

ISSN 1981-4364

PNEUMOLOGIA Paulista



Órgão Informativo da
Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia

Volume 21 • N° 1 • 2008



SANTA CASA DE SÃO PAULO

ONCOLOGIA TORÁCICA

Resumindo e Recordando
**MÉTODOS BRONCOSCÓPICOS PARA DIAGNÓSTICO
DE CÂNCER DE PULMÃO**

Imagem em Pneumologia
ACHADOS TOMOGRÁFICOS DO MESOTELIOMA

A terapia que trata os sintomas.¹

E ao mesmo tempo
a inflamação.¹

Symbicort SMART®

Symbicort **M**anutenção e **A**lívio **R**ápido no **T**ratamento.¹

SMART

Symbicort®
formoterol
budesonida

Turbuhaler®

Referência: 1. O'Byrne PM, Szeged K, Collier AC, Palmer M, Pizzardi M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jun 15;171(12):129-36.

DIRETORIA - BIÊNIO 2008/2009

DIRETORIA

Presidente: José Eduardo Delfini Cançado
Vice-Presidente: Jaqueline Sonoe Ota Arakaki
Secretária Geral: Regina Maria de Carvalho Pinto
1º Secretário: Ricardo Millinavicius
2ª Secretária: Valéria Cristina Vigar Martins
Diretor de Finanças: Oliver Augusto Nascimento
Diretor de Assuntos Científicos: Gustavo F. Prado
Diretor de Divulgação: Paulo Manuel Pêgo Fernandes
Diretor Informática: Federico Enrique Garcia Cirpiano

COMISSÕES

Assuntos do Interior: Renato Eugênio Macchione
Defesa Profissional: Eduardo Henrique Genofre
Ensino: Mônica Corso Pereira
Promoções: Nephtali Segal Grinbaum
Assuntos da Grande São Paulo: Sidney Bombarda

DEPARTAMENTOS

Cirurgia Torácica:
Roberto Saad Júnior; João Aléssio Juliano Perfeito; Rodrigo Caetano de Souza
Endoscopia Respiratória:
Viviane Rossi Figueiredo; Miguel Lia Tedde; Nilza Sayuri Abe
Pediatria:
Maria Helena Bussamra; Marina Buarque de Almeida
Ana Clara Toschi Gianotti de Souza
Fisioterapia Respiratória:
Lara Maris Nápolis; Priscila Batista de Souza
Marisa Afonso A. Brunherotti
Conselho Fiscal - Efetivos:
Ana Luisa Godoy Fernandes; Alberto Cukier;
Carlos Alberto de Castro Pereira
Suplentes:
Rafael Stelmach; Roberto Stirbulov; Mário Terra Filho
Conselho Deliberativo
Fernando Augusto Fiuza de Melo; Francisco Vargas Suso
Jorge Nakatani; José Antônio Baddini Martinez; Manuel Lopes dos Santos; Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano
Miguel Bogossian; Nelson Morrone; Ricardo Beyruti; Sonia Maria Faresin; Virgílio Alexandre Nunes de Aguiar

REGIONAIS

Regional do ABC
Presidente: Marcelo Gervilla Gregório
Secretário: Márcio Abreu Neis
Regional de Araraquara / Bauru / Botucatu
Presidente: Eduardo Ferraz Hage
Secretário: José Eduardo Bergami Antunes
Regional de Campinas
Presidente: Ricardo Kalad Mussi
Regional de Marília
Presidente: Virgínia Maria Cavallari Strozze Catharin
Secretária: Gisele César de Rossi Agostinho
Regional de Ribeirão Preto
Presidente: Ana Carla Souza de Araujo
Secretária: Hugo Alejandro Veja Ortega
Regional de São José dos Campos
Presidente: Douglas Carlyle Belculfiné
Secretária: Maria Helena Magalhães Rezende
Regional de São José do Rio Preto
Presidente: Benedito Aparecido Caiel
Secretária: Elaine Mara Cesaretti de Paula

PNEUMOLOGIA PAULISTA

Órgão Informativo da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia
Editor Responsável: Jaqueline Sonoe Ota Arakaki
Editoração Eletrônica: Miriam Miranda
Impressão: Gráfica Riopedrense • Tiragem: 1500 exemplares

SUMÁRIO

- 4 - 5 **EDITORIAL**
- 6 - 9 **TEMA EM DESTAQUE**
Proposta de revisão de estadiamento do carcinoma de pulmão de células não-pequenas para a sétima edição da classificação TNM dos tumores malignos
- 9 - 13 **RESUMINDO E RECORDANDO**
Métodos broncoscópicos para diagnóstico de câncer de pulmão
- 15 - 18 **RELATO DE CASO**
Câncer de pulmão e fibrose pulmonar
- 19 - 20 **IMAGEM EM PNEUMOLOGIA**
Achados tomográficos do mesotelioma
- 21 - 22 **EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA**
O que é e em que ajuda?
- 23 - 26 **ARTIGOS EM DESTAQUE**
- 27 - 33 **FUTURO DA PNEUMOLOGIA**
Câncer de pulmão: Terapia baseada em alvos moleculares, onde estamos e para onde vamos?
- 34 - 35 **CONTROVÉRSIA**
Rastreamento do câncer de pulmão de células não-pequenas
- 37 - 39 **OPINIÕES E AÇÕES**
Defesa Profissional Assuntos da Grande São Paulo Depto. de Fisioterapia Respiratória
- 40 - 44 **NOTÍCIAS**
- 45 - 46 **HISTÓRIA**
Transplante de pulmão em câncer: pioneirismo ou loucura?

NOSSA CAPA

Santa Casa de São Paulo

Fundada há mais de 400 anos, a Santa Casa de São Paulo é a mais antiga instituição assistencial e hospitalar em atividade na capital paulista. Hoje, é o complexo de saúde de maior abrangência assistencial no Brasil, atendendo, por dia, 5.000 pessoas em todas as especialidades.

O complexo Santa Casa engloba seis hospitais, um colégio e uma faculdade de medicina, que são: o Hospital Central, o Hospital Santa Isabel, o Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental, o Hospital Geriátrico e de Convalescentes D. Pedro II, o Hospital São Luís Gonzaga, o Hospital Geriátrico Vicentina Aranha, o Colégio São José e a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, que iniciou as atividades acadêmicas em 1963.

Chefe da Disciplina de Pneumologia da Santa Casa de São Paulo: Prof. Dr. Roberto Stirbulov.

stirbul@uol.com.br

NOVOS DESAFIOS, A MESMA RESPONSABILIDADE

Foi inicialmente com muita honra, mas, também com muita preocupação e responsabilidade que aceitei o convite e o desafio de assumir a coordenação da Revista Pneumologia Paulista.

A obrigação inicial seria de no mínimo manter a qualidade da Revista, alcançada de forma crescente e contínua, desde a sua primeira edição em 1986. O nosso querido “Boletim”, inicialmente um veículo informativo e de difusão de opiniões, passou a ter um caráter de reciclagem e atualização.

O próximo passo natural seria caminhar para a indexação da Revista.

A grande discussão inicial nesta gestão, foi de como fazer a indexação, sem perder o nosso norte, ou seja, de oferecer ao sócio, as informações necessárias e objetivas para enfrentar e resolver as dificuldades do cotidiano, de forma prática e concisa. Nesse sentido, foi criada uma comissão para estudar a indexação.

Na busca do contínuo aprimoramento da Revista, algumas mudanças foram instituídas. Optamos pela abordagem de um tema específico em cada edição. Assim, além de ler, poderemos guardar e reler.

Neste número vamos destacar a Oncologia Torácica, tema de importante relevância, visto a elevada prevalência, morbidade e mortalidade do câncer de pulmão. É também uma importante área de atuação do Pneumologista e do Cirurgião Torácico, como é discutido pelo Dr. Eduardo Genofre, em defesa profissional.

O Pneumologista e o Cirurgião Torácico são os especialistas com melhor formação para realizar a abordagem completa do doente com câncer de pulmão. A nossa atuação começa na prevenção, no diagnóstico e na escolha da melhor possibilidade terapêutica; avaliando condições, riscos e benefícios do tratamento, seja através da cirurgia, da quimioterapia, da radioterapia ou de possíveis associações. Somos capacitados também a identificar e tratar as complicações da terapêutica indicada.

O Cirurgião Torácico é sem dúvidas, o especialista melhor qualificado e treinado para operar o doente com câncer de pulmão, que na grande maioria das vezes apresenta enfisema associado. A capacidade técnica influi grandemente no

conceito de ressecabilidade, que pode diferir entre um generalista e um especialista, com isso mudando claramente o prognóstico da doença. A operação após quimioterapia ou em doença localmente avançada, é mais complexa, exigindo grande domínio da cirurgia torácica.

Devemos sempre agir com a visão multidisciplinar, ato que realizamos com muita maestria, conjuntamente com os broncoscopistas, radiologistas, patologistas e fisioterapeutas.

Na Revista Pneumologia Paulista, além das seções pré-existentes: Tema em Destaque, Resumindo e Recordando, Imagem em Pneumologia, Relato de Caso e Resumo de Artigos, História da Pneumologia, criamos as seções: Controvérsias, Epidemiologia Clínica, Cartas do Leitor e Futuro da Pneumologia.

Em Epidemiologia Clínica, coordenada pela Dra. Valdelis Okamoto, programamos um curso continuado, que nos ajudará a selecionar e valorizar os dados de um artigo científico.

Na seção Futuro da Pneumologia, abordaremos temas de avanço na nossa área de atuação. E, em Cartas do Leitor, estaremos abertos a críticas e sugestões para o aprimoramento da nossa Revista e da nossa especialidade.

Manteremos as seções de notícias, opiniões e ações. E na nossa capa prestigiaremos a Pneumologia Paulista.

Temos um longo caminho e grande responsabilidade pela frente, tanto de manter o que já foi alcançado, como de buscar inovações e aprimoramento.

Contamos com você e, desde já agradecemos a atuação dos atuais e futuros colaboradores, que são imprescindíveis para o sucesso da Revista Pneumologia Paulista.

Um grande abraço,

Jaquelina Sonoe Ota Arakaki

Vice- presidente da SPPT

Editora da Revista Pneumologia Paulista

Médica Assistente da Disciplina de

Pneumologia da UNIFESP

jaqueota@uol.com.br

A SOCIEDADE REPLETA DE PERSPECTIVAS E PROJETOS

Prezados sócios da SPPT,

Primeiramente, gostaria de agradecer a todos que participaram e tornaram um sucesso o XII Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia, especialmente ao Rafael Stelmach, ex-presidente da SPPT, e sua Diretoria, que trabalharam incansavelmente nos últimos dois anos, coroando sua gestão com esse brilhante evento.

É com muita honra e satisfação que a nova diretoria da SPPT, gestão 2008-2009, tomou posse, especialmente para mim, por ser o primeiro Presidente do Interior do Estado de São Paulo.

Este ano, a SPPT faz 30 anos e, desde sua fundação, tornou-se importante veículo de formação de novos pneumologistas e reciclagem dos já atuantes, baseada nos sólidos fundamentos difundidos pelas escolas médicas paulistas, que compuseram suas sucessivas diretorias. Com o crescimento da especialidade, no Estado de São Paulo e no país, bem como a inserção internacional progressiva dos pneumologistas paulistas, novos caminhos e desafios se tornaram evidentes.

Nesse início de gestão, realizamos reunião com Chefes das Universidades e Líderes da Pneumologia Paulista, com objetivo de nos aproximarmos e trabalharmos conjuntamente. No nosso modo de ver, as Instituições, Universidades e a SPPT têm importante e complementar papel na formação e, capacitação dos profissionais da área respiratória.

Um dos principais objetivos dessa reunião foi a criação de subcomissões dentro da Diretoria da SPPT. Cada subcomissão terá a missão, junto à diretoria, de ajudar na programação científica das Jornadas e Congresso, na produção de material para nossa Revista, "Pneumologia Paulista", no conteúdo dos sites (www.sppt.org.br e www.pulmonar.org.br), blog, nas pizzas clínicas e na produção de materiais para leigos, junto à nossa assessoria de imprensa.

Veja nessa edição, as subcomissões criadas e seus respectivos diretores responsáveis. Participe, envie seu nome para a subcomissão da área de sua preferência ou maior afinidade.

Também decidimos, a partir de 2008, conceder anuidade grátis aos Residentes de Medicina de Tórax, uma parceria entre a SPPT e Universidades, com intuito de aumentar os novos sócios e promover a especialidade cada vez mais.

Na programação científica de 2008, teremos, em São Paulo, uma Jornada Interativa de Doenças Intersticiais, dia 1º de março, no Hotel Renaissance; a Jornada de Pneumopediatria; uma Jornada de Avaliação Pré-Operatória, em 16 de agosto; a III Jornada de Radiologia Jorge Kavakama, em novembro e

programada a Jornada Paulista de Tromboembolia Venosa - da Profilaxia ao Tratamento. No Interior, realizaremos, em cada Regional, reuniões mensais e uma grande Jornada, com temas variados.

Além das Jornadas, tradicionalmente realizamos reuniões de confraternização, discussão de casos e revisão de diferentes temas, acompanhadas de rodízio de pizza e chope. Para 2008, programamos cinco reuniões clínicas e nove cirúrgicas.

Todas essas definições, as composições das novas Diretorias das Regionais, recém eleitas, as datas, horários e locais de suas reuniões mensais e o nosso calendário de atividades de 2008 já estão no nosso site, www.sppt.org.br.

Gostaria também de comunicar que nosso site para leigos, www.pulmonar.org.br está entre os dez sites de saúde mais importantes e concorre, nesse ano, ao IBest, como o melhor. Acesse-o, se você ainda não tem, faça sua página pessoal, indique-o aos seus pacientes e familiares. Cada acesso e voto são fundamentais para nosso sucesso e divulgação.

Além de congregar médicos, promover eventos científicos e divulgar as doenças respiratórias, a SPPT desenvolve um importante papel junto à Secretaria Estadual de Saúde, tendo se tornado referência técnica na área. Como resultados práticos, tivemos recentemente a publicação de protocolos para tratamento de DPOC e Hipertensão Pulmonar no alto custo do Estado.

Junto à Assembléia Legislativa do Estado de São Paulo, recentemente tivemos aprovação das Leis criando o Dia de Pneumologista, em 0₂ de junho e a Semana Estadual de Conscientização e Prevenção das Doenças Respiratórias, na 1ª semana de junho. Já programamos para o dia 8 de junho, no Parque do Ibirapuera, em São Paulo, um grande evento para divulgação da nossa especialidade. Se você mora no Interior, procure o Presidente da sua Regional, dê sugestões e idéias, vamos organizar palestras para leigos, caminhada ou passeio ciclístico, atualização médica em cada Regional. Participe, faça acontecer e divulgue localmente nossa especialidade!!!

Finalmente gostaria de nos colocarmos à disposição e abertos à sugestões. Você pode enviar sua carta, idéias, divulgar suas atividades e trabalhos. Temos uma assessoria de imprensa à disposição. A SPPT é nossa e você estará contribuindo para o seu crescimento regional, da pneumologia paulista e brasileira.

Grande abraço,

José Eduardo Delfini Caçado
Presidente da SPPT
presidente@sppt.org.br

PROPOSTA DE REVISÃO DE ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO-PEQUENAS PARA A SÉTIMA EDIÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO TNM DOS TUMORES MALIGNOS.

Autores : Ilka Lopes Santoro¹, Roberta Pulcheri Ramos²

Serviço: Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

¹ Professora Orientadora da Pós-Graduação e responsável pelo ambulatório de Oncopneumologia

² Médica Residente

INTRODUÇÃO

O estadiamento adequado de uma neoplasia se faz necessário por quatro principais razões ^{1,2}:

- permite que a doença seja descrita através de uma linguagem única nos diferentes serviços de saúde;
- permite que o tratamento seja baseado nos diferentes estádios da doença;
- prediz a sobrevida;
- permite a comparação de resultados de estudos clínicos.

O primeiro projeto de estadiamento TNM para carcinoma de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) foi realizado pela “American Joint Committee for Cancer Staging” (AJCC), em 1974, baseado no estudo de 2155 pacientes ³. Em 1986, a AJCC e “Union Internationale Contre le Cancer” (UICC) propuseram uma revisão do sistema internacional de estadiamento, baseado em 3753 casos ⁴. E a mais recente alteração na classificação TNM para neoplasias de pulmão foi realizada na 5ª edição da classificação TNM dos tumores malignos, publicada em 1997, baseada em estudo com 5319 pacientes ⁵, uma vez que a revisão de 2002 não propôs nenhuma modificação ⁶.

O estadiamento da neoplasia de pulmão, no delineamento atual, tem sido um importante marco para a concepção moderna de tratamento e acompanhamento desses pacientes. Possibilitou que populações mais homogêneas fossem analisadas, por diferentes grupos de pesquisa, em estudos cooperativos, e a partir daí surgiram novos conceitos terapêuticos para subgrupos específicos.

Embora a classificação de 1997 tenha sido muito útil, ela apresenta algumas limitações a serem consideradas ¹:

- foi baseada em um banco de dados com 5319 casos de CPCNP, isso faz com que na estratificação, alguns subgrupos tenham poucos casos válidos para análise;
- a maioria dos pacientes era oriunda de uma única instituição, portanto a generalização dos resultados pode ser questionada;

- a maioria eram casos cirúrgicos;
- foi realizada pequena validação interna, porém a validação externa não foi efetivada.

Nos últimos dez anos, houve refinamento não apenas da técnica disponível para estadiamento, especialmente com uso, na rotina, da tomografia computadorizada de tórax, mas também do conhecimento das características da doença, da biologia do tumor e o progresso da terapia antineoplásica. Assim, se faz urgente a revisão da classificação TNM.

Este estudo é uma proposta de modificação de estadiamento para CPCNP, que começou ser elaborada em 1998 pela “International Association for the Study of Lung Cancer” (IASLC), e também foi reconhecida pela “International Union Against Cancer”. A próxima edição (7ª) da “Classificação TNM de Cancer de Pulmão” será publicada em 2009.

Para realização deste estudo foi criado um comitê, composto por especialistas multidisciplinares, de renome internacional em oncologia torácica, subdivididos em núcleos de trabalho, e todo o projeto recebeu apoio de um grupo de pesquisa e bioestatística em câncer. O banco de dados englobou mais de 100.000 casos de câncer de pulmão, oriundos de 23 instituições, situadas em 12 países da Europa, América do Norte, Ásia e Austrália. As alterações propostas foram baseadas na sobrevida com cuidadosa validação dos seus resultados. Esse grande banco de dados foi utilizado para a validação interna enquanto que a validação externa foi realizada através da avaliação do registro de câncer “Surveillance Epidemiology and End Results” (SEER) ⁷⁻⁹. Embora seja um estudo mais abrangente que os anteriores, também tem algumas limitações, que só futuros estudos prospectivos conseguirão resolver ^{1, 2, 7, 9}:

- estudo retrospectivo, portanto muitos dos dados não foram coletados com a proposta expressa de estadiar o tumor;
- a maioria dos casos foi estadiada clinicamente que incluiu tomografia computadorizada de tórax e abdome superior;
- estudos adicionais, como cintilografia óssea, ressonância

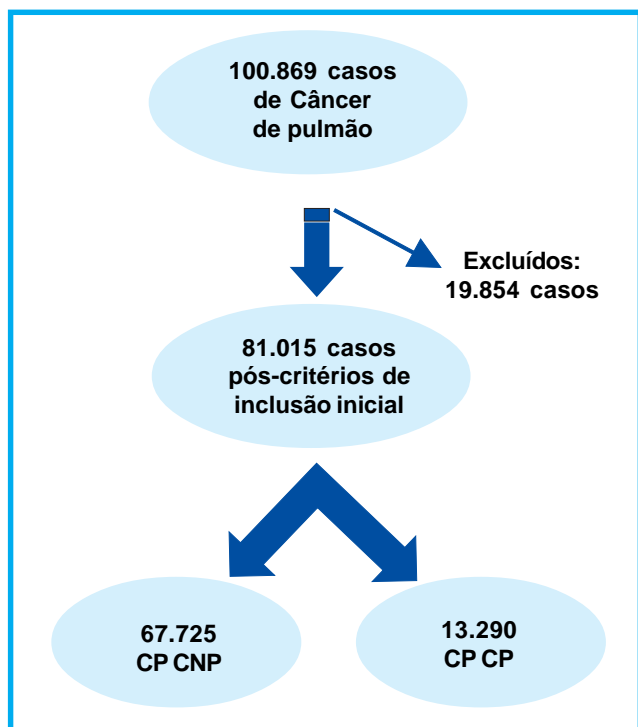
magnética ou tomografia de crânio não foram obtidos sistematicamente caso não houvesse suspeita clínica de metástase;

- não foi utilizado de rotina *PET scan* que comprovadamente tem profundo impacto no algoritmo de estadiamento clínico;
- poucos casos de metástases foram comprovados com estudo anatomopatológico;
- alguns dados estavam incompletos
- falha na distribuição geográfica dos casos, não foram incluídos casos diagnosticados na África, América do Sul e a Rússia, China e Indonésia foram pouco representados.

População de estudo

Critérios de Inclusão ^{2, 7-9}:

- pacientes portadores de neoplasia de pulmão tratados do início de 1990 até final de 2000;
- acompanhamento adequado
- confirmação histológica
- estadiamento TNM basal.



Apenas os casos de CPCNP foram incluídos na análise dos descritores T, N, M e na análise subsequente dos subgrupos TNM e estádios.

A sobrevida foi medida da data de entrada (diagnóstico ou entrada no protocolo), para os casos de estadiamento basal clínico e data da cirurgia, para os casos de estadiamento basal patológico até o último evento (morte, perda de seguimento ou vivo) e foi calculada pela curva de Kaplan-Meier. Os grupos de prognóstico foram estimados pela análise de regressão de Cox.

Validação interna e externa sugere alterações na categoria T⁸. Encontraram que o tamanho do tumor foi um importante fator de prognóstico e recomendaram para a 7ª edição que o

fator T deveria ser subdividido baseado em cinco diferentes critérios de tamanho. A seguir apresentaremos a definição dos diferentes descritores e em negrito a alterações propostas:

Tumor primário (T)

Tx - Tumor primário não pode ser avaliado, ou presença de células malignas no escarro, lavado brônquico, mas não visualizado por imagem ou broncoscopia.

T0 - Sem evidência de tumor primário

Tis - Carcinoma "in situ"

T1 - Tumor ≤ 3 cm no maior diâmetro, circundado por pulmão pleura visceral, sem evidencia broncoscópica de invasão além do brônquio lobar (ou seja, o brônquio principal não está envolvido).

1ª alteração: subdividir T1 em T1a e T1b pelo tamanho

T1a - Tumor ≤ 2 cm no maior diâmetro

T1b - Tumor > 2 cm, porém ≤ 3 cm no maior diâmetro.

T2 - Tumor > 3 cm, porém ≤ 7 cm no maior diâmetro ou com qualquer destes achados: envolvimento do brônquio principal distando a mais de 2cm da carina principal, invasão de pleura visceral, associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem envolvimento de todo pulmão.

2ª alteração: subdividir T2 em T2a e T2b pelo tamanho

T2a - Tumor > 3 cm, porém ≤ 5 cm no maior diâmetro;

T2b - Tumor > 5 cm, porém ≤ 7 cm no maior diâmetro.

3ª alteração: reclassificar T2 > 7 cm como T3

4ª alteração: reclassificar T4 por nódulos adicionais no lobo do tumor primário como T3

T3 - Tumor > 7 cm ou de qualquer tamanho que invade diretamente qualquer das seguintes estruturas: parede torácica (inclusive tumores de sulco superior), diafragma, nervo frênico, pleura mediastinal, parietal e pericárdio; ou tumor no brônquio principal a menos que 2cm da carina, porém sem envolvimento dessa estrutura; ou associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva de todo pulmão; ou nódulo além do tumor primário, no mesmo lobo

5ª alteração: reclassificar os tumores M1 por nódulos adicionais em pulmão ipsilateral ao tumor primário como T4

Isso parece lógico, pois para esses pacientes poderá ser feita proposta de terapia combinada incluindo cirurgia e quimioterapia adjuvante.

T4 - Tumor de qualquer tamanho que envolva; mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, nervo laríngeo-recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina, e nódulo além do tumor primário, em lobo diferente ipsilateral.

Validação interna e externa sugere manter **inalterado o descritor N⁸**:

Linfonodos (N)

Nx - Linfonodo regional não pode ser avaliado.

N0 - Sem metástase em linfonodo regional.

N1 - Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.

N2 - Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral e/ou subcarinal.

N3 - Metástase em linfonodo hilar, mediastinal contralateral;

escalênico ipsilateral ou contralateral; ou supra-escalênico.

Validação interna e externa sugere alterações na categoria M⁷:

6ª alteração: reclassificar Disseminação pleural (derrame pleural, pericárdica, nódulos pleurais) de T4 para M1

Derrame pleural maligno é atualmente classificado como T4, como a probabilidade de sobrevida desse grupo de pacientes é mais próxima a daqueles pacientes com doença metastática do que com doença localmente avançada, eles apropriadamente sugeriram a mudança desse grupo de pacientes para M1.

7ª alteração: reclassificar M1 em M1a e M1b de acordo com a localização das metástases

A última mudança recomendada é em relação ao descritor M, o qual deve ser subdividido em M1a nos casos de doença metastática intratorácica (nódulo em pulmão contra lateral, derrame pleural e ou pericárdico malignos) e M1b para doença metastática extratorácica, baseado no encontro de melhor sobrevida para aqueles com doença metastática intratorácica.

Metástase (M)

Mx - Metástase não foi avaliada.

M0 – Sem metástase.

M1 – Metástase.

M1a - nódulo além do tumor primário, em lobo contralateral; tumor com nódulos em pleura ou derrame pleural ou pericárdico maligno.

M1b – metástase à distância.

Esse estudo não foi capaz de explicar a diferença do prognóstico de pacientes com metástases para outro pulmão e daqueles com metástases em sítios extratorácicas⁷. Devido ao pequeno número de casos após a estratificação, não foi possível, também avaliar o prognóstico dos casos com múltiplas lesões no pulmão contralateral e dos pacientes com nódulo único⁷. Por outro lado em caso de lesão única fica sempre a dúvida se é doença M1 ou múltiplos primários^{10,11}. Sem a comprovação histológica essa questão fica sem resposta, muito embora em casos de histologia idêntica não

poderemos excluir a possibilidade de dois primários¹¹. O reverso também é verdadeiro, pois heterogeneidade fenotípica da neoplasia de pulmão pode explicar diferenças na histologia da lesão primária e da metastática².

O grupo M1b é composto por um grupo de pacientes com evidentes metástases, envolvendo mais de um órgão em 43%, ossos (24%), fígado (10%), adrenal (6%), pele (<1%) dos casos desse grupo⁷. Mas a comprovação histológica de metástase só foi realizada em 43 casos dos 4350 pacientes.

A criação de novos descritores determinou que certos grupos de pacientes migrassem para outros estádios. Portanto, depois da análise de cada subgrupo TNM, novos grupos de diferentes estádios foram identificados e propostos para a 7ª edição (próxima) da Classificação TNM dos Tumores de Pulmão, como se segue na Tabela 1:

Assim, a criação de novos descritores e conseqüente movimentação de alguns grupos de pacientes para diferentes níveis de estadiamento, gerarão problemas com os algoritmos de tratamento já estabelecidos, porém baseados na 6ª edição do estadiamento⁹. Um dos exemplos que pode ser lembrado é a alteração proposta para os grandes tumores T2 (tumores >5cm que serão T2b e tumores >7cm que serão T3), linfonodos negativos, que passarão do estágio IB (6ª edição) para estágio IIA e IIB, respectivamente. Esses casos necessitarão quimioterapia adjuvante após completa ressecção? Embora haja dúvida no valor da quimioterapia após ressecção completa em casos de IB¹², há pelo menos dois estudos que mostram o benefício para linfonodos positivos em estágio II e IIIA^{13,14}. Esta dúvida só será solucionada com estudos prospectivos randomizados. Outro ponto a ser realçado é a realocação dos tumores com nódulos adicionais em lobo distinto do tumor primário, porém em pulmão ipsilateral, para descritor T4 (7ª edição) em vez de M1 (6ª edição). A nova proposta agrupa T4N0M0 e T4N1M0 no estágio IIIA. Assim qual será o algoritmo apropriado para esses casos? Multimodalidade de tratamento, incluindo cirurgia? Mais uma vez, só estudos prospectivos, bem delineados serão capazes de fornecer

Tabela 1- Descritores, categorias T e M propostas, e grupos de estádios propostos:

T/M 6ª edição	T/M proposto	N0	N1	N2	N3
T1≤2cm	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1>2-3cm	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2>3≤5cm	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2>5-7cm	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2>7cm	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasão		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 nódulo mesmo lobo		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 extensão	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 nódulo pulmão ipsilateral	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	
T4 derrame pleural	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 nódulo pulmão contralateral	IV	IV	IV	IV	
M1 metástase à distância	M1b	IV	IV	IV	IV

Estádios em negrito indicam mudança da 6ª edição para outra categoria TNM na 7ª

consistentes evidências para resolver essas questões.

Mesmo com essas modificações sugeridas esse modelo de estadiamento continua sendo um preditor grosseiro de sobrevida. Este é um campo de estudo em contínua evolução, assim revisões futuras serão necessárias. Recentes pesquisas em expressão de proteína do tumor e genômica sugerem que

poderemos aumentar a nossa habilidade em prever respostas diferentes para pacientes pertencentes ao mesmo estágio TNM¹⁵⁻¹⁷. Pode-se prever, em um momento não muito distante, quando o estágio será baseado em ambos TNM e diagnóstico molecular.

ilkasantoro@uol.com.br

REFERÊNCIAS

1. Silvestri GA. A seismic shift in staging. *J Thorac Oncol* 2007; 2:682-3.
2. Pujol JL CM. Staging metastasis profile of non-small cell lung cancer: a new paradigm? *Journal of Thoracic Oncology* 2007; 2:679-81.
3. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974; 120:130-8.
4. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986; 89:225S-33S.
5. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111:1710-7.
6. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med* 2002; 23:103-21.
7. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF, Jr., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2:686-93.
8. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694-705.
9. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706-14.
10. Furak J, Trojan I, Szoke T, Agocs L, Csekeo A, Kas J, et al. Lung cancer and its operable brain metastasis: survival rate and staging problems. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:241-7; discussion -7.
11. Vansteenkiste JF, De Belie B, Deneffe GJ, Demedts MG, De Leyn PR, Van Raemdonck DE, et al. Practical approach to patients presenting with multiple synchronous suspect lung lesions: a reflection on the current TNM classification based on 54 cases with complete follow-up. *Lung Cancer* 2001; 34:169-75.
12. Strauss GM. Management of early-stage lung cancer: past, present, and future adjuvant trials. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20:1651-63; discussion 63-4, 66, 69-70 passim.
13. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:719-27.
14. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-97.
15. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:983-91.
16. Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R, et al. Corrigenda: Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med* 2007; 13:1388.
17. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, Dressman HK, Bild A, Koontz J, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:570-80.

VISITE O NOSSO SITE



www.sppt.org.br

Eventos | Atualidades | Notícias | Edições do PP | Biblioteca



MÉTODOS BRONCOSCÓPICOS PARA DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PULMÃO

Autor: Marcelo Gervilla Gregório¹

Serviço: Serviço de Endoscopia Respiratória do Hospital das Clínicas – FMUSP e Serviço de Endoscopia Respiratória do Hospital do Coração (HCOR)

¹Médico Supervisor do Serviço de Endoscopia Respiratória do Hospital das Clínicas- FMUSP e responsável pela Endoscopia Respiratória do Hospital do Coração (HCOR)

A prática de broncoscopia no Brasil iniciou-se com os médicos endoscopistas perorais, que com os primeiros equipamentos rígidos exploravam a laringe, a traquéia e o esôfago. O advento das fibras ópticas e dos aparelhos flexíveis, no início da década de 70, permitiu o acesso cada vez mais distal das vias aéreas facilitando a técnica endoscópica, além de permitir que pneumologistas iniciassem-se na prática. Apesar, desta possibilidade, existir a tanto tempo, o pneumologista e o cirurgião torácico são pouco familiarizados com as possibilidades e limitações do método.

Diante da suspeita de neoplasia de pulmão é preciso ter em mente qual o alcance dos diversos recursos endoscópicos disponíveis para lesão, baseado nas suas características e situação topográfica^{1, 2}.

Os diferentes tipos de coleta são:

- Lavado brônquico
- Lavado broncoalveolar (LBA)
- Escovado brônquico
- Biópsia endobrônquica
- Biópsia transbrônquica
- Punção transtraqueal ou transbronquial (dirigida ou não por ultra-som)
- Punção esofageana guiada por ultra-som

LESÕES ENDOBRÔNQUICAS

As lesões endobrônquicas neoplásicas variam em relação à sua morfologia, e esta influencia o rendimento da coleta endoscópica. Formas de apresentação:

1. Carcinoma *in situ*
2. Infiltração submucosa
3. Vegetação
4. Compressão extrínseca

Os carcinomas *in situ* são difíceis de distinguir de áreas com inflamação ou com displasia. A diferenciação

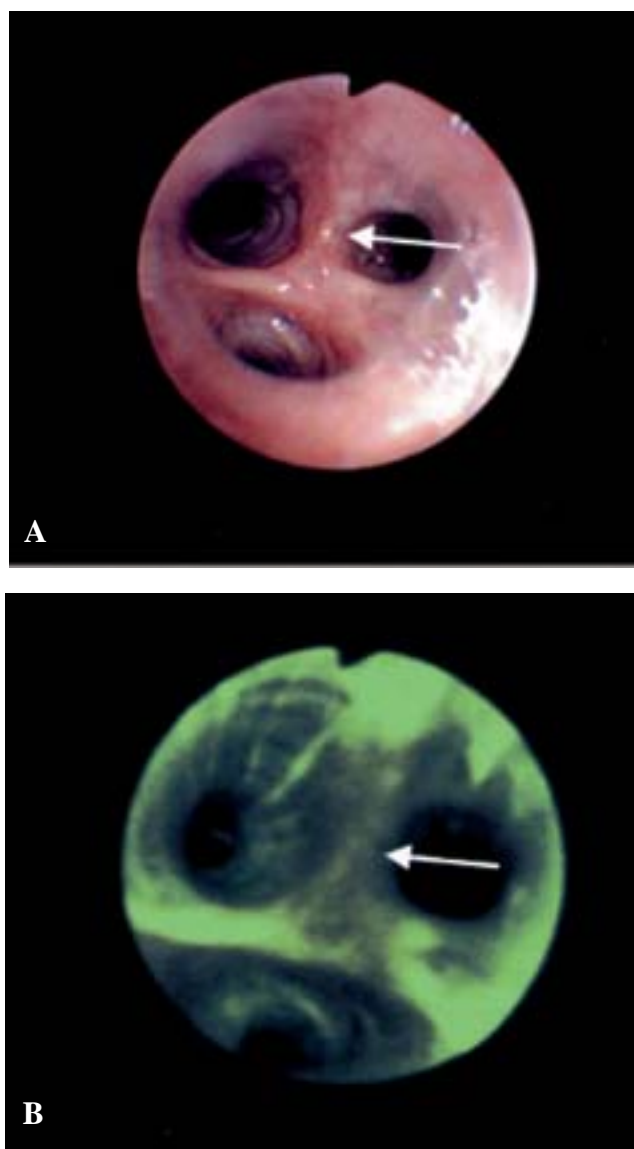


Fig. 1 - a-) Iluminação com luz branca. B-) Realce das áreas de displasia pela autofluorescência



Fig. 2 - Esquema representativo do sistema de iluminação chamado de narrow band imaging (NBI) que realça vasos neoformados de superfície.

endoscópica pode ser obtida através de três recursos visuais:

1. Autofluorescência: A fluorescência dos tecidos normais é diferente dos tecidos neoplásicos³. A iluminação através do *LIFE System* permite detectar o câncer em fases bem precoces. (figura 1)
2. Magnificação de imagem: Ampliação em muitas vezes e com alta definição que facilita avaliação do endoscopista
3. *Narrow Band Imaging* (NBI): Tecnologia óptica que realça os vasos na superfície através da iluminação com comprimento de onda específico⁴. (figura 2)

A lesão do tipo infiltrativa exige uma biópsia mais profunda e recorrente ou associação com punção. O material removido durante a broncoscopia pode ser analisado pela técnica de *imprint*, que consiste em esfregar o fragmento em uma lâmina para análise citológica, obtendo controle imediato do rendimento da coleta⁵. O ultra-som endobrônquico permite avaliar a profundidade da invasão da parede traqueobrônquica.

As lesões vegetantes são mais fáceis de abordar. O endoscopista deve evitar biópsias em áreas de necrose ou recobertas por fibrina. Se o material obtido através da biópsia por pinça flexível for negativo, esta pode ser repetida através de broncoscopia rígida e pinça do tipo saca-bocado.

O lavado brônquico aplicado em lesões visíveis ao broncoscópio apresenta sensibilidade entre 62% a 79% contra 70 a 100% da biópsia direta da lesão⁶. Em neoplasias que acometem a submucosa o lavado após escovado e biópsia aumenta o rendimento destes métodos.

As compressões extrínsecas por tumores ou linfonodos podem ser puncionadas.

LESÕES PARENQUIMATOSAS:

O lavado broncoalveolar associado a biópsia transbrônquica, escovado e radioscopia permite diagnóstico

entre 40 a 80%. O rendimento varia com o tamanho da lesão. (tabela I). Rendimento aumenta quando o LBA é colhido após escovado e biópsia para aproveitar o desgarramento das células promovido pelos outros métodos⁷.

Tabela 1 - influência do tamanho das lesões no rendimento dos métodos de coleta em associação (LBA e biópsia transbrônquica)

TAMANHO	RENDIMENTO
≤ que 2 cm	< que 30%
2 a 4 cm	60 a 70%
≥ que 4 cm	80%

A especificidade do antígeno carcinoembrionário (CEA) no lavado é menor que a sérica (59% x 100%) devido a falso positivos para bronquite crônica. A acurácia diagnóstica foi superior na dosagem sérica 79% contra 56% do LBA⁸.

As lesões pulmonares variam também em relação à comunicação com os brônquios⁹ e a zona do pulmão em que se encontram. O melhor acesso para a pinça de biópsia transbrônquica são aquelas na zona medular do pulmão. Lesões parenquimatosas próximas do hilo pulmonar são muitas vezes inacessíveis para a pinça de biópsia transbrônquica.

A associação com métodos de imagem melhora o rendimento da coleta. A radioscopia¹⁰ permite avaliar se a lesão é acessível ou não à pinça dirigindo a biópsia. Quando a radioscopia demonstra falta de acesso da pinça para a lesão a biópsia é evitada. A incidência de pneumotorax diminui pois a radioscopia permite o controle da proximidade com a pleura.

A radioscopia tem a mesma sensibilidade para demarcar a lesão da radiografia simples do tórax¹¹. Lesões que são visíveis apenas pela tomografia de tórax não poderão ser vistas pela radioscopia.

Um novo sistema chamado navegação eletromagnética^{12, 13} foi desenvolvido para acessar com precisão pequenas lesões visíveis somente pela tomografia. Neste, um *software* utiliza as imagens adquiridas pela tomografia helicoidal. Através da broncoscopia virtual os pontos de referência, que são a carina principal, as secundárias e a lesão suspeita são demarcados, gerando um arquivo composto pelas imagens tomográficas associadas aos pontos de demarcação. A broncoscopia será realizada em um segundo momento, onde o paciente se deitará sobre uma mesa acoplada a um sistema eletromagnético biplano. O broncoscópio com um sensor na ponta progride pela via aérea e ao tocar nas carinas demarcadas emite um sinal de confirmação para o sistema. Este procedimento leva alguns minutos e após terminado

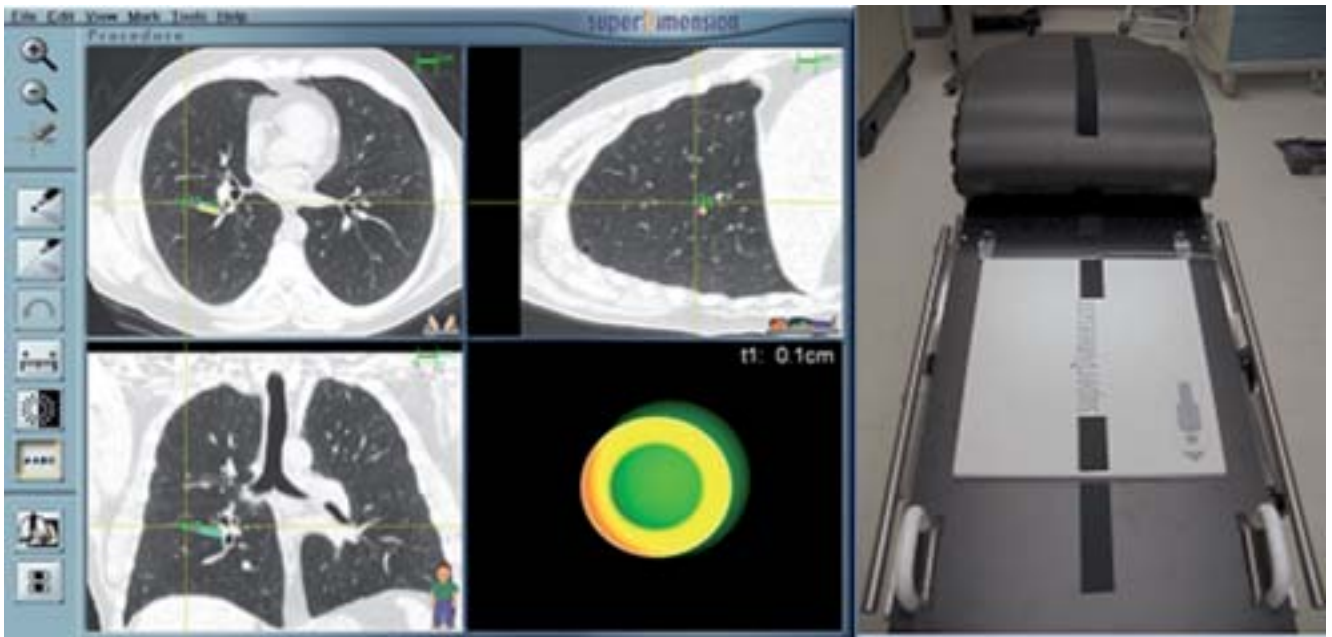


Fig. 3 - Software e mesa de navegação eletromagnética para orientação bronoscópica

o programa apresenta uma nota para verificar se os pontos demarcados pela broncoscopia virtual coincidem com os tocados pela broncoscopia usual. Se a nota for adequada a coleta das biópsias será feita com uma pinça especial cuja ponta dotada de um sensor indicará o local exato da lesão. (figura 3).

LINFONODOS:

O estadiamento do mediastino é essencial para o planejamento terapêutico nas neoplasias pulmonares. A mediastinoscopia cervical não tem acesso aos linfonodos subcarinais posteriores, do mediastino anterior, hilares e subaórticos.

A punção aspirativa transbrônquica pode reduzir a necessidade de mediastinoscopia, da mediastinotomia e da toracotomia quando o acesso para a punção é possível pela via endoscópica¹⁴.

O local de punção é definido pela tomografia de alta resolução e o broncoscopista utiliza um mapa que correlaciona a anatomia linfonodal e vascular com pontos de referência endobrônquicos¹⁵. A punção por agulha apresenta sensibilidade de 50% e especificidade de 96%.

O surgimento da ecoendoscopia digestória alta, permitiu a punção precisa de nódulos maiores que 3mm, através do esôfago, guiados por ultra-som, de linfonodos mediastinais na janela aortopulmonar, paraórticos, subcarinais e paraesofágicos.

A ecoendoscopia traqueobrônquica surgiu na medida que equipamentos menores foram desenvolvidos e permitiram a passagem pela traquéia. Recentemente foi desenvolvido um equipamento (EBUS) que permite visão endoscópica, ultra-som e canal de punção em um único sistema¹⁶ (figura 4).



Fig. 4 - Ultra-som bronoscópico

PERSPECTIVAS FUTURAS:

A biologia molecular aplicada ao lavado brocoalveolar permite pesquisar novos marcadores tumorais indicando malignidade de nódulos periféricos, porém este recurso ainda não tem aplicação na prática clínica.

Steven A¹⁷ examinou a frequência de mutações oncogênicas em 50 pacientes através de coleta de lavado broncoalveolar previamente ao ato cirúrgico de ressecção pulmonar e correlacionou a ocorrência das variações genéticas das células tumorais da peça cirúrgica com o LBA. (tabela II)

Tabela 2 - Correlação da positividade dos marcadores estudados entre peça cirúrgica e LBA colhido antes do procedimento operatório.

MARCADOR	TUMOR	LBA
p 53	28 em 50 (56%)	11 em 28 (39%)
Mutação K-ras	8 em 19 (42%)	4 em 8 (50%)
p16	19 em 50 (38%)	12 em 19 (63%)
Microsatélite	23 em 50 (46%)	3 em 22 (14%)

Carstensen¹⁸ isolou DNA de células presentes no sobrenadante de lavado broncoalveolar de pacientes com câncer pulmonar e encontrou 43% de positividade para alterações microsatélite.

CONCLUSÃO

Os novos recursos endoscópicos aliados aos sistemas de imagem ampliaram muito o papel da broncoscopia no diagnóstico de câncer de pulmão. A biologia molecular poderá, no futuro, aumentar a sensibilidade do lavado broncoalveolar.

Por mais avançados que sejam os recursos tecnológicos nada dispensa a excelência e o esmero profissional nos envolvidos no processo de coleta e análise do material. O rendimento próximo dos índices de positividade apontados na literatura, depende de colheita cuidadosa e seleção das melhores opções disponíveis para cada caso, assim como do patologista, que deve explorar ao máximo o material enviado.

REFERÊNCIAS

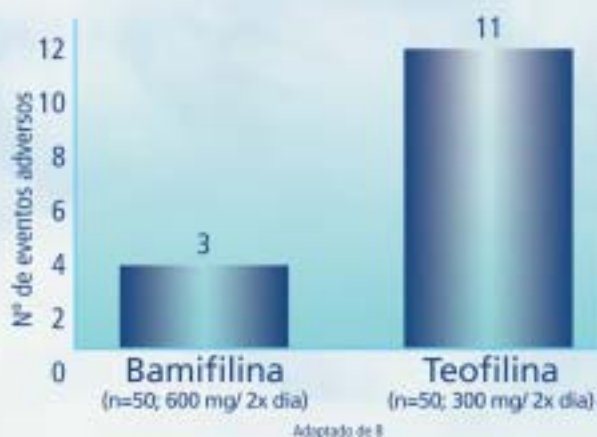
- Herth FJ, Eberhardt R, Ernst A. The future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer. *Respiration* 2006;73(4):399-409.
- Shulman L, Ost D. Advances in bronchoscopic diagnosis of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(4):271-7.
- Fuso L, Pagliari G, Boniello V, Trove A, Varone F, Longobardi A, et al. Autofluorescence bronchoscopy to identify pre-cancerous bronchial lesions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63(3):124-8.
- Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, Iyoda A, Yoshida S, Sekine Y, et al. High magnification bronchovideoscopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer. *Thorax* 2003;58(11):989-95.
- Popp W, Rauscher H, Ritschka L, Redtenbacher S, Zwick H, Dutz W. Diagnostic sensitivity of different techniques in the diagnosis of lung tumors with the flexible fiberoptic bronchoscope. Comparison of brush biopsy, imprint cytology of forceps biopsy, and histology of forceps biopsy. *Cancer* 1991;67(1):72-5.
- Mak VH, Johnston ID, Hetzel MR, Grubb C. Value of washings and brushings at fibreoptic bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer. *Thorax* 1990;45(5):373-6.
- Cortese DA, McDougall JC. Biopsy and brushing of peripheral lung cancer with fluoroscopic guidance. *Chest* 1979;75(2):141-5.
- de Diego A, Compte L, Sanchis J, Enguidanos MJ, Marco V. Usefulness of carcinoembryonic antigen determination in bronchoalveolar lavage fluid. A comparative study among patients with peripheral lung cancer, pneumonia, and healthy individuals. *Chest* 1991;100(4):1060-3.
- Ranes JLMA, Alejandro C. MD +; Mehta, Atul C. MD +. Role of Bronchoscopy in the Evaluation of Solitary Pulmonary Nodule. *Clinical Pulmonary Medicine* 2003;10(1):34-38.
- Clark RA, Grech P, Robinson A, Townsend RH. Limitations of fibre-optic bronchoscopy under fluoroscopy in the investigation of peripheral lung lesions. *Br J Radiol* 1978;51(606):432-6.
- Cummings CL, Brooks IO, Stinson JM. Increases in diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy by fluoroscopy. *J Natl Med Assoc* 1982;74(3):239-41.
- Hautmann H, Schneider A, Pinkau T, Peltz F, Feussner H. Electromagnetic catheter navigation during bronchoscopy: validation of a novel method by conventional fluoroscopy. *Chest* 2005;128(1):382-7.
- Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, Meziane M, Mehta AC. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(9):982-9.
- Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J, Harkin T, Gasparini S, Addrizzo-Harris DJ, et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):601-7.
- Metha AC WK. *Flexible Bronchoscopy*. Cambridge: Blackwell Science Inc; 1995.
- Becker HD. EBUS: a new dimension in bronchoscopy. Of sounds and images—a paradigm of innovation. *Respiration* 2006;73(5):583-6.
- Ahrendt SA, Chow JT, Xu LH, Yang SC, Eisenberger CF, Esteller M, et al. Molecular detection of tumor cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with early stage lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):332-9.
- Carstensen T, Schmidt B, Engel E, Jandrig B, Witt C, Fleischhacker M. Detection of cell-free DNA in bronchial lavage fluid supernatants of patients with lung cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1022:202-10.

Bamifix®

bamifilina

Possui **JANELA TERAPÊUTICA** significativamente **SUPERIOR** à da teofilina, sem causar cardioestimulação⁽¹⁻⁷⁾

Número de Eventos Adversos após 10 Dias de Tratamento



- ✗ Apresenta efeito terapêutico prolongado^(5,6)
- ✗ Dispensa monitorização dos níveis sanguíneos^(1,5-7)
- ✗ Não causa cardioestimulação⁽¹⁻⁴⁾

Indicações:
DPOC • ASMA BRÔNQUICA

Posologia:
300 ou 600 mg, 2 vezes ao dia



CÂNCER DE PULMÃO E FIBROSE PULMONAR

AUTORES: Ricardo Milinavicius¹, Mariana Silva Lima², Ester Nei Aparecida Martins Coletta³, Carlos Alberto de Castro Pereira⁴

SERVIÇO: Doenças do Aparelho Respiratório (DAR) – Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE)

¹Médico Assistente DAR-HSPE, ²Doutora em Pneumologia pela Unifesp, Médica Assistente DAR-HSPE, ³Doutora em Patologia pela Unifesp, Patologista DAR-HSPE, ⁴Doutor em Pneumologia pela Unifesp, Diretor do Serviço DAR-HSPE

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) constituem um grupo heterogêneo de patologias desencadeadas por respostas imunes inflamatórias e/ou fibróticas em resposta a uma lesão pulmonar. Existem hipóteses que relacionam os mecanismos patogênicos para surgimento das DPIs com um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer (CA) de pulmão^{1,2}.

Evidências sugerem um papel importante dos mediadores inflamatórios na origem do tumor. Acredita-se que a inflamação persistente causando repetidos ciclos de dano e reparação do epitélio respiratório, conduz à atipia celular. Outra alteração histológica como a metaplasia escamosa também tem sido descrita como lesão pré-cancerosa³. Em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), uma avaliação quantitativa do epitélio com metaplasia em áreas de faveolamento revelou que a metaplasia escamosa é mais freqüente na pneumonia intersticial usual com CA de pulmão que na pneumonia intersticial usual sem CA de pulmão⁴.

As DPIs para as quais existem apoio de evidências disponíveis para um risco aumentado de câncer do pulmão incluem: silicose, asbestose, esclerose sistêmica e FPI. Em todas essas doenças existem estudos que sugerem que a presença de DPI fibrosante tem correlação com o aumento na incidência de CA de pulmão¹. O papel da fibrose pulmonar e os mecanismos moleculares associados no desenvolvimento de câncer do pulmão são mal compreendidos.

Relataremos a seguir um caso clínico de paciente com a associação de FPI e CA de pulmão. Discutiremos sobre este tema que abrange duas áreas de grande interesse na pneumologia e aonde residem vários questionamentos a serem esclarecidos.

RELATO DE CASO

Masculino, 77 anos, casado, natural e procedente de São

Paulo, pedreiro aposentado. Paciente que no pré-operatório de exérese de carcinoma mucoepidermóide em lábio inferior em 2000, começou investigação de DPI com queixa de dispnéia progressiva aos moderados esforços, tosse seca e emagrecimento de 2Kg em 3 meses. Realizou espirometria (CVF 3.72L- 84% VEF₁ 2.85L - 86% VEF₁/CVF 0,76- 99%) e teste de caminhada de 6 minutos onde foi observada diminuição significativa da saturação da oxi-hemoglobina (caminhou a distância de 495 metros, SpO₂ inicial 93% e SpO₂ final de 80%). A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução foi compatível com o padrão de pneumonia intersticial usual, mostrando alterações reticulares com faveolamento de distribuição periférica e em lobos inferiores. A seguir, foi realizada broncoscopia normal com lavado bronco-alveolar negativo para BAAR, fungos e células neoplásicas; biópsia transbrônquica com alterações inespecíficas. Dessa forma, os critérios para o diagnóstico clínico de FPI⁵ foram preenchidos, mas o paciente perdeu o acompanhamento médico.

O paciente retornou a procurar assistência médica em maio de 2007 com queixa de hemoptise de leve intensidade, precedida de tosse com expectoração clara por 3 dias, acompanhada de dispnéia aos pequenos esforços. Apresentava como antecedentes pessoais: tabagismo 80 maços/ano; hipotireoidismo em uso de levotiroxina sódica 200mcg/dia; carcinoma mucoepidermóide de lábio inferior em 2000.

Ao exame físico estava em bom estado geral, eupnéico, corado, hidratado e afebril; à ausculta pulmonar apresentava estertores em “velcro” nas bases; presença de baqueteamento digital e ausência de adenomegalias periféricas. No restante do exame físico, não havia alterações. Foi solicitado nova radiografia e tomografia computadorizada de tórax (figuras 1 e 2) onde além dos achados compatíveis com fibrose pulmonar, foi observada



Fig. 1 – Radiografia simples de tórax evidenciando infiltrado intersticial reticular periférico com preservação dos volumes pulmonares associado à opacidade, contornos irregulares, periférica em terço médio de hemitórax esquerdo e acentuação hilar.

massa pulmonar.

Realizou ainda os seguintes exames complementares: hemograma, glicemia, função hepática e renal sem alterações; gasometria arterial com pH= 7,40, PCO₂= 38mmHg, PO₂= 56mmHg, SaO₂= 90%; tomografia computadorizada de abdome total sem alterações; ressonância nuclear magnética

de crânio dentro dos padrões da normalidade; cintilografia óssea normal.

Foi realizada nova broncoscopia: árvore brônquica direita sem alterações; árvore brônquica esquerda com hiperemia e enantema de mucosa, principalmente do lobo superior esquerdo, com óstios livres e discreta compressão extrínseca em lobo inferior esquerdo. O procedimento foi interrompido devido à diminuição importante na saturação da oxihemoglobina e tosse intensa, sem possibilidade de fazer biópsia transbrônquica.

Optamos por solicitar biópsia transtorácica guiada por ultra-sonografia que mostrou carcinoma indiferenciado de células pequenas do tipo “oat cell”, com perfil imunohistoquímico com características de carcinoma, com ausência de expressão neuroendócrina (figura 3). Iniciado tratamento quimioterápico com carboplatina e vepeside, realizando seis ciclos sem intercorrências. Evoluiu com diminuição da lesão tumoral e sem alteração do padrão radiológico de FPI. Como persistiu com hipoxemia, foi introduzida oxigenoterapia domiciliar.

DISCUSSÃO

A associação de fibrose pulmonar idiopática com câncer primário de pulmão é bem estabelecida. Essa associação parece ser mais comum no sexo masculino, excedendo o predomínio do sexo masculino em FPI ou câncer de pulmão isoladamente. Estudo de Turner-Warwick et al sugere que os homens com FPI têm aumento no risco de desenvolver CA de pulmão independente de outros fatores de risco⁶. Alguns estudos sugerem que o aumento no risco de desenvolver CA de pulmão na FPI está relacionado com o tabagismo⁷. Diferentemente, importante estudo demonstrou que não-tabagistas com FPI podem ter aumento no risco de desenvolver CA de pulmão independente da história de

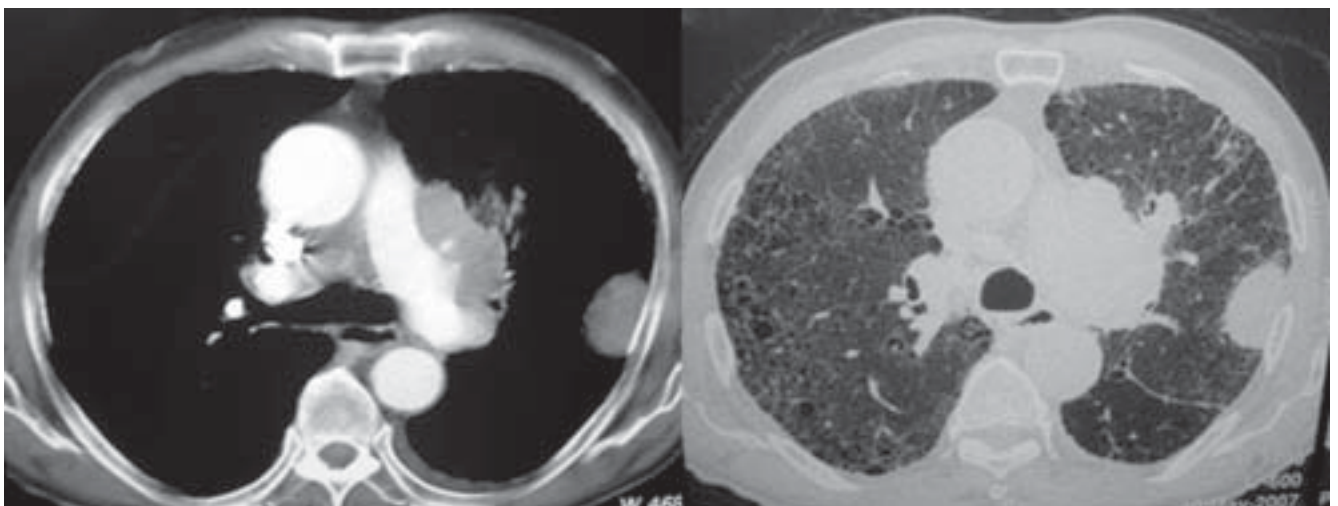


Fig. 2 – Tomografia computadorizada de tórax: na janela de mediastino (A) observamos conglomerados de linfonodos mediastinais com massa pulmonar em lobo superior esquerdo. Na técnica de alta resolução (B) além da massa pulmonar fica evidente o infiltrado reticular com faveolamento periférico.

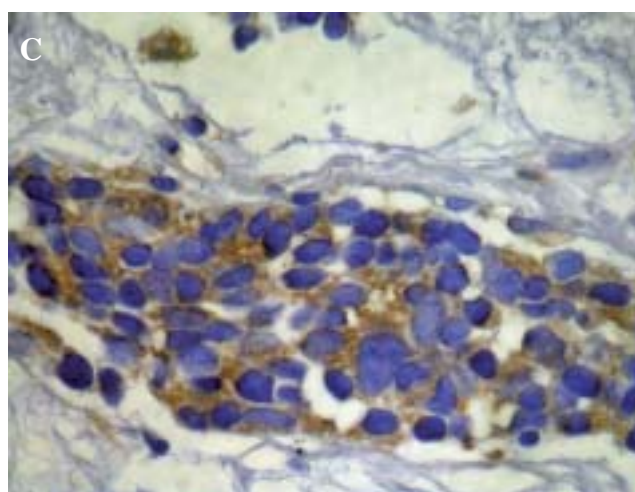
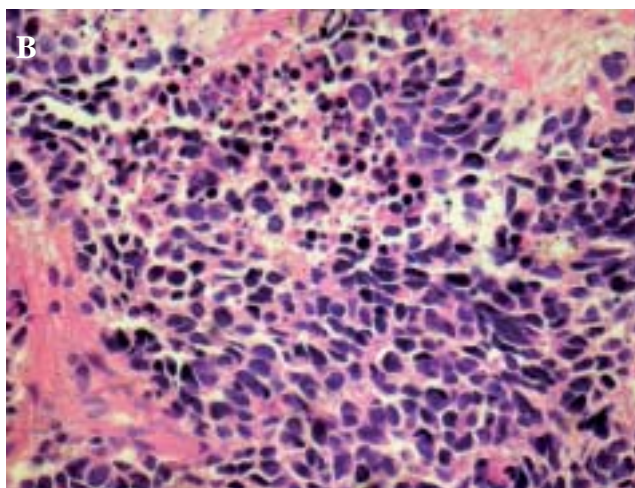
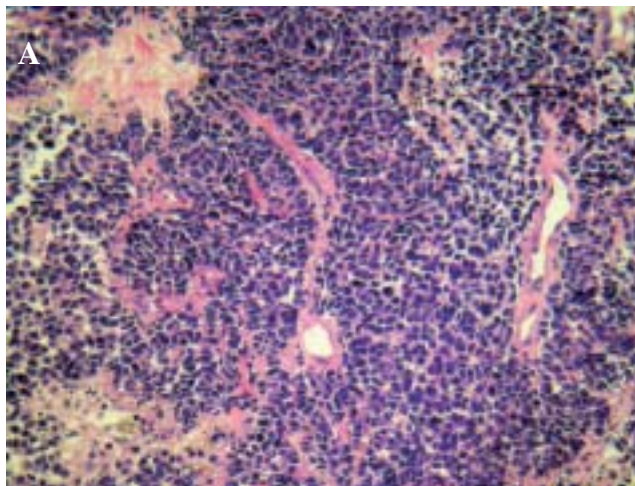


Fig. 03 – Biópsia transtorácica evidencia: (A) neoplasia de células pequenas com atipias moderadas à intensas, H&E-100X; (B) áreas de necrose tumoral (seta) e atipias acentuadas, H&E 200x; (C) método de imunohistoquímica com reação positiva à cromogranina nas células de interesse (200x).

tabagismo⁸. Existem evidências consistentes de que os tumores, mesmo os carcinomas espino-celulares tipicamente de localização central, predominam periféricamente associados às áreas de fibrose pulmonar. Dessa forma,

sugere-se um papel potencial da fibrose pulmonar na origem tumoral.

Estudos iniciais haviam identificado que o adenocarcinoma era o tipo histológico mais comumente encontrado em pacientes com fibrose pulmonar^{9,10}. Foi sugerido que a etiologia era em decorrência da hiperplasia atípica de células epiteliais em áreas de faveolamento observada em ressecções cirúrgicas de CA de pulmão⁹. Subseqüentemente, vários trabalhos mostraram que o carcinoma espino-celular é mais freqüentemente associado à FPI, de localização periférica e em lobos inferiores. A diferença na sobrevida com essa combinação de doenças não é bem definida, mas acha-se que é determinada pelo prognóstico do carcinoma isoladamente⁷. Estudo japonês comparou 23 casos de cânceres de pulmão sincrônicos e FPI com 131 casos de CA de pulmão único e FPI mostrando que nos casos de tumor sincrônico predominou: sexo masculino, tabagistas, CA de pequenas células, CA de localização periférica e em lobos inferiores¹¹.

A ressecção cirúrgica do CA de pulmão células não-pequenas é potencialmente curativa em estágios precoces, mas esse tratamento é associado com significativo aumento na morbidade e mortalidade pós-operatória em FPI¹². Recentemente, um estudo mostrou que além do aumento da morbidade e mortalidade, os pacientes com FPI e CA de pulmão células não-pequenas têm um significativo aumento na incidência de lesão pulmonar aguda/ síndrome do desconforto respiratório agudo que se correlacionou com uma menor CVF pré-operatória¹³. A seleção do paciente para ressecção pulmonar deve ser criteriosa, tendo em vista o aumento no índice de complicações.

O carcinoma de pulmão de células pequenas (CPCP) representa 17% a 25% de todos os CAs de pulmão¹⁴. Caracteriza-se por um crescimento tumoral rápido, uma disseminação metastática precoce e uma boa resposta à quimioterapia. Apesar da relativa quimiossensibilidade, da alta taxa de resposta e do prolongamento significativo da sobrevida em conjugação com a qualidade de vida, as longas sobrevidas e a cura são muito raras¹⁵. Se não tratado, o CPCP tem uma história natural curta, com uma sobrevida mediana de 5 semanas para a doença disseminada e de 12 semanas para a doença limitada. Este quadro tem sido substancialmente alterado com a terapêutica. Contudo, infelizmente, a sobrevida aos 5 anos é menor que os 10% para a doença limitada e de 1% a 2% para a doença disseminada¹⁴. Para os doentes com doença limitada a opção terapêutica recomendada é uma combinação quimioterapia e radioterapia. Para a doença disseminada a quimioterapia é a principal opção terapêutica^{14,16}. O tratamento quimioterápico padrão é a associação de cisplatina ou carboplatina com vepeside.

Foi diagnosticado em nosso paciente um CPCP, sendo menos freqüentemente encontrado em associação com a FPI (em torno de 20%)¹⁷. Além disso, a lesão pulmonar

parenquimatosa foi observada periféricamente em associação com áreas de fibrose. Diferentemente do que observamos no nosso caso, os CPCPs são geralmente encontrados centralmente.

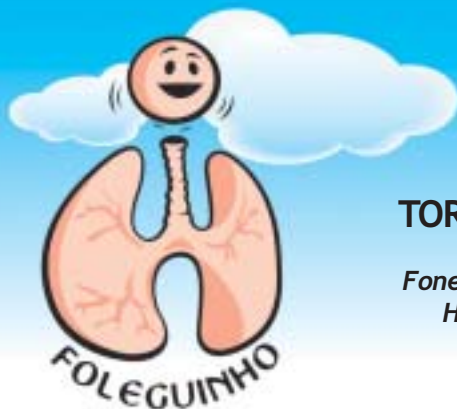
Devemos sempre estar atentos para a possibilidade da associação de fibrose pulmonar e CA de pulmão, seja na avaliação inicial, mas também durante o seu acompanhamento. Existe um risco aumentado para o

desenvolvimento de neoplasia nas áreas de fibrose intersticial. No momento do diagnóstico de CA de pulmão, também devemos observar a presença de fibrose pulmonar, pois existe um risco aumentado de complicações pós-operatórias na abordagem cirúrgica. O raciocínio clínico nesses casos deve ser sempre complementar, de tal forma que a conduta médica não seja definida pensando nas duas doenças separadamente.

REFERÊNCIAS

- 1 Artinian V, Kvale PA. Cancer and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:425-434
- 2 Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:431-437
- 3 Haddad R, Massaro D. Idiopathic diffuse interstitial pulmonary fibrosis (fibrosing alveolitis), atypical epithelial proliferation and lung cancer. *Am J Med* 1968; 45:211-219
- 4 Hironaka M, Fukayama M. Pulmonary fibrosis and lung carcinoma: a comparative study of metaplastic epithelia in honeycombed areas of usual interstitial pneumonia with or without lung carcinoma. *Pathol Int* 1999; 49:1060-1066
- 5 American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:646-664
- 6 Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980; 35:496-499
- 7 Aubry MC, Myers JL, Douglas WW, et al. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:763-770
- 8 Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5-8
- 9 Meyer EC, Liebow AA. Relationship of Interstitial Pneumonia Honeycombing and Atypical Epithelial Proliferation to Cancer of the Lung. *Cancer* 1965; 18:322-351
- 10 Fraire AE, Greenberg SD. Carcinoma and diffuse interstitial fibrosis of lung. *Cancer* 1973; 31:1078-1086
- 11 Mizushima Y, Kobayashi M. Clinical characteristics of synchronous multiple lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. A review of Japanese cases. *Chest* 1995; 108:1272-1277
- 12 Kumar P, Goldstraw P, Yamada K, et al. Pulmonary fibrosis and lung cancer: risk and benefit analysis of pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1321-1327
- 13 Kushibe K, Kawaguchi T, Takahama M, et al. Operative indications for lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55:505-508
- 14 Gillenwater HH, Socinski MA. Extensive Stage Small Cell Lung Cancer – in *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer* 2001:360-375
- 15 Schuette W. Chemotherapy as treatment of primary and recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33 Suppl 1:S99-107
- 16 Ihde DC. Small cell lung cancer. State-of-the-art therapy 1994. *Chest* 1995; 107:243S-248S
- 17 Park J, Kim DS, Shim TS, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17:1216-1219

milinavicius@uol.com.br



TORNE-SE SÓCIO DA SPPT

Fone: 0800 171618 (Suzi ou Wagner)

Home page: www.sppt.org.br

Email: sppt@sppt.org.br



ACHADOS TOMOGRÁFICOS DO MESOTELIOMA

Autor: Gustavo S. P. Meirelles¹

Serviço: Departamento de Diagnóstico e Imagem da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Fleury Medicina e Saúde

¹ Médico Radiologista

INTRODUÇÃO

O mesotelioma é a neoplasia primária mais comum da pleura. Está habitualmente relacionado à exposição ao asbesto e tem prognóstico muito ruim, com baixos índices de sobrevida. Os métodos de imagem têm papel fundamental na avaliação diagnóstica, principalmente a tomografia computadorizada (TC), que pode demonstrar o tumor e avaliar sua extensão local e à distância.^[1]

DESCRIÇÃO DOS ACHADOS TOMOGRÁFICOS

A tomografia computadorizada é o método de imagem mais empregado na avaliação da presença e extensão do

mesotelioma, apesar de os sinais não serem patognomônicos (figuras 1-3).^[2]

O derrame pleural, geralmente unilateral, é o achado de imagem mais comum. Podem também ser encontrados sinais de pleura maligna, como espessamento pleural circunferencial, geralmente com espessura maior que 1,0 cm e tendência a encarceramento pulmonar, massas pleurais sólidas, extensão das lesões para a pleura mediastinal ou fissuras e realce pleural.^[3]

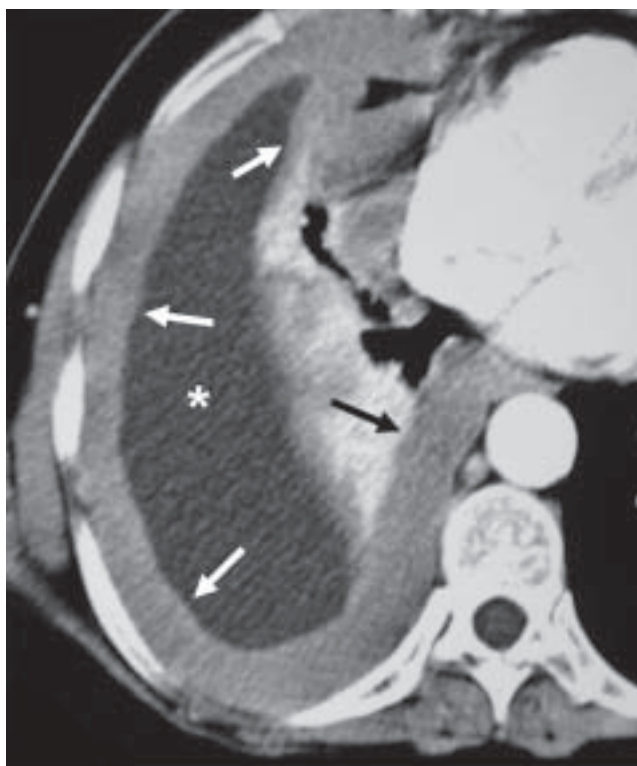


Fig. 1 - Mesotelioma pleural relacionado ao asbesto. TC demonstrando derrame pleural direito (asterisco), associado a espessamento pleural difuso (setas) com extensão para a pleura mediastinal.

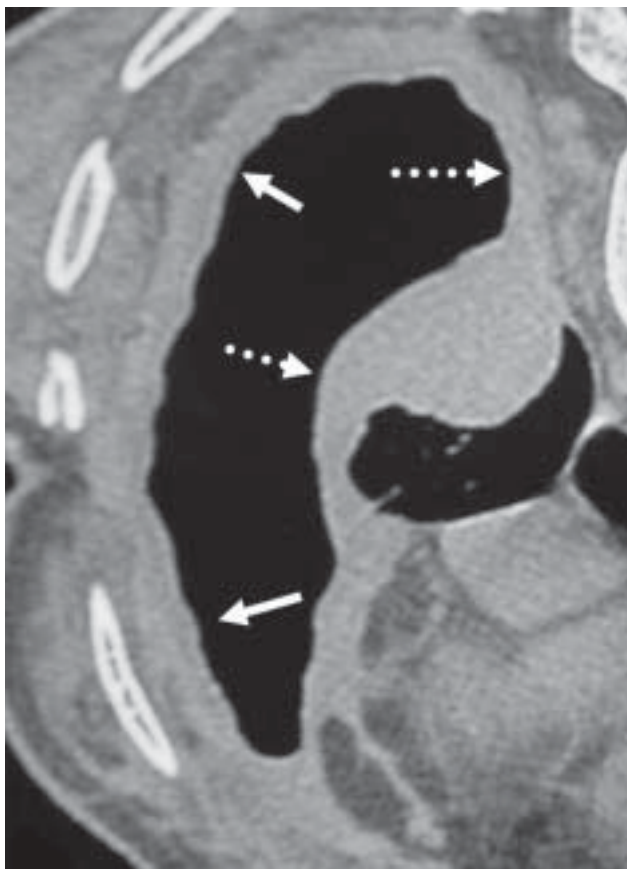


Fig. 2 - TC em decúbito ventral de paciente com mesotelioma pleural, demonstrando espessamento pleural difuso (setas) com sinais de encarceramento pulmonar acometimento da pleura mediastinal (setas tracejadas).

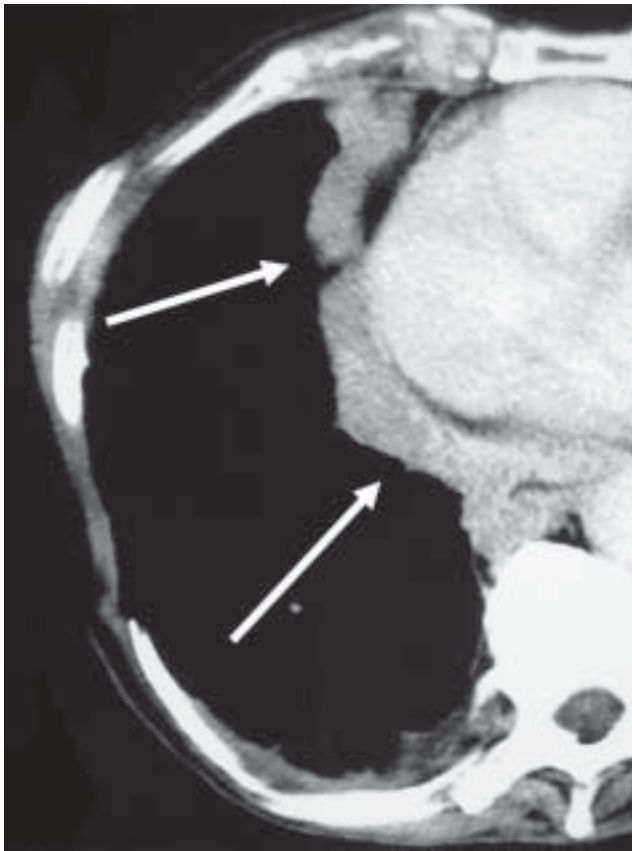


Fig. 3 - Massas sólidas na pleura mediastinal direita (setas) em paciente com mesotelioma pleural decorrente da exposição ao asbesto

A TC também tem valor no estadiamento do tumor, podendo demonstrar linfonodomegalias mediastinais, diafragmáticas e mamárias internas, metástases linfáticas e hematogênicas. ^[4]

DISCUSSÃO

Apesar de descrições em indivíduos com inflamação pleural crônica, submetidos a radioterapia ou com história de exposição a carcinógenos químicos, a exposição ao asbesto, principalmente do tipo crocidolita, está associada ao desenvolvimento do mesotelioma pleural em 50 a 80 % dos casos. ^[5]

O período de latência para o desenvolvimento do mesotelioma é longo, por volta de 30 a 40 anos. Por este motivo, de acordo com o histórico de exposição ao asbesto, em muitos países o pico de incidência do tumor ainda poderá ocorrer; estima-se, por exemplo, que este seja por volta de 2020 no Reino Unido. ^[6]

Há três principais subtipos: epitelial, sarcomatoso e misto, sendo o primeiro o mais comum ^[7]. Compromete principalmente a pleura, mas também pode ocorrer no peritônio, pericárdio e túnica vaginal do testículo ^[8].

Há referências a casos familiares, assim como a possíveis relações com alguns vírus, como o símio-40 (SV40). Foram

também relatados mesoteliomas relacionados à erionita, uma zeolita fibrosa, mineral considerado mais carcinógeno que o asbesto e associado a casos de pior prognóstico ^[9].

Os sintomas mais comuns são dor torácica, dispnéia, emagrecimento, tosse e derrames pleurais de repetição. O diagnóstico histopatológico é imprescindível, recorrendo-se a vários exames de imunohistoquímica, padronizados pelo Colégio Americano de Patologia, em virtude da semelhança visual entre o mesotelioma e o adenocarcinoma. ^[7]

Infelizmente, apesar dos progressos para o diagnóstico, o mesotelioma tem prognóstico ruim, com a média de sobrevida em torno de dois anos, independente da forma de tratamento, embora haja casos de sobrevida bem superior. ^[10]

REFERÊNCIAS

1. Roach HD, Davies GJ, Attanoos R, Crane M, Adams H, Phillips S. Asbestos: when the dust settles an imaging review of asbestos-related disease. *Radiographics*. 2002 Oct;22 Spec No:S167-84.
2. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*. 2004 Jan-Feb;24(1):105-19.
3. McLoud TC. Conventional radiography in the diagnosis of asbestos-related disease. *Radiol Clin North Am*. 1992;30(6):1177-89.
4. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, Patz EF, Jr. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol*. 2002 Feb;29(1):26-35.
5. Gottschall EB. Occupational and environmental thoracic malignancies. *J Thorac Imaging*. 2002 Jul;17(3):189-97.
6. Nishimura SL, Broaddus VC. Asbestos-induced pleural disease. *Clin Chest Med*. 1998;19(2):311-29.
7. Capelozzi VL. Asbesto, asbestose e câncer: critérios diagnósticos. *J Pneumol*. 2001;27(4):206-18.
8. Mossman BT, Gee JB. Asbestos-related diseases. *N Engl J Med*. 1989 Jun 29;320(26):1721-30.
9. Selcuk ZT, Emri S, Sahin AA, Baris YI, Coplu L, Kalyoncu F, et al. Malignant mesothelioma and erionite exposure. *Eur Respir J*. 1999 Aug;14(2):480-1.
10. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jan;117(1):54-63.

gmeirelles@gmail.com

O QUE É E EM QUE AJUDA?

Autor: Valdelis Novis Okamoto

Serviço: Unidade de Terapia Intensiva, Hospital A.C. Camargo

Doutora em ciencias da Disciplina de Pneumologia da FMUSP e médica coordenadora da UTI do Hospital A.C. Camargo

A Epidemiologia é um ramo da ciência que estuda a distribuição e os fatores determinantes dos eventos ou estados relacionados à saúde em populações específicas e que aplica tal conhecimento no controle dos problemas de saúde¹. Ela teve início no início do século XIX, na Inglaterra. As observações sistemáticas de John Snow, médico da rainha Vitória, permitiram que ele identificasse o fornecimento de água contaminada como a causa de uma epidemia de cólera em Londres. Na época, nada se sabia a respeito da biologia do *Vibrio cholerae*, o agente etiológico da cólera, mas a simples observação de que a ocorrência de cólera era muito maior nas residências que recebiam água a partir de uma área poluída do rio Tâmsa serviu de fundamento para a acertada teoria de Snow².

A partir daí, a Epidemiologia desenvolveu – se, com os seguintes objetivos¹:

- Identificar as causas das doenças e seus fatores de risco.
- Determinar a extensão das doenças na comunidade
- Estudar a história natural e o prognóstico das doenças
- Avaliar novas medidas preventivas e terapêuticas e novas formas de oferecê – las
- Fornecer bases sólidas para o desenvolvimento de políticas públicas e regulatórias em relação à saúde pública

O aspecto que mais interessa em nossa prática diária é a Epidemiologia Clínica. A Epidemiologia Clínica busca responder questões clínicas com base em estudos clínicos delineados a partir de métodos que levem a conclusões válidas e isentas. Esses métodos derivam da Epidemiologia, com suas observações sistemáticas e controladas.

Desde tempos hipocráticos, o desenvolvimento e o ensino da Medicina basearam-se na observação empírica de pacientes e de tentativas terapêuticas. Com a evolução do método científico, ganharam importância os estudos fisiológicos e fisiopatológicos na construção do conhecimento utilizado para compreender e tratar doenças. Esse paradigma está mudando, particularmente em função

da grande quantidade de informações que vêm sendo geradas e da necessidade de se avaliar o real efeito sobre a população dessas inovações³.

Por esse motivo, é necessário algum conhecimento sobre Epidemiologia Clínica para se analisar criticamente um trabalho científico, de modo a subsidiar decisões clínicas no dia a dia.

O conceito de Medicina Baseada em Evidências é derivado diretamente da Epidemiologia Clínica – há quem diga que são exatamente a mesma coisa. A Medicina Baseada em Evidência é, nas palavras de um de seus proponentes, “o uso consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência para a tomada de decisões sobre pacientes individuais”⁴. Ela necessita dos conceitos da Epidemiologia Clínica para sistematizar a literatura e apontar qual é essa “melhor evidência” disponível em cada questão. Para tanto, hierarquiza as informações disponíveis, conforme o rigor metodológico com que elas foram geradas – e que se reflete no delineamento utilizado. Existem variações sobre o tema, conforme a escola, mas, grosseiramente, a hierarquização proposta segue a estrutura piramidal exemplificada pela figura abaixo:

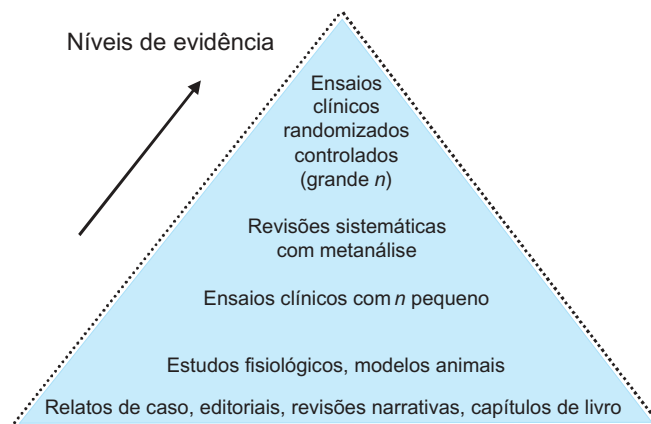


Fig. 1 - Níveis de evidência científica

Assim, revisões narrativas, artigos de ensino e editoriais não acrescentam conhecimentos novos e geralmente refletem a opinião do autor sobre o assunto, portanto sujeitos a tendenciosidade. Os relatos e séries de caso são importantes para levantar hipóteses e apontar novas áreas de pesquisa, mas não respondem à questões clínicas, pois prescindem de grupos controle. As pesquisas experimentais em animais são muito importantes em uma fase preliminar de testes de novos tratamentos, mas também podem não refletir com exatidão o que ocorreria com seres humanos submetidos aos mesmos. A pesquisa em seres humanos, ou pesquisa clínica, é a fonte mais confiável de informações sobre a utilidade de novas intervenções.

Na hierarquização proposta pela Medicina Baseada em Evidências, o delineamento preferido é o ensaio clínico randomizado. É o delineamento que melhor permite a comparação entre dois tratamentos. Geralmente, a randomização (sorteio) de um número suficientemente grande de pacientes para cada grupo de estudo leva a grupos semelhantes em tudo, exceto na intervenção proposta. Assim, as diferenças observadas entre os grupos no final do estudo podem ser mais diretamente atribuídas a essa intervenção. Embora conceitualmente simples, esse delineamento é de difícil e cara concretização e, às vezes, é inviável ou antiético – o que obriga os clínicos a buscarem outras fontes de evidência disponíveis, porém mais sujeitas ao erro.

A Medicina Baseada em Evidências vem sendo alvo de muitas críticas, pois representa uma mudança recente do paradigma de como cuidar de pacientes e de como ensinar Medicina. Abaixo, seguem *links* e referências para acompanhar mais de perto essa interessante controvérsia. As principais críticas são as seguintes:

1. Uma fração pequena das situações clínicas do dia a dia foram estudadas através de ensaios clínicos randomizados;
2. A hierarquização das evidências subestima estudos de enorme importância para o progresso da Medicina e que não são ensaios clínicos randomizados;
3. Por serem dispendiosos, os ensaios clínicos randomizados estão mais sujeitos a manipulação por parte de fontes financiadoras interessadas. Essa crítica é especialmente preocupante quando um ensaio clínico randomizado negativo (aquele que não demonstra diferença entre os grupos) deixa de ser publicado por desinteresse da fonte financiadora e/ou dos autores, gerando um viés na literatura (e no próprio conceito de Medicina Baseada em Evidências) em favor dos estudos positivos (aqueles que demonstram diferenças entre grupos).

De qualquer maneira, a Epidemiologia Clínica (e sua irmã gêmea, a Medicina Baseada em Evidência – dizem que é a mesma pessoa ...) trouxe grande aprimoramento no rigor

metodológico com que são conduzidos estudos clínicos de todos os delineamentos – basta comparar as seções que descrevem os métodos de um estudo recente e de outro publicado há 20 anos atrás. Ela também propõe uma forma racional de organizar e resumir a literatura médica, permitindo ao clínico obter respostas melhor embasadas e que vão compor, dentro da situação de cada paciente, sua conduta final.

Nos próximos números da Revista Pneumologia Paulista abordaremos: “Conceitos básicos de interpretação de estudos clínicos” e “Como procurar informações na internet e bibliotecas”.

REFERÊNCIAS

1. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Robert H. Fletcher, Suzanne W. Fletcher, Edward H. Wagner. Terceira edição, 1996. Artes Médicas.
2. Cholera, Chloroform and the Science of Medicine: A Life of John Snow. Peter Vinter- Johansen, Howard Brody, Nigel Paneth, Stephen Rachman, Michel Russel Rip 2003. Oxford University Press
3. Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. [‘Evidence-Based Medicine Working Group’] “Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.” JAMA 1992;268:2420-5
4. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS Evidence based medicine: what it is and what it isn't . BMJ 1996;312:71-72
5. Tobin, M. The Role of a Journal in a Scientific Controversy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003; 168: 511

LINKS INTERESSANTES:

<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1011>

<http://www.cche.net/usersguides/ebm.asp>

http://www.vetmed.wsu.edu/courses-jmgay_GlossClinEpiEBM.htm

http://en.wikipedia.org/wiki/Evidence-based_medicine

<http://www.bmj.com/cgi/content/full/312/7023/71>

<http://www.bmj.com/cgi/content/full/329/7473/990>

<http://ajrcem.atsjournals.org/cgi/content/full/168/5/511>

valdelis_okamoto@uol.com.br

Autores: Gustavo Faibischew Prado¹ e Teresa Yae Takagaki²

Serviço: Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1. Pós Graduando (doutorado) e Médico Colaborador do Grupo de Neoplasias Pulmonares

2. Doutora em Pneumologia pela FMUSP e Coordenadora do Grupo de Neoplasias Pulmonares

INTRODUÇÃO

Uma breve pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE pelo descritor “lung cancer”, limitada a artigos escritos em língua inglesa, publicados a cada ano nos mostra rápida e inequivocamente o gigantesco volume da produção científica anual acerca desse tema (Tabela 1).

Trata-se de tarefa árdua, pois, eleger entre tantos (5449 artigos indexados em 2007) aqueles que devam ser considerados “Os Três Artigos Mais Importantes do Ano”; e muito provavelmente infiel, também; seja por risco de refletir o posicionamento pessoal do ora revisor, seja por não haver de fato critérios objetivos para se definir um artigo como *top* -% para não deixar de usar tão recorrente anglicismo.

Para finalidade didática, discutiremos a seguir três artigos, sendo cada um pertinente a uma diferente área de

Tabela 1 - Número de Citações para o Descritor “lung cancer” publicados em língua inglesa a cada ano.



concentração da oncologia torácica. A escolha dos temas prezou por priorizar assuntos comuns à prática pneumológica diária.

Artigo 1. Epidemiologia e Fatores de Risco:

Body Mass Index and Lung Cancer Risk in Women

Geoffrey C. Kabat, Anthony B. Miller, and Thomas E. Rohan
Epidemiology 2007; 18: 607-612

Alguns estudos vêm apontando para o baixo peso na vida adulta como um possível fator de risco para o câncer de pulmão. Os questionamentos a essa observação normalmente se baseiam na dificuldade de excluirmos variáveis de confusão como o tabagismo, a provável (ainda que não aferível) parcela de pacientes que apresenta perda de peso em períodos pré-sintomáticos de doença e outras causas de mortalidade superpostas.

Em um estudo prospectivo observacional de uma população de 89.835 mulheres recrutadas entre 1980 e 1985 no Canadá para um projeto de rastreamento de câncer de mama, foram registrados através de questionários auto-aplicados os dados demográficos e sociais, histórico médico e reprodutivo, uso de contraceptivos e terapia de reposição hormonal e o histórico tabágico. Dados de peso e altura foram colhidos pelos examinadores. A partir de 1982, questionários alimentares também passaram a ser aplicados,

abrangendo um total de 49.654 mulheres.

O período médio de acompanhamento das voluntárias foi de 16 anos.

As variáveis compiladas para análise foram o Índice de Massa Corpórea (IMC, definido pelo $\text{Peso}/\text{Altura}^2$) - com peso e altura aferidos pelo examinador ou declarados pelas voluntárias, a carga tabágica (expressa em *anos.maços*) e a variação ponderal (calculada pela diferença entre o peso atual e o peso aos vinte anos de idade). Dos questionários alimentares foram extraídos dados de ingestão calórica diária, consumo de álcool e atividade física.

A incidência de câncer de pulmão e a mortalidade por todas as causas foram extraídas de bancos de dados estatísticos governamentais (*Canadian Cancer Database e National Mortality Database*).

Os resultados apontaram para uma relação inversamente proporcional entre o IMC e o risco de câncer de pulmão

entre as fumantes e ex-fumantes, o que corroborou resultados de outros estudos de coorte e caso-controle. Quanto àquelas que nunca fumaram, a relação entre IMC e câncer de pulmão foi diretamente proporcional, o que de certa forma contradiz os resultados de diversos outros estudos.

Os autores discutem a maior ocorrência de câncer de pulmão entre aquelas com menor IMC como um resultado passível de viés advindo do fato de que grandes fumantes normalmente têm menor status ponderal (quase como um marcador de grande exposição tabágica). Mencionam também a ocorrência possível de perda ponderal oncológica em período anterior ao diagnóstico da neoplasia. Outros estudos experimentais reforçam tal relação inversa entre IMC e risco de neoplasia através da comprovação de maior

ocorrência de marcadores diretos e indiretos de dano ao DNA em indivíduos com IMC baixo.

O impacto desses resultados deve ser visto de forma crítica. Se por um lado reforçam-se as evidências de que o baixo status ponderal é um fator de risco para o câncer de pulmão, por outro, não devemos ignorar o fato de um estudo com tão grande casuística e com tão extenso período de seguimento ter apontado a obesidade como um fator de risco para o câncer de pulmão em mulheres que nunca fumaram.

Persiste então a dúvida, e com ela a necessidade de outros estudos prospectivos investigarem de forma mais precisa a relação do IMC com risco de câncer de pulmão, talvez de forma mais atenta ao registro periódico do peso e do tabagismo.

Artigo 2. Métodos Diagnósticos:

The Additional Value of FDG PET Imaging for Distinguishing N0 or N1 from N2 Stage in Preoperative Staging of Non-small Cell Lung Cancer in Region Where The Prevalence of Inflammatory Lung Disease Is High

Cuneyt Turkmen, MD, Kerim Sonmezoglu, MD, Alper Toker, MD, Dilek Yılmazbayhan, MD, Sukru Dilege, MD, Metin Halac, MD, Mustafa Erelel, MD, Turhan Ece, MD, and Ayse Mudun
Clin Nucl Med 2007; 32: 607-612

O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto da realização de tomografia por emissão de pósitrons marcada por flúor-18-deoxiglicose (FDG-PET) no estadiamento hilar e mediastinal de pacientes candidatos à cirurgia por neoplasia de pulmão e compará-lo à estratégia habitual de estadiamento por tomografia computadorizada (TC). O que ele se propõe, adicionalmente, é discutir os resultados dos achados no contexto de países com maiores prevalências de doenças granulomatosas, entre os quais se inclui a Turquia – onde foi feito o estudo – e outras nações em desenvolvimento, como o Brasil.

Entre Janeiro de 2003 e Outubro de 2005, 59 pacientes com carcinoma não-pequenas células de pulmão (CNPCP) candidatos a cirurgias curativas e virgens de tratamento foram incluídos no estudo. Todos foram submetidos à tomografia e PET. Aqueles que apresentassem evidência de linfonomegalia mediastinal N2 por qualquer um desses exames seriam submetidos à mediastinoscopia. Linfonodos foram considerados positivos na avaliação tomográfica quando apresentavam mais de 10 mm de diâmetro em seu menor eixo. Avaliados por PET, os linfonodos eram suspeitos quando a intensidade de captação de FDG era maior que a dos tecidos vizinhos.

Em todas as toracotomias foram realizadas amostragens sistemáticas de pelo menos quatro cadeias linfonodais,

segundo o padrão de drenagem linfática do lobo ressecado.

Os diagnósticos encontrados foram: 17 adenocarcinomas, 36 carcinomas de células escamosas, 3 carcinomas de grandes células e 3 carcinomas bronquíolo-alveolares. Quarenta e cinco pacientes foram submetidos a cirurgias curativas: 12 pneumonectomias, 21 lobectomias, 5 bilobectomias e 7 lobectomias associadas a broncoplastia (“*sleeve lobectomy*”). Quatorze pacientes foram submetidos exclusivamente à mediastinoscopia para diagnóstico.

O PET mostrou-se mais acuraz (maior sensibilidade e maior especificidade) que a tomografia para diagnóstico de linfonomegalia N0/N1 e N2.

Os 19 achados falsos-positivos do PET concentraram-se em 9 pacientes, e as lesões benignas responsáveis pela alta captação do rádio-fármaco ao exame foram: antracose, tuberculose, pneumonia pós-obstrutiva, silicose e histiocitose. Os falsos-negativos do PET ocorreram em 12 pacientes: 7 com linfonodos N1 insuspeito; linfonomegalia N2 em 5 deles.

A mediastinoscopia comprovou doença N2 em 14 dos 24 pacientes com evidência radiológica (TC ou PET) de positividade. Entretanto, dos 10 pacientes com mediastinoscopia negativa, dois mostraram-se N2-positivos ao exame anátomo-patológico pós-operatório.

Comparando-se o estadiamento linfonodal pré-operatório

(mediastinoscopia) com o pós-operatório, o PET apresentou 38 (65%) concordâncias de estadiamento, 9 (15%) discordâncias de sobreestadiamento e 12 (20%) discordâncias de subestadiamento, contra respectivamente 29 (49%), 13 (22%) e 17 (29%) da tomografia.

Esse estudo permite concluir a superioridade diagnóstica do PET sobre a tomografia para o estadiamento pré-operatório, como já se comprovou em diversos outros estudos.

A questão de maior importância, e que permite destacar esse trabalho no contexto de um país com alta prevalência de doenças granulomatosas (como o Brasil) é a ocorrência de maior número de falsos-positivos. Sendo assim, um valor preditivo positivo de apenas 67% para linfonodomegalia N2 não pode determinar que cegamente contra-indiquemos uma

abordagem cirúrgica (ao menos diagnóstica), exceto se já se tiver evidência inequívoca de doença metastática. Outra observação importante para a prática clínica, agora em relação aos falsos-negativos do PET é de que quase todos eles foram de linfonodos pequenos (menores de 1 cm), necróticos ou com acometimento metastático microscópico, condições já reconhecidas como limitações (ou “armadilhas”) do PET.

Toda lesão evidenciada ao PET que pode mudar o estadiamento clínico do paciente deve ser submetida, pois, à confirmação histopatológica para que se não deixe de oferecer tratamento potencialmente curativo ou que se não exponha desnecessariamente pacientes com doença avançada aos riscos de uma cirurgia infrutífera.

Artigo 3. Clínica Cirúrgica:

Increased Perioperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels Predict Atrial Fibrillation After Thoracic Surgery for Lung Cancer

Daniela Cardinale, MD; Alessandro Colombo, MD; Maria T. Sandri, MD; Giuseppina Lamantia, MD; Nicola Colombo, MD; Maurizio Civelli, MD; Michela Salvatici, DSc; Giulia Veronesi, MD; Fabrizio Veglia, PhD; Cesare Fiorentini, MD; Lorenzo Spaggiari, MD, PhD; Carlo M. Cipolla, MD

Circulation. 2007; 115: 1339-1344

Fibrilação atrial (FA) é uma complicação comum no período pós-operatório de diversas cirurgias. Sua incidência em pós-operatórios de cirurgias torácicas oncológicas varia entre 8% e 42%, embora sua relevância clínica nesse contexto ainda seja tema controverso. Embora freqüentemente auto-limitada e de evolução benigna, relaciona-se a um aumento no período de internação hospitalar e nos custos relacionados a ela. Em casos menos freqüentes, a FA está relacionada a aumento da morbimortalidade intra-hospitalar.

Embora se conheçam condições relacionadas a uma maior incidência de FA pós-operatória (gênero masculino, ressecções pulmonares mais extensas, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença coronariana), não há confirmação desses dados em maiores estudos. Identificar pacientes de maior risco de FA pós-operatória pode determinar estratégias específicas de prevenção e planejamento, diminuindo riscos para o paciente e custos do serviço de saúde.

Peptídeos natriuréticos cardíacos, como o peptídeo natriurético B (BNP) e o fragmento N-terminal do pró-BNP (NT-ProBNP) são marcadores de disfunção ventricular já bastante conhecidos. Estudos recentes demonstraram que o aumento desses peptídeos natriuréticos está relacionado à ocorrência de FA assintomática em pós-operatório de cirurgias cardíacas.

O presente estudo teve como objetivo verificar o papel do NT-proBNP como fator preditor da ocorrência de FA nessa população específica.

Foram avaliados 441 pacientes consecutivos encaminhados para tratamento cirúrgico de câncer de pulmão entre Outubro de 2004 e Dezembro de 2005.

Pacientes com histórico de insuficiência cardíaca ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50% foram excluídos, assim como aqueles que tinham antecedente de FA (paroxística, persistente ou crônica) e pacientes em uso de antiarrítmicos. O uso de beta-bloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio, desde que fosse por outra indicação, não foi considerado critério de exclusão.

O número de pacientes incluídos foi de quatrocentos (média de idade = 62 anos; 271 do gênero masculino). Além dos exames pertinentes ao pré-operatório habitual de ressecções pulmonares e de um ecocardiograma, todos os pacientes submeteram-se à dosagem de NT-proBNP 24 horas antes da cirurgia e na primeira hora do pós-operatório. Todos foram mantidos continuamente monitorizados por 72 horas após a cirurgia e foram submetidos a avaliações cardiológicas diárias até a alta hospitalar.

Fibrilação atrial ocorreu em 72 pacientes (18%); todos eles necessitaram tratamento antiarrítmico (flecainida, na maior parte dos casos). Os eventos aconteceram predominantemente

temente no segundo dia de evolução pós-operatória, sendo que 81% nos três primeiros dias. O tempo de permanência hospitalar foi maior no grupo de pacientes que tiveram FA (9 ± 8 versus 6 ± 5 ; $P=0,003$).

Os pacientes com valores elevados de NT-proBNP eram em média mais velhos, tinham pior função pulmonar, *clearance* de creatinina calculado menor, e eram mais propensos a história de doença arterial coronariana (DAC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Oitenta e oito pacientes (22%) apresentaram nível elevado (em relação ao valor de corte definido para idade e gênero) de NT-proBNP; desses, 71 pacientes (80%) tinham níveis de NT-proBNP elevados na dosagem pré-operatória e 17 (20%) apresentaram elevação no período pós-operatório imediato. Nos demais 312 pacientes (78%), as dosagens de NT-proBNP permaneceram dentro da faixa da normalidade durante o período de estudo.

Houve diferença estatisticamente significativa tanto em relação aos níveis de NT-proBNP pré-operatórios (270 ± 242 versus 84 ± 93 ng/L; $P<0,001$) quanto pós-operatórios imediatos (351 ± 523 versus 94 ± 140 ng/L; $P<0,001$) quando compararam-se os dois grupos (com FA versus sem FA).

A incidência de FA foi 68% no grupo com NT-proBNP elevado, comparado ao grupo com dosagem normal de NT-proBNP, cuja incidência de FA foi 7% ($P<0,001$).

Após análise multivariada ajustada para variáveis de confusão como idade, gênero, hipertensão, pneumonectomia, tamanho do átrio esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, CAD, DPOC e uso de beta-bloqueador, o valor elevado de NT-proBNP (tanto no pré-

operatório quanto no pós-operatório) mostrou-se um preditor independente de FA pós-operatória.

O risco relativo (RR) para FA pós operatória para pacientes com NT-proBNP elevado no pré-operatório foi de 27,9 (95% IC, 13,2-58,9; $P<0,001$). O RR de FA em pacientes com elevação do NT-proBNP apenas no período pós-operatório foi de 20,1 (95% IC, 5,8-69,4; $P<0,001$).

Quando considerada a ocorrência de elevação do NT-proBNP em qualquer uma das duas dosagens, o RR foi de 35,8 (95% IC, 16,7-76,7; $P<0,001$).

Considerando o NT-proBNP uma variável contínua no modelo de regressão (em vez de simplesmente dicotômica), a tendência de linearidade manteve-se significativa ($P<0,0001$), com um RR de 1,52 (95% IC, 1,32-1,74) para cada 50ng/L de incremento no nível sérico do marcador.

O valor preditivo negativo do NT-proBNP normal na avaliação pré-operatória foi de 93% (sensibilidade de 67% e especificidade de 93%). O valor preditivo positivo, por sua vez, foi baixo, de 64%.

Os autores apresentam, a partir desses dados, que o NT-proBNP pode ser, então, mais uma ferramenta de avaliação de risco de complicações pós-operatórias nos pacientes elegíveis para ressecções pulmonares. Identificando grupos de alto risco, esse novo instrumento diagnóstico pode determinar ações específicas de prevenção. Evidenciando pacientes com perfil de baixo risco, por sua vez, esse método fundamenta uma racionalização de recursos alocados para prevenção de complicações pós-operatórias, diminuindo custos de saúde e eventuais riscos advindos de tratamentos desnecessários.

Um sopro de eficácia nas infecções respiratórias

Avalox Oral I.V.
cloridrato de moxifloxacino

Eficácia e rapidez nas infecções respiratórias¹

- Rápida erradicação bacteriana⁶
- Rápido alívio dos sintomas⁷
- Rápido retorno às atividades¹

Endereço: São Paulo, SP - Av. Paulista, 1518 - 15º andar - Caixa Postal 13045-900 - São Paulo, SP - Brasil
T: (11) 3053-1000 - F: (11) 3053-1001 - E: avalox@bayer.com.br

Para maiores informações consulte a bula do produto ou a Bayer SA - Produtos Farmacêuticos
Rua Domingos Jorge nº 1.900 - São Paulo - SP - CEP: 04779-900
www.bayerscheringpharma.com.br

SAC 0800 7821348
Resposta em 24h

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

CÂNCER DE PULMÃO: TERAPIA BASEADA EM ALVOS MOLECULARES, ONDE ESTAMOS E PARA ONDE VAMOS?

Autores: Gustavo Faibischew Prado¹ ; Teresa Yae Takagaki²

Serviço: Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1. Pós Graduando (doutorado) e Médico Colaborador do Grupo de Neoplasias Pulmonares

2. Doutora em Pneumologia pela FMUSP e Coordenadora do Grupo de Neoplasias Pulmonares

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão atingiu o posto de principal causa de mortalidade entre as neoplasias, a despeito dos grandes avanços terapêuticos atingidos nas últimas décadas^{1, 2}. O carcinoma de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) apresenta enorme heterogeneidade arquitetural, cito-(dis)funcional e molecular, e nesse ambiente, diversas vias de regulação celular concorrem para o estabelecimento e perpetuação dos processos de tumorigênese e disseminação.

Fármacos especificamente direcionados para vias associadas a apoptose, proliferação celular e angiogênese surgem como novas e promissoras opções terapêuticas em diferentes estágios da doença; esses agentes terapêuticos com alvos moleculares específicos, comumente referidos como “agentes biológicos”, “terapias-alvo” ou “terapias de alvo molecular” já demonstraram grande benefício no tratamento de malignidades extratorácicas, entre as quais se destacam a leucemia mielóide crônica, o linfoma de células B e as neoplasias do aparelho digestivo^{3, 4}.

Sua incorporação ao arsenal medicamentoso do CPCNP, isoladamente ou em conjunto com esquemas quimioterápicos usuais, vem sendo investigada experimentalmente há aproximadamente uma década. A seguir serão discutidos de forma sucinta alguns desses novos agentes e as perspectivas terapêuticas que se abrem nesse campo recente da oncologia torácica.

MODIFICADORES DA VIA EGFR-DEPENDENTE

O fator de crescimento epitelial humano (hEGF, ou simplesmente EGF) é um peptídeo mitogênico de 53 aminoácidos com potencial de ligação de alta afinidade ao domínio externo de determinados receptores de membrana (receptores de EGF, ou EGFR) com atividade tirosina cinase (TK)^{5, 6, 7}. A ligação do EGF a seu receptor desencadeia

a dimerização do EGFR e a modulação positiva de seu domínio tirosina cinase, que através de reações de fosforilação, ativa mensageiros intracelulares diversos, com efeitos sobre transcrição gênica e tradução protéica, levando ulteriormente às respostas biológicas reconhecidas: proliferação celular, angiogênese e metástase.

O EGFR, um receptor transmembrana da família HER, é expresso em tecidos normais e neoplásicos, principalmente de linhagens epiteliais e, juntamente com seus ligantes mais afins (EGF e TGF α), exerce importante papel na progressão do ciclo celular, assim como na proliferação, diferenciação e sobrevivência celular^{8, 9}. A expressão, especialmente a superexpressão do EGFR em tumores, está frequentemente associada ao comportamento mais agressivo da neoplasia, a menores taxas de sobrevida e a maior frequência de metástases¹⁰.

As duas principais classes de drogas específicas para esse alvo molecular são os anticorpos monoclonais anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, matuzumab) e os inibidores diretos de EGFR (erlotinib e gefitinib).

a. Anticorpos monoclonais anti-EGFR

Cetuximab

Cetuximab (Erbix[®], Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ, USA), um anticorpo monoclonal quimérico de alta afinidade pelo sítio de ligação do EGFR, tem o potencial de unir-se à porção ligante-específica do EGFR/HER1 e impedir a sua ativação pelo EGF. Com esse bloqueio, impede-se a dimerização do EGFR, reduzindo sua atividade TK. A manutenção desse bloqueio, por sua vez, desencadeia a “internalização” dos receptores de EGF¹¹.

Com meia-vida de aproximadamente sete dias, o cetuximab pode ser administrado semanalmente em doses de 250mg/m² após dose inicial (ataque) de 400mg/m². Efeitos colaterais mais comumente descritos são: exantema acneiforme, astenia,

fadiga, vômitos, diarreia e neutropenia.

Estudos fase II e III até o momento concluídos com cetuximab em primeira linha de tratamento do CNPCP não atingiram o objetivo definido no desfecho primário (aumento da sobrevida livre de doença) quando adicionado ao dueto carboplatina-taxano^{12, 13}. Outros estudos avaliando a adição de cetuximab a esquemas baseados em platina em pacientes virgens de tratamento estão sendo conduzidos; alguns deverão ser finalizados em 2008¹⁴.

No tratamento de CNPCP avançado em pacientes com falência de resposta a esquemas de primeira e segunda linha, o emprego de cetuximab isolado ofereceu resultados semelhantes (Tempo para progressão de 2,3 meses e sobrevida geral de 8,9 meses) aos atingidos em estudos com outras drogas, como pemetrexed, docetaxel e erlotinib¹⁵.

Não há, até o momento, evidências que suportem a indicação rotineira de cetuximab isoladamente ou em combinação com outros medicamentos no tratamento de primeira linha do CNPCP. O uso em pacientes com falência prévia à terapia citotóxica ou sem condições clínicas para tolerá-la é cientificamente defensável e passível de indicação conforme o julgamento clínico individualizado; noutras situações, apenas em contexto de estudo clínico.

Panitumumab e Matuzumab

Estudos pré-clínicos com outros anticorpos monoclonais anti-EGFR/HER1, panitumumab e matuzumab, demonstraram atividade antitumoral dessas duas drogas e motivaram a investigação em estudos clínicos fase I e II.

O uso combinado de panitumumab ao esquema de carboplatina e paclitaxel demonstrou ser seguro e bem tolerado¹⁶; resultados preliminares apontaram para benefício nas taxas de resposta completa e parcial, mas ainda carecem de reprodução em estudos com maiores casuísticas e metodologia direcionada à análise desses desfechos clínicos.

Estudo fase I com matuzumab associado ao paclitaxel¹⁷ demonstrou perfil de segurança e tolerância favoráveis, evidenciando baixa incidência de eventos adversos graves. Os principais efeitos colaterais foram exantema acneiforme de graus 1 e 2, prurido, broncoespasmo e dor abdominal; apenas um entre os dezoito pacientes recrutados no estudo teve neutropenia de grau 4. Estudos de fase II estão em curso¹⁸.

As indicações desses dois fármacos, ainda que promissoras, permanecem incertas e, por enquanto, admissíveis apenas em protocolos de estudos.

b. Inibidores da Tirosina Cinase (TKIs)

Gefitinib.

Gefitinib (ZD 1839, Iressa®, AstraZeneca), um inibidor reversível do domínio tirosina cinase (TK) do EGFR, foi o primeiro agente de alvo molecular específico a ser aprovado para uso clínico no carcinoma de não-pequenas células de

pulmão, prescrito sob a forma de comprimidos diários de 250mg.

Os primeiros estudos fase II (IDEAL 1 e 2) publicaram resultados notavelmente satisfatórios do gefitinib em relação à melhora e manutenção da qualidade de vida e à taxa de resposta global (estabilização, resposta parcial e resposta total)^{19, 20}, o que motivou a precoce aprovação da droga pela agência regulatória norte-americana de fármacos e alimentos (FDA, do acrônimo em inglês) para terceira linha de CPCNP, condicionada à revisão após os estudos de fase III, já em andamento na época. Tais estudos, dentre os quais se destacaram os protocolos INTACT 1 e 2, falharam em demonstrar aumento na sobrevida geral com a adição de gefitinib a duetos baseados em platina^{21, 22, 23}. Noutro ensaio de fase III (ISEL), o emprego de gefitinib em pacientes com CPCNP refratário ou recorrente ao tratamento quimioterápico não atingiu diferença de sobrevida estatisticamente significativa em relação aos cuidados de suporte²⁴.

Análises *post hoc* dos diversos protocolos com gefitinib e alguns estudos específicos identificaram subpopulações com claro benefício da droga quanto à taxa de resposta e sobrevida, a saber: gênero feminino, origem asiática, indivíduos sem antecedente de tabagismo, portadores de mutações do gene codificador do EGFR e tipo histológico bronquíolo-alveolar^{25, 26, 27, 28}. Outro tema em discussão é a potencial redução da sensibilidade tumoral à cisplatina e à carboplatina pela inativação da via EGFR dependente^{22, 23, 29, 30, 30}, razão a que se atribuem, ao menos parcialmente, os resultados negativos dos ensaios INTACT.

Atualmente, nos EUA o emprego do gefitinib restringe-se aos pacientes remanescentes de protocolos clínicos e alguns casos específicos, tendo sido descontinuado o seu uso ou comercialização noutros cenários. Em diversos países europeus e asiáticos, o gefitinib (Iressa®) é licenciado, estando sua indicação sujeita às regulamentações das agências locais. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não concedeu licenciamento ao Iressa®³¹.

Erlotinib

Erlotinib (Tarceva®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA) é outro inibidor reversível do complexo EGFR/HER1-TK. A dose recomendada é de um comprimido de 150mg ao dia, dada à meia vida de aproximadamente 24 horas. Estudos pré-clínicos realizados na última década já comprovavam a eficácia antitumoral do erlotinib, assim como ocorreu com o gefitinib.

Num protocolo de fase II com erlotinib em pacientes portadores de CPCNP estadios IIIB-IV virgens de tratamento, Giaccone e cols.³² demonstraram taxas de resposta, tempo para progressão e sobrevida superiores às séries históricas.

Em recente estudo multicêntrico aberto de fase II conduzido por Jackman e cols.³³, o erlotinib foi proposto como estratégia inicial de tratamento a pacientes idosos

(acima de 70 anos), mostrando-se não apenas clinicamente ativo, como bastante bem tolerado.

Seus principais efeitos colaterais são dermatológicos (exantema acneiforme) e gastrointestinais (diarréia). A presença de mutação do gene codificador do EGFR demonstrou ser associada à taxa de resposta, ainda que sua evidenciação quantitativa em amostras histológicas de tumor não tenha se mostrado preditora de maior sobrevida, como ocorreu em relação à manifestação dermatológica da droga³⁴. Ou seja, a ocorrência de reação cutânea foi um marcador independente de melhor resposta e sobrevida.

O protocolo BR.21³⁵, um estudo de fase III multicêntrico, aleatorizado e controlado por placebo, demonstrou pela primeira vez o aumento de sobrevida conferido pelo erlotinib como monoterapia em pacientes com CPCNP IIIB-IV com histórico de falência a pelo menos um regime de quimioterapia. A taxa global de resposta foi 8,9% no grupo erlotinib, contra 1% no braço alocado para o placebo e a mediana de sobrevida geral foi de 6,7 meses, comparada a de 4,7 meses do grupo placebo ($p < 0,001$). Esses resultados embasaram a aprovação do erlotinib para o tratamento de segunda e terceira linha do CPCNP.

A seguir, dois grandes estudos³⁶³⁶ de fase III, multicêntricos, aleatorizados e controlados por placebo, analisaram o impacto da adição de erlotinib ao tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP. Tanto em conjunto com o regime cisplatina e gencitabina (estudo TALENT), quanto associado ao dueto carboplatina e paclitaxel (estudo TRIBUTE), não se apontou aumento na sobrevida conferido pelo erlotinib comparado ao placebo.

Esses estudos demonstraram que a adição concomitante (TRIBUTE) ou seqüencial (TALENT) de erlotinib ao esquema quimioterápico de primeira linha baseado em platina não confere benefício adicional.

Novamente fundamenta-se na análise de subgrupos desses trabalhos o nicho potencial para as novas linhas de pesquisas, quais sejam as populações de origem asiática, não fumantes, com mutações no gene do EGFR (especialmente nos *exons* 18 e 21) e sem mutações do gene *K-ras*. Já existem também estudos em execução sobre a eficácia do erlotinib em pacientes previamente tratados e “EGFR+” (mutação ou superexpressão), assim como outros estudos avaliando potenciais efeitos sinérgicos dos TKIs com antiangiogênicos (bevacizumab, por exemplo) e antagonistas duais (vandetanib, por exemplo) com resultados iniciais esperados para 2009¹⁴.

c. Modificadores da angiogênese VEGF-dependente

O processo de neovascularização, ou angiogênese, é fundamental ao desenvolvimento de um tumor, assim como ao seu comportamento invasivo e metastático³⁸.

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A, ou simplesmente VEGF) é uma glicoproteína homodimérica de

34-46kDa pertencente à família dos ligantes de receptores endoteliais de fatores de crescimento, entre os quais figuram também o fator de crescimento placentário (PIGF) e as demais isoformas conhecidas do VEGF (B, C, D e E). Esse fator de crescimento desenvolve papel crítico em inúmeros processos biológicos relacionados ao crescimento e desenvolvimento vascular (sadio e tumoral), permeabilidade vascular e migração celular (inflamatória e neoplásica) e sobrevivência celular (atividade antiapoptótica em tecidos normais e neoplásicos)³⁹. Recentemente descreveu-se *in vitro* também uma função intrácrina de algumas células tumorais VEGFR1-positivas, que ao sintetizarem VEGF, exercem efeito trófico-perpetuador sobre si mesmas⁴⁰.

Os receptores de VEGF (VEGFR 1, 2, 3 e 4) situam-se principalmente na superfície de células endoteliais, embora também sejam encontrados e exerçam seu papel trófico em células de linhagens hematopoiéticas, células de capilares linfáticos, entre outras. Têm em comum o domínio tirosinacina-se, via catalítica da ativação de mensageiros intracelulares das diversas respostas biológicas que evocam. Os subtipos de VEGFR ativados pelo VEGF-A são os 1 e 2; sendo esse último o de atividade mais conhecida.³⁹

O fundamento teórico da utilização de bloqueadores do VEGF é o potencial de se controlar a proliferação e o aumento da permeabilidade endotelial vascular, reduzindo o aporte sanguíneo das células tumorais e dificultando a invasão vascular que medeia o processo de disseminação. Ademais, espera-se que com a reorganização vascular, a oferta localregional dos quimioterápicos seja potencializada, melhorando assim a eficácia da terapia citotóxica.

Pode-se bloquear a angiogênese e invasão VEGF-mediada através de quatro processos: bloqueio de VEGF circulante por anticorpos anti-VEGF, seqüestro do VEGF circulante por moléculas solúveis VEGFR-símiles, bloqueio dos receptores por anticorpos específicos para os domínios extracelulares do VEGFR e antagonismo do domínio intracelular tirosinacina-se do VEGFR.⁴¹

Até o momento, estudos clínicos têm explorado predominantemente o campo dos anticorpos monoclonais anti-VEGF, dentre os quais se destaca o bevacizumab.

Bevacizumab.

Bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco CA, USA) é um anticorpo monoclonal humano anti-VEGF⁴² aprovado desde 2007 pela ANVISA para o tratamento de primeira linha do CNPCP estadio IIIB-IV em combinação a esquema quimioterápico baseado em platina³¹.

Estudos de fase I demonstraram segurança do uso de bevacizumab concomitantemente ao tratamento citotóxico, assim como eficácia na redução dos níveis circulantes de VEGF a frações indetectáveis^{43,44}.

Em 2004, o estudo de fase II desenvolvido por Johnson e cols.⁴⁵ avaliou a eficácia clínica da adição de bevacizumab

(7,5mg/kg e 15mg/kg) ou placebo ao esquema quimioterápico de carboplatina e paclitaxel. Seus resultados foram, de maneira geral, bastante favoráveis, com benefício do grupo bevacizumab 15mg/kg sobre o placebo em taxa global de resposta (40,0 vs. 21,9%), tempo para progressão da doença (7,0 vs. 4,1 meses) e mediana de sobrevida geral (17,7 vs. 11,6 meses). Quanto aos eventos adversos, merece destaque a ocorrência de hemorragias pulmonares (apenas nos grupos em uso de bevacizumab), notadamente mais incidentes nos pacientes com subtipo escamoso e outros preditores de risco, como: lesões cavitadas, localização central do tumor, uso concomitante de outros medicamentos e radioterapia prévia ⁴⁶.

Baseados nessa análise de segurança, o estudo ECOG 4599 excluiu pacientes com tipo celular escamoso, história de hemoptise, metástases no sistema nervoso central (SNC) e uso de anticoagulantes orais ⁴⁷. Nesse ensaio clínico de fase III aleatorizado e controlado por placebo, os pacientes foram alocados para receber o esquema de carboplatina e paclitaxel combinado ao bevacizumab na dose de 15mg/kg (grupo CPB) ou placebo (grupo CP). A mediana de sobrevida foi de 12,3 vs. 10,3 meses (*hazard ratio* [HR] para mortalidade: 0,79; $p = 0.003$), a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 6,2 vs. 4,5 meses (HR: 0,66; $p < 0.001$) e a taxa de resposta global foi de 35% vs. 15% ($p < 0,001$), sempre a favor do grupo CPB. Trata-se do primeiro ensaio clínico em pacientes com CNPCP avançado que atingiu mediana de sobrevida superior a 12 meses.

Resultados parciais de um ensaio aleatorizado e controlado por placebo (AVAIL - Avastin in Lung⁴⁸) avaliando a eficácia da associação de bevacizumab (nas doses de 7,5mg/kg e 15mg/kg) ou placebo ao esquema de cisplatina e gencitabina conduzido por Maanegold e cols. são promissores; a conclusão do estudo é esperada para 2008.

d. Bloqueando as vias EGF e VEGF dependentes e outras cinases.

Os processos de tumorigênese, crescimento e invasão tumorais e resistência aos tratamentos convencionais são multifatoriais e resultantes da ativação concomitante de diferentes e complexas vias regulatórias intracelulares. Disso decorre o fato de que nenhuma modalidade terapêutica tenha, isoladamente, atingido resultados brilhantes. O argumento para a associação de diferentes drogas com alvos moleculares específicos é exatamente o intuito de promover um bloqueio mais efetivo dessas vias citorregulatórias, sem o inconveniente da crescente toxicidade comumente observada na associação de dois ou mais fármacos.

Destacaremos a seguir três modalidades terapêuticas em destaque nesse novo cenário: o antagonismo dual VEGFR2/EGFR (vandetanib), a associação de antiangiogênico e TKI (bevacizumab + erlotinib) e os antagonistas polivalentes de cinases (sorafenib e sunitinib).

Vandetanib.

Vandetanib (ZD6474, Zactima[®], AstraZeneca, London, UK) é um inibidor dual de EGFR e VEGFR2 que tem mostrado resultados encorajadores em estudos pré-clínicos de CNPCP, com atividade de bloqueio da proliferação endotelial *in vitro* e potente efeito indutor de apoptose de células tumorais e endoteliais em modelos experimentais *in vivo* de neoplasia de pulmão ⁴⁹. Estudo de eficácia e tolerância (fase I) conduzido por Tamura e cols. evidenciou a dose máxima tolerada (DMT) de 400mg, notando como principais eventos adversos hipertensão, diarreia, cefaléia, erupções cutâneas e elevação de alanina aminotransferase ⁵⁰.

Em estudo de fase II comparando vandetanib ao gefitinib no tratamento paliativo de pacientes estádios IIIB/IV com histórico de falência a pelo menos um esquema prévio de quimioterapia, Natale e cols. demonstraram superioridade estatisticamente significativa do vandetanib sobre o gefitinib no desfecho sobrevida livre de progressão ⁵¹. Os eventos adversos de maior destaque foram diarreia, reações cutâneas e prolongamento assintomático do intervalo QT_c.

Outro estudo (Heymach, 2006 ⁵²) de fase II avaliou a sobrevida livre de doença na adição de dois regimes alternativos de vandetanib (100mg/dia e 300mg/dia) ao docetaxel (comparados ao uso do docetaxel, isoladamente) no tratamento de segunda linha de pacientes com CNPCP estágio IIIB-IV. Ambos os grupos teste (vandetanib 100mg/dia e 300mg/dia) tiveram sobrevida livre de progressão maior que no grupo docetaxel isolado, não havendo, todavia, diferença estatisticamente significativa desse desfecho entre os dois grupos com vandetanib.

Até o momento, há pelo menos quatro estudos fase III em curso avaliando o benefício de vandetanib vs. placebo comparado a outros esquemas (cuidados de suporte, docetaxel, pemetrexed e erlotinib) para o tratamento de segunda linha de CNPCP ¹⁴.

Ainda não há substrato científico para a utilização do vandetanib na prática clínica, restringindo-se, por enquanto, apenas a protocolos de estudo.

Bevacizumab e Erlotinib.

Dados de estudo aleatorizado fase II apresentados no congresso anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) em 2006 apontam para uma tendência (não significativa) de efeito aditivo do bevacizumab sobre as taxas de resposta da quimioterapia (docetaxel ou pemetrexed) isolada ou associada ao erlotinib no tratamento de segunda linha de pacientes com CPCNP ⁵³. Essa hipótese ainda carece de confirmação por estudos de fase III controlados por placebo e direcionados à detecção de diferenças na sobrevida.

Sorafenib e Sunitinib.

Os agentes TKIs polivalentes: Sorafenib (Nexavar[®], Bayer

Pharmaceuticals Corp., West Haven, CT, USA) e Sunitinib (Sutent®, Pfizer, NY, USA) promovem bloqueio sobre diversas vias TK-dependentes, como o PDGFR, VEGFR-2, VEGFR-3, CSF-1R, RET, entre outras.

Estudos fase I e II já testaram tolerância e eficácia desses dois agentes, demonstrando perfil claramente mais favorável ao sorafenib. Dados preliminares desses estudos de segurança apontam para um aumento da incidência de hemorragias fatais (pulmonares e no SNC) associadas ao sunitinib ⁴⁹.

Atualmente há três estudos fase III aleatorizados e controlados por placebo avaliando o impacto do sorafenib no tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP ¹⁴.

e. Inibidores de proteossomos

A inibição dos proteossomos induz apoptose por bloquear as vias regulatórias amplificadoras do sinal mediado pelo fator de transcrição NF- κ B.

Bortezomib (PS-341; Velcade®, Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA), um inibidor de proteossomo já aprovado no tratamento de segunda linha de mieloma múltiplo, vem sendo alvo de diversos estudos quanto a possíveis benefícios no tratamento de pacientes com CPCNP estádios IIIB/IV.

Em estudo de fase II para tratamento de segunda linha de CPCNP, Fanucchi e cols. avaliaram a tolerância e eficácia do bortezomib isolado e em conjunto com docetaxel, concluindo tratar-se de associação segura, todavia com efeitos modestos sobre os desfechos clínicos estudados (mediana de sobrevida e taxa de resposta) ⁵⁴.

Um estudo fase II conduzido pelo Southwest Oncology Group (SWOG) avaliou a adição de bortezomib ao esquema de carboplatina e gencitabina no tratamento de primeira linha de pacientes estadio IIIB/IV, apontando razoável perfil de tolerância da droga em questão e a não inferioridade da taxa de resposta, sobrevida livre de doença e sobrevida geral em relação às séries históricas, carecendo tais resultados de reprodução em estudos maiores.

Dado aos resultados desses estudos, ainda se fazem necessárias maiores investigações acerca do benefício do emprego adicional dessa nova classe de drogas no tratamento do CPCNP ⁴⁹.

f. Bloqueadores da via HER2-dependente.

HER2/*neu* é um proto-oncogene que codifica uma proteína transmembrana estruturalmente análoga ao EGFR. A ativação de seu domínio TK evoca respostas proliferativas e anti-apoptóticas, enquanto sua inibição bloqueia a célula entre a fase G₀ e G₁ da mitose. A superexpressão da proteína HER2 comprovada por hibridização *in situ* (FISH) é um marcador de pior prognóstico no CNPCP e de resposta positiva aos anti-HER2, ainda que sua ocorrência seja rara, dificultando o

delineamento e análise dos estudos clínicos.

Trastuzumab (Herceptin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA) e **Pertuzumab**, anticorpos monoclonais anti-HER2, não lograram êxito em demonstrar acréscimo de sobrevida quando adicionados a esquemas de quimioterápicos habituais, salvo nos (raros) subgrupos em que se observara a superexpressão do gene HER. Estudos prospectivos com maiores casuísticas são esperados para o próximo ano ⁴⁹.

g. Outras drogas direcionadas a alvos biológicos específicos. ⁴⁹

• **Temsirolimus** (CCI779), um inibidor da cinase mTOR, envolvida na transdução de sinais intracelulares de vias regulatórias de proliferação, crescimento e sobrevida celular: Efeito aparentemente aditivo sobre o tratamento quimioterápico; Demanda maiores estudos;

• **Lonafarnib e Tipifarnib**, inibidores da via da farnesiltransferase, enzima envolvida no processo de transferência da oncoproteína codificada pelo gene *ras* para a membrana celular: Efeitos modestos em estudos fase I/II; Ainda carecem de maiores investigações;

• **Bexaroteno**, um agonista de receptor rexinóide (RXR-agonista), de uso aprovado para o tratamento de linfoma cutâneo de células T: Sem efeito comprovado sobre CPCNP;

• **Celecoxib**, um inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase-2: Aparente benefício quando usado conjuntamente ao tratamento neoadjuvante: Demanda maiores estudos para outras indicações;

• **Vacina para MUC-1**. Uma glicoproteína de membrana de alto peso molecular presente na superfície de células de diversas linhagens e anormalmente expressa em algumas neoplasias vem sendo alvo de estudos no campo da oncoimunoterapia: Estudos ainda incipientes.

CONCLUSÕES

A busca por novas modalidades terapêuticas para o CPCNP exige cada vez mais o conhecimento dos processos intrínsecos da dinâmica regulatória intracelular. Identificar dentre esses processos aqueles que sejam mais específicos das células tumorais visa a conferir não apenas maior especificidade e eficácia ao tratamento antitumoral, mas também diminuir sua toxicidade.

A associação de fármacos direcionados a alvos biológicos específicos - entre si e aos esquemas citotóxicos já consagrados - figura como uma perspectiva bastante promissora na oncologia torácica deste início de século XXI.

REFERÊNCIAS

1. Greenlee RT, Hill-Hamon MB, Murray T, Thun M. Cancer Statistics 2001. CA Cancer J Clin 2001; 51: 15-36.
2. Zamboni M. Epidemiologia do câncer pulmonar. J Pneumol. 2002; 28: 41-7.

3. O'Brien SG, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(11): 994-1004.
4. Hoang T, Schiller JH. Advanced NSCLC: from cytotoxic systemic chemotherapy to molecularly targeted therapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2002; 2(4): 393-401.
5. Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1s-13s.
6. LU HS et al. Crystal Structure of Human Epidermal Growth Factor and Its
7. Dimerization. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(37): 34913-34917.
8. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 2000; 103(2): 211-225.
9. Perez-Soler R. HER1/EGFR Targeting: Refining the Strategy. *Oncologist.* 2004; 9: 58-67.
10. Raymond E, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs.* 2000; 60 (suppl 1): 15-23
11. Hirsch FR et al. Combination of EGFR gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Ann. Oncol.* 2007; 18(4): 752-760.
12. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(11): 2556-2568.
13. Thienelt CD, Bunn PA Jr, Hanna N et al. A multi-centered Phase I/II study of cetuximab in combination with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(34): 8786-8793.
14. Lynch T et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab (Erbix®) in combination with Taxane/Carboplatin versus Taxane/Carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic Non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Thorac Oncol.* 2007; 2(8) Supp 4: S340-S341
15. Referência ao endereço eletrônico (acessado em 10 de fevereiro de 2008): <http://clinicaltrials.gov>
16. Hanna N, Lilenbaum R, Ansari R et al. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(33): 5253-5258.
17. Crawford J, Sandler AB, Hammond LA et al. ABX-EGF in combination with paclitaxel and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: Proceedings of the 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. New Orleans, LA, USA (2004) (Abstract 7083).
18. Kollmannsberger C, Schittenhelm M, Honecker F et al. A Phase I study of the humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody EMD 72000 (matuzumab) in combination with paclitaxel in patients with EGFR-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann. Oncol.* 2006; 17(6): 1007-1013.
19. Socinski MA. Antibodies to the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Status of Matuzumab and Panitumumab.
20. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 suppl 15: 4597s.
21. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized Phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21; 2237-2246.
22. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA.* 2003; 290: 2149-2158.
23. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(31): 8081-8092.
24. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase III trial - INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 777-784.
25. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a Phase III trial - INTACT 2. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 785-794.
26. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005; 366: 1527-1537.
27. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pemberton K, Archer V. Results of a Phase III placebo-controlled study (ISEL) of gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received 1 or 2 prior chemotherapy regimens. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2005; 46 (abstract. LB-6).
28. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2129-39.
29. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich h, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004; 304: 1497-500.
30. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, Haney J, Witta S, Danenberg K, Domenichini I, Ludovini V, Magrini E, Gregorc V, Doglioni C, Sidoni A, Tonato M, Franklin WA, Crino L, Bunn PA Jr, Varella-Garcia M. Epidermal growth factor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small -cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 643-55.
31. Dixit M, Yang J-L, Poirier MC, et al: Abrogation of cisplatin-induced programmed cell death in human breast cancer cells by epidermal growth factor antisense RNA. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 365-373.

32. Donato NJ, Perez M, Kang H, et al: EGF receptor and p21WAF1 expression are reciprocally altered as ME-180 cervical carcinoma cells progress from high to low cisplatin sensitivity. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 193-202.
33. Referência no endereço <http://www.anvisa.gov.br>, acessado em 10 de fevereiro de 2008.
34. Giaccone G, Gallegos Ruiz M, Le Chevalier T et al. Erlotinib for frontline treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Phase II study. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12(20 Pt 1): 6049-6055.
35. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(7): 760-766.
36. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(16): 3238-3247.
37. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(2): 123-132.
38. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(12): 1545-1552.
39. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE: a Phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(25): 5892-5899.
40. Ohta Y, Endo Y, Tanaka M et al. Significance of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in primary lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 1996; 2: 1411-1416.
41. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine.* 2003; 9(6): 669-676.
42. Lee TH, Seng S, Sekine M et al. Vascular endothelial growth factor mediates intracrine survival in human breast carcinoma cells through internally expressed VEGFR1/FLT1. *PLoS Med.* 2007; 4(6): E186.
43. Holash J, Davis S, Papadopoulos N et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *PNAS.* 2002; 99 (17): 11393-11398
44. Presta L, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997; 57: 4593-4599.
45. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(3): 843-850.
46. Margolin K, Gordon MS, Holmgren E et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(3): 851-856.
47. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized Phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(11): 2184-2191.
48. Novotny WF, Holmgren E, Griffing S et al. Identification of squamous cell histology and central, cavitory tumors as possible risk factors for pulmonary hemorrhage (PH) in patients with advanced NSCLC receiving bevacizumab (BV). Presented at: Proceedings of the 37th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. San Francisco, CA, USA (2001) (Abstract 1318).
49. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(24): 2542-2550.
50. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P et al. Randomized, double-blind multicentre Phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J. Clin. Oncol.* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 25(18S) (2007) (Abstract LBA7514).
51. Manrique Alvarez; Eloy Roman; Edgardo S Santos; Luis E Raez . New Targets For Non-Small-Cell Lung Cancer Therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007; 7(10): 1423-1437.
52. Tamura T, Minami H, Yamada Y et al. A Phase I dose-escalation study of ZD6474 in Japanese patients with solid, malignant tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2006; 1(9): 1002-1009.
53. Natale RB, Bodkin D, Govindan R et al. ZD6474 versus gefitinib in patients with advanced NSCLC: final results from a two-part, double-blind, randomized Phase II trial. Presented at: Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Atlanta, GA, USA (2006) (Abstract 7000).
54. Heymach JV, Johnson BE, Prager D et al. A Phase II trial of ZD6474 plus docetaxel in patients with previously treated NSCLC: follow-up results. Presented at: Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Atlanta, GA, USA (2006) (Abstract 7016).
55. Fehrenbacher L, O'Neill V, Belani CP et al. A Phase II, multicenter, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with either chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) or erlotinib hydrochloride compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small cell lung cancer. Presented at: Proceedings of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Atlanta, GA, USA (2006) (Abstract 7062).
56. Fanucchi MP, Fossella FV, Belt R et al. Randomized Phase II study of bortezomib alone and bortezomib in combination with docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(31): 5025-5033.

gustavo.prado@incor.usp.br

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO-PEQUENAS

Autor: Maria do Carmo Cruvinel ¹

Serviço: Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório
Hospital do Servidor Público Estadual SP

¹ Médica Assistente

INTRODUÇÃO

Conhecido por sua evolução desfavorável, o câncer de pulmão foi responsável por aproximadamente 160 000 mortes nos EUA em 2007.

No Brasil, segundo o INCA, o número de óbitos estimado para 2003 foi de 16.220 entre 22.085 casos novos. Em 2008 são esperados 27.000 casos novos.

O desejo de intervir em tais pacientes é totalmente compreensível pois a doença em estágio avançado é associada a alta morbidade e mortalidade. Apesar dos progressos alcançados nas várias modalidades de tratamento (quimioterapia e radioterapia e drogas alvo), o aumento da sobrevida por alguns meses sem mudança significativa de estágio é inútil.

A princípio, quando o tumor ainda é localizado e ressecável, o rastreamento pode diagnosticar precocemente uma parte dos casos fatais, alterando assim os resultados.

Estudos controlados em 1970 e 1980 não conseguiram validar este princípio. Estes estudos mostram que o rastreamento detectou mais cânceres em estágio precoce, resultando em aumento dos casos cirúrgicos. Não houve evidência de que aqueles que foram diagnosticados dessa forma eram realmente neoplasias que teriam progredido para doença avançada (1) (2).

O rastreamento só será custo-efetivo se a maioria dos indivíduos em risco tiver alta probabilidade de sofrer e morrer de câncer de pulmão. A precisa identificação desses indivíduos que se beneficiariam do rastreamento é a primeira barreira a ser vencida.

PÓS E CONTRAS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

Várias revisões publicadas demonstram que o rastreamento do câncer de pulmão com radiografias de

tórax e citologia de escarro não são efetivos. Estudos publicados nos anos 1980 detectaram mais doença precoce nos grupos rastreados em comparação com os grupos controle, não havendo diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos (3).

A Tomografia Computadorizada de Tórax helicoidal com baixa dose de radiação (TC bx-d) é considerada a técnica mais promissora, detectando aproximadamente três vezes mais pequenos nódulos pulmonares (que posteriormente terão diagnóstico de câncer) quando comparada ao radiograma de tórax (RxTx) (4). Sua utilização iniciou-se nos anos de 1990 com Kaneko e colaboradores (5).

No rastreamento com TC bx-d apenas estudos observacionais são disponíveis, sem grupo controle, tornando difícil determinar se o aumento na detecção da doença inicial levará a diminuição dos estágios avançados ou da mortalidade em câncer de pulmão.

Devemos lembrar que existem fatores que podem influenciar e dar falsas impressões nos resultados de programas de rastreamento conhecidos como vieses (“bias”).

Viés de tempo ganho (“lead time bias”) é o período ganho, através do rastreamento, que antecede o aparecimento dos sintomas causando falsa impressão de prolongamento da sobrevida. O óbito ocorrerá na mesma data no paciente rastreado e naquele não rastreado.

Viés de duração de tempo (“length time bias”) é o tempo que a neoplasia permanece assintomática. Alguns tumores são mais indolentes e pouco agressivos, tendo maior chance de ser detectados por programas de rastreamento que evidenciam erroneamente melhores taxas de sobrevida.

Viés de super-diagnóstico (“overdiagnosis bias”) é o diagnóstico de neoplasias indolentes que não serão “causa mortis” e sim co-morbidades. Esses indivíduos morrerão de outras causas, não da neoplasia pulmonar.

Pacientes com resultados falso positivos na TC Tx bx-d (5% a 50%) podem ter alto grau de ansiedade e preocupação levando a continuidade da investigação com maiores riscos e custos.

O fato da TC bx-d ser mais sensível que o Rx Tx não necessariamente a equipara a diagnosticar com mais freqüências neoplasias mais agressivas. Seguramente ela detecta mais cânceres menores e indolentes que não seriam detectados ao Rx Tx..

Embora não existam ainda estudos comparativos, a taxa de mortalidade entre pacientes submetidos a rastreamento com TC bx-d e aqueles não rastreados mostram análise preliminares pessimistas.

Em estudo de 1520 fumantes e ex-fumantes submetidos a TC bx-d anual durante 5 anos na Mayo Clinic, Swensen e col (6) encontraram taxas de incidência e mortalidade comparáveis com aqueles do “Mayo Lung Project”. Neste ultimo, rastreamento com Rx Tx não demonstrou redução na mortalidade por câncer de pulmão.

O “Early Lung Câncer Action Project“(ELCAP) relatou a sobrevida câncer específica para 10 anos de 412 indivíduos (1,3% de 31 567 participantes) com câncer de pulmão estágio I detectado por rastreamento de 88% (95% CI,84 a 91). Este grupo apresentou sobrevida superior a pacientes semelhantes de coortes epidemiológicas (7).

Sobue e col também relataram sobrevida de 5 anos para indivíduos com câncer de pulmão detectado por rastreamento (Anti-Lung Cancer Association Project) muito maior (65% a 76%) que as taxas de sobrevida de 5 anos para cânceres detectados fora de programas de

rastreamento (8).

Esses estudos possuem duas limitações. No ELCAP não há informação dos resultados de 98,7% de indivíduos com câncer de pulmão estágio I, não detectados por rastreamento. As comparações entre esses estudos sofrem vieses, pois a sobrevida nos grupos rastreados é melhorada devido ao “lead-time” e “length-time bias”.

CONCLUSÕES

O impacto do rastreamento com Tomografia Computadorizada de Tórax na mortalidade do câncer de pulmão ainda permanece desconhecido.

Mesmo que a Tomografia Computadorizada de baixa dose mostre redução na mortalidade, preocupações sobre super-diagnósticos, a incerteza sobre como avaliar a taxa de crescimento dos nódulos, a influência do nível de risco do paciente e as altas taxas de detecção de nódulos benignos e subseqüente tratamento, todos sugerem que as evidências não são favoráveis.

Atualmente não há benefício de rastreamento de câncer de pulmão, fora de protocolos experimentais, com tomografia de tórax helicoidal com baixa dose de radiação para indivíduos, independente do grau de risco.

Dois ensaios randomizados estão em andamento para esclarecimento dos pontos conflitantes. “The National Lung Screening Trial”, com 50 000 fumantes entre 55 e 74 anos para rastreamento anual com tomografia ou radiograma de tórax em 36 locais dos EUA. “NELSON Trial” com 16 000 fumantes rastreados com tomo em 1,2 e 4 anos ou cuidados habituais e orientação para cessar tabagismo.

REFERÊNCIAS

1. Bach PB et al. Screening for lung cancer: a review of current literature. Chest 2003;123(suppl):72S-82S.
2. Marcus PM et al. Lung cancer mortalidade in the Mayo Clinic Project: impact of extended follow-up. J Nat Cancer Inst 2000;92:1308-1316.
3. Melamed MR et al. Screening for early lung cancer. Results of The Memorial Sloan-Kettering study in New York. Chest 1984;86(1):44-53.
4. Jett JR et al. Screening for lung cancer: current status and future directions. Chest 2004;125(suppl):158S-162S.
5. Kaneko M et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low dose spiral CT versus radiography. Radiology 1996;201(3):798-802.
6. Swensen SJ et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. Radiology 2005;235:259-265.
7. Henschke CI et al. Survival of patients with stage I lung cancer detect on CT screening. N Engl J Med 2006;355:1763-1771.
8. Sobue T et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti Lung Cancer Association Project. J Clin Oncol 2002;20:911-920.

**Para pacientes
com asma de
difícil controle**

O primeiro e único bloqueador da IgE^{1,2}

POSOLOGIA

150-375 mg s.c. a cada
duas ou quatro semanas
de acordo com
peso corpóreo e nível
sérico basal de IgE

NOVARTIS

Xolair 150 mg
omalizumabe

VENDA SOB
PRESCRIÇÃO
MÉDICA

Pré para solução injetável para injeção subcutânea

Usar adulto e pediátrico
(crianças acima de 12 anos de idade)

EMBALAGEM HOSPITALAR

Contém:
1 frasco-ampola com
150 mg de omalizumabe
1 ampola de diluente com 2 ml

Xolair
omalizumabe

SIC
0800 888 3003
www.novartis.com.br

NOVARTIS

NOVARTIS BIOFARMAS S.A.
Rua Francisco de Sá, 100 - Jd. São Paulo, São Paulo, SP
CEP 04705-900
Cidade Postal 21-401 - Bm. Merck registrada
www.novartis.com.br

Referências Bibliográficas: 1. Ishizuka K, Ishizuka T. Identification of IgE antibodies as a carrier of reaginic activity. J Immunol. 1967;96(5):1187-1190. 2. Douzhan HA. Experience with monoclonal antibody therapy for allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:537-540.

A lista resumida do produto e o número de registro encontram-se no bulêto anexo.

DEFESA PROFISSIONAL

TRATAMENTO ONCOLÓGICO: O REPARTIR DO PÃO

O câncer é uma doença multidisciplinar, mas será que é vista desta forma por todos os profissionais? Sabemos da importância das diversas áreas de atuação envolvidas, sejam elas as equipes de enfermagem, nutrição, terapia ocupacional e psicologia dentre outras, e, da participação destas desde o diagnóstico até o desfecho final. Entretanto, sabemos exatamente o papel de cada especialidade médica envolvida?

A pneumologia juntamente com a cirurgia torácica têm se aprimorado na capacidade de diagnosticar precocemente e estadiar minuciosamente a neoplasia pulmonar a fim de proporcionar melhores chances de tratamento para o paciente. Vemos novas drogas e técnicas cirúrgicas despontarem no horizonte, pelo menos aliviando o sofrimento de famílias e seus entes queridos. De quem são os “*Louros da Vitória*” e quem recebe o “*pão*”?

Nós, pneumologistas e cirurgiões torácicos, repudiamos a menor possibilidade de perder um diagnóstico e com isso a chance de cura de nossos pacientes, mas a quem cabe o tratamento? Para quem encaminhar? Será que o tratamento clínico deve ser realizado pelo cancerologista ou pelo pneumologista / cirurgião torácico? E o tratamento cirúrgico, é do cirurgião torácico ou oncológico?

Não pretendo resolver esta questão, mas sim suscitar novas dúvidas para nossa reflexão, como por exemplo: somos autorizados, temos formação suficiente e seremos remunerados por isso?

O Conselho Federal de Medicina (CFM), juntamente com suas distritais é diversas vezes questionado sobre os limites de cada especialidade, porém a única resposta absoluta se baseia no art. 17 da Lei nº 3.268/57, regulamentada no decreto nº 44.045/58:

Os médicos só poderão exercer legalmente a medicina, em qualquer de seus ramos ou especialidades, após o prévio registro de seus títulos, diplomas, certificados ou cartas no Ministério da Educação e Cultura e de sua inscrição no Conselho Regional de Medicina, sob cuja jurisdição se achar o local de sua atividade.),

juntamente com os artigos 2º, 4º, 5º, 9º e principalmente o

29º do *Código de Ética Médica*

Art. 2º - O alvo de toda a atenção do médico é a saúde do ser humano, em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo e o melhor de sua capacidade profissional.

Art. 4º - Ao médico cabe zelar e trabalhar pelo perfeito desempenho ético da Medicina e pelo prestígio e bom conceito da profissão.

Art. 5º - O médico deve aprimorar continuamente seus conhecimentos e usar o melhor do progresso científico em benefício do paciente.

Art. 9º - A Medicina não pode, em qualquer circunstância, ou de qualquer forma, ser exercida como comércio.

Art. 29 - É vedado ao médico praticar atos profissionais danosos ao paciente, que possam ser caracterizados como imperícia, imprudência ou negligência.

o que pode nos fazer concluir que todos nós, clínicos ou cirurgiões, cancerologistas ou não podemos realizar o tratamento destes pacientes. No parecer nº 88.962/01 do CREMESP, o relator Conselheiro Henrique Carlos Gonçalves sintetiza a idéia: “*O médico regularmente habilitado pode praticar qualquer ato médico para o qual se sinta perfeitamente apto, independente de sua especialização. Assim, o limite de atuação é capacidade técnica do médico na realização do procedimento.*”. Convém lembrar que o médico é responsabilizado civil e penalmente pelos atos praticados por ele.

Então concluímos que qualquer médico pode tratar o câncer, mas será que temos formação para isso? Os programas de residência médica têm sido questionados e revistos, mas será que o não-cancerologista se sente apto a realizar a terapia oncológica? A prática diária nos mostra que temos a oncologia presente em nossa formação, mas provavelmente, em vista da velocidade em que avançam as terapias, somente aqueles que optarem por continuar a formação nesta sub-área, sentir-se-ão em condições de tratar adequadamente o câncer.

A última dúvida, mas talvez não menos importante, é a

administrativa e financeira. Infelizmente dependemos do dinheiro para sobreviver e, portanto precisamos ser remunerados pelo nosso trabalho. Apesar do embasamento legal apresentado, tem frequentemente sido exigido um médico cancerologista responsável quando do credenciamento dos serviços que realizam o tratamento oncológico. A opção de “*permitir ou não*” a prescrição de terapia pelo pneumologista, por exemplo, vai depender única e exclusivamente dos chefes de serviço e diretores clínicos dos hospitais, e a isso atrelam-se os honorários médicos. A vida do cirurgião torácico não é menos complicada, principalmente nos casos mais avançados, onde o embate com oncoterapias pode ocorrer com mais frequência.

A exploração comercial da medicina, aliada aos baixos valores praticados no mercado fazem com que o “*volume*” de atendimentos, por assim dizer, seja a única forma de garantir o rendimento necessário (para sobreviver com o mínimo de qualidade de vida e condições de atualização e

reciclagem). Isso gera um clima de animosidade entre as diversas especialidades médicas, uma vez que parecem “*concorrentes*” e não querem repartir o “*pão*”.

Cabe somente a nós médicos, independente da especialidade, mostrarmos nossa indignação, sendo mais unidos e não permitindo que nos transformem em meros prestadores de serviço, quando deveríamos ser reconhecidos como artistas pincelando com destreza a obra prima que é a arte de “*curar*” e “*aliviar*” as dores, anseios e dificuldades do “*ser*” humano.

Eduardo Henrique Genofre

Defesa Profissional

Prof. colaborador e doutor em

Pneumologia pela FMUSP;

médico assistente da disciplina de

Pneumologia HC-InCOR- FMUSP

ehgenofre@uol.com.br

ASSUNTOS DA GRANDE SÃO PAULO

DIA MUNDIAL DA TUBERCULOSE

A tuberculose é atualmente um grande problema de saúde pública em todo o mundo com cerca de 9 milhões de casos novos e mais de 1,5 milhão de mortes todos os anos. Em 2004, o Brasil notificou 78.122 casos novos e 4.594 óbitos e ocupa atualmente o 16º lugar entre os 22 países que representam 80% da tuberculose em todo o mundo. No ano de 2004 foram notificados 17.216 casos no Estado de São Paulo, além de 928 mortes com coeficientes de incidência e de mortalidade de 43,9 e 2,8 por 100.000 habitantes, respectivamente.

A tuberculose está incluída entre as prioridades da Organização Mundial da Saúde e a aliança mundial STOP TB lançou um *Plano Mundial para Deter a Tuberculose 2006-2015*, onde são detalhadas as atividades necessárias para reduzir a carga mundial da tuberculose. As metas desse plano incluem o diagnóstico de pelo menos 70% dos casos novos e a cura de, no mínimo, 85% desses casos, além de diminuir em 50% a mortalidade até o ano de 2015 e eliminar a tuberculose como problema de saúde pública até o ano 2050. Para conseguir esse impacto é preciso construir as parcerias entre os governos, as organizações da sociedade civil e toda a população. Deve-se assegurar, portanto, que todos os pacientes com tuberculose tenham pleno acesso

ao diagnóstico e ao tratamento de qualidade para reduzir a carga socioeconômica imposta pela doença.

O Dia Mundial da Tuberculose, 24 de março, foi lançado em 1982 pela OMS em comemoração aos 100 anos da identificação do *Mycobacterium tuberculosis* por Robert Koch e é uma ocasião de mobilização mundial, nacional, estadual e local que envolve todas as esferas de governo e setores da sociedade na luta contra a doença. O objetivo é ampliar esforços para conseguir sustentação da luta contra a tuberculose, mobilizando comunidades, aumentando a consciência sobre o problema, incentivando governos e voluntários para investir no controle da doença. Nesse ano, a SPPT estará participando dessa mobilização, em parceria com órgãos estaduais, municipais e não governamentais. No endereço www.stoptb.org é possível o acesso ao material de divulgação que pode ser utilizado nas atividades regionais e locais.

Sydney Bombarda

Comissão : Assuntos da Grande São Paulo

Assistente – Doutor da Disciplina de Pneumologia

do HCFMUSP

sbombarda@ig.com.br

CUIDADOS PALIATIVOS DA FISIOTERAPIA NOS PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO

A atuação dos profissionais da saúde, nos cuidados paliativos nas doenças pulmonares avançadas, como por exemplo o câncer de pulmão, tem sido enfatizada nos últimos anos. O objetivo desta atuação é tentar proporcionar ao paciente gravemente acometido pela doença, dentro de suas inúmeras limitações, uma melhor qualidade de vida. Desta forma, minimizar sintomas como falta de ar e dor, mantê-lo ativo e dar um suporte psicológico e nutricional podem ser atuações que não vão curá-lo, mas que podem aliviar muito os efeitos ocasionados por este estado incapacitante. A inserção destes pacientes num programa de atuação multiprofissional, composto por médicos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas, nutricionistas, assistente social, terapeuta ocupacional pode contribuir para uma melhor condição de vida.

A Fisioterapia, em especial, tem papel importante no processo de reabilitação tendo com objetivos minimizar o sintoma de dor, intervir nos sintomas psicofísicos como estresse e depressão, manter e/ou otimizar a capacidade respiratória e funcional desse paciente, ou seja mantê-lo ativo, para que possa realizar as atividades de vida diária básicas. Isso pode ser feito através de técnicas de relaxamento e alongamento, de terapias manuais/massagens (visando melhor drenagem de edemas, alívio da dor, relaxamento), de métodos analgésicos (ex:

eletroterapia), de exercícios respiratórios, posicionamento adequado e de programas de atividades físicas, além de orientações específicas ao cuidador. Vale ressaltar que a atuação da Fisioterapia deve atender as necessidades individuais de cada pessoa e respeitar os limites de incapacidade de cada um.

Conclusão: A abordagem multidisciplinar ganha cada vez mais espaço em toda a área da saúde e é muito importante para os pacientes que necessitam de cuidados paliativos, além de ser fundamental também na questão da humanização do atendimento. Neste contexto, o fisioterapeuta pode atuar no processo de melhora da qualidade de vida através de recursos terapêuticos como os métodos analgésicos, aplicação técnicas que minimizem as complicações osteoarticulares, exercícios para melhora da função pulmonar, entre outros; recursos estes que contribuem de forma substancial no tratamento assistencial desses pacientes.

Lara Maris Nápolis

Presidente do Departamento de Fisioterapia

Respiratória da SPPT

Especialista em Fisioterapia Respiratória

UNIFESP/EPM

Doutora em Ciências UNIFESP/EPM

REUNIÕES CLÍNICAS NA CAPITAL

UNIFESP/EPM

3^{as} feiras, das 8 às 10h
Pr. Octávio de Carvalho - Anf. Nylceu Marques
de Castro - Rua Botucatu, 740

HC-USP

4^{as} feiras, das 8 às 10h
Instituto Central - Anfiteatro da Patologia -
10º andar - Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 255

HSPE

3^{as} feiras às 8h
Biblioteca - 14º andar
Rua Pedro de Toledo, 1800.

SANTA CASA

6^{as} feiras, das 8 às 9h
Unidade de Pulmão e Coração (UPCOR) - Anfiteatro
Rua Dr. Cesário Motta Jr, 112

ABC

6^{as} feiras, das 8h30 às 10h30
Centro de Estudos do Hospital Mário Covas
Rua Henrique Calderazzo, 321 - Paraíso - Santo André

CLEMENTE FERREIRA

4^{as} feiras, das 8:30 às 11:30h
Auditório
Rua da Consolação, 717

SÓCIO DA SPPT TEM SERVIÇO GRATUITO DE PÁGINA PESSOAL NA INTERNET

Há mais de um ano a SPPT um serviço exclusivo para seus associados: trata-se de uma página pessoal na internet, para ser utilizada como recomendação para seus pacientes e contatos profissionais.

A página tem como endereço o nome do sócio (“www.sppt.org.br/socio”, onde o prefixo “socio” pode ser personalizado pelo próprio médico) e é composto por links para o conteúdo do site Pulmonar, além de destaques para o Glossário Respiratório, seguindo a mesma distribuição de conteúdo e visual do site.

Para saber como criar a sua página pessoal, entre em contato pelo e-mail infosppt@gmail.com ou pelo telefone 0800-171618 (falar com Wagner ou José Carlos).



PULMONAR NO PRÊMIO IBEST



O site Pulmonar (www.pulmonar.org.br) está entre os dez primeiros colocados na disputa da primeira fase do **Prêmio iBest**, concurso que premia o melhores sites da internet brasileira. Concorrendo na categoria “Lazer > Saúde”, o site conta com o voto dos leitores do site, do Pulmonar blog, dos usuários que enviam suas dúvidas sobre saúde respiratória e, sobretudo, do apoio dos sócios da SPPT, que divulgam o site através de sua página pessoal e o recomendam a seus familiares, amigos e pacientes.

Para votar acesse o site www.premioibest.com.br, preencha um rápido cadastro e siga as instruções. Contamos com sua participação!

VIIIª JORNADA DE PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

REALIZAÇÃO:

Departamento de Pediatria e Puericultura da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo Centro de Estudos “Prof. Paulo Barros França”

DATA: 12 de abril de 2008 (Sábado)

LOCAL: Alef residencial – Rua Marquês de Itu, 816 – Higienópolis – São Paulo

INSCRIÇÕES:

UNIBANCO Ag. 7574 – C/C: 260004-4 – Centro de Estudos Prof. Paulo Barros França.

INFORMAÇÕES: Fone/fax:: 3331-0289 com Sueli, das 09:00 às 16:00 horas, ou com Representantes do Serviço de Informação Científica da **Nestlé Nutrition**.

E-mail: cepediatria@santacasasp.org.br

INVESTIMENTO: Médicos: R\$ 100,00

Sócios quites com SPSP ou SPPT, residentes e estagiários,: R\$ 50,00 - Vagas Limitadas

JORNADA PAULISTA INTERATIVA DE DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES

Dia 1º de março, no Renaissance São Paulo Hotel, das 8h às 13h30.

REGIONAIS SPPT 2008/2009

SUB-SEDE ABC

Abrange as cidades Diadema, Guarujá, Santo André, Santos, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul e São Vicente.
Sala de Função Pulmonar Anexo II
Av. Príncipe de Gales, 821 - Príncipe de Gales
09060-650 - Santo André / SP
Telefone: (11) - 4993-5469
greg.ops@terra.com.br
Presidente: Marcelo Gervilla Gregório
Secretário: Márcio Abreu Neis



SUB-SEDE ARARAQUARA/BAURU/BOTUCATU

Abrange as cidades Araçoiaba da Serra, Araraquara, Araras, Avaré, Barueri, Bauru, Botucatu, Cafelândia, Cotia, Ipeúna, Itapetininga, Itápolis, Itatinga, Leme, Novo Horizonte, Ourinhos, Piracicaba, Pirassununga, Registro, Rincão, Rio Claro, São Carlos, São João da Boa Vista, Sorocaba, Tatuí e Votorantim.
Av. Prof. Dorival De Oliveira, 77 - Vila João Godoi
14802-378 - Araraquara/SP
Telefone: (16) - 3336-8953
eduardohage2004@uol.com.br
Presidente: Eduardo Ferraz Hage
Secretário: José Eduardo Bergami Antunes



SUB-SEDE CAMPINAS

Abrange as cidades Americana, Amparo, Atibaia, Bragança Paulista, Campinas, Indaiatuba, Itapira, Itu, Jundiá, Limeira, Mogi Mirim, Mogi-Guaçu, Nova Odessa, Santa Bárbara D'oeste, Santana do Parnaíba, Tietê, Valinhos e Vinhedo.
Hospital de Clínicas da Unicamp. Cidade Universitária
Secretaria de Pneumologia
Zeferino Vaz, S/N - Barão Geraldo
13086-002 - Campinas / SP
Telefone: (19) - 3521-7907
rkm@unicamp.br
Presidente: Ricardo Kalaf Mussi
Secretária:



SUB-SEDE MARÍLIA

Abrange as cidades Araçatuba, Assis, Birigüi, Dracena, Lins, Marília, Paraguaçu Paulista, Presidente Prudente, Quatá e Tupã.
Rua 24 de dezembro, 435
17500-060 - Marília / SP
Telefone: (14) - 3433-3412
strozze@terra.com.br
Presidente: Virgínia Maria Cavallari Strozze Catharin
Secretária: Gisele César de Rossi Agostinho

SUB-SEDE RIBEIRÃO PRETO

Abrange as cidades Batatais, Bonfim Paulista, Franca, Guará, Jaboticabal, Ribeirão Preto, São Joaquim da Barra e Sertãozinho.
Av. Bandeirantes, 3900
14040-030 - Ribeirão Preto/SP
Telefone: (16) - 3602-2631
ana_carla_sousa@hotmail.com
Presidente: Ana Carla Souza de Araujo
Secretário: Hugo Alejandro Veja Ortega



SUB-SEDE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Abrange as cidades Barretos, Bebedouro, Catanduva, Colina, Fernandópolis, Jales, Olímpia, Promissão, São José do Rio Preto, Tanabi e Votuporanga.
Av. Vinte e Três, 1205
14780-000 - Barretos / SP
Telefone: (17) - 3322-8544
benedito.caiel@terra.com.br
Presidente: Benedito Aparecido Caiel
Secretária: Elaine Mara Cesaretti de Paula



SUB-SEDE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS

Abrange as cidades Arujá, Caçapava, Campos do Jordão, Caraguatatuba, Guaratinguetá, Guarulhos, Itaquaquecetuba, Jacareí, Lorena, Mogi das Cruzes, Pindamonhangaba, São José dos Campos, São Sebastião, Suzano, Taubaté e Tramembé.
Rua Cel. José Monteiro, 740
12243-730 - São José dos Campos / SP
Telefone: (12) - 3922-5935
drdoc@uol.com.br
Presidente: Douglas Carlyle Belcufinê
Secretária: Maria Helena Magalhães Rezende

DATAS COMEMORATIVAS

24 DE MARÇO

Dia Mundial do Combate à Tuberculose

07 DE MAIO

Dia Mundial da Asma

31 DE MAIO

Dia Mundial sem Tabaco

02 DE JUNHO

Dia do Pneumologista

SUB-COMISSÕES SPPT 2008/2009

ASMA

Lilian Serrasqueiro Ballini Caetano - elesiarco@terra.com.br

CÂNCER

Ilka Lopes Santoro - ilka@pneumo.epm.br

CIRCULAÇÃO

Adriana Ignacio de Padua -paduaadri@gmail.com

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

Sônia Maria G. P. Togeiro - sonia@psicobio.epm.br

DOENÇAS INTERSTICIAIS

Mariana Silva Lima -limamariana@uol.com.br

DPOC

Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano -

maria_vera@uol.com.br

EPIDEMIOLOGIA

Valdelis Novis Okamoto -valdelis_okamoto@uol.com.br

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS E MICOSES

Mauro Gomes -gomesm@uol.com.br

PLEURA

Alex Gonçalves Macedo - alex.idr@iron.com.br

DOENÇAS AMBIENTAIS E OCUPACIONAIS

Ubiratan de Paula Santos - pneubiratan@incor.usp.br

TABAGISMO

Sérgio Ricardo R. de Almeida Santos -

sergioricardosantos@uol.com.br

TERAPIA INTENSIVA

Pedro Caruso -pedrocaruso@uol.com.br

TUBERCULOSE

Márcia Telma Guimarães Savioli -mtgs@uol.com.br

FUNÇÃO PULMONAR

Roberto Rodrigues Júnior -robrodjr@uol.com.br

IMAGEM

Gustavo de Souza Portes Meirelles -gmeirelles@gmail.com

DOENÇA PULMONAR AVANÇADA

Ilma Aparecida Paschoal -ilma@mpc.com.br

PROGRAMAÇÃO ANUAL DA SPPT

MARÇO

- 01 Jornada Paulista de Doenças Intersticiais
- 06 Pizza Cirúrgica
- 13 Pizza Clínica
- 20 Paixão
- 23 Páscoa
- 24 Dia Mundial de Combate à Tuberculose
- 28/29 III Curso Nacional de Ventilação Mecânica

ABRIL

- 03 Pizza Cirúrgica
- 10 Pizza Clínica
- 21 Tiradentes

MAIO

- 01 Dia do Trabalho
- 02 Dia Mundial da Asma
- 08 Pizza Cirúrgica
- 11 Dia das Mães
- 16/21 ATS
- 22 Corpus Christi
- 31 Dia Mundial sem Tabaco

JUNHO

- 02 Dia do Pneumologista
- 02/08 Semana de Educação e Conscientização sobre as Doenças Respiratórias
- 05 Pizza Cirúrgica
- 19 Pizza Clínica
- 21 Dia Nacional da Asma

JULHO

- 03 Pizza Cirúrgica

AGOSTO

- 07 Pizza Cirúrgica

- 10 Dia dos Pais
- 16 Jornada Paulista de Pré-operatório
- 21 Pizza Clínica
- 29 Dia Nacional de Combate ao Fumo

SETEMBRO

- 04 Pizza Cirúrgica
- 07 Proclamação da Independência

OUTUBRO

- 02 Pizza Cirúrgica
- 04/08 ERS
- 12 Nossa Senhora Aparecida
- 16 Pizza Clínica
- 18 Dia do Médico
- 25/30 CHEST

NOVEMBRO

- 02 Finados
- 06 Pizza Cirúrgica
- 08 Jornada de Radiologia Jorge Kavakama
- 15 Proclamação da República
- 17 Dia Nacional de Combate à Tuberculose
- 17 Dia Mundial da DPOC
- 21/25 XXXIV Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia
- 22 30 anos da SPPT
- 27 Dia Combate ao Câncer

DEZEMBRO

- 25 Natal
- 31 Reveillon

AGUARDEM:

Jornada Paulista de Profilaxia do Tromboembolismo Venoso - medidas efetivas para diminuir o TEV em São Paulo.

CALENDÁRIO DE ATIVIDADES DAS REGIONAIS

REGIONAL-ARARAQUARA/BAURU/BOTUCATU

05 de abril em Bauru - **Patologias de Pleura**
 30 de maio em Araraquara - **Doenças Granulomatosas**
 01 e 02 de agosto em Botucatu - **Jornada: Hipertensão Pulmonar / Sono**
 06 de setembro em São Carlos - **Doenças Ocupacionais**
 04 de outubro em Araraquara - **Pulmão e Colagenoses**

REGIONAL - MARÍLIA

Último sábado da cada mês, às 09h30 - **Reuniões**
 Local das reuniões alternadas entre as Faculdades FAMEMA e UNIMAR
 15, 16 e 17 de Abril - **Simpósio Anual da Liga de Pneumologia da FAMEMA**
 26 de abril - **Jornada Oficial - Pneumopediatria, Tromboembolia e Tabagismo**

REGIONAL - SÃO JOSÉ DOS CAMPOS

28 de março - **Micobacteriose**
 25 de abril - **Diagnóstico por Imagem**
 16 de maio - **Tabagismo**
 27 de junho - **Tosse / Disfunção de Pregas Vocais**
 28 e 29 de junho - **Encontro Radiológico Manoel de Abreu**
 21 de agosto - **Discussão de Casos Radiológicos**
 23 de agosto - **Jornada de Pneumo-pediatria – Bronquiolite, Pneumonias, Aspiração de Corpo Estranho e Casos Radiológicos**
 26 de setembro - **Asma**
 24 de outubro - **Avaliação Pré-operatória no DPOC**
 21 de novembro - **Queima de Biomassa e Pol, Atmosférica**

REGIONAL - SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

04 de março em São José do Rio Preto - **Tomografia e Câncer de Pulmão**
 01 de abril em Olímpia - **Asma**
 06 de maio em São José do Rio Preto - **Circulação Pulmonar**
 03 de junho em Bebedouro - **DPOC**
 01 de julho em São José do Rio Preto - **Broncoscopia**
 23 de agosto em Barretos - **Jornada de Barretos**
 02 de setembro em São José do Rio Preto - **Mucoviscidose**
 Outubro em Catanduva - **Tabagismo**

REGIONAL – CAMPINAS

Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica do Hospital de Clínicas da UNICAMP

• 4as feiras: 8:30 às 10:00h

Reunião das disciplinas de Pneumologia e Cirurgia torácica para discussão de casos clínicos e cirúrgicos, com a presença de radiologistas, pneumologistas, cirurgiões torácicos, radioterapeutas, residentes e alunos.

Local: anfiteatro de Radiologia, terceiro andar, Hospital de Clínicas da Unicamp - Cidade Universitária Zeferino Vaz, s/n, Barão Geraldo, Campinas.

• 5as feiras (exceto a última do mês): 8:30 às 9:30h

Reunião anátomo-clínica-radiográfica para discussão de casos com comprovação histo-patológica, com a presença de patologistas, pneumologistas, cirurgiões torácicos, radiologista, residentes e alunos.

Local: Anfiteatro de Anatomia Patológica, segundo andar, Hospital de Clínicas da Unicamp.

Departamento de Pneumologia e Cirurgia Torácica da Sociedade de Medicina e Cirurgia de Campinas

• Todas as quartas 4as feiras do mês, das 20:00 às 22:00h (discussão de casos clínicos ou palestras sobre temas diversos)

Local: Anfiteatro da Sociedade de Medicina e Cirurgia de Campinas. Rua Delfino Cintra, número 63, Centro. Telefone: (19) 3231 2811.

07 de junho 2008 - Jornada de Insuficiência Respiratória Crônica

Anfiteatro da Sociedade de Medicina e Cirurgia de Campinas

*Rua Delfino Cintra, 63, Centro, Campinas
 Telefone 19-32312811*

REGIONAL - RIBEIRÃO PRETO

Reuniões - última quinta-feira do mês, às 20h00

Local-Santa Luzia Clinical Center, Av Santa Luzia 550, 2º andar.

Discussão de Casos Clínicos com a participação do HCFMRP-USP, Hospital São Francisco e Santa Casa.

27 de março

24 de abril

29 de maio

07 de Junho - **Jornada Oficial**

26 de junho

28 de agosto

25 de setembro

30 de outubro

27 de novembro

PUBLICADO O PROTOCOLO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DPOC PELA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade muito prevalente em nosso país, afetando 15,8% dos indivíduos acima de 40 anos de idade (aproximadamente sete milhões de doentes em nosso país). Em 2006 a DPOC foi responsável por mais de 170 mil internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e é a quinta causa de morte em adultos acima de 40 anos de idade no Brasil. Em média, os portadores de DPOC, apresentam duas exacerbações ao ano, gerando maior custo com o tratamento durante estas internações. Além do mais, os portadores de DPOC apresentam redução da qualidade de vida, limitação ventilatória e redução da capacidade de exercício, que pioram durante as exacerbações.

O tratamento adequado para a DPOC pode promover a redução dos sintomas, aumento da capacidade de exercício, melhora da qualidade de vida e redução do número de exacerbações. Entretanto, a DPOC é pouco diagnosticada e tratada em nosso país.

Para garantir um tratamento apropriado aos portadores de DPOC a Promotoria Pública do Estado de São Paulo e a

Associação Brasileira de Portadores de DPOC conquistaram junto a Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo o “*Protocolo para Tratamento dos portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC*”, por meio da publicação da Resolução SS-278 de 26/07/2007 (Diário Oficial do Estado; Poder Executivo, São Paulo, SP, 27 jul. 2007. Seção I, p. 27-9). Esta conquista contou com a assistência técnica integral da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPPT). O protocolo tem o objetivo de padronizar a terapêutica para os portadores de DPOC. Foi proposto um esquema de tratamento escalonado de acordo com a gravidade e frequência dos sintomas e exacerbações. Aplica-se este protocolo a todos os pacientes com diagnóstico de DPOC atendidos ambulatorialmente pelo SUS do Estado de São Paulo.

A Secretaria Estadual de Saúde selecionou 13 pontos públicos, nos quais há grande demanda de pacientes do SUS, para a dispensação das medicações. Para mais informações sobre os documentos necessários e os locais de dispensação das medicações, consulte o site da SPPT.

PUBLICADO O PROTOCOLO PARA TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR PELA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática, apesar de rara, tem alta morbidade e mortalidade. A HAP pode estar associada a outras condições como: as doenças do tecido conectivo (principalmente a esclerodermia), as cardiopatias congênitas com shunt sistêmico-pulmonar, a infecção pelo vírus HIV, a hipertensão portal e ao uso de anorexígenos.

Vários estudos clínicos já demonstraram benefícios (aumento da capacidade ao exercício, melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida) com o tratamento específico da HAP, com medicações de três classes: os derivados da prostaciclina, os antagonistas dos receptores da endotelina e os inibidores da fosfodiesterase-5. No Brasil temos a aprovação do uso e comercialização de duas medicações para o tratamento da HAP: a bosentana (antagonista dos

receptores de endotelina) e a sildenafil (inibidor da fosfodiesterase-5).

A Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo aprovou o “*Protocolo de Tratamento dos Portadores de Hipertensão Arterial Pulmonar- HAP*”, atendidos pelo Sistema Único de Saúde, SUS, do Estado de São Paulo, através da Resolução SS-321, de 30/10/2007 (Diário Oficial do Estado; Poder Executivo, São Paulo, SP, 31 out. 2007. Seção I, N° 206 p. 25).

A Secretaria Estadual de Saúde selecionou Centros de Referência, para onde os pacientes deverão ser encaminhados para avaliação e seguimento. Para mais informações sobre o encaminhamento dos pacientes aos Centros de Referência e fornecimento das medicações, consulte o nosso site: www.sppt.org.br

TRANSPLANTE DE PULMÃO EM CÂNCER: PIONEIRISMO OU LOUCURA?

A procura pela cura ou melhora da qualidade de vida através do transplante de órgãos é antiga. A cirurgia experimental em animais no transplante de pulmão apresentou um grande avanço entre 1940 e 1950, principalmente com Demikhov e Metras, que demonstraram que o procedimento cirúrgico era exequível.

Em 1963, na Universidade de Mississippi, Prof. Dr. James Hardy e sua equipe realizaram o primeiro transplante de pulmão em humano. O paciente era portador de enfisema e câncer de pulmão. A sobrevivência foi de 18 dias. Inegavelmente curta, mas após um longo período, ao redor de nove anos, de aperfeiçoamento na cirurgia experimental, eles demonstraram que o procedimento era viável. Houve respiração.

A mesma equipe, em 1964, realizou o primeiro transplante de coração. O coração bateu 90 minutos e parou, mas durante este período manteve a circulação sistêmica. Este procedimento gerou grande polêmica, com questionamentos éticos e morais, pois o doador era um chimpanzé e o receptor um cadáver humano. Mas, além de mais uma vez, provar que o procedimento cirúrgico era possível, já vislumbrava o xenotransplante.

Controverso e polêmico, mas isso possibilitou que Christiaan Barnard e sua equipe, realizassem o primeiro transplante cardíaco com sucesso em 1967. A sobrevivência também foi de 18 dias, mas hoje o transplante de coração é

uma opção terapêutica para várias cardiopatias em fase avançada.

Na época, James Hardy e outros pioneiros dos transplantes de órgãos, como Thomaz Starzl e equipe, que realizaram o primeiro transplante de fígado, foram considerados a mais baixa casta da cirurgia americana. Mas, o reconhecimento da sociedade civil e científica logo surgiu.

Com o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, principalmente da anastomose brônquica e o desenvolvimento da ciclosporina, o Prof. Cooper e sua equipe, em 1983, em Toronto, realizaram o primeiro



Prof. Dr. James Hardy



Prof. Dr. Hardy e equipe no primeiro transplante de coração em humano com doador chimpanzé.



Chimpanze (*Pan troglodytes*)



Prof. Dr. Vicente Forte e equipe no Primeiro Transplante de Pulmão do Estado de São Paulo



Radiograma de tórax no 1º PO de transplante unilateral esquerdo (doença de base: esquistossomose)

transplante de pulmão com sucesso. Desde então vários centros de transplante de pulmão surgiram pelo mundo, com número crescente de procedimentos realizados, inclusive no Brasil.

No Estado de São Paulo, o primeiro transplante de pulmão foi realizado no Hospital São Paulo, UNIFESP, pelo Prof. Dr. Vicente Forte e equipe em 20 de janeiro de 1990. O paciente era portador de doença pulmonar fibrosante por esquistossomose, foi desintubado em menos de 12 horas e viveu muito bem por 2 anos. O Prof. Dr. Vicente Forte também foi pioneiro na anastomose brônquica sem omentopexia e no transplante lobar de pulmão no Brasil. O grupo do Hospital São Paulo, UNIFESP, reativou seu programa em 2007.

Atualmente no Estado de São Paulo, segundo o Sistema Estadual de Transplantes da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, existem três grupos ativos: InCOR-HCFMUSP, Hospital São Paulo- UNIFESP e Hospital Israelita Albert Einstein.

O grupo do InCOR- FMUSP, coordenado pelo Prof. Dr. Fábio Jatene, é responsável pela retomada do transplante pulmonar no Estado de São Paulo, já ultrapassando 50 transplantes nos últimos 4 anos, desde a reativação do programa.

Desde o primeiro transplante em 1963, foram várias as conquistas, mas os desafios ainda são grandes, não só técnico, mas principalmente humano. Precisamos de mais pioneiros, talvez um pouco “loucos”, com muito entusiasmo, que tenham ousadia, que façam a história.

TRANSPLANTE PULMONAR NO ESTADO DE SÃO PAULO

Grupo de Transplante Pulmonar – InCor – HCFMUSP

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Bloco II –
2º andar- sala 9
São Paulo- SP
Telefone : (011) 3069 5248

Grupo de Transplante Pulmonar Escola Paulista de Medicina – UNIFESP

Rua José de Magalhães, 340
São Paulo – SP
Telefone: (011) 5549 1830
e-mail : transplantepulmonar@unifesp.br

Grupo de Transplante Pulmonar Hospital Israelita Albert Einstein

Unidade Vila Mariana
Rua Madre Cabrini, 462 - Vila Marina
011 5089-0880 / 5089-0879

TEMA DA PRÓXIMA EDIÇÃO :
Métodos de avaliação e diagnóstico na pneumologia.

Envie suas sugestões



SPIRIVA® proporciona ao paciente:

- **52%** de redução no número de exacerbações^{1...}
- **47%** de redução no número de internações relacionadas às exacerbações^{2...}
- **34%** de redução no uso de antibióticos e **24%** de redução no uso de corticóide oral^{3...}
- Redução significativa da dispnéia durante o exercício^{4...}

Quando comparado ao tratamento usual da DPOC.^{1,2,3,4}

A DPOC tem um curso progressivo que leva à incapacidade...



SPIRIVA® interfere no curso clínico da DPOC, ajudando a mudar a maneira com que seus pacientes convivem com essa doença.^{4,5}



Vida. Será melhor...

SPIRIVA®
brometo de tiotrópio



Seretide®

xinafoato de salmeterol
propionato de fluticasona

Asma controlada todo dia. (1)

**2 Inalações 2x ao dia
(120 doses)**



25/50mcg

25/125mcg

25/250mcg



50/100mcg

50/250mcg

50/500mcg

**1 Inalação
2x ao dia (60 doses)**

Seretide® é xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona. Apresentações: Seretide® é apresentado em dois inaladores distintos: Seretide® DISKUS e Seretide® SPERRY. Seretide® DISKUS é apresentado na forma de pílula, acondicionada em um dispositivo plástico em forma de disco, contendo um strip com 60 doses. Possui as seguintes apresentações: 50/100mcg; 50/250mcg; 50/500mcg. Composição: Cada dose contém: Seretide® DISKUS 50/100 xinafoato de salmeterol 7,5mcg (equivalente a 50mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 100mcg. Seretide® DISKUS 50/250 xinafoato de salmeterol 7,5mcg (equivalente a 50mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 250mcg. Seretide® DISKUS 50/500 xinafoato de salmeterol 7,5mcg (equivalente a 50mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 500mcg. Excipiente: lactose 1pp1 dose. Seretide® SPERRY é um aerosol para inalação, consistindo de uma suspensão de salmeterol e propionato de fluticasona no propelente HFA134a (sem CFC). A suspensão está contida em um recipiente de liga de alumínio lacrado com uma válvula medidora, contendo 120 doses. Possui as seguintes apresentações: 25/50mcg; 25/125mcg; 25/250mcg. Composição: Cada dose contém: Seretide® SPERRY 25/50 xinafoato de salmeterol 3,63mcg (equivalente a 25mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 50mcg; propelente HFA134a 1pp 75mcg. Seretide® SPERRY 25/125 xinafoato de salmeterol 3,63mcg (equivalente a 25mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 125mcg; propelente HFA134a 1pp 75mcg. Seretide® SPERRY 25/250 xinafoato de salmeterol 3,63mcg (equivalente a 25mcg de salmeterol); propionato de fluticasona 250mcg; propelente HFA134a 1pp 75mcg. Indicações: Seretide® está indicado no tratamento das doenças obstrutivas reversíveis do trato respiratório, incluindo asma, em adultos e crianças e no tratamento da manutenção da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), incluindo bronquite crônica e enfisema. Doses recomendadas: Adultos e adolescentes acima de 12 anos: Seretide® DISKUS: Uma inalação de 50/100, 50/250 ou 50/500mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. Seretide® SPERRY: Duas inalações de 25/50, 25/125 ou 25/250mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. Crianças acima de 4 anos: Seretide® DISKUS: Uma inalação de 50/100mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. Seretide® SPERRY: Duas inalações de 25/50mcg de salmeterol/propionato de fluticasona, duas vezes ao dia. Contra-Indicações: O uso de Seretide® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do fármaco. O controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias deve ser acompanhado de um programa contínuo de educação e resposta do paciente bem ser monitorado clinicamente pelos testes de função pulmonar. Precauções: Seretide® não deve ser usado no alívio dos sintomas agudos. Neste circunstância deve ser utilizado um broncodilatador de rápida ação (salbutamol, por exemplo). Os pacientes devem ser avisados para manter sua medicação de alívio sempre disponível. Quando a dose usual de Seretide® não se mostrou no controle das doenças obstrutivas reversíveis das vias respiratórias, o paciente deve ser reavaliado pelo médico e, caso seja necessário, a administração sistêmica de esteróides e/ou antibióticos, em casos de infecção, deve ser iniciada. O tratamento com Seretide® não deve ser suspenso abruptamente. Como toda e qualquer medicação que contenha corticosteróides, Seretide® deve ser administrado com cautela a pacientes portadores de tuberculose pulmonar ou quântica, e também a pacientes portadores de tireotoxicose. Efeitos sistêmicos podem ocorrer com qualquer corticosteróide inalatório, especialmente quando altas doses são prescritas por longos períodos. Estes efeitos são menos prováveis de ocorrer do que com corticosteróides orais. Alguns efeitos sistêmicos prováveis incluem supressão adrenal, retardar no crescimento do crianças e de adolescentes, diminuição na densidade óssea, catarata e glaucoma. A segurança do uso de salmeterol e de propionato de fluticasona durante a gravidez não foi estabelecida. Recipiente edosado: Informe seu médico o aparecimento de reações alérgicas graves, tais como: inchaço no garganta, cansaço no peito e no peito e palpitações. Suspenda o uso: Não suspenda o uso de Seretide® sem a orientação do seu médico. Evite o uso de Seretide® se estiver com uma infecção viral ou bacteriana, gripes, resfriados, sinusite ou qualquer outra infecção das vias respiratórias. A inalação de propionato de fluticasona em doses muito altas pode causar efeitos adversos semelhantes aos que podem ocorrer com o uso de corticosteróides sistêmicos. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Reg. MS 1.0167.0030. Sên. V. 02/2004.

REFERÊNCIA: 1. BATTIMAN, E. D. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 170: 836-844, 2004.

Serviço de Informação Médica
www.sim-gsk.com.br
0800 7012233

Estrada dos Bandeirantes, 8484
Jacarepoguá - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22783-110
CNPJ: 33247743/0001-10

 GlaxoSmithKline