

QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

CARLOS GROSSMAN *

SINOPSE : Análise da eficácia e manejo dos quimioterápicos no câncer, considerando também a concomitância de outras patologias no paciente canceroso. Atitude médica frente a êstes casos.

I — Drogas

Quanto à eficácia as drogas usadas nos diversos tipos de neoplasias podem ser classificadas em três categorias:

1.^a) **Curas** — exceto nos coriocarcinomas (tumores trofoblásticos da gravidez), onde a percentagem de curas é da ordem de 70%, são muito raras outras formas de câncer em que se obtém êste efeito.

“Curas” têm sido observadas em 2 a 3% de tumores do testículo, neuroblastoma, tumor de Wilms e rabdomiossarcoma embrionário. E em menos de 0,2% de leucemias agudas.

2.^a) **Efeito paliativo, às vezes com aumento da sobrevida** — em um certo número de afecções neoplásicas, as drogas atualmente existentes promovem, de modo quase uniforme, melhora ou remissão das manifestações clínicas. Essas doenças, as drogas respectivamente úteis e os resultados que se obtém acham-se no Quadro 1. Como se verifica, a frequência de resultados benéficos é variável de 20 até 90% dos casos.

* Internista, Médico Clínico do Instituto Nacional de Previdência Social.

QUADRO 1

Efeitos Paliativos das Drogas Antiblásticas em Várias Formas de Neoplasias

Tipo de doença neoplásica	Droga usada mais freqüentemente	Benefício	
		% de remissões	aumento da sobrevida
Leucemia aguda (crianças)	Metotrexate, 6-mercaptopurina, vincristina, ciclofosfamida	80-90	Comprovado
Próstata	Estrógenos, castração	70	Comprovado
Tumor de Wilms (crianças)	Actinomicina D, vincristina	30-40	Comprovado
Mama	Andrógenos, estrógenos, agentes alquilantes	20-40	Provável
Leucemia linfocítica crônica	Prednisona, agentes alquilantes	50	Provável
Linfossarcoma	Prednisona, agentes alquilantes	50	Provável
Doença de Hodgkin	Agentes alquilantes, alcalóides da vinca rósea (vinblastine)	80-90	Provável
Leucemia mielocítica crônica	Agentes alquilantes, 6-mercaptopurina	90	Não comprovado
Mieloma múltiplo	Agentes alquilantes, uretana	35	Não comprovado
Testículo	Actinomicina D, agentes alquilantes	30-40	Não comprovado
Ovário	Agentes alquilantes	30-40	Não comprovado
Endométrio	Progestinas	25	Não comprovado

KARNOFSKY, D. A. Palliation and life prolongation with anticancer drugs.
Ca — A Cancer Journal for Clinicians, New York, N. Y., 16 (3) : 118, May/Jun.
1966.

3.^a) Efeitos terapêuticos irregulares ou ocasionais e de curta duração — nesta categoria está incluída a maior parte das neoplasias mais comuns, nas quais são muito pobres os efeitos benéficos das drogas. O Quadro 2 relaciona estas afecções e as drogas que têm sido usadas com algum resultado:

QUADRO 2

Drogas com Efeitos Incertos e Ocasionais em Várias Formas de Neoplasias

Tipo de doença neoplásica	Droga usada mais freqüentemente	Benefício	
		% de casos	Duração
Pulmão	Agentes alquilantes	30-40	Curto
Cabeça e pescoço	Agentes alquilantes metotrexate	20-30	Curto
Intestino grosso	5-fluorouracil	10-20	Irregular
Estômago	5-fluorouracil	10	Irregular
Pâncreas	5-fluorouracil	10	Irregular
Fígado	5-fluorouracil	10	Irregular
Cérvix	Agentes alquilantes	10	Irregular
Melanoma	Agentes alquilantes, vinblastine	5	Irregular
Córtex supra-renal	o,p'-DDD	Alívio do síndrome de Cushing	

KARNOFSKY, D. A. Palliation and life prolongation with anticancer drugs.
Ca — A Cancer Journal for Clinicians, New York, N. Y., 16 (3) : 118, May/Jun.
1966.

As informações incluídas nos quadros 1 e 2 representam, em linhas gerais, a orientação do grupo médico do Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases de New York. Fazemos essa divulgação porque há muita confusão e inúmeras opiniões diversas sobre a escolha dessas drogas. Parece-nos que a esquematização apresentada é útil como regra geral. Em cada paciente se adotará, naturalmente, o medicamento mais adequado, levando-se em conta a farmacologia de cada substância e o momento evolutivo do paciente.*

Através dos quadros se verifica que os agentes alquilantes são ainda os medicamentos mais úteis. Por isso, é de interesse que o médico conheça bem essa classe de drogas, que inclui um elevado número de derivados. Provavelmente é suficiente o domínio de dois ou três deles, para o manejo da maior parte das situações em que estão indicados.

Entre os agentes alquilantes, a substância mais utilizada é a mostarda nitrogenada (Oncocloramin, "Simes"). A sua dose terapêutica é a mais bem conhecida, mais padronizada e com seus efeitos e parâmetros bem determinados e de controle relativamente fácil, desde que se tomem as medidas adequadas, cuidadosamente.

A dose habitual é de 0,4 mg por quilo de peso corporal atual, por via intravenosa, de uma vez ou em doses divididas em até 4 dias sucessivos (0,1 mg/kg de peso, por dia). A dose poderá ser maior ou menor do que 0,4 mg/kg, em casos especiais, levando-se em conta as condições gerais do paciente, a natureza e a sensibilidade da neoplasia.

São os seguintes os cuidados principais na administração da mostarda:

1. Não administrar em pacientes que estejam em fase de depressão ou aplasia da medula óssea devido a outros agentes terapêuticos.
2. Programar a administração para a tardinha ou a noite, por exemplo às 20 hs.
3. Administrar Amplictil 25 mg, via oral, às 16, às 18 e às 20 hs.
4. Aproximadamente às 19:45 hs, iniciar uma infusão venosa de 500 ml de soro glicosado a 5%, utilizando veia e agulha de calibre grande.
5. Infundir rapidamente cerca de 100 ml, a fim de comprovar a posição da agulha dentro da veia.

* A farmacologia de cada droga deve ser aprendida em textos como os de Goodman & Gilman (2), Drill (1) ou Modell (4). Como boa fonte de informação atualizada e correta, recomendamos a assinatura da revista:

CA — A Cancer Journal for Clinicians. New York, American Cancer Society, 1950 — Bimestral. 219 East 42nd St. [Indexed by Index Medicus, Chemical Abstracts, Biological Abstracts, Excerpta Medica and Abstracts of World Medicine]

6. Reduzir o gotejo e preparar a solução do pó de mostarda, o que deve ser feito com rapidez, e a seguir, imediatamente, a injeção, através da borracha do equipo de sôro, também feita rapidamente. Em geral, é melhor injetar de uma em uma ou de duas em duas ampolas (5 a 10 mg), pois a solução de mostarda se inativa em 5 a 10 minutos. Após cada dose ou fração, aumentar ao máximo o gotejo do sôro para "lavar" a veia e evitar flebite por ação química.
7. Finalmente, infunde-se o restante dos 500 ml de sôro, sempre rapidamente.
8. Administra-se uma ampola de Gardenal (0,2 g) no músculo, aproximadamente às 20 - 20:30 hs.
9. Deixa-se uma prescrição para a enfermagem, alertando-a suficientemente para que observe o paciente frequentemente durante a noite, verificando se ocorre mal-estar, náusea, vômito ou agitação. Observando a presença de qualquer destas manifestações, mesmo em grau mínimo, fazer Amplictil 50 mg ou Siquil 20 mg por via intramuscular. Observar e repetir após uma hora, se a situação persistir ou se agravar.
10. Fazer hemograma a intervalos semanais.
11. Não repetir novo esquema terapêutico antes de 3 a 4 semanas, quando o paciente já deve estar recuperado da depressão medular causada pela droga.

O 5-fluorouracil, a única substância ativa contra tumores do tracto digestivo, tem sido, por isso mesmo, largamente usado. Embora os resultados sejam variáveis de autor para autor, parece que a frequência de remissão é da ordem de apenas 1 a 2 pacientes em cada 10.

Das neoplasias do aparelho digestivo, a mais sensível é o carcinoma do cólon. O 5-FU também tem sido usado em tumores do estômago, mama, ovário, cérvix e outros.

É uma droga que não deve ser usada com muita frequência pois, além de não ser altamente eficaz em geral, tem várias contraindicações. O esquema ideal de administração ainda não foi estabelecido. Finalmente, a droga é capaz, ainda, de produzir fenômenos tóxicos de importância. A mortalidade atribuível à droga está, aparentemente, em torno de 3 a 5%.

Dos vários esquemas de administração da droga, o que vai apresentado é um dos mais cautelosos, objetivando poder detectar mais facilmente os sinais premonitórios das manifestações tóxicas:

1. Injetar na veia 12 mg/kg de peso, diariamente, em três dias sucessivos. A dose diária não deve ultrapassar 1 g.
2. A seguir, fazer 6 mg/kg de peso, em dias alternados, até que ocorram os sinais premonitórios ou de franca toxicidade.
3. Não está definido se é melhor injetar rápida e diretamente na veia, sem diluição, ou diluir a dose em um litro de soro e administrar lentamente (em várias horas).
4. Em geral, com as doses acima, um curso de tratamento é feito em duas semanas, que pode ser repetido, da mesma forma ou, quando necessário, a intervalos de 30 dias, visando a manutenção do efeito.
5. Existe outro esquema de manutenção, que objetiva manter o efeito da droga, reduzir a incidência de toxicidade e ser mais cômodo para o paciente: fazer injeções semanais de 10 a 15 mg/kg de peso, por via i.v., por tempo indefinido.

As contra-indicações ao uso de 5-FU são as seguintes: mau estado de nutrição, depressão da medula óssea e azotemia. Estas situações se apresentam, freqüentemente, em pacientes que foram recentemente operados ou submetidos a altas doses de radioterapia; em pacientes com função hepática perturbada (retenção de bromosulfaleína superior a 20%, transaminases com níveis acima de 100 unidades/ml, icterícia hepatocelular), e em pacientes com metástases pélvicas extensas.

Toxicidade — é absolutamente indispensável o conhecimento e a atenção minuciosa com relação aos fenômenos tóxicos que o 5-FU é capaz de produzir.

Existem cinco manifestações premonitórias ou prodrômicas que servem de sinal para terminar o curso de tratamento:

- 1.^a — Secura intensa da boca
- 2.^a — Estomatite
- 3.^a — Dor na garganta ou disfagia (faringite ou esofagite)
- 4.^a — Diarréia (cinco ou mais evacuações pastosas ou líquidas por dia)
- 5.^a — Leucopenia intensa ou se processando rapidamente (fazer leucograma diariamente).

Os sinais de estomatite em geral se acompanham de dor na cavidade oral e costumam aparecer na seguinte ordem: eritema do bordo interno da mucosa do lábio inferior; áreas ou placas brancas que tendem à coalescência e posteriormente à ulceração e ao sangramento. Tanto o eritema como as outras lesões costumam envolver, além do lábio inferior, o lábio superior, o palato mole, a úvula e a mucosa oral posterior.

Outras manifestações tóxicas mais tardias ou menos freqüentes são: aplasia da medula óssea, trombocitopenia, alopecia reversível, erupções cutâneas, eritema cutâneo, escurecimento da pele, alterações nas unhas, fotofobia, epistaxes, ataxia.

Febre e astenia ocorrem na terceira semana após o início do tratamento.

II — Outras Patologias no Paciente com Câncer

Os pacientes que são candidatos à quimioterapia ou que a realizam não são imunes a outras doenças, de natureza não neoplásica. Assim, uma febre numa mulher com neoplasia de ovário não é, necessariamente, devida à atividade do tumor ou de suas metástases. Pode ser por infecção urinária, por broncopneumonia de focos pequenos, etc. Creio serem da mais alta importância — em muitos casos mais importantes do que a própria quimioterapia — a atenção, a consideração, **o diagnóstico e o tratamento** de outras afecções relacionadas ou não com a moléstia maligna. Cito, como exemplos, casos tais como o de um menino portador de leucemia mielóide crônica — mas o que mais têm causado morbidade, em três anos de evolução, são crises de asma brônquica; uma senhora idosa com carcinoma de ovário, em controle há quase dois anos, na qual o que mais tem determinado problemas é a presença de insuficiência cardíaca, broncopneumonias e infecção urinária crônica, em repetidos episódios; o tratamento destas afecções permite que a paciente se mantenha bem.

Um aspecto peculiar é o das infecções virais nos pacientes portadores de neoplasias, especialmente naqueles submetidos à radioterapia. As afecções de tipo herpético são bastante mais comuns e talvez mais severas nesses casos. É importante estar alerta para esta eventualidade, a fim de que não sejam confundidas as dores que ocorrem na fase prodrômica, quando ainda não apareceram as lesões cutâneas, com dores devidas a metástases. Ainda recentemente observamos três casos, nos quais havia dor de tipo radicular, que perdurou por vários dias; a dor era intensa e levou o paciente e o médico a suspeitarem fortemente de metástases na coluna vertebral. Dias depois, o aparecimento das vesículas e outras lesões típicas esclareceu a situação.

III — Atitude para com o Paciente

Na medida em que o médico atentar não só para a quimioterapia do câncer, mas também para a existência de outras patologias, talvez mais acessíveis ao tratamento, ele estará dando ao paciente uma assistência global e permanente. Com isso, estará satisfazendo aquela que é a necessidade máxima da pessoa portadora de uma moléstia maligna: sentir-se assistido, tratado, acompanhado, não abandonado. Enquanto o paciente for manejado pelo médico, ele não se sentirá só, à mercê da doença. Ele sentirá que há combate. E enquanto houver combate será natural que persista a esperança de melhora e de cura. A manutenção deste ambiente e deste estado de espírito é a tarefa mais importante e difícil para o médico — que também é uma pessoa, que se angustia e se identifica com o paciente.

SUMMARY : Efficacy and proper management of cancer chemotherapy. Considerations about concomitance of other pathologies in the cancerous patient, and the medical conduct in these circumstances.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — DIPALMA, J.R. Drill's pharmacology in medicine. 3.ed. New York, McGraw-Hill, 1965.
- 2 — GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. The pharmacological basis of therapeutics. 3.ed. New York, Macmillan, 1965.
- 3 — KARNOFSKY, D.A. Paliation and life prolongation with anticancer drugs. *Ca — A Cancer Journal for Clinicians*, 16:117-9, May/Jun. 1966.
- 4 — MODEL, W., ed. Drugs of choice 1966-67. Saint Louis, C.V. Mosby, 1966.

Rua dos Andradas, 1270, sala 63 — Pôrto Alegre, RGS, Brasil