras 6, 5	-----	6 pact ----- 24
20 a	Luvras 7	-----	6 pact ----- 48
21 a	Luvras 7, 5	-----	6 pact ----- 36
22 a	Luvras 8	-----	6 pact ----- 36
23 a	Luvras 8, 5	-----	6 pact ----- 12
24 a	Bandeja para irrigação vaginal	-----	1 pact ----- 40
25 a	Tubos capilares EDTA	-----	100 vidros ----- 2
26 a	Tubos capilares heparinizados	-----	100 vidros ----- 2
27 a	Lancetas descartáveis	-----	----- 100
28 a	Cobertura para T. V.	-----	----- 4
29 a	Canudinhos para beber	-----	12 pact ----- 60
30 a	Cateter para aspiração nº12	-----	4 pact ----- 1
31 a	Cateter para aspiração nº14	-----	4 pact ----- 1
32 a	Cateter para aspiração nº16	-----	4 pact ----- 1
33 a	Bandeja para punção lombar	-----	1 ----- 2
34 a	Bandeja para dissecação veia	-----	1 ----- 2
35 a	Bandeja para punção esternal	-----	1 ----- 2
36 a	Escova de dente	-----	7 pact ----- 4

Material com dupla embalagem (b)

1 b	Clamp de Kelly	-----	1	-----	48
2 b	Tesoura para bandagem	-----	1	-----	2
3 b	Martelo para persussão	-----	1	-----	1
4 b	Diapasão	-----	1	-----	1
5 b	Forceps de apreensão	-----	1	-----	84
6 b	Forceps para pegar (?)	-----	1	-----	12
7 b	Gaze 4x4	-----	1 cx.	-----	12
8 b	Gaze 2x2	-----	1 cx.	-----	6
9 b	Atadura de crepon	-----	1 cx.	-----	1
10 b	Bandeja perineal	-----	1 cx.	-----	12
11 b	Papel higiênico	-----	1 rl	-----	12
12 b	Tubo de cultura c/ swab	-----	1	-----	10
13 b	Toalha de mão	-----	1	-----	42
14 b	Torniquete	-----	4 pc	-----	12
15 b	Escarradeira	-----	12 pc	-----	24
16 b	Tábua de mão longa	-----	1	-----	2
17 b	Tábua de mão curta	-----	1	-----	2
18 b	Esc ova de dente	-----	12	-----	15
19 b	Campânula do estetoscópio	-----	1	-----	1
20 b	Esteto completo	-----	1	-----	1
21 b	Cobertura plástica p/colchão	-----	1	-----	3
22 b	Fronhas plásticas	-----	1	-----	4
23 b	Copos plásticos p/ pílulas	-----	100	-----	36
24 b	Luvas verdes	-----	1 par	-----	2
25 b	Fita durex plástica	-----	1	-----	2
26 b	Aparelho de pressão	-----	1	-----	2
27 b	Chinelos grandes	-----	7 pc	-----	12
28 b	Chinelos médios	-----	7 pc	-----	12
29 b	Bandeja 2x10	-----	12 pc	-----	100
30 b	Oftalmoscópio	-----	1 cx	-----	1
31 b	Bandeja para ECG (fornol)	-----	1	-----	1
32 b	Cobertura de papel para vasilhas	-----	10 pc	-----	84
33 b	Chícara (ou copo)	-----	12 cx	-----	100
34 b	Lanterna	-----	1	-----	1
35 b	Termômetros	-----	1	-----	10
36 b	Alfinetes	-----	2 pc	-----	4
37 b	Bacia de uso p/enfermagem	-----	1	-----	4
38 b	Pyrex	-----	1	-----	4
39 b	Comadre	-----	1	-----	4
40 b	Urinol	-----	1	-----	4
41 b	Espelho para barbear	-----	1	-----	1

42 b	Escova de mão	-----	1	-----	2
43 b	Régua graduada	-----	1	-----	2
44 b	Toalha de mão (papel)	-----	1 rl	-----	72
45 b	Jarro de água	-----	1	-----	4
46 b	Máscara de O2	-----	1	-----	1
47 b	Cânula para O2	-----	1	-----	1
48 b	Tubo de extensão para O2	-----	1	-----	1
49 b	Cateter para O2	-----	1	-----	1
50 b	Aparelho para sucção	-----	1	-----	1
51 b	Aparelho para O2	-----	1	-----	1
52 b	Respirador	-----	1	-----	1
53 b	Pijamas	-----	7 pc	-----	30
54 b	Protetores para T.V.	-----	4 pc	-----	6
55 b	Cobertor	-----	1 pc	-----	36
56 b	Travesseiro	-----	1	-----	2
57 b	Gorro	-----	1	-----	2
58 b	Chinelos pequenos	-----	7 pc	-----	12
59 b	Toalhas de banho	-----	1	-----	100
60 b	Pacote de roupas protetoras (longo)	-----	1	-----	50
61 b	Pacote de roupas protetoras (médio)	-----	1	-----	50
62 b	Tubo dentifrício	-----	1	-----	3
63 b	Pilhas	-----	2 pc	-----	1
64 b	Bolas de algodão	-----	25 lt	-----	4
65 b	Pano de chão descartável	-----	1	-----	60
66 b	Pano de mão	-----	1	-----	1
67 b	Three-way (torneirinha)	-----	1	-----	10
68 b	Bocal de nebulização	-----	1	-----	1
69 b	Máscara de face	-----	25 cx	-----	24
70 b	Caixa p/ roupa suja	-----	1	-----	100
71 b	Facas	-----		-----	6
72 b	Colheres grandes de sopa	-----		-----	6
73 b	Colheres de sobremesa	-----		-----	6
74 b	Colheres de chá	-----		-----	6
75 b	Colheres de café	-----		-----	6
76 b	Garfo grande	-----		-----	6
77 b	Garfo pequeno	-----		-----	6
78 b	Mamadeira	-----		-----	2
79 b	Bico para mamadeira	-----		-----	2

Descriminação do tipo de Esterilização

1. Esterilização na estufa

Louça - Alfinetes
Abaixador de língua (madeira)
Bandejas
Pinças
Diapasão (metálico)
Papel higiênico
Vidros
Torniquete
Saboneteira (metálica)
Bacias
Pyrex
Comadres
Urinóis
Fio para sutura
Jarros
Mamadeira e canudos para alimentos
Rim (cuba)

2. Esterilização no auto-clave

Luvas
Gazes
Ataduras
Toalhas de fazenda
Braçadeiras
Plásticos
Escova de mão
Roupas

3. Descartável

Seringas
Aglhas
Polietilenos
Canudinhos para alimentação
Tubo de extensão para oxigênio
Cateter para O2
Scalp para O2
Fio de sutura, etc.

4. Esterilização por formalina

Esparadrapo
Martelo para reflexos
Campânula de estetoscópio
Fita durex
Aparelho de pressão
Espelho para barbear
Máscara de O2

11.0 Todo doente julgado candidato a ingresso no LAF, depois de feita a avaliação preliminar, deverá ser submetido à consideração do grupo médico de trabalho encarregado da execução do Protocolo INCa 7310.

B I B L I O G R A F I A

1. BODEY, G.P., Z. and Bowen, E.: A Semi-Quantitative Total Body Skin Culture Technique for Patients in a Protected Environment. The Amer. J. Med. Scin., 257: 100, 1969.
2. BODEY, G.P. and Johnston, D.: Microbiological Evaluation of Protected Environments During Patient Occupancy. Amer. Soc. Microb, 22: 828, 1971.
3. BODEY, G.P.: Oral Antibiotic Prophylaxis in Protected Environment Units: Effect of Nonabsorbable and Absorbable Antibiotics on the Fecal Flora. Amer. Soc. Microb., 1: 343, 1972.
4. BODEY, G.P.; Studies of a Patient Laminar Air Flow Facility. Presented at the 1969 ISA ANNUAL CONFERENCE AND EXHIBIT. Oct: 27, 1969. Houston.
5. Johnston, D. and Bodey, G. P.: Semiquantitative Oropharyngeal Culture Technique. Amer. Soc. Microb., 20: 218, 1970.
6. Recent Results and Cancer Treatment - Recent Results in Cancer Research. Edited by Georges Mathé. 1970.
7. Solberg, C.D., Matsen, J.M., Vesley, D., Wheeler, D.J., Good, R.A. and Meuwissen, H.J.: Laminar Air Flow Protection in Bone Marrow Transplantation. Amer. Soc. Microb., 21: 209, 1971.
8. Schwart, S.A. and Perry, S.: Patient Protection in Cancer Chemotherapy. J.A.M.A. 197: 623, 1966.

12.0 ROTINA DOS EXAMES BACTERIOLÓGICOS

SEGUNDO USO NO M.D. ANDERSON HOSPITAL

Geraldo P. Bodey M. D.

12.1 Antes de entrar no LAF - Culturas

- a. Fezes - 2 espécimes
- b. Urina do momento
- c. Pele
 - Homens 15 - locais distintos
 - Mulheres 16 - " "
- d. Faringe - nariz - ouvidos (quantitativa)
- e. Cultura ambiental - LAF

12.2 Após a entrada no LAF - Culturas

A - Semanalmente

- 1. Fezes - 1 espécime
- 2. Urina do momento
- 3. Pele - 15 a 16 tomadas
- 4. Faringe - nariz - ouvidos (quantitativa)
- 5. Cultura ambiental (LAF)
e da água.

B - Diariamente

- 1. Placas (2) no ambiente expostas durante 8 horas
- 2. Ar ambiente.

12.3 Métodos de Cultura

12.3.1 Fezes

A - Qualitativas

1. Agar, sangue de carneiro 5%
2. Agar, álcool fenil etílico (para gram positivos)
3. Agar, eosina azul de metileno (primariamente para organismos gram positivos)
4. Agar Salmonela - Shigella
5. Agar LBS para lactobacillus (incubado anaerobicamente)
6. Caldo Thioglicolato
7. Caldo Tetrionato (para Salmonela - Shigella)
8. Agar Destrose Sabaroud (tubos)
9. Agar Mycobiotico (tubos)

B - Quantitativo

(aerobicamente, anaerobicamente e para fungos)

5 Gm de fezes homogeneizados em 245 ml de salina estéril (diluição de 1:50)

A partir desta solução fazer diluições decimais sucessivas:

A 1a. (D₁) a 4a. (D₄) a 6a. (D₆) e a

8a. (D₈) diluições são semeadas.

1. Diluição D₁

Diluir a solução primitiva (1 : 50) para
1 : 500 e semear.

Agar sangue de carneiro (aeróbico somente)

Agar Dextrose Sabaroud

Agar Dextrose Sabaroud com Gentamicin e
Vancomycin

Agar Mycobiótico

2. Diluição D₄

5% de Agar sangue de carneiro (aerobica
e anaerobicamente)

Agar sangue de carneiro com Polymyxin B
(anaerobicamente apenas)

Agar dextrose Sabaroud

Agar dextrose Sabaroud com Gentamicin e
Vancomycin

Agar Mycobiótico

3. Diluição D₆

5% Agar sangue de carneiro aeróbica e
anaerobicamente

Agar sangue de carneiro com Polymyxin B
anaerobicamente apenas.

4. Diluição D₈

Agar sangue de carneiro (anaerobicamente apenas)

Agar sangue de carneiro com Polymyxin B (anaerobicamente apenas)

- As sementeiras negativas são incubadas 48 horas antes de descartadas.
- Os caldos negativos são incubados sete dias antes de descartados.
- Sementeiras anaeróbicas são incubadas 2 a 5 dias
- Sementeiras de agar dextrose Sabaroud e tubos são incubados a 37°C.
- Sementeiras de fungos são mantidas 2 semanas antes de descartar.
- Tubos de fungos são mantidos 6 semanas antes de descartar.
- Sementeiras de agar Mycobiotico e tubos são mantidos em temperatura ambiente.

12.3.2 Culturas de Pele

Culturas de pele são tomadas com bolas de algodão estéril umedecidas com uma solução não-iônica preparada do seguinte modo:

- 10,2 gramas de fosfato de potássio monobásico por litro de água desionizada
- ajustar pH para 7,9 com hidróxido de sódio a 10%
- acrescentar 1 ml de Triton x 100 por litro
- as bolas de algodão são colocadas em frascos estéreis.
5 ml da solução TX 100 são então acrescentados a cada cultura.
É misturado (mexendo-se) e semeado em agar sangue de carneiro (1/10ml) e 9/10 ml em caldo Thioglycollato.

12.3.3 Culturas de Garganta

Culturas de garganta são tomadas por um método de gargarejo, usando 20 ml de salina estéril, a qual é semeada em agar sangue de carneiro e inoculada em caldo Thioglycollato.

12.3.4 Nariz e Ouvido

Materiais de nariz e de ouvido são cultivados com cotonetes estéreis e são colocados qualitativamente em sangue de carneiro e em caldo Thioglycollato.

12.3.5 Culturas de Ambiente

Culturas de meio ambiente são tomadas da mesma maneira, com bolas de algodão estéreis, umedecidas com salina estéril em vez de TX 100 e também quantitativamente em sangue de carneiro e inoculada em caldo de Thioglycollato.

12.3.6 Espécimes de Urina e Amostras de água

Espécimes de urina e amostras de água são semeadas diretamente em agar sangue de carneiro.

Uma alíquota de 5 ml é centrifugada por 10 minutos a 2 000 rpm e o sedimento é inoculado em caldo Thioglycollato e em agar sangue de carneiro e agar eosina azul de metileno.

12.4 Localizações Cutâneas

Couro cabeludo, face, pescoço, braço direito, braço esquerdo, hemitórax direito, hemitórax esquerdo, abdome, virilha, perna direita, perna esquerda, dorso, nádega esquerda, nádega direita, região perianal (e vaginal).

12.5 Ambiente

6 ou 7 locais do piso.

Borda de latrina, bacia, e esgoto.

Lugares diversos variando para cada unidade em particular, por exemplo, luvas, bandejas de transporte etc.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

HIPERALIMENTAÇÃO VENOSA

Dr. José Carlos do Valle
Ac. Marcos Pires e Albuquerque

1.0	Objetivos	2
2.0	Indicações	3
3.0	Especificações da solução básica utilizada	4
4.0	Qualificações do paciente	8
5.0	Plano terapêutico	9
6.0	Avaliação pré-tratamento	12
7.0	Avaliação durante tratamento	13
8.0	Critério de resposta	16
9.0	Critério para término de tratamento	16
10.0	Apêndice	
11.0	Bibliografia	18

Supervisor:

Dr. MOACYR SANTOS SILVA

Coordenador:

Dr. JOSÉ CARLOS DO VALLE

Médicos Participantes

Dr. Swami José Guimarães

Dr. Mario Panza

Dr. Alvaro Fialho Bastos

Ac. Marcos Pires e Albuquerque

Instituto Nacional de Câncer
Praça Cruz Vermelha, 23
Rio de Janeiro - Brasil
CEP - 20.000
Serviço de Clínica Médica
9º andar - Tel.: 231-4110 - R. 07.

1.0 OBJETIVOS

Promover anabolismo em doentes de câncer com catabolismo evidente, do seguinte modo:

- 1.1 Aumentar os níveis de amino-acidemia. (5)
- 1.2 Propiciar a síntese de proteínas endógenas. (9)
- 1.3 Fornecer glicose em grandes quantidades visando à manutenção da síntese protéica e gasto energético, com conseqüente aumento do peso corporal. (2,9)
- 1.4 Aumento concomitante das reservas de glicogênio hepático.
- 1.5 Produção de balanço nitrogenado positivo. (2,5)
- 1.6 Suprir com vitaminas e eletrólitos as necessidades diárias acrescidas daquelas necessárias para indução do anabolismo. (2)
- 1.7 Estimular a utilização do nitrogênio ureico plasmático para síntese de ácidos aminados não essenciais, nos casos com insuficiência renal associada. (6,5)
- 1.8 Manutenção da osmolaridade e osmolalidade plasmáticas ideais.
- 1.9 Melhorar o estado geral dos doentes carentes antes da cirurgia e como coadjuvante da quimioterapia e da radioterapia nos casos indicados.

2.0 INDICAÇÕES

2.1 Em cirurgia

- a) Preparo para a cirurgia do câncer nos pacientes com deficit ponderal do peso corporal e sem condições metabólicas para o tipo da cirurgia proposta.
- b) Nas grandes operações de Cabeça e Pescoço, quando a alimentação que em níveis calóricos capazes de assegurar nutrição adequada.
- c) Nas complicações posoperatórias da cirurgia do aparelho digestivo, tais como deiscências de suturas e eviscerações. (2, 7)
- d) Nas fístulas do aparelho digestivo. (2, 7)
- e) Nas infecções, abscessos e septicemias consumptivas pos cirúrgicas.

2.2. Em clínica

- a) Como coadjuvante da quimioterapia nos pacientes consumptivos.
- b) Como coadjuvante à radioterapia nos pacientes consumptivos.
- c) Nas infecções, abscessos e septicemias consumptivas de origem médica.
- d) Nas síndromes paraneoplásicas com carência protéica.
- e) Como coadjuvante do tratamento da insuficiência renal aguda ou crônica, em doentes com câncer. (5, 6)

3.0 ESPECIFICAÇÕES DA SOLUÇÃO BÁSICA

3.1 Bioquímica

Sendo as duas principais funções metabólicas dos amino-ácidos a redução de energia e a biossíntese de proteínas, a adição de glicídios à solução nutriente tem a finalidade de não somente fornecer energia extra para a biossíntese protéica, mas, também, a de forçar o encaminhamento fisiológico dos amino-ácidos para esta última síntese, indispensável à rápida recuperação do paciente.

	PI (via de formação de proteínas)
Amino-ácido	EI (via de formação de energia)

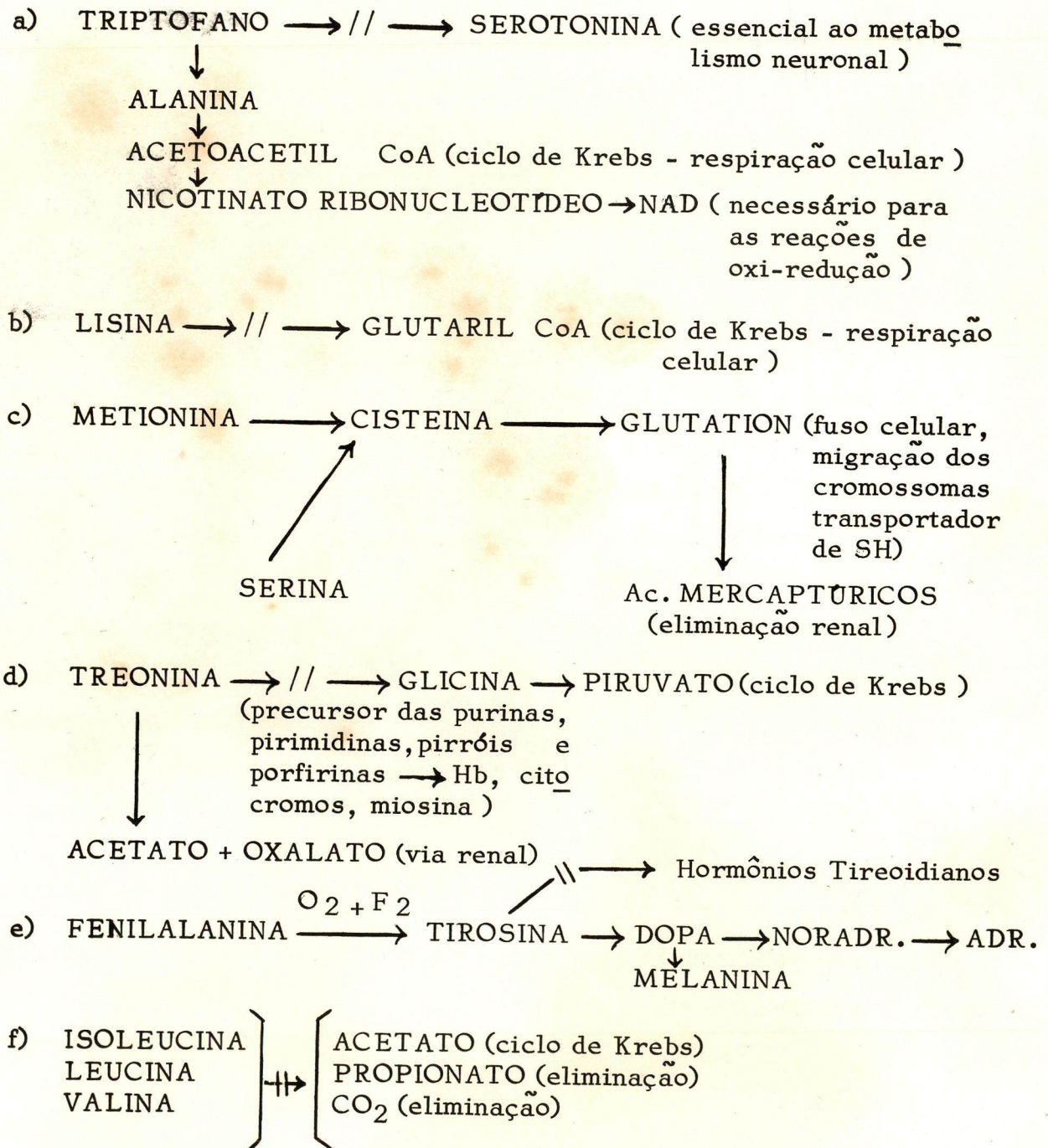
O fornecimento de glicose supre as necessidades de energia (EI) desviando o metabolismo para a síntese protéica (PI)

Considerando que o teor, mínimo necessário, de proteínas para manter positiva a disponibilidade de nitrogênio no plasma é da ordem de 75 g, e que a meia vida biológica das proteínas plasmáticas é da ordem de 5 dias, verifica-se que são necessários pelo menos 5 g diários de nitrogênio sob a forma de amino-ácidos para que se mantenha essa positividade na disponibilidade plasmática de proteínas (P).

Nosso esquema fornece em média 17 g de nitrogênio (N) e fonte para formação de 102 g de proteínas ao dia (gr P = N 6).

Agosto, 20, 1973

3.1.1 Destino dos Amino-ácidos essenciais.



3.2 QUÍMICA

A solução básica usada no Instituto Nacional de Câncer no presente estudo de super alimentação, é composta de 8 amino-ácidos essenciais, 2 semi essenciais e Glicina na concentração total de 6,6%.

Amino-ácidos	gN 1
L - leucina	4,4
L - isoleucina	2,8
L - valina	3,2
L - lisina	3,2
L - metionina	4,4
L - fenilalanina	4,4
L - treonina	2,0
L - triptofeno	3,2
L - arginina, cloridrato	13,0
L - histidina, cloridrato H ₂ O	3,0
Glicina	25,0

A glicina atua como fonte não essencial de fornecimento de Nitrogênio.

Considerando-se os diferentes índices de solubilidades dos amino-ácidos na água, a solução nutriente mantém sua estabilidade, pela constância do pH, o que é conseguido pelo tamponamento da mistura.

Agosto, 20, 1973

3.3 TOXICIDADE

A solução de amino-ácidos não tem provocado qualquer tipo de reação de hipersensibilidade ou de toxicidade. Deve-se ressaltar, entretanto, a importância do volume total de líquidos administrados nas 24 hs. e do sada de acordo com a avaliação clínica pois, variando para cada indivíduo, dependerá principalmente do estado geral, natureza da doença e idade do paciente.

Importante também é a necessidade do preparo asséptico da solução, visto que, por ser rica em substâncias nitrogenadas, é ótimo meio para crescimento de bactérias e fungos, responsáveis por eventuais reações pirogênicas.

3.4 DADOS FARMACOLOGICOS

A solução de amino-ácidos é incolor e límpida, tipo água de rocha.

Deve ser protegida da ação de luz e pode ser estocada na temperatura ambiente.

A turvação da solução, ou mudança da tonalidade para amarelo-esverdeado, contra-indica sua utilização por significar, na maioria das vezes, alteração da composição e formação de derivados inativos. A adição de amino-ácidos ao soro glicosado deve ser feita no momento da utilização pois, a estocagem dessa mistura por mais de 24 hs, pode levar à cramelização (reação de decomposição e formação de substâncias tóxicas, tais como o açúcar amínico, furfurool e mercaptano).

4.0 QUALIFICAÇÕES DO PACIENTE

- 4.1 Serão incluídos no Protocolo os pacientes indicados anteriormente. Basicamente serão elegíveis os doentes com câncer em franco cat
bolismo, emagrecimento e com perdas vicariantes que irão, ou es
tão sendo, submetidos à tratamento específico para câncer ou doe
nça correlata.
- 4.2 Não serão incluídos os doentes " fora de possibilidades terapêuti -
cas " (F. P. T.).
- 4.3 Não serão incluídos os doentes cujo o tumor está em franca ativida
de e sem tratamento específico planejado.
- 4.4 Todos os candidatos à hiperalimentação venosa deverão ser encami-
nhados ao Dr. José Carlos do Valle, Coordenador do estudo, para
avaliação da indicação.

5.0 PLANO TERAPÊUTICO

5.1 A superalimentação venosa será mantida de acordo com a evolução clínica.

Diariamente por Via Venosa (valores médios):

Total de líquidos	3000 ml
Sol. de amino-ácidos	1500 ml
Sol. de glicose a 50%	1500 ml
Calorias	3000
Glicose	750 gr
Nitrogênio	17 gr

Vitaminas:

Tiamina	20 mg
Riboflavina	8 mg
Piridoxina	8 mg
Niacina	80 mg
Acido Pantotênico	12 mg
Vitamina C	500 mg
Vitamina K ₁	10 mg

5.2 Insulina é dada na proporção de 5 unidades de Insulina simples por grama de Glicose, por via subcutânea.

5.3 Electrólitos

Agosto 13, 1973

5.4 Diariamente por via intramuscular:

Acido fólico (fator citrovorum) 0,5 mg

5.5 Semanalmente por via intravenosa:

Sangue total 500 ml
(visando a administração de elementos trácicos:
ferro, cobre, cobalto, manganês, zinco e iodo)

5.6 Mensalmente por via intramuscular:

Vitamina A 300 000 U
Vitamina D 30 000 U
Vitamina B 12 1 000 mcg

5.7 Método de infusão

Infusão venosa contínua, usando bomba de pressão positiva,
" Infusomat ", com o objetivo de facilitar e segurar fluxo contínuo a velocidade desejada.

Acoplado ao catéter de infusão, é usado filtro Millipore, calibre 0,22 micron impermeável a fungos e bactérias. Esse sistema é denominado linha vital.

Agosto 20, 1973

- 5.8 A infusão da solução nutritiva é feita através da veia sub-clavia, por cateterização, ou dissecação da veia Umeral, quando necessário.
- 5.9 Técnica de punção e manutenção do cateterismo da veia sub-clavia (2).
- a) Posição de Trendelenburg (15°) e colocação de almofada longitudinal sob a coluna torácica.
 - b) Pele lavada e desinfectada com éter ou acetona e preparada com tintura de Iodo à 2% ou similar.
 - c) Preparo do campo.
 - d) Punção infra-clavicular percutânea.
 - e) Introdução da agulha no bordo inferior da região média da clavícula, com bisel para baixo, em plano horizontal (frontal) dirigindo-se para a margem anterior da traquéia, na fúrcula esternal.
 - f) Terminado o cateterismo, fazer radiografia do torax para controle da posição do cateter.
 - g) É contra indicado a infusão de sangue total ou plasma pelo cateter da sub-clavia devido à possibilidade de ocorrer obstrução e/ou contaminação.
 - h) Administração profilática de Anfotericin B logo após o primeiro cateterismo e a cada troca de equipe.

6.0 Avaliação pré - tratamento

6.1 Exame clínico minucioso

6.2 Estudo da função renal, hepática e balanço hidro-eletrolítico

6.3 Programação inicial da quantidade total de amino-ácidos, glicose e líquidos a serem infundidos.

6.4 Determinação do peso corporal.

7.0 Avaliação durante o tratamento

7.1 Correções diárias da quantidade total das soluções administradas

7.2.1 Diariamente

- a) Dosagem de nitrogênio urinário das 24 horas
- b) Balanço hídrico em 3 períodos (7-15) (15-23) (23-7)
- c) Glicosúria, de 4 / 4 horas
- d) Determinação do peso corporal (sempre no mesmo horário)

7.2.2 De três em três dias

- a) pH, pCO₂, BE e bicarbonato padrão
- b) Glicose, uréia e creatinina plasmática
- c) Proteinograma
- d) Hematócrito
- e) VGM e CHGM
- f) Na⁺, Cl⁻, K⁺

7.2.3 Semanalmente

- a) Hemograma
- b) Eletroforese das proteínas
- c) Provas de função hepática, incluindo determinação da fosfatase alcalina.
- d) Coagulograma
- e) Cálcio e fósforo

7.3 Controle clínico cardio-vascular de rotina, para regular a administração de líquidos.

7.4 Exame radiológico e outros exames de laboratório, quando indicados.

7.5 Complicações

As seguintes complicações podem ocorrer em consequência da alimentação parenteral:

7.5.1 Complicações Metabólicas (3)

Do metabolismo glicídico

- a) hiperglicemia, glicosúria, diurese osmótica, coma hiperosmolar não cetônico.
- b) ceto-acidose em pacientes com diabetes sacarino
- c) hipoglicemia posinfusional

Do metabolismo dos amino-ácidos

- a) acidose metabólica hiperclorêmica
- b) desequilíbrio da amino acidemia
- c) hiperamonemia
- d) azotemia prerrenal

Do metabolismo do cálcio e do fósforo

- a) hipofosfatemia
 - a.1. diminuição da enzima 2,3- difosfoglicerato eritrocitária.
 - a.2. aumento da afinidade da hemoglobina para o oxigênio
 - a.3. anormalidades dos metabólitos intermediários do eritrócito
- b) Hipocalcemia
- c) Hipercalcemia
- d) Deficiência da vitamina D
- e) Hipervitaminose D

Do metabolismo dos ácidos graxos essenciais

- a) deficiências séricas de fosfolípido linolêico e ácido arachidônico, elevação sérica do ácido 5,8,11 - ciclo-satrienóico.

Outras

- a) hipopotassemia
- b) hiperpotassemia
- c) hipomagnesemia
- d) anemia (deficiência de ferro, cobre e vitamina B12)
- e) hemorragias (deficiências de vitamina K)
- f) hipervitaminose A
- g) elevações das enzimas SGOT, SGPT e fosfatase alcalina

7.5.2 Complicações infecciosas

As soluções nutritivas são facilmente contamináveis por micro-organismos, motivo pelo qual devem ser adotadas medidas medidas rigorosas de assepsia na preparação das soluções. Apesar destes cuidados, uso do filtro de Milipore na extremidade do cateter de infusão, várias espécies de *Cândida* podem contaminar o cateter e, não raramente, ocorrem septicemias causadas pelo cogumelo (1). As contaminações bacterianas e consequente sepsis, podem ter partida no ponto de inserção do cateter (8,1) ou em sua extremidade distal.

Ao término da alimentação parenteral o cateter é retirado e enviado ao Laboratório para verificação de contaminação.

7.5.3 Complicações da Dinâmica Torácica decorrentes do cateterismo da sub-clavia.

- a) Pneumotorax - perfuração da pleura pela agulha do cateter
- b) Hidrotorax - inserção errada do cateter
- c) Hemotorax - perfuração da veia cava superior
- e) Tamponamento cardíaco

7.5.4 Trombose da veia sub-clavia

8.0 Critério para avaliar a resposta

8.1 Resposta satisfatória

Quando o tratamento sentiu o resultado desejado, isto é, anabolismo e correção de defeitos metabólicos.

8.2 Resposta parcial

Quando não foi obtido o anabolismo ideal necessário ao apoio da terapêutica em vista, mas houve algum benefício geral.

8.3 Resposta nula

O anabolismo desejado, bem como a correção dos desvios metabólicos não foram conseguidos.

8.4 Resposta indesejável

As complicações iatrogênicas impediram o prosseguimento da alimentação parenteral.

9.0 Critério para término do tratamento

A alimentação parenteral será terminada quando evidências clínicas e laboratoriais indicarem equilíbrio metabólico e condições satisfatórias para a terapêutica específica que se tem em vista, ou quando surgem complicações, ou o tratamento, depois de 15 dias do início é julgado inoperante.

B I B L I O G R A F I A

1. BRENNAN, M.P., GOLDMAN, M.H., O'CONNEL, R.C., KUNDSIN, R.B. and MOORE, F.D.: Prolonged Parenteral Alimentation: Candida Growth and the Prevention of Candidemia by Amphotericin Instillation. *Ann. Surg* 176:265, 1972.
2. DUDRICK, S.J., LONG, J.M., STEIGER, E., RHOADS, J.E.: Intravenous Hyperalimentation. *Med Clin N Amer* May: 573, 1970
3. DUDRICK, S.J., MACFADYEN, B.B., BUREN, C.T.V., RUBERG, R.L., MAYNARD, R.T.: Parenteral Hyperalimentation. Metabolic Problems and Solutions. *Ann Surg* 176:259, 1972
4. DUDRICK, S.J., WILMORE, D.W., VARS, H.M., and RHOADS, J.E.: Long Term Total Parenteral Nutrition with Growth, Development and Positive Nitrogen Balance. *Surgery*, 64: 134, 1968
5. ROSE, W.C. and WIXON, R.L.: The Amino Acid Requirements of Man. The Role of the Nitrogen Intake. *J. Biol Chem*, 217:997, 1955
6. ROSE, W.C. and DEKKER, E.E.: Urea as a Source of Nitrogen for the Biosynthesis of Amino Acids. *J Biol Chem* , 223:107, 1956
7. STEIGER, E., WILMORE, D.W. DUDRICK, S.J. and RHOADS, J.E.: Total Intravenous Nutrition in Management of Inflammatory Disease of the Intestinal Tract. *Fed Proc*, 28: 808, 1969
8. SMITS, H and FREEDMAN, L.R.: Prolonged Venous Catheterization as a Cause of Sepsis. *New Eng J Med* 276:1229, 1967
9. WILMORE, D.W. and DUDRICK, S.J.: Growth and Development of an Infant Receiving all Nutrients Exclusively by vein. *J A M A*, 203: 860, 1968

