

Cancerologia

A PERSISTÊNCIA DOS CÂNCERES E AS CÉLULAS-TRONCO TUMORAIS

Classicamente, o processo de tumorigênese envolve a aquisição progressiva de múltiplas mutações que, governadas pela seleção natural, levam a expansão de subpopulações celulares mais agressivas, contribuindo para a progressão tumoral. Apesar desta teoria estar bem estabelecida, a identificação das células capazes de originar o tumor só começou a ser analisada de forma experimental recentemente. Ao contrário do que se acreditava no passado, apenas um pequeno número de células da massa tumoral é capaz de proliferar e formar novos tumores quando enxertado em animais imunodeficientes, como demonstrado no câncer de mama¹, próstata² e leucemia³. As células com essas habilidades são denominadas de células-tronco tumorais e compartilham diversas características com sua contraparte normal. Ambas as células são capazes de se auto-renovarem, mantendo a população de células-tronco indefinidamente, e de gerarem células capazes de se diferenciarem em pelo menos uma linhagem específica. Uma vez que a diferenciação progressiva é acompanhada de diminuição da taxa proliferativa, as células terminalmente diferenciadas são incapazes de proliferar e tendem, após certo tempo, a iniciar o programa de apoptose. Assim, muitas das células que compõem a massa tumoral não são tumorigênicas. Desta forma, os tumores exibem células em diferentes estágios de proliferação e diferenciação, contribuindo para a heterogeneidade tumoral.

Uma vez que as células-tronco dependem de um microambiente específico para manterem a capacidade de auto-renovação e tendo em vista que os tecidos peritumorais influenciam na manutenção do estado tumoral⁴, estudos detalhados sobre a influência dos microambientes na manutenção das células-tronco tumorais são centrais para o entendimento da biologia dos cânceres.

Em relação à progressão tumoral, duas propriedades intrínsecas das células-tronco são de extrema relevância: baixa taxa proliferativa e alta expressão de proteínas de resistência a múltiplas drogas. Ambas as características implicam imediatamente na baixa eficiência de eliminação destas células por meio de quimioterapia convencional, que tem como alvo preferencial células proliferativas.

Desta forma, a identificação de vias moleculares diferencialmente ativadas nas células-tronco tumorais, bem como o entendimento do microambiente tumoral, poderá levar ao desenvolvimento de terapias alvo-específicas, menos agressivas e mais hábeis em induzir apoptose nas células que sustentam a população tumoral, diminuindo a incidência de recaídas.

LEANDRO DE SOUZA THIAGO

Referências

1. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(7):3983-8.
2. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland, NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. Cancer Res. 2005; 65(23):1094-1095.
3. Cox CV, Evelyn RS, Oakhill A, Pamphilon DH, Goulden NJ, Blair A. Characterization of acute lymphoblastic leukemia progenitor cells. Blood. 2004; 104(9):2919-25.
4. Borojevic R, Roela RA, Rodarte RS, Thiago LS, Pasini FS, Conti FM, et al. Bone marrow stroma in childhood myelodysplastic syndrome: composition, ability to sustain hematopoiesis *in vitro* and altered gene expression. Leuk Res. 2004; 28(8):831-44.

Clinica Cirúrgica

QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA VERSUS CIRURGIA NO CÂNCER GASTROESOFÁGICO RESSECÁVEL

Apesar do significativo declínio em sua incidência, o adenocarcinoma gástrico continua sendo foco de importantes estudos, principalmente na área oncológica. Não há dúvida de que o único tratamento eficaz para o câncer gástrico é a sua ressecção cirúrgica associada a uma linfadenectomia extensa, porém, menos de 30% das lesões avançadas em nosso meio são passíveis de cura. Apesar do grande benefício que se tem observado no emprego da terapia adjuvante em alguns tumores intestinais, tais como o adenocarcinoma colorretal, isto não se constata no adenocarcinoma gástrico, e por essa razão não pode ser considerada como modalidade terapêutica consagrada.

Um estudo multicêntrico randomizado, fase três, conduzido no Reino Unido com extensões na Holanda, Nova Zelândia, Alemanha, Singapura e Brasil, envolvendo 503 pacientes, objetivou analisar o uso da quimioterapia pré-operatória no adenocarcinoma gástrico. Neste estudo, os pacientes com lesões ressecáveis foram randomizados em um grupo em que a cirurgia era precedida de quimioterapia (250 pacientes) e outro grupo em que somente a cirurgia com intenção curativa era realizada (253 pacientes). No grupo que recebia quimioterapia, esta foi mantida após a cirurgia, sendo que o esquema terapêutico baseava-se em epirrubina, cisplatina e 5-fluoracil (ECF).

A análise dos resultados deste estudo revelou um significativo aumento na sobrevivência média de cinco anos, sendo que, no grupo em que se realizou a quimioterapia pré-operatória, a taxa de sobrevida foi de 36%, ao passo que, no grupo em que a cirurgia era realizada isoladamente, essa taxa foi de 23% ($p = 0,008$). Da mesma forma, outros aspectos pareceram promissores, tais como a diminuição do tamanho da lesão e a redução do comprometimento linfonodal.

Em relação às complicações relacionadas ao uso de medicamentos quimioterápicos, tais como a leucopenia e a trombocitopenia, os autores consideraram como aceitáveis os índices

observados. A incidência de neutropenia foi de 23%; 12% dos pacientes apresentaram efeitos tóxicos graves, sendo que 6% tiveram que interromper a quimioterapia.

Comentário

De fato, a contribuição da cirurgia no câncer gástrico já atingiu o padrão de excelência máxima no que diz respeito aos benefícios na sobrevida a longo prazo e na determinação adequada do estágio. Dessa forma, a evolução do seu tratamento seguirá o sentido de novas modalidades terapêuticas tais como quimioterapia e radioterapia, em suas várias formas de emprego, desde que desenvolvidas e aprimoradas a partir de protocolos investigativos sérios, criteriosos e bem desenhados.

OSVALDO ANTONIO PRADO CASTRO

ELIAS JIRJOSS ILIAS

PAULO KASSAB

Referência

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. MAGIC Trial Participants. Department of Medicine, Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, United Kingdom. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.

Emergência e Medicina Intensiva

EFEITOS DOS NÍVEIS DE PRESSÃO EXPIRATÓRIA FINAL POSITIVA NO PICO DE FLUXO EXPIRATÓRIO DURANTE A HIPERINSUFLAÇÃO MANUAL

A hiperinsuflação manual (HM) é freqüentemente utilizada por intensivistas e fisioterapeutas na assistência de pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) adulto, pediátrica e neonatal, com o objetivo de realizar insuflação pulmonar passiva e aumentar o pico de fluxo expiratório (PFE), e conseqüentemente melhorar a complacência dinâmica e estática, aumentar o volume de secreções mobilizadas e prevenir pneumonias associadas à ventilação pulmonar mecânica (VPM). O estudo randomizado de Savian et al.¹ adaptou uma válvula de pressão expiratória final positiva (PEEP) na saída exalatória da bolsa auto-inflável de ressuscitação manual, com a finalidade de analisar se HM é efetiva como técnica de mobilização de secreções, comparando o PFE e o volume corrente (VC), por meio de um pulmão modelo, utilizando seis diferentes níveis de PEEP (0; 5; 7,5; 10; 12; 15 cmH₂O) e duas complacências pulmonares (0,05 e 0,02 l/cmH₂O). Dez fisioterapeutas foram treinados para participar do estudo para executarem a HM com o objetivo de promover desobstrução brônquica, atingindo pico de fluxo inspiratório de no máximo 35 cmH₂O (mensurado através de um manômetro). Verificou-se que o circuito Mapleson-C (tipo de bolsa auto-inflável com reservatório) gerou maior PFE ($p < 0,01$), quando comparado ao circuito Laerdal, em todos os níveis de PEEP.

Entretanto, em pulmões normais (complacência 0,05 l/cmH₂O), houve uma redução do PFE ($P < 0,01$). O circuito Laerdal, em níveis de PEEP maiores do que 10 cmH₂O, não gerou PFE capaz de produzir fluxo de gás-líquido em duas fases, conseqüentemente não mobilizou as secreções. Concluindo que a HM é indicada para a mobilização de secreções espessas com *plugs*, sendo o circuito Mapleson-C considerado o mais adequado para esta finalidade.

Comentário

Alguns estudos clínicos^{2,3}, com pacientes adultos, têm demonstrado benefícios na utilização da HM para a mobilização de secreções traqueobrônquicas, para reexpansão de unidades alveolares colapsadas, para a melhora da complacência dinâmica e da oxigenação de pacientes em VPM.

É importante a monitorização dos parâmetros gasométricos e hemodinâmicos quando da aplicação da HM, embora não se tenha relatos de efeitos adversos no aspecto de estabilidade cardiovascular ou de troca de gases quando aplicada a HM com pressão de até 40 cmH₂O^{3,4}.

A HM é uma técnica de fisioterapia respiratória fundamental em UTI, desde que seja realizada com base em um protocolo e executada por equipe treinada. Entretanto, não existem evidências que suportem a sua utilização em pediatria e neonatologia, mas na rotina destas unidades esta técnica é amplamente difundida e utilizada com sucesso por fisioterapeutas experientes, com o auxílio de um manômetro de pressão.

CLARISSA BATTLE

CÍNTIA JOHNSTON

WERTHER BRUNOW DE CARVALHO

Referências

1. Savian C, Chan P, J Paratz. The effect of positive end-expiratory pressure level on peak expiratory flow during manual hyperinflation. *Anesth Analg.* 2005; 100:1112-6.
2. Suh-Mwa Maa DSN, Tzong-Jen H, Kuang-Hung H. Manual hyperinflation improves alveolar recruitment in difficult-to-wean patients. *Clin Investig Crit Care.* 2005;128:2714-21.
3. Hodgson C, Denehy L, Ntoumenopoulos G et al. An investigation of the early effects of manual lung hyperinflation in critically ill patients. *Anesth Intensive Care.* 2000;28:255-61.
4. Paratz J, Lipman J, McAuliffe M. Effect of manual hyperinflation on hemodynamics, gas exchange, and respiratory mechanics in ventilated patients. *J Intensive Care Med.* 2002;17:317-24.

Ginecologia

O USO DA ASSINATURA GÊNICA NA ESCOLHA DE QUIMIOTERÁPICOS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Recente publicação da *Nature Medicine*¹ estudou células cancerosas de mama, ovário e pulmão por meio de *microarray* (análise gênica múltipla), que tem o objetivo de avaliar o perfil gênico, ou seja, suas propriedades moleculares específicas, denominadas assinaturas gênicas. Utilizando-se dessa assinatura, os autores conseguiram caracterizar o melhor regime quimioterápico, consoante o tipo de tumor, pela validação