

MENSAGEM
AOS
MÉDICOS

QUIMIOTERAPIA
DO
CÂNCER

MATERIAL DE CONSULTA
PODE SER XEROCADO
NÃO PODE SAIR DA
BIBLIOTECA

OUTUBRO DE 1971

061
n
EC

CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER

Ministério da Saúde
Secretaria de Assistência Médica
DIVISAO NACIONAL DE CANCER
CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CANCER
Praça da Cruz Vermelha, 23 — ZC - 86
Rio de Janeiro - GB



616.994061
B823m
1971
MEMOTEC

MINISTÉRIO
DA
SAÚDE

Ministro Francisco de Paula da Rocha Lagoa

Secretaria de Assistência Médica

Hugo Vitorino Alquéres Batista

CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

Moacyr dos Santos-Silva

Serviço de Programação e Orientação Técnica

Luiz Neves

Setor de Epidemiologia e Estatística

Maria Berila Conceição

Quimioterapia do Câncer

Princípios Básicos
Considerações Gerais
Toxicidade
Drogas mais usadas
Drogas Novas
Esquemas de Tratamento

MOACYR DOS SANTOS-SILVA

Diretor da Divisão Nacional de Câncer
Membro da Comissão de Educação
Profissional da União Internacional
Contra o Câncer (UICC)

1ª Edição
OUTUBRO 1971

2ª Edição
DEZEMBRO 1971

616.994061
B 823 m
1971

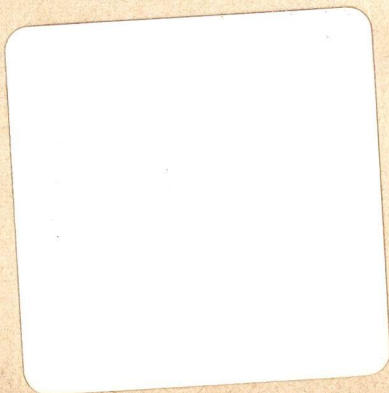
ÍNDICE



	pág.
Apresentação	7
Questionário	9
Quimioterapia do câncer — Princípios básicos	11
Considerações gerais	27
Toxicidade	28
Tratamento dos sintomas tóxicos	29
Drogas mais usadas	32
Combinações de drogas	55
Hormônios	58
Glossário	68

INCA - BIBLIOTECA
MEMÓRIA TÉCNICA
Nº REGISTRO 61/10
EM 18 / 05 / 2010

Reg. 6778



APRESENTAÇÃO



O presente livreto, o terceiro da nova fase de "Mensagem aos Médicos", publicado pela Divisão Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, apresenta aspectos elementares da quimioterapia do Câncer, e se destina ao médico geral e aos estudantes adiantados de Medicina. De nenhuma forma pretendeu-se fazer revisão de todos os aspectos da quimioterapia, nem o estudo de tôdas as drogas desenvolvidas e que estão sendo estudadas experimentalmente. Sua leitura, contudo, pode ser útil ao iniciante.

O "questionário" que abre essa "Mensagem" deve ser examinado e respondido antes da leitura do texto. Terminado o estudo, nova tentativa de resposta ao questionário deve ser feita, desta vez, com absoluta facilidade, acreditamos, pois, no livreto, tudo o que se pergunta foi tratado.

Moacyr dos Santos-Silva
Diretor da Divisão Nacional de Câncer
Superintendente da Campanha Nacional de Combate ao Câncer

QUESTIONÁRIO

- 1 — Que vem a ser substância alquilante, antimetabólica ?
- 2 — Quais os alcalóides mais úteis na Quimioterapia do Câncer?
Como agem ?
- 3 — Cite, de memória, 4 substâncias alquilantes e suas principais indicações ?
- 4 — Qual a principal limitação ao uso da Vincristina ?
- 5 — Qual a melhor droga para iniciar o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica ?
- 6 — Quais são as substâncias inibidoras exclusivas da síntese do DNA “de nôvo”, ativas somente na fase “S” do ciclo celular ?
- 7 — Qual a relação que existe entre mg/kg e mg/m² ?
- 8 — Qual a melhor combinação de drogas para obter remissão da Leucemia Mielóide aguda ?
- 9 — Qual a melhor combinação de drogas para induzir remissão da Leucemia Linfóide aguda ?
- 10 — Como deve ser tratado o tumor de Wilms ?
- 11 — Que influência tem um tratamento, (ativo), sobre a população neoplásica ?
- 12 — Que vem a ser remissão não mantida ?
- 13 — Qual o resíduo de uma população celular igual a 10⁸ que é reduzida 99% ?
- 14 — Que fazer para aumentar a tolerância gástrica à MIH ? ao Busulfan e à 6-MP ?
- 15 — Que vem a ser TOPP, COPP ?
- 16 — Qual o melhor tratamento para o LSA III ou IV ?
- 17 — Quando usar corticosteróides (sem ser nas combinações), para tratamento do câncer ?
- 18 — Por que a combinação L-ASPARAGINASE-VINCRISTINA é perigosa ?
- 19 — Qual a complicação que decorre da rápida destruição de uma população neoplásica ?
- 20 — Quais as diferenças mais importantes entre 6-MP e 6-TIOGUANINA ?
- 21 — Como se trata a doença de Hodgkin IV^B ? e a III^A ?
H S
- 22 — Por que a distância mínima foco pele, quando se usa unidade de Co⁶⁰, deve ser 80 cm ?
- 23 — Como se trata o derrame pleural bilateral secundário ao Câncer da mama? ao Câncer do pulmão? aos linfomas ?

- 24 — O que significa inibição na metafase? Alguma síntese tem lugar em M ?
- 25 — Há algum antiblástico útil para o tratamento da hipercalemia que pode ocorrer no curso do mieloma múltiplo ?
- 26 — Qual a mais temível ação tóxica da Bleomicina? da Daunorrubicina? a Adriamicina será preferível à Daunomicina? qual a dose máxima de Bleomicina que se deve administrar? de Daunomicina?
- 27 — Quais os antiblásticos que provocam hiperpigmentação cutânea? Algum provoca ginecomastia? Azoospermia (além do MOPP)? Há antiblástico teratogênico?
- 28 — Quais as fases do ciclo da divisão celular? O conceito de GO é sempre certo? Em S há síntese de RNA ?
- 28 — Quais os antiblásticos que não têm ação in vitro ?
- 30 — Como age o Alopurinol? Quando deve ser usado? Em que dose? Quando interromper o uso? Qual o sintoma tóxico temível que pode ser fatal ?
- 31 — Qual o antiblástico que provoca a síndrome de Lyell ?
- 32 — Que é resposta O-O? Que vem a ser categoria II de res-
posta? O que vem a ser estágio III^B da doença de Hodgkin
IV^B_{S+H+M-L-}
- 33 — O que vem a ser CFU ?
- 34 — Quais as principais indicações do MTX? da ACT-D? da VCR? do TSPA? do MIH? do VLB? da ARA-C?
- 35 — Quando usar Mitomicina-C no tratamento do câncer do aparelho digestivo? Esse antibiótico se conserva bem ?
- 36 — Qual um regime útil de administração de 5 FU? Como se administra o HN2? Essa droga é muito instável? Como se administra mostarda fenil-alanínica para tratar o mieloma múltiplo ?
- 37 — A solução de Bleo é estável à temperatura ambiente ?
- 38 — Que preferir: pequenas doses diárias de MTX até toxicidade, ou doses maciças semanais? Quanto de MTX administrar intratecalmente? Quando? Por que ?
- 39 — Como age o methotrexate? Como usar seu antídoto ?
- 40 — Como tratar as infecções que surgem no curso do tratamento químico ?
- 41 — Qual o mecanismo de produção da alopecia ?

QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER — PRINCÍPIOS BÁSICOS
ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS
DROGAS MAIS USADAS — DROGAS NOVAS
ESQUEMAS DE TRATAMENTO

PRINCÍPIOS BÁSICOS

Trabalhando com leucemia experimental L 1210 Skipper demonstrou que uma única célula leucêmica viável, que duplique a cada 12 horas, é capaz de proliferar e matar o animal no fim de 15 dias. Depois de duplicar 30 vezes, o que é igual a (2^{30}) , a população dela originada atingirá 1.073.741.824 de células (10^9) .* 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 1.099.511.627.776 células. Esse é o número de células presentes no doente de leucemia aguda adiantada, 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. Se sobreviver apenas uma célula, as manifestações clínicas da leucemia ressurgirão no fim de 160 dias. Todavia, nem toda a população leucêmica duplica nesse ritmo e as remissões clínicas podem ser muito mais longas. Para curar a leucemia é necessário que desapareça a última célula neoplásica (teoria clonal: a leucemia decorreria da mutação de apenas uma célula que, pela multiplicação sucessiva (10^{12}) , repopularia a medula).

Os trabalhos de Skipper e colaboradores mostraram que cada administração de uma determinada dose útil de droga antileucêmica destrói aproximadamente **uma mesma percentagem** de células, e não **um mesmo número de células**. Essa percentagem independe da quantidade de células presentes. Considerando que o número de células leucêmicas presentes no doente portador de leucemia aguda diagnosticável clinicamente é (10^{12}) , o tratamento que destruir 99,9% dessas células deixa ainda viáveis (10^9) , ou seja, 1.000.000.000 de células. A repetição do tratamento, caso

* Esse cálculo não levou em conta que parte da população celular da L 1210 está em repouso, isto é, que nem toda a população leucêmica duplica simultaneamente, o tempo todo.

as células restantes não duplicassem mais, reduziria a população de (10^9) , para (10^6) , e assim por diante, até que a última célula fôsse destruída. Daí resulta que o tratamento das leucemias agudas deve ser contínuo, para que seja mantida a remissão e eventualmente curada. (Tendo como base a teoria da origem clonal das leucemias).

Vale acentuar neste ponto que tôdas essas considerações são especulativas. Existem evidências clínicas e experimentais favorecendo tanto a teoria de que as leucemias resultam do aparecimento (por mutação celular), de um dos clones leucêmico, como a de ser essa doença devida à atuação de influências externas sobre o tecido hematopoiético. Um dos argumentos que falam contra a teoria clonal foi trazido, recentemente (1971), pela doente (mulher) de leucemia linfóide aguda que sofreu irradiação de corpo total, para erradicar a última célula leucêmica, e teve sua hematopoiese restaurada pelo enxerto compatível de medula obtida de seu irmão (homem). Na recidiva da doença, as células leucêmicas eram portadoras de cromossomo masculino (Fialkow et al.).

A população celular não é estática. As drogas em uso não são específicas e são tóxicas para as células normais, principalmente para as que proliferam mais ativamente (medula óssea, epitélio gastro-intestinal). 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 maior para os alquilantes do que para os antimetabólitos (Skipper). Sabe-se, também, que a quantidade de células destruídas é proporcional à dose, mas que acima da **concentração máxima útil**, não se consegue destruição adicional de células neoplásicas. **Para erradicar a última célula leucêmica seria necessário que a droga usada ultrapassasse em destruição, a capacidade que têm as células remanescentes de duplicarem e que toda a população neoplásica fôsse atingida.**

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 êsse alargamento teórico é perfeitamente válido, ainda que pouco se saiba sobre o tempo aproximado de duplicação desses tumores.

Quanto mais curto o tempo de duplicação das células de um tecido, tanto mais intensa a ação das drogas citotóxicas sobre êle. Em relação à atividade 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 = “gap” = intervalo);

— outra parte se diferencia e morre (hemátias);

— outra parte continua em atividade mitótica, passando pelas diferentes fases do ciclo: G_1 , S, G_2 e M.

— as células que se encontram em G_1 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 G_1 passam à fase do ciclo designada por S (S = síntese), isto é, à fase encarregada exclusivamente de sintetizar o DNA “de novo” para duplicar o DNA existente em G_1 ; uma vez terminado êsse processo de síntese, a célula entra em novo intervalo (G_2), que antecede a fase M, ou de mitose, dividindo-se novamente. Em condições normais essas fases — M — G_1 — S — G_2 se sucedem em períodos de tempo médio, mais ou menos constantes. Segundo dados fornecidos por Skipper, o ciclo de divisão das células da leucemia experimental L 1210 dura 12,8 horas (S = 9 horas), ($G_2 + M + G_1 = 3,8$ horas), o que significa que a cada 12 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 tôdas as leucemias humanas, além do momento preciso em que os anti-blásticos agem no ciclo da divisão celular, será muito im-**

* 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.

portante para o desenvolvimento da quimioterapia do câncer. Deve ser levado em conta que vários tumores sólidos têm 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 G_0 . Apressar o ciclo da divisão das células neoplásicas, apressa também o ciclo das células normais do compartimento de reserva (G_0), aumentando a toxicidade do tratamento.

Um dos importantes mecanismos que regulam a duplicação celular atua em G_1 . Quanto mais longo esse intervalo, tanto maior o tempo de duplicação. Para a leucemia L 1210, ($G_1 - S - G_2 - M$) = 12 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 (20 - 40 horas) do que as células da leucemia aguda (40 - 60 horas)*.** Uma percentagem desses blastos, segundo Clarckson, leva até mais de 20 dias para duplicar (10%). As drogas usadas em quimioterapia do câncer agem preferentemente sobre as células que estão ativamente produzindo DNA (S), ou que já terminaram essa síntese (G_1 , M e G_2) e se acham processando a síntese do RNA e de proteínas, síntese essas mais ativas em G_2 . Na maioria, não agem sobre a população celular em repouso (G_0). Grande parte das células dos tumores sólidos, que têm tempo de duplicação celular muito longo, estão em G_0 , portanto, não são influenciadas pelo tratamento. O mesmo acontece em relação às células que não estão nas fases do ciclo sensíveis à droga. A citosina arabinoside, por exemplo, age exclusivamente sobre S, pois é um **inibidor exclusivo da síntese de DNA.**

Um dos princípios fundamentais da quimioterapia do câncer foi estabelecido usando modelo experimental muito engenhoso. As células primitivas do sistema hemopoiético nor-

* Daí a vantagem de aplicar maciçamente as drogas. As células normais recuperam mais rapidamente que as neoplásicas.

mal (Stem cells) não são destruídas, de acôrdo com a natureza das drogas usadas, na mesma proporção que as células neoplásicas. Êsse modelo usado por Bruce permite, determinando o número de **Unidades Formadoras de Colônias** (Colony Forming Units — CFU) no baço do camundongo, saber a quantidade de células primitivas normais (Stem cells) de um lado, e neoplásicas, de outro, que sobrevivem após a administração de uma droga. Camundongos genéticamente iguais são injetados com doses crescentes de quimioterápicos e sacrificados 24 horas depois. Suspensão celular de medula femural dêsses animais é injetada em camundongos (da mesma espécie e genéticamente iguais aos sacrificados), que recebem dose supraletal de radiação. Dez dias depois o baço dêsses últimos camundongos é retirado e se contam as colônias e frações de colônias que se formaram, em função da dose de quimioterápico administrado. O número de CFU é proporcional à quantidade de células que “resistiram” à ação da droga. Para determinar a sensibilidade das células neoplásicas foi usado um tipo de linfoma experimental imunologicamente compatível com êsses camundongos. Os camundongos são injetados com 10^6 células do linfoma e a administração da droga começa 4 dias depois. A experiência transcorre igual à primeira, só que a suspensão de células do linfoma, obtida da medula óssea femural dos animais sacrificados, é injetada em camundongos normais, não prèviamente irradiados. Pelos tipos de curvas que se obtêm com as diferentes drogas infere-se, também, quais as fases do ciclo celular atingidas pelas drogas. A mostarda nitrogenada (metil-bis-betacloretilamina-NH²) é ativa em tôdas as fases do ciclo, inclusive sôbre as células em repouso (Go); a hidroxauréia e a Ara C são bloqueadores exclusivos da síntese do DNA (S); o metotrexate, o 5 fluoracil e a 6-mercaptipurina impedem a síntese do DNA, RNA e proteínas, (S - G₂ - M - G₁), mas atuam em momentos diferentes em cada uma das fases; os alcalóides da vinca inibem a síntese do RNA e, talvez, das proteínas, e bloqueiam a divisão celular na metafase, depois de ter havido separação dos cromossomos, pois impedem a formação do fuso celular.

A mostarda nitrogenada, bem como as irradiações ionizantes destroem as células em tôdas as fases do ciclo, in-

clusive as células que se encontram em repouso (Go). A ação dessa substância independe do ciclo celular e como age semelhantemente às irradiações, é chamada de **radiomimética**. A mostarda fenilalanínica, a ciclofosfamida, as nitrosouréias (BCNU - CCNU), o 5-fluoracil, a actinomicina D, o metotrexate agem em tôdas as fases, 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 dêsses 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 e menor toxicidade geral.

Experimentalmente, usando L 1210 e vários tumores sólidos experimentais, foi demonstrado que, quanto mais cedo se inicia um tratamento químico com droga ativa, tanto melhor é o resultado final. As grandes massas neoplásicas dificultam a difusão das drogas no tumor e alteram o mecanismo imunológico. 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, não melhoram a ação útil das drogas, como teòricamente poderia ser esperado.

Nenhum dos agentes quimioterápicos conhecidos tem atividade sôbre tôdas as formas de câncer. Os tratamentos químicos devem ser instituídos **cedo** e com a **melhor** droga, ou 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. A quimioterapia do câncer deve ser executada sob observação clínica cuidadosa. Requer conhecimentos especializados e espírito crítico, que permita fazer **avaliação** e **reavaliações freqüentes**. As drogas devem ser administradas em **doses suficientes** e du-

rante **tempo suficiente**, para que possam ter **ação tumorigênica** (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 que se têm à mão.

Durante 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 de toxicidade e a reversibilidade dos sintomas indesejáveis que provocam. As crianças toleram bem 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 depressora da mostarda nitrogenada sobre a medula óssea atinge o máximo no fim de 3-4 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 3.º ao 6.º 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 antitumorais, 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 restauração 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 da reserva medular, isto é, apressar o ciclo de divisão dessas células (corticosteróides — por exemplo), 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 se deve ser continuado, 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 percentagem fixa de células neoplásicas. A **repetição desse tratamento**, indefinidamente, 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 do tratamento reduz 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 de Burkitt e, em menor número de casos, pode ocorrer com o tumor de Wilms, o neuroblastoma, a leucemia linfóide aguda e a doença de

Hodgkin. Despertar a **vigilância imunológica** para destruir as células neoplásicas remanescentes vem sendo tentado através da imunoterapia inespecífica (BCG, vacinação anti-pertussis) 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 procurar **tratar cedo, repetir o tratamento** o mais frequentemente possível e continuá-lo enquanto houver evidência de resposta favorável, avaliada essa resposta objetivamente. 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 do doente deve ser reavaliada, novamente determinada a extensão da doença, e o tratamento, reformulado.

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
Rápida progressão da doença	30	Grande incapacidade; hospitalização indicada ainda que a morte não esteja iminente
	20	Muito doente, intenso tratamento de apoio necessário
	10	Moribundo
	0	Morte

QUADRO 2

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.

QUADRO 3

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. Tôdas as vêzes deve ser especificado o grau de toxicidade ligado ao tratamento.

GRAUS DE TOXIDADE

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

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 :	O estágio final será :
4	1
5 a 8	2
Acima de 8	3

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 (grosseiramente 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 acôrdo 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 tôdas 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 A 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.

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**. Várias técnicas dispendiosas, usadas nos centros médicos desenvolvidos, porém de valor não totalmente estabelecidos, podem ser deixadas de lado. 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, Charlotte Tan e outros pesquisadores demonstrou que êsse tumor embrionário renal próprio da infância, mesmo quando generalizado, pode ser radicalmente curado se convenientemente tratado. Depois de determinada 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 /m²/ IV de Actinomicina D (ACTD). O tratamento com Actinomicina D continua (sempre), a partir do 1.º dia pós-operatório (ACTD 300 microgramas /m²/ IV / X 6 dias a cada 2-3 meses, durante 3 anos. Em situações especiais o tratamento com as irradiações é reiniciado no primeiro dia pós-operatório, até 3.000 rads. O seguimento de perto do doente continua durante 3 anos (só excepcionalmente êsse tumor recidiva ou dá metástase depois dêsse prazo). Em certos casos é necessário irradiação de outras áreas e extirpação de metástase pulmonar isolada e/ou reformulação do tratamento químico (Vincristina). Êsses 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 sessenta Co⁶⁰ a 80 cm de distância foco pele, como qualidade de irradiação mínima desejável.

A Instituição, ou o 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 donça de Hodgkin, aos neuroblastomas, ao tumor de células renais, 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 necessidade de maior cuidado na orientação do tratamento. O tratamento do câncer continua sendo prejudicado pela distorção da visão do problema e pelo negativismo, inclusive da 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). Essas mesmas drogas produzem irritações das veias onde são injetadas. Devem ser administradas rapidamente, em vaso calibroso, ou através do tubo de uma infusão venosa, se isso fôr necessário para assegurar precisa injeção venosa. Compressas úmidas e mornas são o tratamento recomendado para êsse tipo de **flebite superficial**; infiltração local com procaína ou xilocaína a 1-2% é útil se a droga extravasou para os tecidos vizinhos. Quando a droga provoca toxicidade aguda — **náuseas, vômitos, febre**, como no caso da mostarda nitrogenada, actinomicina D, 6-MP, clorambucil, busulfan, bleomicina, deve ser dada preferentemente à noite e precedida pela administração oral de 25 mg de clorpromazina; a metil-hidrazina produz náuseas e vômitos e que tendem a desaparecer a partir do 3.º -4.º dia de tratamento. Todas as drogas têm **toxicidade crônica, ou cumulativa: depressão medular, gastro-intestinal**, (5Fu., ACTD), **alopécia, fibrose hepática** (metotrexate), **fibrose pulmonar** (bleomicina), **neurotoxicidade** (vincristina, vimblastina), (**hepatotoxicidade** (L-asparaginase) etc. O quimioterapeuta deve estar pefeitamente a par dos tipos preferenciais da toxicidade causada pelas drogas, da época em que ocorre essa toxicidade etc. Assim, por exemplo, a daunorubicina não deve ser administrada além de 750 mg/m²/dose total, devido ao risco de produzir morte súbita (síndrome cardiopulmo-

nar). A bleomicina, dada além de 300 mg/dose total, provoca, com frequência, fibrose pulmonar. 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 6 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 1.º trimestre da gestação, sendo desaconselhado o uso na mulher grávida, principalmente nos seis primeiros meses da gravidez.

TRATAMENTO DOS SINTOMAS TÓXICOS

Quando se usam doses terapêuticas bem ajustadas e a supervisão do tratamento é feita bem de perto, e a toxicidade das drogas, avaliada de acordo com a época em que exercem ação tóxica máxima, essa toxicidade é reversível. Um sintoma tóxico importante é a **mielossupressão**. Quando se usa a mostarda nitrogenada, a **mielossupressão** máxima é atingida em torno da 3.^a-4.^a semana, 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 feita no sangue periférico** 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 desenvolve mais lentamente, como também ocorre em relação ao clorambucil. A **toxicidade cumulativa sobre a medula óssea** produzida pelo 5-Fu pode ser grave, duradoura e se manifestar tardiamente. A ação mielotóxica da vimblastina é muito maior que a da vincristina. Quando se usam drogas muito rapidamente 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 3.000 leucócitos por ml³ o tratamento deve ser conduzido mais cuidadosamente se se

usam drogas mielotóxicas moderadas (ciclofosfamida), ou interrompido (5-Fu, NH₂), ainda que tanto um critério quanto o outro não seja absoluto, pois mesmo com a continuação do tratamento podem os leucócitos subir, ou permanecer estacionária a contagem. Só a experiência do médico no manuseio de drogas permite a decisão — Leucometria **2.000, ou abaixo**, indica sempre a necessidade de interrupção do tratamento dos tumores sólidos. **As leucemias agudas representam problema distinto** e, baseado nos elementos fornecidos pelo estudo da medula óssea, o tratamento com drogas pode ser continuado, a despeito de leucometria periférica baixa. Para certo grupo de doentes com tumores associados a **distúrbios do mecanismo imunológico**, contagem de 2.000, ou menos, aumenta mais o risco de infecção, e o doente merece atenção especial. **Avaliação diária** do número de leucócitos e de plaquetas está indicada durante 2 ou 3 dias, ou até que a situação se esclareça. **A leucopenia isolada é de bom prognóstico**, melhor se produzida pelo clorambucil, ou ciclofosfamida, do que pelo 5-Fu, e pode ser transitória. Se no fim de 2-3 dias a contagem se estabiliza, não há necessidade de medidas especiais. Se continua caindo, isolamento do doente deve ser cogitado (ilha da vida — ambiente livre de germes patógenos)*, bastando, às vêzes, 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 em alguns centros. **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 a administração separada de glóbulos brancos tem utilidade muito curta. 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

* Atualmente usa-se dispositivo mais simples de isolamento — «laminar air flow room», unidade que custa 4 mil dólares. Doentes com neutropenia acentuada ou leucometria abaixo de 1.000 são refratários ao uso de antibióticos.

200.000, o que atualmente ainda não se consegue, devido às dificuldades de preparação dos concentrados e pelo fato de haver seqüestro pulmonar e formação de anticorpos antiplaquetas durante o tratamento. No tratamento da leucopenia isolada não há indicação de **corticosteróides**. Êsses esteróides **devem ser usados exclusivamente quando** a depressão medular atinge as plaquetas e há **plaquetopenia intensa** e/ou **sangramento capilar**. Devem ser suspensos 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. O uso de **propionato**, ou de **enantato de testosterona**, 100 mg/dia × 6 semanas é útil como estimulante da eritropoiese. A oximetolona (hemogenin), um derivado sintético da testosterona, é muito ativa, porém acentuadamente hepatotóxica. Em 30% dos nossos doentes produziu colestase. Os **corticosteróides** só são 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, 1 mg/kg I.V. q 4 horas. A hemorragia passa em 24 horas, ou aumenta, caso em que se administra sulfato de protamina (1 mg para cada 10 mg de heparina, pela veia). Complementação do tratamento deve continuar após a administração de heparina. A **toxicidade cumulativa** da ciclofosfamida, vincristina, actinomicina D etc., pode produzir **alopécia transitória**. Os doentes devem ser sempre avisados dessa possibilidade. Vários tipos de **toxicidade cutânea** podem 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 regredem 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 tópicamente 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 administração de alopurinol (400-800 mg/dia). O **alopurinol** é um isômero sintético da purina sôbre 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-mercaptapurina e a dose dessa última substância deve ser reduzida para a terça, ou a quarta parte quando se usam os dois medicamentos simultaneamente.

DROGAS MAIS USADAS

MOSTARDA NITROGENADA - NH² - (Metil - Bis - Betaclorettilamina) é usada por injeção rápida, diretamente na veia, ou através do tubo de uma infusão venosa, se há dificuldade de segura injeção endovenosa direta, pois a substância é vesicante. As soluções aquosas de NH² são bastante estáveis e seu preparo e administração podem ser feitos sem pressa. Pode ser usada intracavitariamente (pleura). As injeções intra-arteriais não são recomendadas; age em tôdas as fases da divisão celular, inclusive nas células que se encontram em Go. É administrada na dose de 0,4/kg/I.V./cada 4-6 semanas; a dose para **uso intracavitário** pode ir até 0,8 mg/kg; no caso de derrame pleural bilateral usa-se metade da dose total em cada lado, se o tratamento fôr simultâneo. Sua principal ação tóxica é a depressão medular dose dependente; a recuperação se dá em 4-6 semanas; náuseas e vômitos. As atuais **indicações** são limitadas: parte do MOPP, para o tratamento da doença de Hodgkin; problemas ligados a compressões produzidas pelos linfomas (medular); na



Figura 1-A — mostra paciente com **Micosis fungóide** comprometendo todo o tegumento cutâneo (infiltr. em placas eritematosas), que não respondeu à administração sistêmica de ciclofosfamida (40 mg/kg/IV×1), nem ao MTX (50 mg IV/× 2 dias/q 7-10 dias).

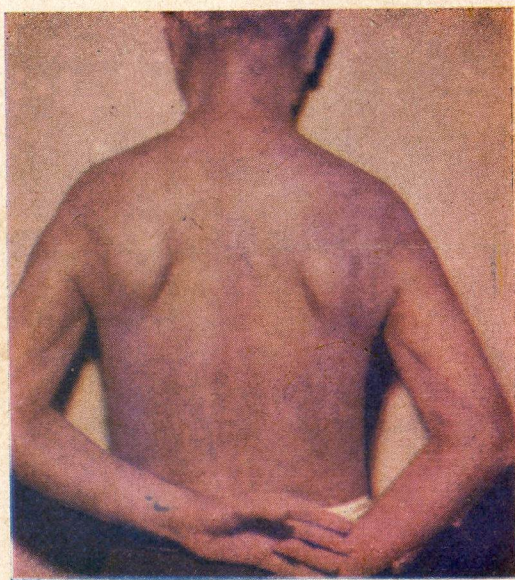


Figura 1-B — o mesmo doente após **tratamento tópico** diário com **solução de 20% de mostarda nitrogenada**. A solução é pincelada sobre as lesões, 2 ou 3 vezes por dia. Após a remissão, as lesões novas são tratadas à medida que vão surgindo. Obteve-se **contrôle** durante 18 meses quando a doença tornou-se sistêmica.

síndrome de compressão da veia cava superior (linfomas, câncer do pulmão); derrame pleural; aplicação tópica de solução a 20% no tegumento cutâneo, na micose fungóide.

CICLOFOSFAMIDA - CICLO — Substância alquilante, polifuncional usada por via intravenosa, intra-arterial e oral. É bem tolerada pelos tecidos. Não deve ser usada intracavitariamente por ser inativa "in vitro", sua ação citotóxica dependendo da liberação da parte alquilante ativa da molécula, por desdobramento enzimático, que ocorre principalmente no fígado; os tecidos são pobres desse enzima específico. Há várias **modalidades de tratamento** com a ciclofosfamida; 4 mg/kg/dia/I.V. até 2-4 gr.; 10 mg/kg/dia/I.V. \times 4/q 21-28 dias; 40 mg/dose única, cada 21-28 dias; 50-200 mg/dia/oral, até 2-4 gr. Age em tôdas as fases da divisão celular, poupando células em Go. Provoca depressão medular, menos intensa que a produzida pela HN²; alopecia; cistite hemorrágica e fibrose da bexiga urinária (mais freqüente com uso oral prolongado); hiperpigmentação cutânea; náuseas e vômitos (raros). As principais **indicações** são para o tratamento de: linfomas — leucemias agudas e crônicas — mieloma múltiplo — neuroblastoma — vários tumores sólidos — usada em substituição à mostarda nitrogenada no MOPP (600/mg/m²) e faz parte de várias outras combinações terapêuticas. É droga imunossupressora útil para evitar rejeição de transplante (em combinação com a 6-mecaptopourina). A **Isofosfamida**, derivado mais recente, é mais imunossupressora e tem indicações semelhantes.

TIOTEPA - TSPA — alquilante polifuncional de ação semelhante à mostarda nitrogenada, não ativa sobre as células em Go. Não é irritante e pode ser usada localmente, com vantagem sobre a mostarda nitrogenada, nos derrames pericárdicos e peritoniais. Tem atividade menor, todavia. A mostarda nitrogenada é a droga de escolha para os tratamentos dos derrames pleurais. A **toxicidade aguda** é mínima e só raramente provoca náuseas e vômitos. Habitualmente **doses** de 0,8 mg-1,0 mg/kg, administradas com intervalo de 2-3 semanas, são bem toleradas. A droga não se conserva muito bem e se torna inativa por polimerização. As partículas parcialmente insolúveis não devem ser usadas. **Indicações** :

linfomas, leucemia linfocítica crônica, câncer da mama, do ovário, do pulmão, substituindo a HN² no MOPP, em doentes ambulatorios.

CLORAMBUCIL — alquilante polifuncional administrado por via oral na dose de 0,1 - 0,2 mg/kg/dia. Age lentamente; ação terapêutica se manifesta no fim da 4.^a - 6.^a semana de uso. Mais usado como agente de manutenção do que para iniciar tratamento. É droga que tem menor **toxicidade**, sendo medula depressora moderada. Mesmas **indicações** dos outros alquilantes citados, quando a situação clínica é benigna, ou se pretende manter remissão em doente ambulatorio. Doentes com granuloma de Wegner podem ser beneficiados com esta droga. Cada curso de tratamento não deve ir além de 600 mg, dose total.

BUSULFAN — alquilante polifuncional usado como droga de escolha no tratamento da leucemia granulocítica crônica. Na dose de 2-8 mg/dia, pela boca, pode ser administrado longamente. Quando a remissão da leucemia é conseguida, a dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente. Nos casos de leucemia linfocítica crônica, não sensíveis à ciclofosfamida e/ou ao clorambucil, o Busulfan pode ser útil. Certos doentes com doença de Hodgkin, resistentes a todos os outros tratamentos, podem responder a essa droga. Produz mielodepressão de grau variável — hiperpigmentação cutânea e, eventualmente, fibrose pulmonar e ginecomastia. O derivado, **Manitol-busulfan**, parece mais ativo.

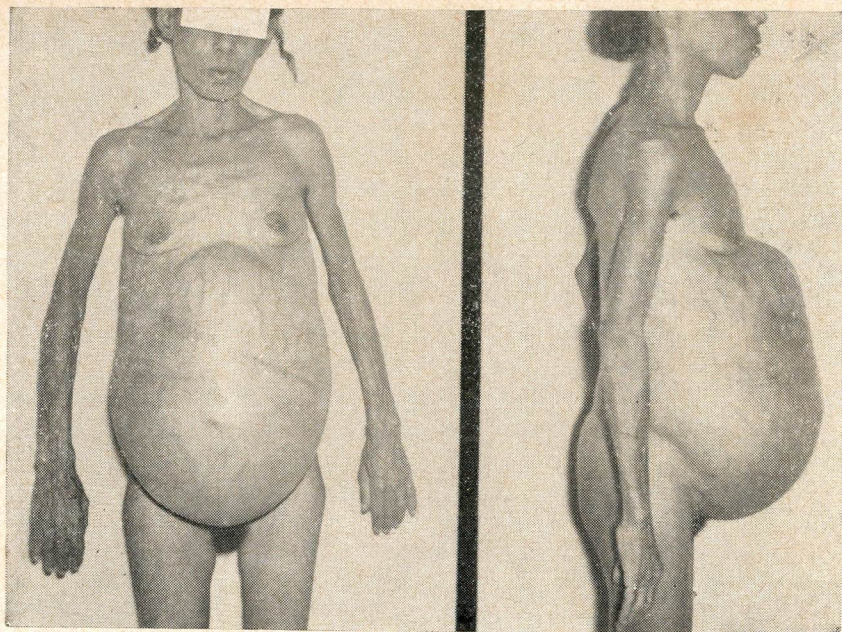
BCNU — 1-2-Bis (bicloretil)-nitroso-uréia, é substância alquilante, polifuncional, muito útil no tratamento da doença de Hodgkin como agente usado isoladamente, ou em combinação com outras drogas. Não há resistência cruzada entre o BCNU e HN²-ciclofosfamida. A ação alquilante exercida pela droga, soma-se outra ação citotóxica ligada à formação de isocianato. O BCNU cruza a barreira hemo-liquórica e devido a essa propriedade faz parte de esquemas de tratamento das leucemias linfóide e mielóide agudas. Trata-se de substância muito instável que deve ser con-

servada em “deep freezer”. A droga, que é fornecida em frascos de 100 mg e manitol, é dissolvida em 3 ml de álcool absoluto e misturada a 100-150 ml de glicose a 5%. Injeção na veia em conta-gotas rápido, não indo além de 10 minutos para evitar perda de potência. Pode produzir hipotensão — vasodilatação facial — náuseas — vômitos. **Dose** usual é de 200-250 mg/m² q 6-8 semanas. **Toxicidade:** depressão medular com plaquetopenia intensa, toxicidade hepática (colestase), renal e gastro-intestinal. Experimentalmente está sendo usada também no tratamento de tumores cerebrais, mieloma múltiplo e melanomas.

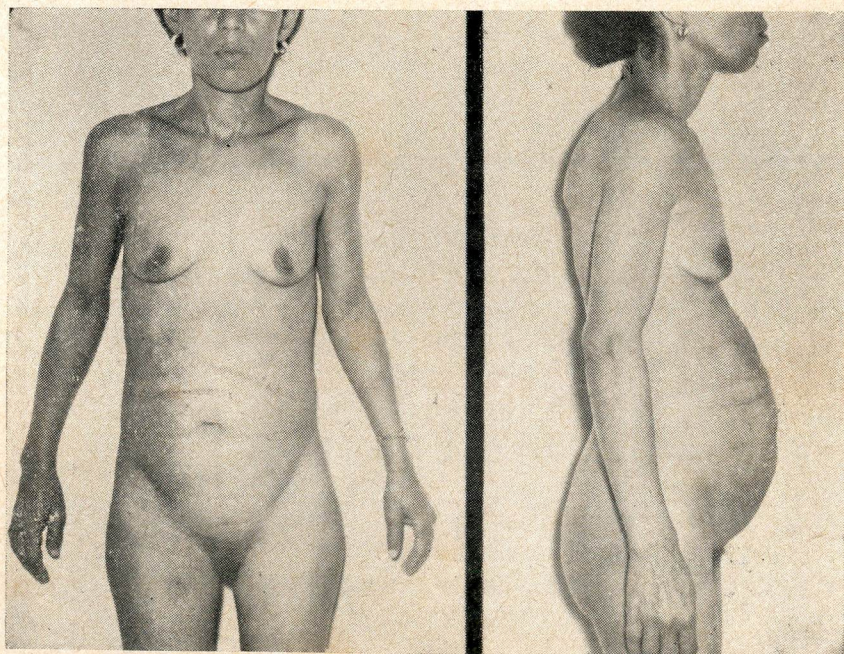
CCNU — (cloretil)-ciclohexil-nitroso-uréia — Substância alquilante, **monofuncional**, cujo principal mecanismo de ação parece ser devido à formação de **isocianato**; em certas circunstâncias, mais ativa que o BCNU. Trata-se de droga cuja insolubilidade impede seu uso venoso, sendo dada pela bôca na **dose** de 75-100 mg/m²/cada 8 semanas. É fornecida em cápsulas de 20-40 mg e deve ser conservada em “deep freezer”. Causa mielossupressão dose dependente; a leucopenia máxima é atingida no fim da 6.^a semana, com recuperação medular na 8.^a semana.

MOSTARDA FENILALANÍNICA — alquilante polifuncional para **uso oral, intravenoso, ou intra-arterial para perfusão de extremidade**. Provavelmente a melhor droga para iniciar o tratamento do mieloma múltiplo (10 mg/dia p. o. × 10 dias), e para a manutenção da resposta (2 mg p.o./dia, como droga única ou parte de combinação (prednisona-metilhidrazina); é mielodepressora moderada. Durante o tratamento com essa droga a leucometria deve ser mantida entre 3 a 4.000, para melhores resultados (Dowling), sendo que êsse mesmo critério deve ser observado quando se usa a vimblastina como tratamento exclusivo de manutenção na doença de Hodgkin.

ICDT — (imidazol carboxamida dimetil triazeno), substância antimitótica agindo provavelmente através de mecanismo alquilante pois é transformado “in vivo” em diazocomposto multifuncional. É muito instável quimicamente e deve ser conservado sob congelação. Ativo em relação ao melanoma maligno generalizado (20% de remissão).



Figuras 2-A e 2-B — Carcinoma de células hepáticas (hematoma maligno) diagnosticado por laparotomia exploradora, em fase final, imediatamente antes de ser iniciado o tratamento com **Mitomicina C**.



Figuras 2-C e 2-D — mostram o resultado obtido com a administração diária, pela veia, de 2 mg de Mitomicina C, durante 32 dias.

MITOMICINA C — antibiótico de cor violácea extraído do *Streptomyces caespitosus*, que foi encontrado pela primeira vez no solo de Tóquio (1955). A fração C é a mais ativa e a menos tóxica das variedades de mitomicina. Uma vez preparada, a solução é alterada pela luz. A substância cristalina deve ser guardada no escuro e nunca deve ser usada se está ultrapassado o prazo de validade. Age como subsância alquilante. É administrada comumente por via endovenosa, à razão de 2 mg/dia, até a dose total de 60 mg, sendo necessário ajustar a dose. **Toxicidade:** cáustica local; mielodepressora forte; provoca hemorragias, frequentemente (plaquetopenia), hepatotóxica. Os autores japoneses dão muito amplo espectro de ação para a droga. Segundo nossa experiência não é droga de escolha para o tratamento de nenhuma neoplasia maligna, com exceção talvez do carcinoma de células hepáticas (hepatoma maligno).

METOTREXATE — MTX-(ametofterina) — foi um dos primeiros **antimetabólitos** usados em quimioterapia. É antagonista de ácido fólico. Para ser biologicamente ativo, o ácido fólico tem de ser reduzido a ácido folínico (tetrahydro fólico ou fator citrovorum-FC), pela ação de redutases específicas. Essas redutases têm maior afinidade química com o metotrexate do que com o ácido fólico. O ácido folínico (fator citrovorum) é essencial para o transporte dos radicais monovalentes de carbono (grupos fórmula), indispensáveis para a síntese “de novo” das **bases purínicas e pirimidínicas** dos ácidos nucleicos. O metotrexate pode ser **administrado** por via oral, intramuscular, venosa, intra-arterial por infusão contínua, e intratecal. Não é irritante para os tecidos. A droga tem amplo espectro de ação e é útil para o tratamento da **leucemia linfóide aguda (LLA)** e de **vários tumores sólidos**. A **administração intratecal** é particularmente útil para o tratamento e para a profilaxia da extensão da leucemia aguda, para o sistema nervoso central, usado isoladamente, ou em combinação com a irradiação total do crânio. Como apenas pequena fração da droga vence a barreira hemo-liquórica, o metotrexate injetado intratecalmente, (15 a 25 mg) permanece em concentração útil cerca de 4 dias. O tratamento da leucemia do sistema nervoso central (SNC) é feito injetando, a cada 3 dias, a dose conveniente, até 6 vezes. A experiência mostra que as longas remissões obtidas pelos doentes com LLA são devidas, em parte, ao tratamento pro-

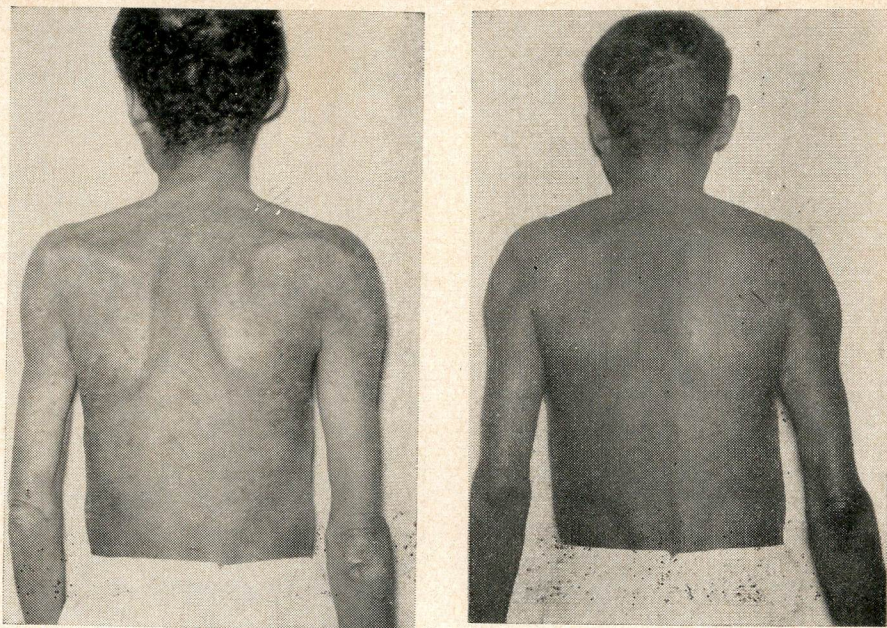


Figura 3-A — toxicidade cutânea ao Metotrexate usado por via intramuscular para tratamento de câncer da bôca. Na **Figura 3-B** verifica-se o desaparecimento da manifestação tóxica cutânea e a recuperação física do doente, cuja resposta do tratamento foi da categoria I-B^o.

filático do SNC com essa droga. O MTX é **absorvido** pelo aparelho digestivo e **eliminado** totalmente pelos rins em aproximadamente 5 horas. Sempre que possível a droga deve ser usada pela **via endovenosa**, que assegura distribuição e ação terapêutica mais definidas. As **doses** usadas podem variar muito. Segundo nossa experiência, doses maciças (75 mg/m^2), dadas intermitentemente, a cada 7-10 dias, são eficazes na maioria das situações em que o tratamento pode ser ativo, produzindo toxicidade nula ou moderada. Importante é acentuar que a ação MTX varia muito de acôrdo com o regime de administração. Pequenas doses dadas diàriamente são mais tóxicas que doses elevadas, intermitentes. Os **sintomas tóxicos** produzidos pelo MTX surgem do 3.^o ao 6.^o dia do início do tratamento e regridem, quando a toxicidade é tolerável, usualmente em 6-12 dias. **Ulcerações** da mucosa da bôca são os primeiros sinais tóxicos. Quando a toxicidade é maior, essas ulcerações se estendem por todo o aparelho digestivo, podendo produzir **diárréia**, **hemorragia**

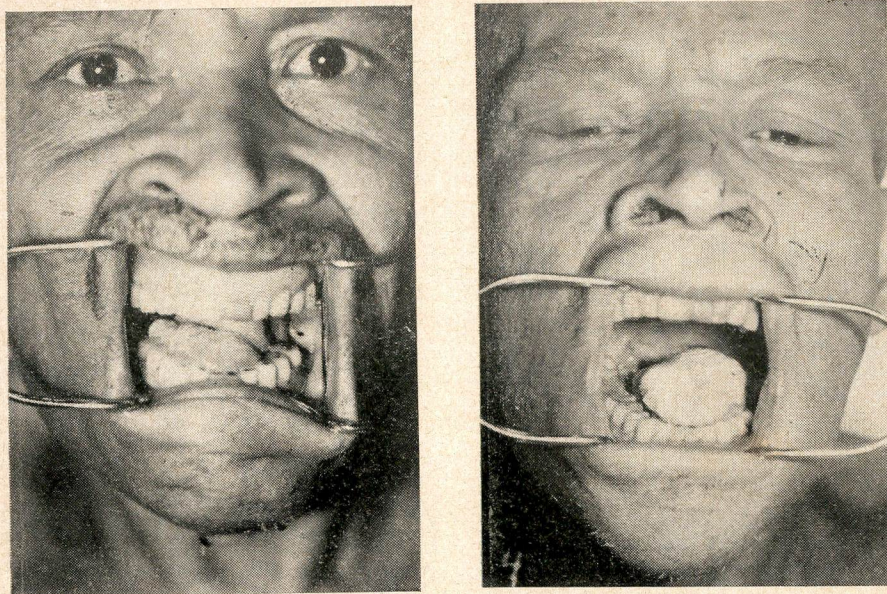
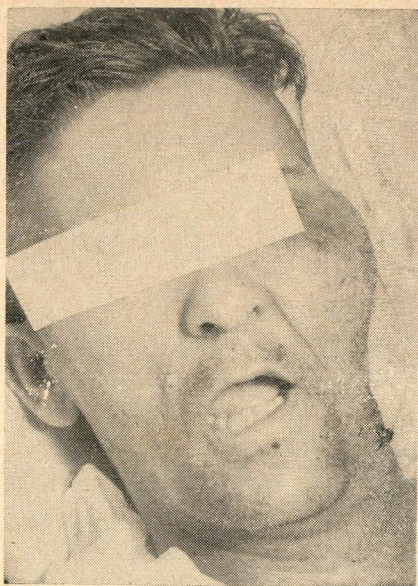


Figura 4-A — câncer da língua com metástases cervicais bilaterais e trismus acentuado; Fig. 4-B — depois do tratamento com MTX sistêmico categoria de resposta I-B⁹).

e perfurações intestinais. O uso continuado pode ser acompanhado de degeneração gordá, necrose focal do fígado, fibrose ou cirrose porta. O MTX provoca mielodepressão, que pode chegar até a aplasia da medula óssea. Alopécia é ação tóxica menor. Administração de ácido folínico (Fator Citrovorum, FC) 25 mg/m²/q 6 h × 4 dias, iniciada até 48 horas após a última dose do MTX e se o FC fôr usado antes do aparecimento dos sintomas tóxicos, pode ser útil. O MTX deve ser empregado prudentemente; **investigação prévia da função renal é mandatória**. Suas melhores indicações são: coriocarcinoma feminino, leucemia linfóide aguda (em combinação), leucemia mielóide aguda (eventualmente), tumores do testículo em combinação), tumores da cabeça e do pescoço (associadamente à irradiação), câncer do pulmão (eventualmente), câncer da mama (em associação), metástases pulmonares do câncer da mama, da cabeça e do pescoço. Pela sua ação tóxica cumulativa parece que o uso do MTX para o tratamento de lesões benignas (psoríasis), a não ser excepcionalmente, é recomendável.



Figuras 5-A e 5-B — mostram doente com carcinoma epidermóide do seio maxilar esquerdo durante o tratamento com infusão arterial de MTX e 10 meses depois do tratamento, que foi complementado com Co⁶⁰.

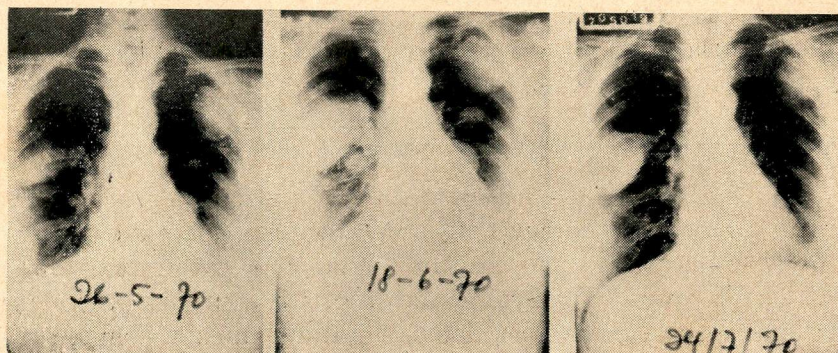


Figura 6-A — metástases pulmonares de carcinoma de seios para-nasais que evoluíram rapidamente, em 23 dias, para o estado da Figura 6-B. Na Figura 6-C nota-se acentuada regressão das lesões obtidas com a administração de Metotrexate, 50 mg IM/q 7 dias (após o 36º dia de tratamento).

6-MERCAPTOPURINA-6-MP — é um antimetabólico que interfere no metabolismo das purinas, parecendo que certas células neoplásicas são mais sensíveis à sua ação que as células normais. É usualmente administrada por via oral, podendo também ser

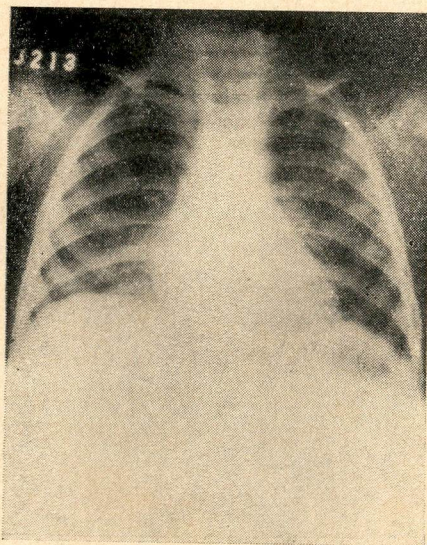
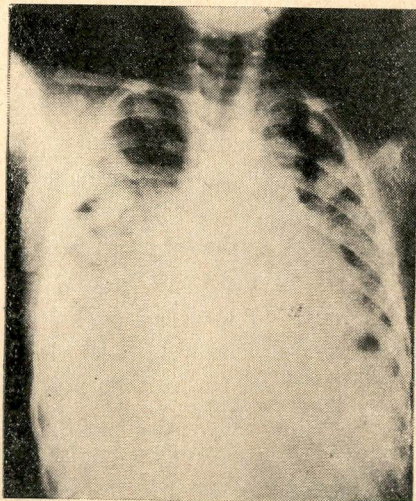
usada por via **intravenosa**, o que assegura nível sangüíneo rápido, e distribuição uniforme. Ao contrário do MTX, a 6-MP passa a barreira hemoliquórica e sua concentração no sangue está em razoável equilíbrio com a concentração no líquido. Uma vez absorvida, parte da 6-MP sofre a ação da **xantina-oxidase**, é transformada em ácido tio-úrico e excretada pelo rim; outra parte é **excretada "in natura"**. Pela razão exposta, e como o **Alopurinol bloqueia** a ação da **xantiro-oxidase** sobre a 6-MP, quando essas drogas são usadas concomitantemente, a dose da 6-mercaptopurina deve ser **reduzida para a quarta parte**. A dose usual 2,5 mg/k/p.o./dia. é administrada de uma só vez, à noite, precedida, ou não de 25 mg de Clorpromazina, pois a droga produz irritação gástrica. Nos casos em que a tolerância é baixa, a 6-MP pode ser substituída pela 6-tioguanina, na mesma dose. O sal sódico da 6-MP é mais solúvel e pode ser administrado na veia. Está em fase experimental o seu uso. A ação tóxica maior da droga é sobre a medula óssea: produz leucopenia, anemia, trombocitopenia, recuperável em 9-18 dias. Deve ser levado em conta que a **toxicidade cumulativa** da droga pode-se manifestar tardiamente, até 14 dias da supressão. Pode ser hepatotóxica. As principais indicações da 6-MP são: tratamento da leucemia mielóide aguda (em combinação), na fase blástica da leucemia mielóide crônica, na leucemia mielóide crônica que não responde, ou que está resistente aos alquilantes. É também usada no tratamento cíclico das leucemias linfóides agudas, após a remissão.

6-TIOGUANINA — Antagonista das purinas, de ação semelhante à da 6-MP, porém mais tolerada pelo aparelho digestivo e talvez mais ativa. Seu destino metabólico é diferente do da 6-MP, sendo que o Alopurinol não interfere com sua degradação e as duas drogas podem ser dadas simultaneamente, sem redução de dose. Segundo nossa experiência pessoal os melhores índices de remissão da leucemia mielóide aguda são conseguidos pela associação ARA-C-tioguanina.

5-FLUORACIL — 5-FU — antimetabólico, antagonista das bases pirimidínicas. É usualmente administrado por injeção intravenosa rápida, direta em veia do braço, na dose de 15-20 mg/kg, a cada 7-10 dias. No fim de algumas semanas pode ser tentado

cuperação medular, mas os blastos estão acima de 6%, nova indução deve ser feita e repetida até 6 vezes para obter M1 (Ver quadro 4). A manutenção pode ser feita com 100 mg/m²/subcutânea/q 7 dias. A associação de 6-Tioguanina (2 mg/kg/dia) melhora o resultado, sendo a 6-Tioguanina superior à 6-MP nesse regime de tratamento. A citosina-arabioside é também droga **imunossupressora** poderosa. Produz náuseas, vômitos e grande depressão medular com anemia, leucopenia, e trombocitopenia que pode chegar à aplasia. Com doses ajustadas a recuperação medular é rápida.

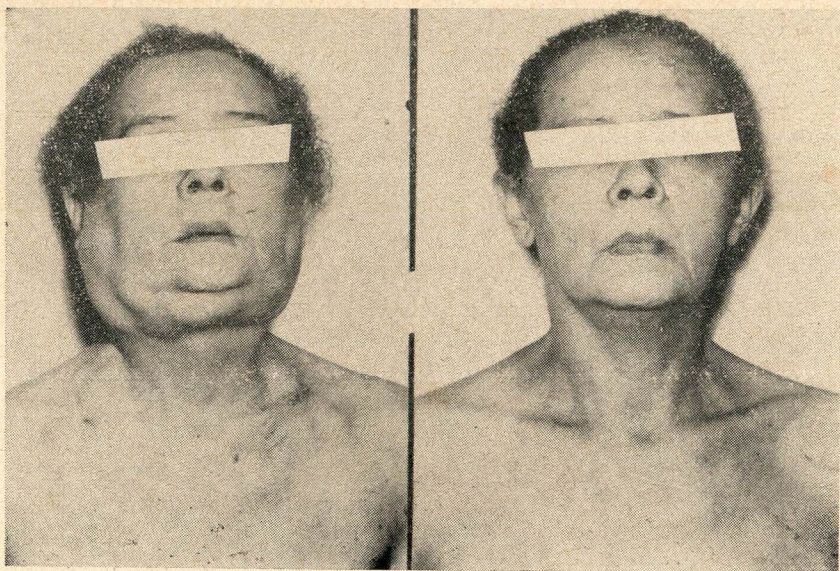
ACTINOMICINA D — ACT-D — Em 1942 um grupo de actinomicinas (A - B - C - D - I - J e X) foram isoladas de culturas de *Streptomyces*. De tôdas as actinomicinas conhecidas a variante D, (Dactinomicina), foi a que se mostrou mais ativa e menos tóxica. A substância cristalina é um pó vermelho, que em solução, na concentração habitual de administração, tem côr alaranjada. **Muito cáustica para os tecidos**, deve ser administrada diretamente na veia. Pode causar **flebite superficial, mielodepressão, náuseas, vômitos, diarréia, ulcerações na mucosa do tubo digestivo** e variada



Figuras 9-A e 9-B — Tumor de Wilms — Metástases pulmonares, padrão bilateral, mais acentuadas à direita, antes e depois do tratamento com Actinomicina D, 500 microgramas/IV/x5/q 2 meses. Categoria resposta I-C.

toxicidade cutânea. Sensibiliza a pele às aplicações de radiações, **diminuindo o limiar** de tolerância para a **dose-eritema**; produz **alopécia**, **anorexia** e eventualmente febre. A **dose** habitual é de 10 a 20 **microgramas/kg/dia/IV** \times 5-6, para as crianças, repetidas cada 2-3 meses, e 20-40 **microgramas/kg/** \times 1q 3-5 semanas para adultos. A actinomicina D age em tôda sas fases da divisão celular, mais poupa as células que estão em repouso. Impede a formação de RNA mensageiro por se conjugar com o DNA. A actinomicina D está **indicada** para o tratamento do tumor de Wilms (ver considerações gerais), coriocarcinoma feminino, tumores do testículo, variados tipos de tumores sólidos (rabdomiossarcoma, schwanoma maligno, fibrossarcoma, osteossarcoma), freqüentemente em combinação com o sulfato de vincristina e subsância alquilante (tio-tepa, ciclo, clorambucil). Trata-se de droga imunossupressora potente e teratogênica.

DAUNOMICINA — DAUNORRUBICINA — Antibiótico de ação antiblástica extraído do *Streptomyces peucetius*. Não difere da Rubidomicina isolada pelos franceses; daí a nova denominação dada à droga — **DAUNORRUBICINA**. É administrada pela veia, na dose de 1 mg/kg/ \times 5 dias e o tratamento, reconsiderado no fim de 4-5 dias, quando dose adicional pode ser administrada. A dose total do medicamento não deve nunca ultrapassar 25 mg/kg para evitar complicações graves (quadro cárdio-pulmonar). A **ação tóxica** é caracterizada por **depressão medular global** que se manifesta na 3.^a semana do tratamento e é de recuperação lenta. **Febre, náuseas, vômitos, dor abdominal, ulcerações** do aparelho digestivo, diarréia e alopecia podem ocorrer. A complicação mais temível do tratamento é a instalação da chamada **síndrome cárdio-pulmonar**, devido a cárdio-toxicidade da droga, comum quando a dose total administrada excede 25 mg/kg. A experiência acumulada mostra que a Daunomicina é pouco útil para o tratamento do **neuroblastoma** e do **rabdomiossarcoma embrionário**. Sua melhor indicação é para a indução de remissão na leucemia linfóide aguda. Nessa doença, se associada à prednisona, a daunomicina consegue 100% **de remissões**. Não deve ser usada no tratamento de manutenção. A **ADRIAMICINA**, antibiótico do mesmo grupo, é tão ativo, mg por mg, quanto a daunorrubicina sendo raramente cardiotóxica. Produz estomatite, sinal tóxico precoce, que permite ajustar a dose antes do surgimento de complicação mais grave; a daunomicina não produz estomatite.



Figuras 13-A e 13-B — Leucolinfossarcoma antes e depois do tratamento com Vincristina/mg/IV/q 7 dias.

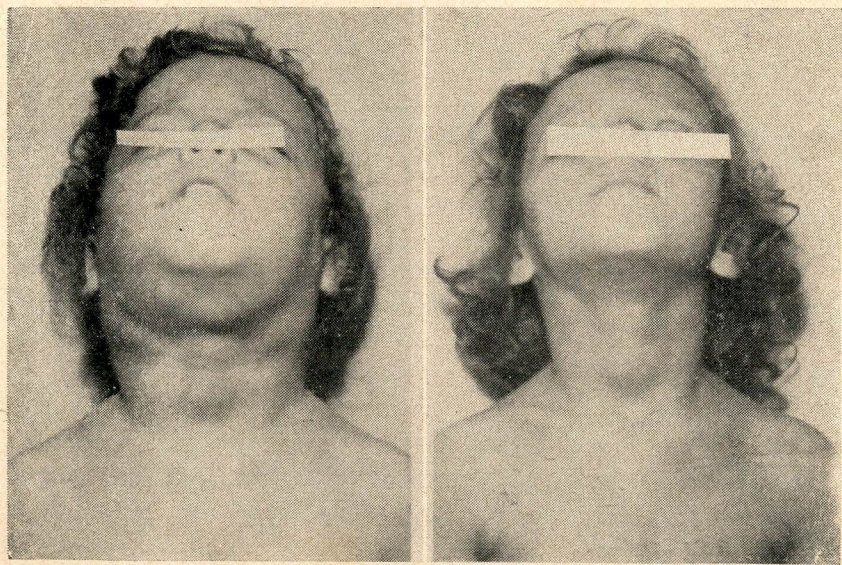
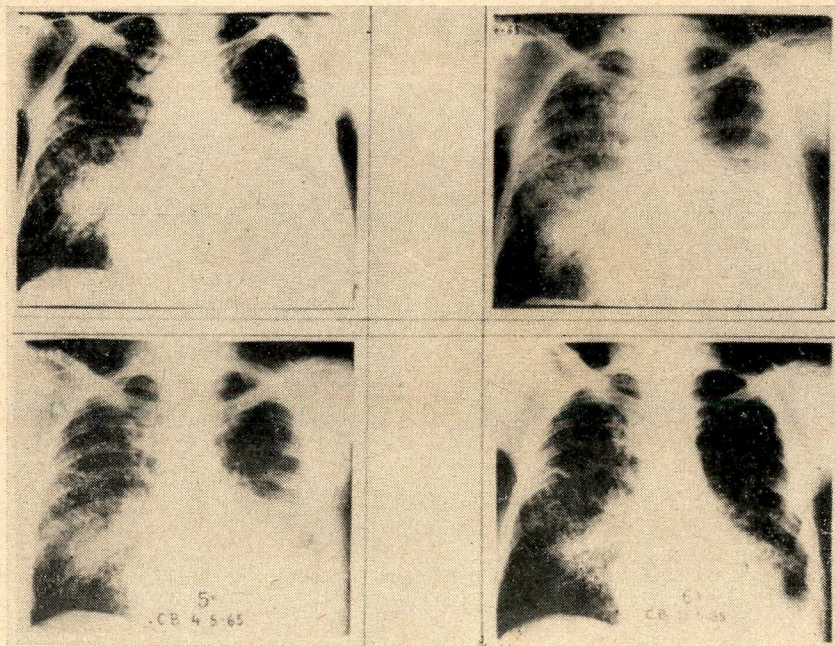


Figura 14-A — Leucemia linfóide aguda — estágio D (Doença extrema — estágio 3 em mais de 2 categorias) e Fig. 14-B — após tratamento com sulfato de Vincristina/mg/IV/q 7 dias, tendo sido obtida RC.

A **L-Asparaginase**, como produz alteração da função hepática, **aumenta a toxicidade da Vincristina**, devendo o uso simultâneo das duas drogas ser cuidadoso. Todos os doentes tratados com VCR apresentam certo grau de neurotoxicidade. A **abolição dos reflexos tendinosos** é sinal precoce e sem grande importância clínica, o que não acontece com a **dormência** e o **fornigamento** progressivo das extremidades, **queda do pé**, **dificuldade de marcha e de preensão**. Esses últimos sinais, e **paralisia de par craneano** ou **constipação** rebelde, apontam para diminuição, ou espaçamento da dose. Nossa experiência levou-nos a **nunca ultrapassar a dose de 1 mg por injeção**, e a não levar em conta o peso do doente em questão. As crianças toleram melhor a VCR que os adultos.

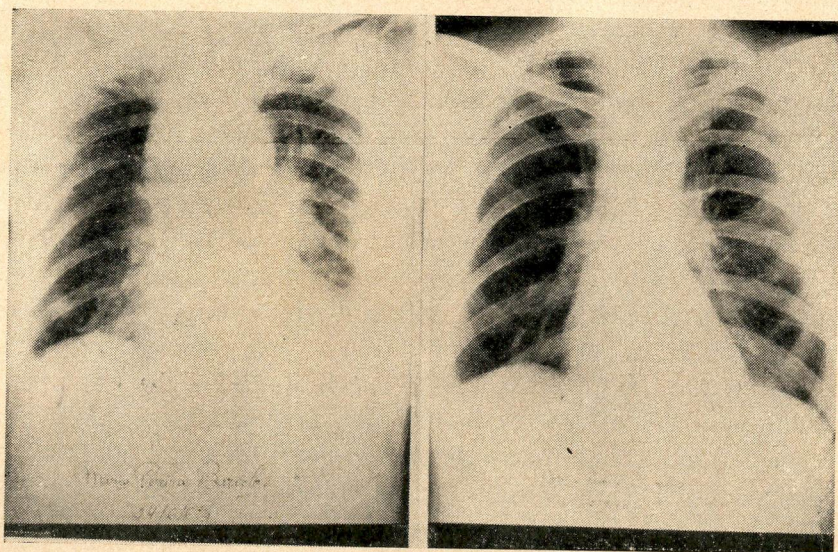
Quando a tolerância ao tratamento não é boa, preferimos espaçar a administração, a diminuir a dose acima referida. A VCR é cáustica para o tecido subcutâneo e produz alopecia. É usada quase que sempre em **combinação** com outras drogas,



Figuras 15-A, B, C, D — Carcinoma alveolar (bronquiolar) do pulmão, diagnosticado por microtoracotomia. Note-se a rápida palição obtida com o uso de **Vimblastina**, 10 mg/IV/q 7 dias. Resposta I-B⁴.

para o tratamento da leucemia linfóide aguda, tumor de Wilms, coriocarcinoma feminino, neuroblastoma, melanoma maligno, tumores de partes moles, câncer da mama, câncer do pulmão, linfomas, retinoblastoma.

METIL-HIDRAZINA - MIH — É um novo tipo químico de substância antiblástica, cuja síntese foi motivada pela busca de novos inibidores da monoamina-oxidase. Seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, produção intracelular de peróxido de hidrogênio, ou propriedade alquilante. É administrada por via oral, (a via parenteral não traz vantagem), 90 mg/m²/dia/× 14 dias, ou 3 mg/kg, praticamente sempre em combinação com outras drogas. Está indicada no tratamento da doença de Hodgkin sintomática, III ou IV, como droga integrante do MOPP. Quando usada só, produz remissão em 50% desses doentes, porém de curta duração. Em combinação, é um dos responsáveis pela melhora do prognóstico da doença. Seu valor no tratamento de outras neoplasias malignas não está estabelecido. Produz miodepressão, dermatite, náuseas e vômitos (que tendem a desa-



Figuras 16-A e B — Doença de Hodgkin IV_L — lesões parenquimatosas, mediastinal e hilar antes e depois do tratamento com VLB 10 mg/IV/q 7 dias. Resposta I-B°. Comprometimento hepático surgiu no curso do tratamento com VLB.

parecer no 2.º, 3.º dia do início do tratamento), imunossupressão, atrofia testicular, perturbação da espermatogênese, neurotoxicidade (depressão, confusão, desorientação, alucinação, psicose exógena). Esses sintomas tóxicos, com doses ajustadas, são raros e transitórios e nunca os vimos ocorrer com doses de até 200 mg/dia/× 14 dias. É aconselhável, para melhorar a tolerância gástrica, dar a dose diária total só a partir do 3.º dia do tratamento.

L-ASPARAGINASE — Enzima levógiro que ocorre no sangue de alguns roedores e que atualmente pode ser obtido, em quantidade comercializável, do caldo de cultura da *Escherichia coli*. A L-Asparaginase impede a utilização da asparagina exógena e inibe o crescimento das células que não têm capacidade de sintetizar esse ácido aminado, o que acontece apenas com certas células malignas. Essa diferença metabólica, em relação às células normais, a primeira encontrada, provocou grande entusiasmo inicial, em parte perdido, infelizmente. A experiência parece mostrar que o melhor regime de administração consiste em dar 200-1.000 unidades/kg/dia/× 10 dias seguidos, em infusão (1 hora). Sendo o enzima uma proteína, a administração em dias consecutivos é menos sensibilizante. Os sintomas tóxicos que ocorrem mais freqüentemente com o tratamento são: náusea, vômitos, anorexia, febre, hipersensibilidade à droga, anemia, hipofibrinogenemia, “insuficiência” hepática, uremia, pancreatite, toxicidade para o sistema nervoso central. A L-Asparaginase é mais regularmente ativa em relação à Leucemia Linfóide Aguda. As remissões obtidas, quando o tratamento é feito exclusivamente com o enzima, atinge cerca de 50% dos doentes, mas é de curta duração. A resposta nas Leucemias Mielóides Agudas é muito inconstante. No momento atual a L-Asparaginase **não deve ser usada** como indutora de remissão, pois há combinação de drogas mais ativa. Na tentativa de erradicar a última célula leucêmica, a L-Asparaginase tem sido usada como um dos agentes empregados no tratamento cíclico das leucemias linfóides agudas, na fase de remissão. Sua atividade em relação aos tumores sólidos é inconstante, porém melhor em relação ao linfossarcoma e possivelmente também ao melanoma maligno.

COMBINAÇÕES DE DROGAS :

MOPP — Uma das mais úteis combinações de drogas é a usada seqüencialmente no :

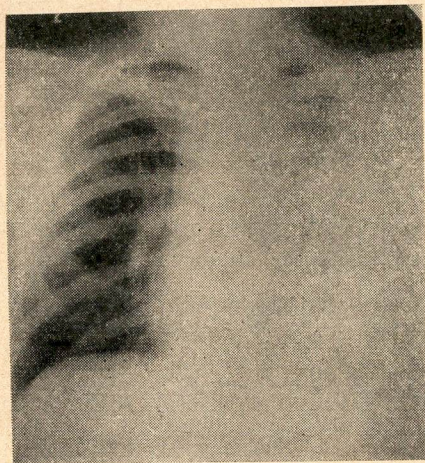
- M - ostarda nitrogenada
 - 6 mg/m²/IV/no 1.º e 8.º dias
- O - ncovin (Vincristina)
 - 1,4 mg/m²/IV/no 1.º e 8.º dias
- P - rocarbазina (MIH)
 - 100 mg/m²/p.o./× 14 dias
- P - rednisona
 - 40 mg/m²/p.o./× 14 dias (1.º e 4.º ciclos)

A **Mostarda Nitrogenada** — e o **Oncovin** — são injetados, uma droga logo em seguida à outra, na borracha de uma infusão venosa, que é em seguida interrompida, ou através de um tubo plástico especial, onde se adapta bico de seringa montado em agulha (“SCALP ou BUTTERFLY”). Essas duas substâncias (HN2 e VCR) são dadas apenas no 1.º e no 8.º dias do tratamento, que é feito em 1 ciclo por mês e durante 6 meses. Cada ciclo dura 14 dias. A Procarbазina é iniciada no primeiro dia do tratamento e dada durante 14 dias, em todos os ciclos, enquanto que a **Prednisona**, que também é iniciada no primeiro dia, é dada durante 14 dias, apenas no 1.º e no 4.º ciclos. Entre um ciclo e outro, faz-se pausa, sem tratamento, durante 14 dias. O MOPP está indicado apenas para tratar a doença de Hodgkin :

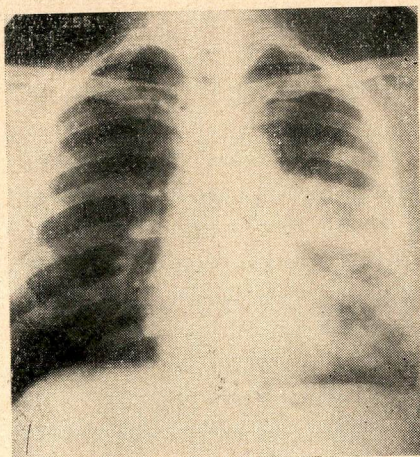
III^B - III^B - III^B - IV - IV - IV
 E S H L M

(E = EXTRA-NODAL; S = BAÇO (Spleen); H = HEPÁTICO; M = MEDULA ÓSSEA; L = PULMÃO (Lung); E = qualquer ponto Extra-nodal outro que S; H; L; M;). **Não está indicado** o seu uso para os **linfomas em geral**. Para os **Linfossarcomas** e os **Reticulossarcomas** há outras combinações úteis. O MOPP tem permitido obter remissões completas, de longa duração (até 42 meses), em 81% dos doentes tratados exclusivamente pelo método e com remissão não mantida (sem qualquer tratamento de-

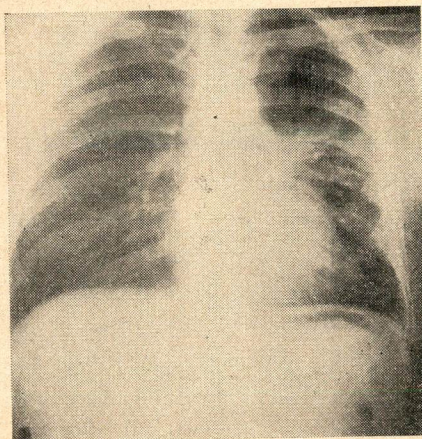
pois de obtida a remissão). Na associação do MOPP ao tratamento com as radiações, é indispensável que seja usado, como qualidade mínima de radiação, Co 60 a 80 cm de distância do doente (D.F.P. = Distância Foco Pele). O MOPP associado às radiações com megavoltagem, além de 198 Au, venoso (tratamento de IV^H), tem permitido sobrevida de 5 anos, ou mais, aos doentes até então tidos como irremediavelmente perdidos.



17-A



17-B



17-C

Figura 17-A — Doença de Hodgkin primitiva do pulmão, diagnosticada por toracotomia econômica. **Fig. 17-B** — aspecto depois do 1.º ciclo de MOPP modificado (VCR = 1mg no 1.º e 8.º dias). **Figura 17-C** — após o 2.º ciclo de MOPP e doente assintomático — Laparotomia — esplenectomia realizada na época da **Figura C**, mostrou não haver doença intra-abdominal. Tratamento pulmonar complementado por irradiação de todo pulmão E com Co⁶⁰ a 80 cm - 2.000 rads em 2 semanas e mediastino até 4.000 rads em 4 semanas. Todas as cadeias ganglionares supra e infradiafragmáticas foram tratadas até 4.000 rads, visando à cura do doente.

VARIANTES DO MOPP — As doses de Vincristina, preconizadas por DEVITTA e CARBONNE, limitam a administração de 6 ciclos nos 6 meses que deve durar o tratamento. **A redução da dose** de 1,4 mg/m² para 0,7 mg/m² diminui consideravelmente a neurotoxicidade sem diminuir a qualidade da resposta. Em nossos doentes, como já foi dito, em nenhuma circunstância administramos mais de **1 mg de Oncovin** por injeção. Certos doentes podem ser mantidos muito bem, segundo nossa experiência, com **apenas 1/2 ciclo a cada 28 dias**, o que diminui a toxicidade cumulativa. Fazemos, freqüentemente, a administração do MOPP em doentes ambulatorios. Quando a tolerância à mostarda torna difícil o seu uso em doente externo, pela distância entre o local da aplicação e a residência, substituímos a Mostarda nitrogenada pela **Ciclofosfamida** (600 mg/m²/IV). O TIOTEPA (15 mg/m²/IV) pode também substituir a HN2. Nos doentes que não respondem ao MOPP, como se espera, substituímos a **Vincristina** pela **Vimblastina** (5 mg/m²/IV), dada a diferença de espectro de ação entre as drogas em relação à doença de Hodgkin. Nesse caso, como a **Vimblastina é forte mielossupressor**, usamos sempre a **Ciclofosfamida** em lugar da **Mostarda**, pela sua ação mais benigna sobre a medula óssea. Nos doentes III_S^A ou B espenectonizados, a continuação do MOPP parece predispor às infecções, principalmente pelo vírus do Herpes Zoster, que tende, nêles, a incidir na forma generalizada. O MOPP provoca azoospermia.

PREDNISONA - CICLO - VCR — Trata-se de combinação ideal para o tratamento do Linfossarcoma generalizado, sintomático. Inicialmente verifica-se se a doença é sensível a corticosteróide. Administram-se 40 mg/m²/p.o./× 14 dias; seja qual fôr a resposta (Miller), faz-se a supressão da Prednisona (brusca, se possível). Anota-se a resposta para uso em fase final de doença. (Quando o doente não responde no início, não responderá mais tarde). Seja qual fôr a resposta ao tratamento com a Prednisona, inicia-se a administração de Ciclo (10 mg/m²/IV/× 4 dias) e VCR (1 mg/IV/q 7-14 dias). Na remissão completa, observar o doente, ou manter a remissão com Ciclofosfamida-Vincristina, a cada 28-56 dias. Há indicação para usar radiação (sempre Co 60 a 80 cm, no mínimo), para tratar certas lesões, concomitantemente. **O LSA localizado não é para ser tratado pela quimioterapia.**

A ciclofosfamida isoladamente (40 mg/kg ou 1.200 mg/m²/IV × 1/q̄ 28 dias) é usada para o tratamento do reticulossarcoma sintomático. Na falta de resposta pode-se recorrer à combinação com a Vincristina.

MTX - CICLOFOSFAMIDA - ACT-D — A combinação metotrexate (100 mg/IV/× 1), ciclofosfamida (400 mg/IV/× 1), actinomicina D (1,5 mg/IV/× 1) é útil para o tratamento dos tumores do testículo, de modo geral. O ciclo é repetido, e a dose é ajustada de acôrdo com a resposta do primeiro tratamento. Quando o carcinoma embrionário não responde a êsse tratamento, ou variante (a actinomicina D é substituída pela Vincristina - 1 mg), é válido buscar a resposta à Mitramicina (25-50 microgramas /IV/dia × /5), ou variante (dias alternados).

ACT-D - VCR - MTX — É combinação útil para o tratamento dos tumores de partes moles — rabdomiossarcoma-fibrossarcoma-schwanoma maligno. As doses que entram na combinação são as descritas em outros casos. Devem ser sempre ajustadas em função da resposta e da toxicidade imediata e cumulativa.

HORMÔNIOS

Os hormônios desempenham importante papel no tratamento do câncer e merecem especial comentário quando se estuda a quimioterapia das neoplasias malignas.

CORTICOSTERÓIDES — Os esteróides da supra-renal mais usados em cancerologia são a **Prednisona** (em média 40 mg/m²/p.o./dia) e a **Dexametasona** (4,0 mg/m²/p.o., i.m., i.v./dia). Certas propriedades especiais da Dexametasona, se melhor definidas, poderão torná-la preferível à Prednisona para o tratamento das leucemias agudas. Os corticosteróides devem ser

usados muito judiciosamente em cancerologia. Pela sua ação imunossupressora, **seu emprêgo no tratamento dos carcinomas** deve ser bem examinado. Agravam a marcha do câncer do pulmão, por exemplo. Há situações, todavia, que tornam mandatório seu emprêgo, como acontece em certas fases do tratamento das doenças linfoproliferativas, nas crises hemolíticas, plaquetopenia intensa com, ou sem sangramento capilar, compressões nervosas, metástase cerebral (diminuem o edema perifocal). Deve ser levado em conta que os corticosteróides dão origem a doenças introgênicas (diabetes, osteoporosis, psicosis, síndrome cushingóide, etc.), se usados prolongadamente. O melhor critério a seguir, quando são usados para situações de emergência, é fazer a supressão do uso logo que possível. O uso contínuo pode ser necessário como único meio de palição de certas neoplasias malignas em fase terminal (doença de Hodgkin, linfossarcoma, câncer da mama), ou como base do tratamento (mieloma múltiplo, em combinação com mostarda fenil-alanínica), manutenção metabólica do doente que foi hipofiseetomizado (câncer da mama, da próstata). No câncer da mama, a resposta melhora com a idade.

ANDRÓGENOS — Muito úteis em cancerologia como anaboli-zante e estimulante da eritropoiese (Enantato de testosterona 100 mg/dia/ $\times 6/\times 6$ semanas), em tôdas as situações clínicas. Certos andrógenos sintéticos (dromostanolona), menos, porém ainda bastante masculinizantes, podem ser usados nas mulheres, com as mesmas finalidades. Os andrógenos fazem parte do tratamento seqüencial do câncer da mama. Nesse caso seu uso não deve continuar se depois de 6 semanas não há resposta positiva. Quando isso acontece, faz-se interrupção da administração do hormônio e aguarda-se, sem outro tratamento, duas semanas, pois pode haver resposta à supressão (rebound affect). O valor dos andrógenos tem sido super-estimado no tratamento do câncer da mama. Praticamente nunca têm ação benéfica sôbre as lesões metastáticas que se localizam nas partes moles e pouco influenciam as lesões ósseas. Entre 0 e 1 ano após a menopausa, apenas 8% das doentes respondem ao tratamento; de 1 a 5 anos, 12%; com mais de 5 anos da menopausa, 22% .

Os andrógenos provocam retenção de sódio, aumento do peso corporal, vermelhidão da face e hipercalcemia. Nesse último caso o uso do hormônio deve ser interrompido, ainda que nem sempre seja possível estabelecer com segurança se esse sintoma decorre da própria doença ou da medicação. Podem ser úteis para o tratamento do carcinoma de células renais (hipernefroma), adiantado.

ESTRÓGENOS — As mulheres idosas com carcinoma recidivante, ou metastático da mama, freqüentemente respondem bem ao tratamento com estrógenos (37%). Quanto mais idosas, e mais afastada está a mulher da menopausa, tanto melhor é a resposta a esse tipo de tratamento. Principalmente as lesões de partes moles são sensíveis aos estrógenos. As lesões cutâneas da disseminação linfangítica são influenciadas, notando-se melhoria e subsequente desaparecimento dos infiltrados logo na primeira semana. As lesões do esqueleto não respondem tão bem. Há freqüentemente indicação de combinar quimioterápico (5-Fu-MTX) ao tratamento com estrógeno, mormente se há localização pulmonar da doença, além de comprometimento da pele. Nossa experiência com estrógenos se limita à adquirida com o **diethyl-estelbestrol** (6,25 mg/p.o./×3/dia). Essa dose provoca, às vezes, tumefação e ardência mamilar da mama remanescente, secreção vaginal e/ou sangramento, inclusive em mulheres com 80 anos e mais. No caso de sangramento deve-se aumentar a dose do hormônio (4×/dia). Na ausência de resposta, no fim de 6 semanas, associa-se **Progestágeno** (medroxi-progesterona, 100 mg/I.M./dia/×6 por semana), ou faz-se a supressão brusca.

Os estrógenos provocam mal estar gástrico (náuseas e vômitos), o que pode ser contornado, em parte, fracionando e reduzindo a dose inicialmente. Produzem aumento do peso corporal, retenção de sódio, **insuficiência cardíaca**, hipercalcemia e ginecomastia. Quando usados para o tratamento do câncer adiantado da próstata, é dado na dose de 6,5/p.o./×3-4/dia/continuamente. Evita-se que os homens desenvolvam as mamas no curso do tratamento, fazendo-se, antes de iniciar a administração do hormônio, 900 rads, de uma só vez, no mesmo dia, em 2 campos, abrangendo cada uma das mamas.

PROSGESTÁGENOS — Nossa experiência foi desenvolvida exclusivamente com a **Medroxiprogesterona**, (100 mg/I.M./dia/×6 por semana/×6 semanas), no tratamento seqüencial do câncer da mama, isoladamente ou associado a estrógeno; no tratamento do câncer adiantado do endométrio; no tratamento do câncer de células renais (hipernefroma) metastático, antes de se lançar mão dos andrógenos. A via oral pode ser usada, também, mas não é prática, tendo-se em vista a baixa dosagem dos comprimidos (2,5 mg). A Medroxiprogesterona está sendo usada para o tratamento do melanoma maligno disseminado.

TRI-IODOTIRONINA — Esse hormônio tireoideano faz parte obrigatória do tratamento do câncer da tireóide, localizado ou metastático. Uma vez estabelecido o diagnóstico de qualquer tipo de câncer da tireóide, com exceção do **carcinoma medular**, o doente deve fazer uso permanente da tri-iodotironina, 100 microgramas/dia. Doença metastática extensa pode, às vezes, ser razoavelmente controlada, dessa forma. Nos doentes que desenvolvem taquicardia importante com o tratamento, o uso de reserpina (0,25 a 0,75 mg/p.o./dia) pode ser útil. O tratamento com hormônio tireoideano visa a bloquear a produção do hormônio tireotrópico, o que é especialmente válido em relação ao câncer tireoideano funcionante. Esse hormônio é também usado na manutenção dos doentes hipofisectomizados.

RADIOISÓTOPOS — Faremos considerações apenas sobre o ouro radioativo, dada sua importância atual no tratamento da doença de Hodgkin que acomete difusamente o fígado.

O **ouro radioativo** é usado para o contróle dos derrames serosos, peritoneal e pleural e para o tratamento da doença de Hodgkin do fígado, associadamente à irradiação externa e ao MOPP. Emite radiações beta e gama, sendo sua ação terapêutica devida principalmente às partículas beta que são responsáveis por cerca de 90% da radiação emitida. É obtido pelo bombardeamento por neutrons do ouro estável, (Au^{197}) onde passa o ouro radioativo ^{198}Au , isóbaro de mercúrio (Hg^{198}), produto final

ou resíduo de sua desintegração. A semivida do ^{198}Au é de 2,7 dias. No processo de desintegração emite partículas beta com energia de 0,98 MEV e partículas gama de baixa energia, 0,12 a 0,41 MEV. As partículas beta têm fraco poder de penetração, não indo além de 3,8mm no tecido, com penetração média de 0,4 mm; toda a radiação beta emitida age localmente; as estruturas profundas recebem apenas pequena quantidade de radiação gama. As partículas de ouro coloidal medem de 0,003 a 0,007 micron, são insolúveis e dão solução quimicamente inerte, não sendo absorvidas. Injetado em cavidades que contêm derrame, mistura-se com os líquidos serosos. No fim de 7 dias, 90% já se depositou na superfície da membrana de revestimento, de maneira não uniforme e sem eletividade de fixação. A deposição tanto se dá nas zonas normais, quanto nas invadidas pelo tumor. A pequena porção que entra na corrente circulatória fixa-se no fígado, baço, medula óssea, pulmão e gânglios linfáticos.

Devido à sua maior fixação no fígado, o ouro radioativo administrado por via endovenosa, é útil para o tratamento da extensão hepática da doença de Hodgkin. O tecido neoplásico não concentra o ouro radioativo. Todavia, pequenas lesões difusas comprometendo o órgão podem ser tratadas, pois o tecido normal que circunda as lesões conserva a capacidade de concentrar o ^{198}Au , servindo de fonte de irradiação. Para esse fim, o ^{198}Au é injetado por via venosa, na dose de 5 a 10 mc, a cada duas semanas, até a dose total de 35-70 mc.

A dose de ^{198}Au que se usa para administração intrapleurar varia de 75 a 100 mc. Para a injeção intraperitoneal usam-se de 100 a 200 mc. A retenção da substância radioativa em pequeno espaço pode produzir necrose. No tratamento dos derrames serosos a mostarda nitrogenada dá resultados até melhores que os obtidos com o ouro radioativo.

GLOSSÁRIO

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL
Mostarda nitrogenada	Onco-cloramin
Ciclofosfamida	Enduxan
Tiotepa	Onco-tiotepa
Clorambucil	Leukeran
Busulfan	Myleran
BCNU*	
CCNU*	
Mostarda fenil-alanínica	Alkeran
Mitomicina-C	Mitomycin**
ICDT*	
Metotrexate	Methotrexate
6-Mercaptopurina	Purinethol
6-Tioguanina	Thioguan**
5-Fluoracil	Fluoracil (Efurix** pomada)
ARA-C	Aracitin
Actinomicina-D	Bioact-D (Laboratório Lasepe)
Daunomicina	Daunoblastina
Adriamicina*	
Bleomicina	Bleo**
Mitramicina	
Estreptomigrina*	
Estreptozaotocina*	
Vimblastina	Velban
Vincristina	Oncovin
Metil-hidrazina	Natulanar
L-Asparaginase**	

* Não comercializado

** Fora do mercado brasileiro

“ANOTAÇÕES”

616.994
B823n
MEMOT
1971