

ALTERAÇÕES NO ORGANISMO PROVOCADAS PELO CÂNCER

Conceito de Autonomia do Câncer :

Relação Tumor-Hospedeiro.

Fatores Influentes e Impedientes, Equilíbrio e sua Rutura.

Alterações Metabólicas produzidas pelo Câncer :

- 1 — Proteínas do Plasma — Soroalbumina, Globulinas, Fibrinogênio e Proteínas Anormais: Metabólitos Proteicos em certas Neoplasias.
- 2 — Eletrólitos? pH e Água.
- 3 — Nitrogênio não Proteico. Hiperuricemia.
- 4 — Enzimas — Fosfatases Ácida e Alcalina, Enzimas Glicolíticas, Uropepsina, Iso-enzimas.
- 5 — Hiperglicemia e Hipoglicemia.

Síndromos Clínicos provocados pelo Câncer e seu Tratamento :

- 1 — Sub-nutrição, Caquexia.
- 2 — Anemia, Tipos observados no Câncer.
- 3 — Hipercalcemia.
- 4 — Síndrome Doloroso.

Prof. José Ramos Junior

A evolução da oncologia clínica e experimental tem demonstrado que o conceito da "autonomia do câncer como um crescimento progressivo, considerando a "exclusividade" da biologia das células cancerosas, não apresenta consistência científica. A duração variável de sobrevividas de poucos meses até alguns anos em um mesmo tipo de câncer, os raríssimos casos de cura espontânea, a manutenção da doença com evolução crônica de duração variável, os casos de aparecimento de metastases clinicamente manifestas somente depois de 5, 10 ou mais anos, passando todo esse tempo considerados como "curados", o reconhecimento das alterações metabóli-

cas gerais produzidas pelo câncer, também de intensidade e qualidade variáveis em um mesmo tipo de câncer, a responsividade variada de um tipo de câncer aos diferentes elementos terapêuticos, têm demonstrado que a "autonomia" do câncer não pode mais ser mantida como um conceito científico. É imprescindível a consideração da relação "tumor-hospedeiro", reconhecendo-se nesta relação o potencial evolutivo do tumor primário e de suas metastases que apresentam dependência de "fatores tróficos do tumor", assim como de "fatores retardantes ou impedientes do tumor" aliando-se a estes últimos, os elementos terapêuticos. Todos esses

“fatôres” ainda são de conhecimentos fragmentários, porém, de existência incontestável.

O crescimento do tumor primário ou das metastases e seu potencial evolutivo depende do tipo celular, da diferenciação celular, da reação histológica e citológica que provoca nos tecidos em que está crescendo. Estas últimas possivelmente exprimem a reação imunológica e teriam a sua manifestação em modificações bioquímicas das proteínas plasmáticas, no teor de properdina do plasma e nas quantidades de enzimas celulares dosáveis no plasma.

Os “fatôres tróficos do tumor” possivelmente se relacionam com a predominância fisiológica deste ou daquele hormônio na fase biológica da vida de cada indivíduo: é reconhecida a maior letalidade do câncer mamário, da leucemia mielóide crônica, da doença de Hodgkin, do melanoma, quando ocorrem na gravidez e na lactação e a influência da castração do câncer da mama e da próstata ou a administração do hormônio antagonico, *controlando* a “autonomia” ou o crescimento dos tumores primários ou de suas metastases.

Os “fatôres impeditores do tumor” teriam a sua expressão na reação citológica linfocitária e plasmocitária local, como manifestação imuno-patológica local, e também, na histiocitose das sinusoides dos gânglios regionais do tumor primário. Essas manifestações imunocitológicas locais e regionais, quando presentes, na experiência de Black e Speer (2) exprimem melhor prognóstico, *maior sobrevida* dos casos operados de câncer da mama, do estômago e de outros órgãos, mesmo que não haja infiltrações linfocitárias localizadas no tumor primário. É possível que as condições citológicas e funcionais do sistema retículo-endotelial e do equilíbrio hormonal, principalmente das adrenais, nas diferentes fases evolutivas de um tipo de câncer, tenham repercussão nas reações imunológicas locais (no tumor) e gerais influenciando na evolução favorável; na hipótese contrária, com a diminuição de atividade retículo-endotelial com o desequilíbrio hormonal, haveria maior agressividade tumoral. Em resumo, a fisiopatologia geral de uma neoplasia maligna poderia ser representada na sua agressividade, ou seja, nas relações tumor-hospedeiro, pela fórmula literal indicada por Black e Speer:

$$\frac{\text{Agressividade tumoral}}{\text{ou}} = C \frac{\text{P E T} + \text{F T T}}{\text{F I T} + \text{terapêutica}}$$

Letalidade

C — fator constitucional inerente a cada indivíduo, geneticamente dependente.

P E T — potencial evolutivo tumoral.

F T T — fatôres tróficos do tumor.

FIT — fatores indientes do tumor.

Terapêutica — elementos da terapêutica: cirurgia, irradiações, quimioterapia, hormônioterapia, e possivelmente, no futuro, a terapêutica imunológica.

Estudos futuros experimentais e clínicos serão úteis para maiores pormenores e confirmações desses conceitos oriundos de conhecimentos ainda parciais.

Exposto o conceito da interdependência do câncer e o hospedeiro, é óbvio que as alterações provocadas no organismo pelo câncer estejam intimamente ligadas às variáveis dessa relação tumor-hospedeiro, do seu equilíbrio e à estabilidade desse equilíbrio, que poderá se romper por fatores orgânicos, funcionais e até psicológicos. Daí então, os quadros clínicos e as manifestações se apresentarem em numerosos aspectos, quer pelas repercussões metabólicas múltiplas variadas em sua qualidade e intensidade, do que pela capacidade simplesmente *invasiva* do câncer em qualquer estrutura orgânica.

Alterações metabólicas provocadas pelo câncer

Comumente nos pacientes cancerosos passam-se alterações metabólicas que fazem parte das perturbações funcionais que necessitam de correção, quando pos-

sível, e que servem também, até certo ponto, para a avaliação do prognóstico. As alterações metabólicas mais frequentes são:

- 1 — Proteínas do plasma ou do soro. Metabólicos proteicos em certas neoplasias.
- 2 — Eletrólitos, pH e água.
- 3 — NNP.
- 4 — Enzimas.
- 5 — Glicose no plasma.

1. *Proteínas do plasma ou do soro:*

As alterações das proteínas no plasma ou no soro dos pacientes cancerosos já são conhecidas há muito tempo, guardando certa relação com o estado de gravidade da doença e com o prognóstico, e ainda, com o risco cirúrgico naquêles cânceres com destino à cirurgia, indicada como meio terapêutico principal. Frequentemente existe hipoproteïnemia global com diminuição da soro-albumina e elevação das globulinas e do fibrinogênio nos cânceres viscerais, não ocorrendo estas alterações, em geral, nos cânceres de pele. Estas alterações nas proteínas do plasma ocorrem também nas infecções e nas inflamações graves não havendo até hoje nenhuma fração proteica especificamente atribuível ao câncer, talvez com exceção feita à quantidade e à disposição eletroforética e imuno-eletroforética das globulinas do mieloma, da macroglobulinemia de Waldenstrom e de outras globulinopa-

tias mais raras. A hiposoroalbuminemia é tanto mais intensa quanto mais grave seja a evolução do câncer, constituindo elemento de grande valor no prognóstico e na avaliação do risco cirúrgico. Geralmente está associada à perda de peso corporal sendo bastante evidente quando essa perda se faz no mínimo em 10% ou mais do peso anterior do paciente em condições de saúde. Este reconhecimento é particularmente necessário para a correção pré-operatória dos pacientes, pois o risco cirúrgico se tornará grandemente aumentado quanto ao choque, à cicatrização das suturas e às alterações fisiológicas comuns ao "stress" cirúrgico. A correção da hiposoroalbuminemia pelo tratamento apropriado e com os elementos terapêuticos anticancerosos, é de certa forma, uma útil informação sobre o aproveitamento das medidas terapêuticas. Quando tal correção não se processa ou não se mantém, o prognóstico é sempre mau, inferindo-se pela atividade biológica do tumor que supera as forças de resistência do paciente, e ainda, pelas consequências fisiopatológicas da hiposoroalbuminemia no que respeita à filtração capilar (edema), à desidratação, ao choque, etc.

As causas da hiposoroalbuminemia no câncer estão ainda sendo estudadas. A hipótese eventada logo de início de que estivesse ligada ao balanço nitrogenado negativo não recebeu confirmação, porque mesmo em balanço nitrogenado positivo, a hiposoroalbuminemia se

mantém conforme os trabalhos de Hamburger e Young⁽⁸⁾ (1948), Mider e cols.⁽¹²⁾ (1950).

O mecanismo parece ser devido à *insuficiência hepatocítica na elaboração da soroalbumina por ação à distância da atividade biológica do tumor*. Greesntein e cols.⁽⁷⁾ (1941) demonstraram que a atividade de catalase hepática estava diminuída em ratos com tumores transplantados e voltava ao normal essa atividade enzimática quando o tumor era removido. Nakahara e Fukuoka⁽¹³⁾ (1949) e Greensfield e Meister⁽⁶⁾ (1951) isolaram um elemento do tecido tumoral que condicionava significativa diminuição de atividade de catalase hepática quando injetada em ratos normais. Outras hipóteses, a nosso ver menos consistentes, têm sido sugeridas para explicar a hiposoroalbuminemia: as grandes massas tumorais atuando como fontes de esgotamento de aminoácidos essenciais à síntese da soroalbumina; a albumina seria catalizada pelo tumor, e, por último, haja efeitos hormonais complexos na evolução tumoral.

Os fatos mais condizentes com a observação clínica indicam que deve haver uma ação biológica do tumor sobre o hepatocito no sentido da sua insuficiente produção de soroalbumina. Quando, pela ação dos elementos terapêuticos — cirurgia, irradiações ou quimioterapia — a hiposoroalbuminemia se corrige logo, infere-se que a ação biológica do tumor foi excluída (casos de cura) ou controlada eficientemente. De-

ve ser consignado que nas gastrectomias por câncer gástrico, a hiposoroalbuminemia se mantém por alguns meses ainda, provavelmente por perda de albumina pelo tubo digestivo em conseqüência da inadequada adaptação motora do restante do tubo, uma vez que se reconhece a recomposição dos tecidos corporais antes da correção da hiposoroalbuminemia.

As globulinas α_1 e α_2 se acham aumentadas nas neoplasias malignas e também nas moléstias febris e em muitas condições inflamatórias. Interpreta-se o seu aumento como a expressão de *destruição ou recomposição dos tecidos inflamatórios ou neoplásicos*. Daí a sua significação propedêutica de grande valor no sentido da *atividade* ou não da doença neoplásica.

A persistência do aumento das globulinas α_1 e α_2 indicam a atividade da doença tornando o prognóstico mais sombrio no que respeita à sobrevida, mesmo que as condições clínicas aparentem boa situação.

As globulinas β e os seus valores são de difícil interpretação, porque mesmo em pessoas normais elas variam segundo o sexo, a idade, a função tireoídea, as perdas e os ganhos de peso corporal. Tais variações se explicam pela associação, ao menos em parte, com os lipídeos e as lipoproteínas do plasma que também variam amplamente e em diversas condições. Todavia, em alguns casos de tumores malignos, as globulinas β poderão estar aumentadas, porém, em

casos avançados as suas cifras tendem a ser subnormais, semelhantemente às γ globulinas que são moderadamente aumentadas em casos de câncer moderados e tendem a diminuir em casos avançados ou pré-terminais. A diminuição das β e γ globulinas nos casos avançados ou pré-terminais não devem ser interpretados como ligados à caquexia ou balanço nitrogenado negativo, desde que nos mesmos casos há aumento das α globulinas. Essas alterações deverão possivelmente estar ligadas ao metabolismo lipídico (globulinas β) e às condições imunitárias (γ globulinas). Na experiência de Black e Speer (2) têm mais valor as relações β/α_1 globulinas e γ/α_1 globulinas do que os fatores absolutos dessas proteínas: quando as relações citadas são maiores que 1 indicam condições clínicas satisfatórias, apesar da doença neoplásica disseminada.

A γ globulina poderá ser aumentada nos linfomas, nas leucemias mieloide e linfoides crônicas ou na leucemia aguda guardando certa relação com a gravidade e progressão da doença, sem relação com o estado de resistência às infecções ou com a presença de número aumentado de células plasmáticas na medula óssea. Possivelmente são aumentos de γ globulinas sem propriedade imunitária, às custas de linfócitos e plasmócitos funcionalmente anormais com perda dessa função especializada nessas neoplasias hematológicas. Os pacientes com mieloma múltiplo do tipo β ou γ podem apresentar grande diminuição da globu-

lina normal estando bastante diminuída a capacidade imunitária conforme atestam a grande sensibilidade às infecções e a falta de resposta com anticorpos específicos aos antígenos bacterianos.

Estudos clínicos experimentais deverão ser realizados no sentido da possível interpretação relacionada ao aumento de γ globulinas com a existência de anticorpos antitumorais específicos ou a produção de γ globulina sem poder imunológico, assim como a sua diminuição significar o abaixamento correlato do estado imunitário geral ou específico do paciente canceroso.

O *fibrinogênio* está freqüentemente aumentado nas neoplasias moderadas e avançadas, também não sendo característico exclusivo das neoplasias. As infecções agudas, os síndromos nefróticos, a gravidez, as irradiações por Rx poderão também aumentar o fibrinogênio. O seu aumento tem significação fisiopatológica de atividade da doença e se reconhece indiretamente a sua existência pelo aumento da hemossedimentação na qual o aumento do fibrinogênio é um dos fatores de importância. A razão do aumento do fibrinogênio nas neoplasias é obscura, todavia o fato é observado; admite-se que seja pela existência de infecção associada ou lesão hepatocítica concomitante, porém, achamos bastante inconsistentes essas interpretações porque não se demonstra sempre a infecção ou a lesão hepatocítica associada. Outra hipótese, talvez mais condizente com os fenômenos teciduais gerais dos proces-

sos inflamatórios e neoplásicos, seria a procedência do fibrinogênio das alterações produzidas pela necrose fibrinóide dos tecidos intersticiais no local da lesão primária. Também requer estudo fisiopatológico minucioso, a origem do aumento do fibrinogênio nas neoplasias.

As *proteínas anormais* no sôro são reconhecidas no mieloma múltiplo, na macroglobulina de Waldenstrom e em outras globulinopatias, podendo aparecer ainda as crioglobulinas (globulinas sericas que se precipitam pelo frio) no mieloma, e mais raramente na leucemia linfática crônica e no linfossarcoma, estas crioglobulinas também se evidenciam em diversas colagenoses e outros processos inflamatórios crônicos que afetam o sistema retículo-endotelial. Os sintomas da crioglobulinemia são a intolerância pelo frio demonstrada pelo fenômeno de Raynaud, púrpura hemorrágica e as alterações tróficas decorrentes, na pele e nos faneros.

O mieloma múltiplo se acompanha de alterações profundas do metabolismo proteico, com o aparecimento de proteínas anormais no sôro e na urina (proteína de Bence-Jones), depósitos de proteínas em alguns tecidos (paramiloidose) ou combinações variadas das três modalidades. A globulinemia total está freqüentemente elevada geralmente condicionada à um só componente globulínico que pode constituir até 70% da proteína total.

Esta globulina anormal pode ter uma mobilidade na eletroforese em papel de

γ_2 ou γ_1 , às vezes de β . e raramente de α_2 . Os aspectos apiculados desses desvios na eletroforese de papel de filtro são muito sugestivos para o diagnóstico do mieloma, embora em 25% dos casos não exista essa particularidade eletroforética. Admite-se que as células plasmáticas anormais sejam as elaboradoras dessas globulinas anormais. Esta determinação eletroforética não prescinde da pesquisa das células plasmáticas anormais na medula óssea e que têm valor prognóstico quanto à sobrevivência: quanto mais indiferenciada a célula plasmática (plasmoblasto — pro-plasmocito — plasmocito) mais curta a sobrevivência. Essas globulinas anormais do soro no mieloma são imunologicamente diferentes, carecendo de determinantes antigênicos que existem nas globulinas humanas normais. A proteína anormal na urina — proteína de Bence-Jones — é de aparecimento menos freqüente, e quando presente, é mais encontrada naqueles casos nos quais não há hiperglobulinemia.

O Síndrome de Waldenström — *macroglobulinemia* de Waldenström — é uma afecção caracterizada pela proliferação de células de aspectos diversos, ligados à origem reticular. Assim é que existe a proliferação de células reticulares e histiocitos, linfocitos, plasmocitos e de outras células hiperbasófilas. Esta proliferação celular polimorfa é acompanhada da elevação considerável da β_2 macroglobulina. Clinicamente se apresenta com aumento volumétrico dos

gânglios, esplenomegalia, síndrome hemorrágica, manifestações renais, nervosas, cutâneas e ósseas. A evolução é crônica, na maioria dos casos entre 2 e 5 anos, muito pouco sensível à quimioterapia antineoplásica, havendo alguma melhora com a corticoidoterapia.

Ultimamente outra globulinopatia foi descrita recebendo o nome de *Síndrome de Franklin*, (14) e que se caracteriza pelo aumento da "H gama₂ globulina", e por um quadro clínico de decurso grave com aumento generalizado dos gânglios, de aparecimentos em surtos, com regressão espontânea não relacionada a qualquer terapêutica, edema de úvula e derrames serosos da pleura e do peritônio. O Síndrome de Franklin também é resistente à quimioterapia e à radioterapia. O Síndrome de Franklin juntamente com o mieloma e a macroglobulinemia de Waldenström, constituem afecções com caracteres histológicos, citológicos e clínicos que os aproximam dos linfomas ou hematomas.

Há certos tipos de neoplasias, que pela natureza do metabolismo de suas células, se caracterizam pela existência de *metabólitos proteicos* em quantidade aumentada e que provocam então o aparecimento de sintomas e sinais que as caracterizam, e assim também, a eliminação de bem definidos catabólitos pela urina que servem para o seu diagnóstico. Tais são o *carcinoide*, relacionado ao metabolismo do triptófano e, o *feocromocitoma* e o *neuroblastoma* ela-

boradores de metabólitos dependentes da fenilalanina.

O *carcinoide*, geralmente localizado no tubo gastro-intestinal, desde o cardia até o ânus, com preferência no apêndice e jejuno-íleo, origina-se das células argentafines (ou de Kultschitzky) nas criptas da mucosa intestinal. O carcinoide tem um crescimento lento e metastatiza tardiamente para os gânglios regionais e especialmente para o fígado. As células do carcinoide contêm, ou mais provavelmente, elaboram a 5-hydroxytryptamina-enteramina ou serotonina), que é um metabólito do triptofano. A serotonina é transformada por enzimas do fígado, rins, cérebro, pulmão e intestino em ácido 5-hydroxyindol acético que é eliminado pela urina. Os valores acima de 15 mg por 24 horas são sugestivos para o diagnóstico de carcinoide e quantidades de 30 mg/24 horas ou mais, são seguros índices desse diagnóstico. A serotonina em quantidades maiores do que as fisiológicas, condiciona efeitos intensos na musculatura lisa dos vasos e das vísceras, trazendo vasoconstrição ou vasodilatação, broncoconstrição, antidiurese, aumento do peristaltismo intestinal. O síndrome clínico denominado "Síndrome de Thorson-Biorck" caracteriza-se por fogachos paroxísticos da face e do pescoço e de outras regiões, áreas de cianose teleangiectasias, acessos de insuficiência respiratória asmátiforme, cólicas abdominais e diarréia e edema dos membros inferiores.

O *feocromocitoma* e o *neuroblastoma* apresentam certo parentesco em suas origens celulares (simpático) e que, por isso mesmo, interferem comumente no complexo metabolismo da fenilalanina dando em resultado a elaboração de aminas pressoras em quantidade anormalmente elevadas, e daí, a hipertensão arterial, e a formação conseqüente de catabólitos com elas relacionadas, dentre êles os ácidos homovanílico (HMA) e vanilylmandelico (VMA) que são utilizados como elementos de diagnóstico pelas suas dosagens na urina. As determinações destes ácidos — HMA e VMA — na urina, têm grande valor diagnóstico para os tumores abdominais nas crianças — Tumor de Wilms e Neuroblastoma por exemplo, e ainda, entre o feocromocitoma e o neuroblastoma. No neuroblastoma há aumento de ambos os ácidos na urina e no feocromocitoma existe o aumento do VMA; esta seria a diferença bioquímica entre êsses dois tipos de tumor.

O *feocromocitoma* é um tumor raro do tecido cromafínico da medula da adrenal ou do tecido cromafínico extra-adrenal, que elabora as aminas pressoras noradrenalina e adrenalina em quantidades aumentadas além das quantidades normais e conseqüentemente produzem hipertensão arterial em crises paroxísticas, ou mesmo, em caráter permanente. Em 10-20% dos casos o tumor é bilateral e o diagnóstico se faz pelas crises hipertensivas (fogachos e palides episódicas e alternantes, taqui-

cardia, dores anginosas) hiperglicemia, tumoração visível com o pneumo-rim, prova da regitina positiva trazendo o efeito hipotensor e aumento do VMA na urina além de 10 μ g/mg de creatinina nas 24 horas.

O *neuroblastoma* ou *simpatoma* é um tumor maligno que tem por origem as células do sistema nervoso simpático, sendo um dos mais freqüentes tumores malignos da infância. Apresenta localização variável sendo a maioria de localização retroperitoneal, com metastatização precoce disseminadas em diversas regiões, e principalmente nos ossos e no fígado. Geralmente acompanha-se de hipertensão arterial sem sintomas correlatos sendo expressivo o seu diagnóstico pelo aumento do ácido homovanílico (HVA) e vanilymandelico (VMA) na urina, decorrentes do catabolismo da fenilalanina por metabolismo próprio das células tumorais desse tipo de neoplasia. O VMA e HVA aumentados (VMA em quantidades maiores que 10 μ g/mg de creatinina na urina de 24 horas) são compatíveis com o diagnóstico de Neuroblastoma, ao passo que o aumento do VMA é mais encontrado no feocromocitoma.

2. Eletrolitos-pH — Hipercalcemia :

Embora haja descrições na literatura de modificações eletrolíticas do plasma, do pH sanguíneo e da excreção aumentada de eletrólitos nos pacientes portadores de câncer, carecem de valor no sentido de constituírem alterações pró-

prias do câncer. As modificações eletrolíticas e do pH sanguíneo, excreções anormais urinárias ou fecais de eletrólitos, são sempre a expressão de incidentes funcionais decorrentes da doença maligna ou de seu tratamento. Assim, por exemplo, as alterações do sódio, do potássio e do cloro poderão ocorrer por vômitos incoercíveis ou drenagem gástrica ou duodenal trazendo alcalose hipoclorêmica; a diarréia intensa levando à acidose hipocalêmica; a hiperpotassemia perigosa da insuficiência renal aguda ou crônica por comprometimento tumoral dos rins ou do estado de choque duradouro nas hemorragias ou desidratações intensas; os vários distúrbios eletrolíticos, da água e do pH que podem ocorrer no período pós-operatório das grandes cirurgias.

Os tumores benignos ou malignos das glândulas endócrinas — hipófise, tireóide, paratireóide, timus, gonadas, pâncreas e adrenal — trazem alterações eletrolíticas variadas, principalmente no balanço da água, sódio potássio e cloro. Geralmente, o síndrome funcional que ocorre nos tumores dessas glândulas é o de hiperfunção, por aumento de secreção do ou dos respectivos hormônios, resultando os quadros clínicos decorrentes da superprodução e ação aumentada desses hormônios nos diferentes setores fisiológicos, e entre eles, no equilíbrio hídrico e eletrolítico. Não cabe nos limites desta exposição a descrição pormenorizada dessas alterações eletrolíticas, porém, é suficiente o conheci-

mento da ação fisiológica dos hormônios de cada glândula endócrina para o seu fácil reconhecimento clínico.

A alteração eletrolítica mais encontrada em oncologia clínica, e por isso tem importância, é a *hipercalcemia*. A sua ocorrência é mais freqüente nas metástases ósseas do câncer da mama e da próstata, do pulmão ou do rim, no linfoma e no mieloma, e menos freqüentemente, no hiperparatiroidismo por adenoma ou carcinoma das paratiróides, ou ainda, na insuficiência renal crônica.

O síndrome da hipercalcemia deverá ser suspeitado pelo quadro clínico, porém, é mais aconselhável fazer determinações em série da calcemia naquelas entidades oncológicas, porque a hipercalcemia e a hipercalciúria poderão ocorrer antes do reconhecimento de lesões ósseas ao RX. Como 99% do cálcio do organismo está no esqueleto e 1% no líquido extracelular, qualquer destruição óssea poderá aumentar a excreção urinária do cálcio; ultrapassado o limiar renal da excreção instala-se a hipercalcemia com o seu quadro clínico. A hipercalciúria geralmente precede a hipercalcemia. De maneira aproximada, calcula-se que sendo o crescimento tumoral de 1 grama também é destruída 1 grama de osso contendo 11 mg de cálcio, o qual será excelente meio subsidiário para o reconhecimento da progressão ou regressão do crescimento tumoral no osso. É de valor clínico o reconhecimento deste síndrome que po-

derá ser corrigido por dieta adequada, radioterapia e (ou) quimioterapia associada à corticoidoterapia.

3. NNP — *Hiperuricemia*:

O aumento do nitrogênio não proteico (NNP) e da uréia também pode ocorrer em diversas situações clínicas associadas aos tumores malignos — desidratação, hemorragias, choque operatório, obstrução das vias urinárias, nefrocalcinose, hiperparatiroidismo ou obstrução tubular por cilindros no mieloma, ou por cristais de ácido no curso da quimioterapia antineoplásica.

A insuficiência renal aguda, consequência fisiopatológica de choque de qualquer origem, que pode se instalar no incidentes de desidratação no câncer e nas hemorragias ou no choque operatório, condiciona o aumento do NNP, da creatinina, da volemia e dos eletrólitos, e está na dependência do grau de duração da isquemia renal resultante do choque. A reconhecida gravidade da insuficiência renal aguda está na dependência direta e imediata da hipervolemia e da retenção do potássio, parecendo não ter grande influência prognóstica o simples aumento do NNP e da uréia. A hipervolemia condiciona o edema dos tecidos e notadamente do pulmonar e, do cerebral e do próprio Rim e favorece também a instalação rápida da insuficiência cardíaca congestiva; a hiperpotassemia proporciona o perigo iminente da morte súbita pelos distúrbios metabólicos da fibra miocárdica e que podem se

instalar rapidamente, em horas. A aproximação da concentração do potássio do plasma em torno de 7 mEq/l ($n = 3$ a 5 mEq/l), é indicador de qualquer das providências terapêuticas sobre a depuração artificial — rim artificial ou dialise peritoneal. A insuficiência renal crônica é menos encontrada nas neoplasias malignas, podendo ocorrer como complicação da nefrocalcinose nas osteólises por metástases neoplásicas ou por lesões tubulares conseqüentes ao mieloma múltiplo.

A *hiperuricemia* acompanha todos os estados nos quais existe a insuficiência renal aguda ou crônica com aumento de NNP e, isoladamente, no câncer de proliferação rápida, nos linfomas e nas leucemias mielóides crônicas e leucemias agudas, porém, não na leucemia linfática crônica. Na leucemia mielóide crônica a concentração do ácido úrico no sangue e na urina é freqüentemente elevada, porque há proliferação e também destruição dos granulócitos neste tipo de leucemia. Há uma recondução dos ácidos nucleicos na formação de maior quantidade de leucócitos, porém, também há degradação dos ácidos nucleicos na destruição dos granulócitos anormais com liberação de purinas e conversão das mesmas em ácido úrico. Krakoff⁽¹⁰⁾ em estudos sobre os precursores da purina marcada com isótopos demonstrou ainda que a rápida síntese “de novo” das purinas é responsável, em parte, pela maior produção de ácido úrico. Em conseqüência da hiperuricemia

oriunda desses dois mecanismos, a eliminação do ácido úrico na urina é praticamente em dobro da quantidade observada em indivíduos normais. A leucemia linfocítica crônica não tratada não apresenta hiperuricemia, não se conhecendo bem as razões.⁽¹¹⁾ Supõe-se que a duração da vida dos linfócitos leucêmicos seja extraordinariamente longa ou de que possam utilizar fragmentos de polinucleotidos para síntese do ácido nucleico, e os granulócitos da leucemia mielóide crônica são de vida mais curta, ou, não podem utilizar os polinucleotidos e então interviria muito mais a biosíntese purínica “de novo”.⁽¹¹⁾ O tratamento pelas drogas antileucêmicas ou anticancerosas pode produzir hiperuricemia e eliminação renal muito aumentada de ácido úrico, que por ser pouco solúvel, poderá condicionar complicações clínicas que vão desde a simples cristalúria até a obstrução tubular extensa com oligúria e anúria, e a conseqüente insuficiência renal aguda.

Nas hiperuricemias de longa duração até a artrite gotosa secundária poderá ocorrer.

4. *Enzimas:*

O estudo das enzimas em oncologia é relativamente recente, particularmente no que respeita à produção enzimática e sua liberação pelos tumores. A determinação das enzimas no soro sanguíneo não tem especificidade diagnóstica, isto é, de se tratar ou não de câncer, pois as doenças inflamatórias agudas ou crôni-

cas, infecciosas ou degenerativas, também poderão trazer aumentos de determinadas enzimas. A fosfatase alcalina aumentada poderá indicar a atividade osteoblástica regenerativa em qualquer processo ósseo ou ser decorrente da atividade de um sarcoma osteogênico e ainda de uma obstrução biliar de qualquer origem, benigna ou maligna intra ou extra-hepática; as enzimas glicolíticas (aldolase, dehydrogenases láctica e málica, fosfohexose isomerase, transaminases e outras), estão envolvidas no metabolismo celular geral e estarão aumentadas no sôro por superprodução ou desintegração dos tecidos neoplásicos, mas também por lesão ou destruição de tecidos normais; a uropepsina diminuída na urina poderá ser expressão de câncer gástrico, porém, também estará diminuída na gastrite atrófica e na anemia perniciosa. Até o presente, a única enzima de grande utilidade diagnóstica, determinada no sôro sanguíneo (sem massagem prostática ou simples toque retal pelo menos 24 horas antes), é o aumento da *fosfatase ácida* que exprime em alta porcentagem o diagnóstico de câncer prostático e suas metástases. Fishman e colaboradores em 91 casos de comprovado câncer na próstata demonstraram o aumento da fosfatase ácida em 80% dos tumores localizados na glândula, 85% com metástases nos tecidos moles e 90% dos carcinomas prostáticos com metástases ósseas. Tais determinações foram feitas pelo método proposto por Fishman e Lerner, havendo correspondência nas mesmas condi-

ções clínicas citadas, com o método de King-Armstrong nas proporções de 15%, 10% e 47%, respectivamente.

Recentemente, Wroblevski em trabalho clínico-experimental demonstrou o grande valor da *dehydrogenase láctica* (DL) sérica e a dehydrogenase láctica no prognóstico nos derrames serosos e no liquor no prognóstico das neoplasias em três condições clínicas:

- 1) no câncer, no linfoma, e na leucemia as determinações da DL sérica, em série, servem para a avaliação da responsividade ao tratamento tal como a fosfatase ácida no tratamento do carcinoma prostático.
- 2) Nos derrames serosos de qualquer neoplasia ou nos tumores primários do sistema nervoso central e metásticos, o aumento da DL no derrame ou no sôro indicam a existência da neoplasia. Os derrames serosos que não apresentam neoplasia tem a DL no líquido do derrame em quantidade *menor* do que a dehydrogenase láctica do sôro.
- 3) A DL no sôro ou nos derrames serosos ou no liquor também aparece aumentada nos enfartes agudos do miocárdio, na hepatite aguda HI e HS, nas crises hemolíticas, na dermatomiosite, no traumatismo muscular, nas meningites bacterianas ou por virus, e nos acidentes vasculares

incluindo trombose, hemorragia ou embolia. O valor portanto da DL no sôro ou nos líquidos só pode ser levado em conta desde que o diagnóstico anatômico e clínico sejam feitos previamente ou concomitantemente pelos exames histológicos e citológicos.

Os estudos recentes sôbre as isoenzimas da DL poderão indicar já o órgão primordialmente lesado com a técnica da eletroforese de gel de amido. Estudos das isoenzimas da DL e de outras isoenzimas poderão facilitar um diagnóstico mais específico do órgão e mais precoce das afecções nas quais existe a desintegração das células ou do tecido afetado.

Além dessas enzimas que tem, pelos trabalhos clínico-experimentais já realizados, um valor propedêutico bem definido no reconhecimento e na avaliação da responsividade terapêutica, e conseqüentemente no prognóstico, muitas outras tem sido estudadas, porém, demonstrando sômente seu aumento nas neoplasias, sem qualquer especificidade de órgão ou mesmo de câncer, porque aparecem em outros processos patológicos.

5. *Hiperglicemias e Hipoglicemias:*

A ocorrência da hiperglicemia em doentes cancerosos é relativamente freqüente, instalando-se um problema a ser solucionado:

- a) simples associação de diabete "mellitus"?;
- b) a hiperglicemia associa-se ao câncer guardando relação de causa e efeito? A incidência de hiperglicemia é bastante comum, quer espontânea, quer provocada pela prova de tolerância à glicose, tendo sido a freqüência de 34,5% em cancerosos na investigação clínica feita por Glicksman e cols., (5) de 9,9 no grupo de tumores benignos, e sômente 4,4% no grupo controle de comprovado diabete "mellitus". Estas investigações e outras já existentes na literatura sugerem uma verdadeira "correlação" entre o câncer e a alteração do metabolismo do glicogênio, não estando ainda definidos os pormenores dessa correlação: se decorrentes dos processos de glicolise do tumor, da influência de algum elemento do tumor agindo à distância sôbre a glicolise ou sôbre a secreção insulínica ou ainda, sôbre o hepatócito, comparavelmente ao que se passa na hiposoroalbuminemia por inativação da catalase hepatocítica. O fato é que a ocorrência da hiperglicemia é freqüente sem sintomas ou sinais que orientam para o diagnóstico de um autêntico diabete "mellitus" e que é preciso estar nas cogitações diagnósticas

de cada canceroso para a adequada interpretação. É evidente que os tumores dos ductos pancreáticos e dos acinos levam ao hipoinsulinismo com a instalação ha hiperglicemia, glicosuria e diminuição da tolerância à glicose. Os tumores de outras glândulas endócrinas, pelo mecanismo da correlação hormonal, poderão se acompanhar também de hiperglicemia como acontece

nos feocromocitomas, no adenoma basófilo da hipófise anterior e nos tumores da cortex-suprarrenal.

A *hipoglicemia* é menos freqüente, ocorrendo nos carcinomas e adenomas das ilhotas de Langherans com o consequente hiperinsulinismo, nos carcinomas primitivos do fígado e também nos metastáticos, desde que 75 a 80% da massa hepática seja substituída pelo tumor.

SÍNDROMOS CLÍNICAS PRODUZIDAS PELO CÂNCER E SEU TRATAMENTO

É evidente que o câncer podendo invadir, pelo tumor primário ou pelas metástases, qualquer estrutura do organismo, produzirá numerosas manifestações clínicas orgânicas e funcionais na sua maioria já descritas e conhecidas. O reconhecimento dessas manifestações clínicas faz parte do diagnóstico *completo* que deverá ser realizado em todo e qualquer caso clínico, para que, dentro das possibilidades terapêuticas existentes, possa ser conseguida uma sobrevida maior do paciente canceroso. Não é suficiente o diagnóstico anatômico e histológico dêste ou daquele câncer e das suas metástases manifestas. É obrigatória a verificação das perturbações funcionais e o seu grau no órgão sede do tumor e naqueles onde as metástases se instalam; a pesquisa pela anamnese e exame físico completo das possíveis implicações de outras estruturas do orga-

nismo; dirigir o inquérito pelos exames subsidiários de laboratório e radiológicos das prováveis complicações mais freqüentes e que estejam inaparentes em cada caso; investigar a situação nutritiva e a repercussão provocada pela doença maligna; estuda os caracteres psicológicos de cada paciente para obter a disciplina no tratamento e a aceitação das decisões terapêuticas com satisfatória tranqüilidade psíquica; o conhecimento das condições fisiopatológicas de cada paciente para medir a agressividade dos meios terapêuticos e verificar as vantagens e as desvantagens já que dois terços dos pacientes cancerosos apresentam outras doenças associadas. Conclui-se então que:

- a) o caso clínico de câncer é freqüentemente muito mais complexo que os casos clínicos de outras afecções;

- b) a conceituação que está se firmando é a de que não poderá existir um "especialista" em câncer, um único médico para resolver todos os problemas de diagnóstico *completo* e executar as resoluções do planejamento terapêutico;
- c) os casos de câncer submetidos a uma autêntica orientação científica deverão estar sob a responsabilidade de uma "equipe" de médicos que conheçam o bastante e o suficiente de medicina geral, porém, com maior vivência dos problemas de câncer. Com estas considerações necessárias para dar a ênfase justa aos síndromos clínicos produzidos pelo câncer, serão indicados os principais e mais comuns quadros clínicos decorrentes das alterações provocadas no organismo pela doença cancerosa.

Os síndromos clínicos mais comuns produzidos pelo câncer são:

- 1) Subnutrição. Caquexia;
- 2) Anemia;
- 3) Hipercalemia;
- 4) Síndrome doloroso.

1. *Subnutrição. Caquexia:*

A subnutrição é o síndrome mais comum dos cânceres nas fases intermediárias ou finais de sua evolução. O inquérito alimentar deve ser orientado na

quantidade dos alimentos proteicos, glucídicos, gordurosos e vitamínicos e o valor aproximado da ração calórica. A perda de 20% ou mais do peso corporal, demonstra significativas deficiências nutritivas que deverão ser particular e urgentemente atendidas no período pré-operatório dos pacientes cancerosos.

A homeostase entre as frações proteicas dos tecidos do plasma e o equilíbrio hidro-eletrolítico intimamente relacionado, está comprometida em graus variados, de um mínimo a um máximo, em tôdas as doenças consumptivas agudas ou crônicas. No câncer, em particular, variando com o seu crescimento e o grau da evolução biológica, essa homeostase está alterada, observando-se a hipoproteïnemia global com hiposoroalbuminemia tanto maiores quanto mais avançada a evolução do câncer.

As globulinas não parecem estar relacionadas à situação metabólica nutritiva.

A deficiência proteica será identificada pelo inquérito alimentar e pelos sintomas dela decorrentes, sendo mais freqüente e prococe nos cânceres do tubo digestivo.

Os distúrbios da água e dos eletrólitos serão diagnosticados conforme a perda de peso, a natureza de líquidos orgânicos eventualmente perdidos (vômito, diarreia), ou que saiam da circulação sanguínea como ocorre nos derrames cavitários. A correção destes distúrbios é urgente também, reconhecido que é o

valor do balanço da água e do equilíbrio iônico intra e extracelular representado pelos eletrólitos, nunca se esquecendo que concomitantemente deverá ser repostado o balanço proteico pela importância das proteínas plasmáticas, principalmente da soroalbumina, na filtração capilar. Se êste cuidado não fôr considerado, a reposição eletrolítica, principalmente a do sódio, poderá trazer complicações indesejáveis como o edema intestinal e celular. A água juntamente com os eletrólitos deve entrar na consideração da perda de peso, visto que 70% do peso corpóreo é constituído pela água nas determinações clássicas de Gamble, e que freqüentemente não são lembradas nas considerações de perda de peso e nos estados de subnutrição. O exame físico pela existência de certas lesões na pele, púrpura hemorrágica, nevrite periférica, edema, aspectos avermelhados da língua e ausência de papilas, identificarão a falta das vitaminas A, B, e C.

A *caquexia* cancerosa, semelhante às caquexias das moléstias infecciosas, às caquexias em consequência de alterações endócrinas graves como no diabetes insípido por lesão extensa da hipófise posterior, às caquexias da anorexia nervosa por neurose ou psicopatia, constitui a situação mais avançada da subnutrição. Caracteriza-se pelo grande emagrecimento, perda de grande parte das massas de músculos esqueléticos e da gordura corporal global, pele seca e glabra, grande diminuição do crescimento de pêlos e de unhas, abatimento pronunciado do

estado físico geral e mental com reações demoradas aos excitantes externos e às solicitações da atividade mental, e freqüentemente, uma coloração amarela pálida ou palha da pele, e globos oculares afundados nas cavidades orbitárias. Ao lado desses sintomas e sinais, resumidamente citados, associam-se as perturbações funcionais de todos os órgãos da economia no sentido da hipofunção, e daí, o metabolismo básico estar também diminuído até que o choque circulatório final se instale e a morte sobrevenha. Embora não haja ainda um estudo pormenorizado da caquexia humana daquelas diferentes condições clínicas, com minúcias sobre quais os elementos metabólicos mais comprometidos nesta ou naquela modalidade, é de se inferir que os principais fatores na produção da caquexia são:

- a) *A desidratação progressiva dos tecidos intestinais e do meio intracelular*, consequência da perturbação da homeostase entre as proteínas dos tecidos em geral e do plasma, e que, pela desidratação intracelular, interferirá, é lógico, na atividade biológica de todas as células do organismo trazendo o seu estado de hipofunção;
- b) *A diminuição global das proteínas do plasma e principalmente da soroalbumina*, por falta ou por diminuição de ingestão, perdas em líquidos orgânicos, (diaréia, exsudatos cavitários, infla-

- mações associadas, proteínuria associada) e falta ou diminuição da elaboração da soroalbumina pelo hepatócito;
- c) *A diminuição da quantidade de hemoglobina*, conseqüência também do diminuído fornecimento proteico, da hipofunção endócrina global, do aproveitamento diminuído de ferro, da vitamina B¹² e de outras, levando à anoxia anoxêmica, que junto com a desidratação celular, leva à *hipofunção* de tôdas as células;
- d) *A hipofunção de tôdas as glândulas endócrinas*, e suas conseqüências funcionais, e que, por sua vez, são o resultado de fornecimento inadequado de material proteico (ingestão diminuída, elaboração hepatocítica e soroalbumina diminuída, perdas em líquidos corporais);
- e) *O estado circulatório de adaptação à diminuição da massa de sangue circulante*: diminuindo o conteúdo, evidentemente o contingente terá que se restringir por constrição capilar geral. Pode-se calcular que para cada quilo de pêso diminuído do pêso normal corresponde aproximadamente 85 ml de volume de sangue que diminuiu. Êste estado circulatório é principalmente representado pela diminuição da área do leito capilar geral, in-

clusive da pele, e daí a explicação da coloração característica dos caquéticos amarelo-pálido ou côr de palha. A hipohemoglobinemia também contribui para essa palidez, porém, não é um importante fator em qualquer tipo de caquexia. Frequentemente os cancerosos, principalmente os linfomatosos apresentam aquela coloração da pele sem haver hipohemoglobulinemia significativa. Em conclusão, se se quisesse resumir ainda mais os fatôres fisiopatológicos primordiais da caquexia, poderiam ser citados a desidratação progressiva dos tecidos e das células e o distúrbio proteico, desde que os outros fatôres indicados são, de alguma forma, conseqüência dêsses dois distúrbios fisiopatológicos de maior relevância.

TRATAMENTO

1. *Subnutrição*:

O tratamento da subnutrição deve focalizar os seguintes elementos fundamentais:

- a) Hipoproteínemia e hiposoroalbuminemia;
- b) Desidratação e alterações eletrolíticas;
- c) Deficiências vitamínicas;
- d) Regime suficientemente calórico.

a) *Hipoproteïnemia e hiposoroalbuminemia:*

A hipoproteïnemia global requer para a sua correção a quantidade de 1000 ml de plasma para a elevação de 1 grama por 100 ml de proteína total. A alimentação rica em proteínas ou a ingestão de 100-150 gramas de hidrolisados de proteínas freqüentemente determinam um balanço proteico positivo. É importante não esquecer que paralelamente à recomposição proteica deve ser feita também a recomposição global de hemácias e do teor de hemoglobina, pela importância demonstrada da anoxia nas funções de permeabilidade capilar, na qual também influem a pressão osmótica do plasma e dos intestínos dirigida principalmente pela quantidade de soroalbumina.

A hiposoroalbuminemia é talvez a mais importante correção a ser feita. Os pacientes com hiposoroalbuminemia não deverão ser operados antes de sua correção porque o risco cirúrgico será bastante elevado. Mesmo o tratamento da hiposoroalbuminemia por plasma ou pela própria soroalbumina, em pacientes que não se destinam à cirurgia como os linfomatosos ou os cancerosos em estado de evolução avançada, acarreta uma melhora significativa da nutrição geral do paciente provocando ainda sobrevivências de certa duração. A correção mais urgente da hiposoroalbuminemia se faz pela administração de soroalbumina em quantidades adequadas. Considerando que a volemia sanguínea é de 85 ml/kg

de pêso, e que a quantidade de plasma é aproximadamente a metade desta volemia, e nesta quantidade a soroalbumina, está presente em 4 g% em média, calcula-se teoricamente que a quantidade de SA a ser injetada verificando a percentagem em gramas de SA correspondente a quantidade que falta para 4 g%. Assim, supondo que a quantidade de SA de um paciente seja de 3 g%, há um "deficit" de 1 g% para a cifra de SA considerada a média do normal (4 g%). Assim sendo 1% de 2555 de plasma em um paciente de 60 kg é de 25,55 g de soroalbumina que deverá ser injetada para compensação desse paciente. A compensação ou a correção da proteinemia e da soroalbuminemia deverá ser convenientemente controlada com dosagens periódicas, dependendo a manutenção dessa compensação do retôrno da capacidade hepatocítica de elaboração de soroalbumina e do ritmo de sua utilização. Já foi considerado que quanto maior a atividade biológica de um tumor maligno, tanto menor a capacidade geradora de soroalbumina. Assim então, o tempo maior ou menor da compensação da soroalbuminemia relacionada com a terapêutica substitutiva e a terapêutica antineoplásica (Rt, cirurgia e quimioterapia), informará também o melhor ou pior prognóstico.

b) *Desidratação e alterações eletrolíticas:*

A desidratação e os distúrbios eletrolíticos correlatos deverão ser urgen-

temente corrigidos pelo afastamento das causas (vômitos, diarréias, fístulas digestivas ou feridas, febre, transpiração excessiva, etc.) e também, pela reposição criteriosa das quantidades de água e eletrólitos paralelamente a introdução de outros elementos destinados ao tratamento da acidose ou da alcalose metabólicas que se associam. Assim como a recomposição proteica necessita da correção também da massa eritrocitária para que seja eficaz e funcional, também a recomposição hídrica e eletrolítica necessita da correção concomitante do teor proteico e principalmente da hiposoroalbuminemia em virtude dos fenômenos de filtração capilar. Como já foi apontado, a recomposição de eletrólitos, e principalmente do sódio, poderá acarretar, quando êste cuidado não é considerado, o edema intersticial e intra-celular que complicarão ainda mais a complexa situação fisiopatológica da subnutrição. A recomposição da água e dos eletrólitos dependerá de cada caso em particular, determinando-se as composições eletrolíticas a serem injetadas de acordo com o distúrbio eletrolítico evidenciado, e assim também, as respectivas quantidades de água e eletrólitos.

c) *Deficiências vitamínicas :*

Na subnutrição dos pacientes cancerosos freqüentemente se associam as deficiências vitamínicas diagnosticadas pelas alterações da pele, da língua sem papilas e avermelhada, queilose, edema e púrpura hemorrágica, nevrite perifé-

rica. Estas manifestações que são as principais indicações das deficiências vitamínicas serão corrigidas pela administração diária de vitamina A, 2.000 unidades, complexo vitamínico B na quantidade de 5 ou 6 vezes mais que as necessidades normais diárias, vitamina C na quantidade de 500 mg e, a vitamina D, 5.000 unidades.

d) *Regime suficientemente calórico :*

É óbvio que a ração calórica seja fisiológica e até acrescida de maior quantidade de calorias para a reposição e manutenção do estado de nutrição. A ração calórica será completada por glúcídeos e gorduras, considerando-se de 1 a 2 g/k/24 horas a quantidade proteica da dieta.

2. *Anemia :*

As anemias são freqüentes no câncer avançado, nos linfomas e nas leucemias, sendo obrigatório o diagnóstico do tipo da anemia, assim como o da histopatologia do câncer, do seu estágio clínico, para que o tratamento seja indicado de acordo com o distúrbio fisiopatológico presente (1).

No câncer avançado em 50% dos casos, a anemia é do tipo "mielopático" que se caracteriza pela falta de utilização do ferro por mecanismo não esclarecido ainda, embora as concentrações de ferro no fígado, no baço e na medula óssea seja normais e até maiores que o normal. A administração do ferro

por via oral ou venosa, tal como nas anemias das infecções, é ineficaz, as hemácias transfundidas e as próprias retiradas e reinjetadas, mostram um encurtamento da sua duração, sem qualquer evidência de hemólise; parece haver um "envelhecimento rápido" das hemácias neste tipo de anemia provavelmente pelo comprometimento do sistema enzimático intra-eritrocitário que torna mais curta a vida das hemácias. Este tipo de anemia é muito semelhante ao da anemia das infecções guardando com esta também as mesmas semelhanças no que respeita a falta de responsividade terapêutica ao ferro, à vitamina B12 e outros elementos hematínicos. A medula óssea é normal ou ligeiramente hiperplástica na anemia mielopática, a oligocitemia é de grau moderado, a hemoglobina raramente se acha abaixo de 8 ou 6 g%, os reticulócitos se acham em cifras normais ou ligeiramente aumentados e a anemia é normocrômica-normocítica, e ocasionalmente, microcítica e hipocrômica.

Nos cânceres ulcerados, com hemorragia, a anemia é ferro-priva com microcitose, hipocromia e medula hiperplástica normoblástica; aparece em aproximadamente 1/3 dos casos de câncer. A anemia "hemolítica" é excepcional no câncer e a anemia "mielopática" (ou mielose aplástica ou hipoplástica) por invasão carcinomatosa da medula óssea é caracterizada por granulócitos imaturos, eritrócitos nucleados de maturação anormal — policromasia, pon-

teado basófilo, etc., presumivelmente oriundos de focos hematopoiéticos extra-medulares. Este tipo de anemia, embora possa ocorrer em qualquer tipo de câncer, é mais freqüente no câncer de mama e da próstata. É evidente que a indicação terapêutica é o tratamento anti-neoplásico por excelência, sendo as transfusões de sangue de benefício transitório. A anemia "megaloblástica" é extremamente rara no câncer e quando existe não parece haver relação de causa e efeito. No câncer gástrico para ocorrer a anemia megaloblástica é necessário que a lesão carcinomatosa se expanda por *tôda* a mucosa, porque ínfimas quantidades de secreção gástrica normal são suficientes para a absorção da vitamina B12. Admite-se que a persistência da atrofia da mucosa gástrica condiciona a anemia megaloblástica (anemia perniciosa) e também o câncer gástrico. Já tivemos a oportunidade de observar a seqüência, com espaço de alguns anos de observação clínica metuculosa, de um caso de gastrite atrófica com acloridria permanente com aparecimento de anemia megaloblástica a certa altura da sua evolução e 5 anos após, com contrôles radiológicos seriados do estômago, o aparecimento de câncer gástrico.

Nas *leucemias agudas*, a anemia é conseqüente à invasão da medula óssea pelas células leucêmicas, não havendo evidência de falta de material essencial à eritropoiése. O síndrome hemorrágico, freqüente nas leucemias agudas de

decurso grave, é apenas um fator a mais na produção da anemia da leucemia aguda. A anemia das leucemias agudas geralmente é do tipo normocítico e normocrômico. A anemia hemolítica é excepcional na leucemia aguda.

Na *leucemia mieloide crônica*, o eritrócito freqüentemente tem a sua duração de vida encurtada em diversos graus. A anemia hemolítica é excepcional na leucemia mieloide crônica.

Na *leucemia linfocítica crônica*, ao contrário, a anemia hemolítica é comum pelo mecanismo de auto-imunização com auto-anticorpos anti-eritrocitários e a duração dos eritrócitos é comumente normal. Nos *linfomas*, a anemia ocorre nos estados mais avançados da moléstia e é, ou do tipo "mielophtísico" (invasão linfomatosa da medula óssea) ou do tipo hemolítico, caracterizando-se esta última por reticulocitose, esferocitose e auto-imunização dos eritrócitos.

TRATAMENTO :

Aproximadamente em 70% dos casos de pacientes cancerosos que se destinam à cirurgia existe anemia de grau importante, avaliável pela diminuição do volume globular (e do plasma também freqüentemente), embora a contagem global de eritrócitos e hemoglobina possam estar dentro de valores absolutos normais. Quando não é possível a determinação do volume sanguíneo, um meio prático para sua recomposição é aquêle determinado de maneira apro-

ximada pelo método de azul de Evans. Por êste método, aproximadamente existe 85 ml de sangue por quilo de pêso corporal. Calculada a perda de pêso, multiplica-se essa quantidade de quilos por 85 ml e assim se terá a quantidade necessária de sangue total para ser reposta. Reconhecida a anemia, o tratamento baseado na sua patogenia também se impõe, devendo ser feito, em cancerologia, os diagnósticos de anemia mielopática, mielophtísica, hemorrágica ou megaloblástica. A anemia mielopática e a hemorrágica deverão ser tratadas por sangue total, devendo ficar registrado que o tratamento por outros hemáticos é inútil e que a sobrevivência dos eritrócitos injetados será também diminuída nos cancerosos. A anemia mielophtísica, conquanto possa ser tratada também por transfusões de sangue total ou de glóbulos, deve principalmente estar condicionada ao tratamento da sua patogenia. Assim, os cânceres hormônio-dependentes deverão ser tratados pelos hormônios indicados, associados à corticoidoterapia e aos anabolizantes. A radioterapia e a cirurgia, em qualquer tipo de câncer, se tiverem racional indicação, deverão é óbvio, fazer parte do planejamento terapêutico.

3. *Hipercalemia :*

A disseminação carcinomatosa do esqueleto provoca osteólise secundária com a conseqüente hipercalemia, desde que seja ultrapassado o limiar de eliminação do cálcio pelos rins, que é em

torno de 500 mg/24 horas. É lógico que se houver insuficiência renal crônica, a hipercalcemia será ainda maior. O síndrome clínico da hipercalcemia está na dependência das ações fisiológicas do cálcio, que são resumidamente: ação na permeabilidade da membrana celular, na manutenção da integridade funcional do sistema nervoso central e neuro-vegetativo, na ação classicamente conhecida na coagulação sanguínea, no metabolismo ósseo, na lactação e na condutibilidade e excitabilidade do miocárdio. Os sintomas e sinais são indicados pelas alterações do sistema nervoso central e neuro-vegetativo, dos rins, do tubo digestivo e cardíacos, não havendo relação estreita das cifras da hipercalcemia e o aparecimento do síndrome clínico; porém, quando presente este síndrome a melhora ou o desaparecimento estão relacionados ao abaixamento das cifras da calcemia. Do sistema nervoso, os sintomas mais precoces são a sonolência e, eventualmente, torpor e coma. Há cansaço muscular generalizado com hipotonia e hiporeflexia ou ausência de reflexos tendinosos. As convulsões não fazem parte da hipercalcemia; ao contrário, são próprias da hipocalcemia. Os sintomas renais dependem da sobrecarga de cálcio a ser eliminado que condiciona a diurese osmótica com frequente poliúria e a conseqüente desidratação. A hiper calciúria continuada condiciona a deposição de cálcio nos túbulos renais, instalando-se a nefrocalcinose com hipostenúria, podendo então ocorrer insuficiência renal tubular.

Os sintomas gastro-intestinais são a anorexia, a náusea, o vômito e a constipação, talvez dependentes da ação do cálcio no sistema neuro-vegetativo ou no sistema nervoso central. No coração poderão ser observados bradicardia sinusal, arritmia sinusal, bloqueios A-V de graus variados e nas hipercalcemias mais acentuadas excitações prematuras ventriculares e até taquicardia ventricular.

TRATAMENTO :

Embora a hipercalcemia por si só não seja tão grave, poderá entretanto concorrer para o encurtamento da vida dos pacientes cancerosos. O tratamento se fundamenta em diminuir a absorção do cálcio, aumentar a eliminação desse elemento e ação sobre os focos de produção aumentada do mesmo. Na dieta de poupança deve ser calculada a ingestão de 200 mg/24 horas de cálcio; é suficiente que se elimine o leite e os seus produtos e especificamente os queijos e os ovos. A excreção renal está condicionada ao volume urinário de, no mínimo, de 1.500 a 2.000 ml em 24 horas. Quando a ingestão líquida não estabelece tal diurese, recomenda-se se administre soro glicosado a 5 ou 10% nas quantidades de 1 a 2 litros para que a eliminação urinária do cálcio seja satisfatória. As medidas expostas, dieta de restrição e eliminação urinária aumentada, são de imediato uso e de benefício transitório. O mais importante, entretanto é atuar sobre a causa da osteólise, isto é, sobre as metástases car-

cinomatosas ou sôbre as infiltrações ósseas linfomatosas. Para tanto a quimioterapia, a hormonioterapia e a radioterapia terão a sua indicação de acôrdo com os tipos de neoplasia. Os tumores hormônio-dependentes deverão ser controlados pela exereses das glândulas elaboradoras dos hormônios mantenedores e responsáveis: a ooforectomia no câncer de mama e a orquiectomia no câncer de próstata — e ainda, pelos hormônios antagonistas no sentido de estabelecer um bloqueio fisiológico de outras glândulas, principalmente a hipófise e a adrenal, que secretam os referidos hormônios mantenedores. A cirurgia ainda teria uma possibilidade posterior que seria a exereses das adrenais, e, em última instância ainda, a hipofisectomia. Êstes dois escalões que se usam como parte de tratamento dos tumores hormônio-dependentes têm, em certa percentagem de casos, condicionado uma duração maior de sobrevivida. Para os tumores não hormônio-dependentes, e linfomas inclusive, nesta situação de metástases ósseas com osteólise e hipercalcemia conseqüente, ultrapassado que foi o limiar renal de 500 mg/24 horas de excreção, a cirurgia endócrina não tem indicação.

A quimioterapia e a corticoidioterapia, esta sempre associada aos anabolizantes, e a radioterapia, serão indicadas para *todos* os tumores com hipercalcemia, hormônio-dependentes e não dependentes, e linfomas inclusive. É conveniente assinalar que é possível se instalar a hipercalcemia ou acentuá-la

quando já existente, com o uso dos hormônios antagonistas nos tumores hormônio-dependentes, sendo necessário nessas eventualidades o contrôle pela castração, ficando a hormonioterapia para ser administrada em fase posterior e sob contrôle da calciúria e da calcemia.

Indica-se também para tratamento episódico e de efeito imediato e sômente enquanto está sendo administrado o tetra-acetato disódico ethylenediamina (Versene do Lab. Ricker). Esta droga não tem propriedades anti-neoplásicas e a sua ação se efetiva pela formação de um quelato de cálcio que se elimina pelos rins. Administram-se de 90 a 100 mg/kg/dia de Versene dissolvidas em 500 ml de soro glicosado a 5% e em 1 hora. A administração pode ser feita diariamente, porém, não muito seguidamente em razão de reações renais descritas pelo uso continuado, lesões de vacuolização das células dos túbulos renais. Parece mais aconselhável o uso desta droga quando as outras medidas não surtirem efeito, e ainda para uso temporário, por alguns dias sômente, e em hipercalcemias acentuadas (15 mg ou mais %). Aconselha-se que o exame clínico seja dirigido de maneira especial para eventuais sinais de hipocalcemia que poderá ocorrer — sinais de Chvostek e de Trousseau, os quais se se apresentarem, indicam a suspensão da sua administração.

4. *Síndrome doloroso :*

A dor nas doenças malignas é de freqüência relativamente pequena e nem

sempre muito intensa, intolerável e violenta, contrariamente à impressão e ao conceito dos leigos e de alguns médicos. Há tipos de câncer que apresentam dor desde o início da doença até o fim e outros há nos quais chegam até o final de sua evolução sem qualquer acometimento doloroso. Não há especificidade na patogenese da dor em relação ao câncer. O mecanismo fisiopatológico corresponde ao de qualquer dor, constituindo um ato reflexo consciente com suas vias nervosas bem conhecidas e compondo-se o síndrome doloroso da percepção da dor e do complexo psicológico de reação à dor. A percepção da dor ou seja a consciência da dor está na dependência da integridade das estruturas sensíveis, nos nervos raquidianos, cranianos e simpáticos, que recebem os estímulos das vias nervosas de condução na medula e no encéfalo. O complexo psicofisiológico é constituído da reação psíquica, da localização e da irradiação da dor conforme a distribuição das zonas de Mackenzie-Head, e ainda pelos reflexos víscero-sensitivos e víscero-motores também estudados por Mackenzie, e outros sintomas e sinais que acompanham e dependem da dor. A reação psíquica da dor diz respeito à intensidade, e de certa forma também, à duração da dor pela ansiedade, medo e depressão que os pacientes apresentam em grau variado, conforme o estado de humor atual e o tipo de personalidade constitucional. O doente canceroso não difere do doente com qualquer outra doença na qual compa-

reça o síndrome doloroso no que respeita à reação psicofisiológica da dor.

A dor no câncer reconhece os mesmos mecanismos patogênicos da dor em qualquer afecção. São os influxos partidos dos nervos raquidianos e cranianos e das estruturas sensíveis e das terminações simpáticas nas vísceras, que constituem o ponto de partida do reflexo da dor, dependendo ainda a existência desse sintoma do limiar algógeno desses nervos. A condução fisiológica desse influxo é condicionada pela integridade anatômica das vias aferentes do referido reflexo que determinarão a localização e a irradiação da dor, assim como os sintomas, que dela dependentes, poderão se associar.

Os mecanismos pelos quais as fibras nervosas poderão receber o influxo algógeno poderão ser assim referidos:

1. Invasão das estruturas sensíveis pelo tecido tumoral;
2. Infiltração, compressão ou destruição dos nervos pelo câncer;
3. Infiltração e oclusão dos vasos arteriais, veias ou linfáticos;
4. Necrose, infecção e inflamação;
5. Obstrução de víscera ôca;
6. Fratura ou perturbação estruturais dos ossos atingindo o periosteio que é a estrutura sensível.

Freqüentemente em um determinado caso de câncer, associam-se um ou mais desses mecanismos. Quando existe a dor como sintoma dominante no quadro clínico de um canceroso deve ser

formulada pelo clínico, o mecanismo ou os mecanismos responsáveis para que se aplique tanto quanto possível, uma terapêutica adequada e condizente com o mecanismo desencadeante do síndrome doloroso.

TRATAMENTO:

O tratamento do síndrome doloroso reconhece uma fase imediata e outra fase mediata. A fase imediata corresponde à administração geralmente de analgésicos, sedativos e hipnóticos, porém, é mais importante o procedimento que focaliza o afastamento por tempo mais prolongado ou definitivo dos mecanismos apontados da dor no câncer. Howde (9) classifica arbitrariamente em duas categorias as medidas terapêuticas da dor, as definitivas e as sintomáticas, e que pelos simples enunciados determinam os meios de tratamento, cujas técnicas, dosagens, vias, etc., constituem particularidades de cada um desses elementos terapêuticos.

I — Definitivas (remoção da causa da dor).

A — Erradicação ou destruição do câncer (potencialmente medidas *curativas ou paliativas*).

1. Cirurgia.
2. Radioterapia e radioisótopos.
3. Quimioterapia e hormonioterapia.

B — Aliviando as complicações do câncer (medidas *paliativas*).

1. Descompressão de víscera ôca obstruída:

- a) Cirurgia;
- b) Cateterismo ou sucção tubular.

2. Proteção às estruturas dolorosas:

- a) Imobilização;
- b) Tração.

3. Ação sobre a infecção e inflamação:

- a) Debridamento ou drenagem cirúrgica;
- b) Simpatectomia ou bloqueio regional do simpático.
- c) Anti-espasmódicos.

II — Sintomáticas.

A — Interrupção das vias nervosas da dor:

1. Anestesia local ou bloqueios regionais: bloqueios para-vertebrais, epidural, caudal, subaracnoide ou intratecal.
2. Problemas neurológicos: neurectomia ou neurectomia, simpatectomia, rhisotomia, cordotomia.

B — Modificações da parte *central* do reflexo da dor:

1. Neurocirurgia — leucotomia prefrontal.
2. Medicamentos — analgésicos, sedativos e outros medicamentos.
3. Medidas psicoterápicas:
 - a) Psicoterapia de sustentação;
 - b) Hipnose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — ALLYN, B. L. — Mechanism of anemia in Cancer — *Med. Cl. North America* 4:3 — 857-870 — 1956.
- 2 — BLACK, M. M. — SPEER, F. D. — Human Cancer — The year Book Publ. Inc., 1957.
- 3 — BOHUON, C. — Données Recents sur La Biochimie des Neuroblastomes — *Revue Française d'Etudes cliniques et biologiques*. 9: 2-165-169 — 1964.
- 4 — FISHMAN, W. H., BONNER, C. D., HOMBURGER, F. — Serum prostatic acid phosphatase and cancer of the prostate — *New England J. Med.* 255: 925-933 — 1956.
- 5 — GLICKSMAN, A. S., MYERS, W. P. L.: RAWSON, R. W. — Diabetes millitus and carbohydrat metabolism in patients with Cancer — *Med. Clin. North America* 40: 3-887-899 — 1956.
- 6 — GREENFIELD, R. E., MEISTER, A., J. NATL — *Cancer Inst.* — 11: 997 (1951) cit. em GREENSTEIN J. P. — *Biochemistry of Cancer* — Academic Press Inc. Publishers. New York — 1954.
- 7 — GREENSTEIN J. P. — *Biochemistry of Cancer* — Academic Press Inc. Publishers. New York — 1954.
- 8 — HOMBURGER F., YOUNG, N. F. — Studies on hypoproteinemia. I — Hypoproteinemia in patients with gastric cancer; its persistence after operation in the presence of body tissue repletion. *Blood* 3, 1460-1471 — 1948.
- 9 — HOWDE, R. W. — Pain and patient with Cancer — *Med. Clin. North America*. 40: 3-687-703 — 1956.
- 10 — KRAKOFF, I. H. — Mechanism of drugaction in leucemia — *Am. J. Med.* 28: 735-742 — 1960.
- 11 — KRAKOFF, I. H., BALIS, M. E., MCGILL, J. W., NARY, D. — Estudios sobre metabolismo de purinas en enfermedades neoplasicas — *Clinicas Medicas de Norte America*, Trad. Hesp. do n.º de Mayo de 1961 — pags. 521-535.
- 12 — MIDER, G. B., ALLING, E. L., MORTON, J. J. — The effect of neoplastic and allied diseases on the concentrations of the plasma proteins. — *Cancer*. 3: 56-65 — 1950.
- 13 — NAKAHARA W., FUKUOKA F. — *Japan Med.*, J. 1.271 — 1948 — cit. em GREENSTEIN J. P. — *Biochemistry of Cancer* — pag. 532 — Academic Press Inc. Publishers. New York — 1954.
- 14 — OSSERMAN, E. F. e TAKATSUKI K. — Plasma cell myeloma — gamma globulins synthesis and struture. A review of biochemical and clinical data, with description of a new-recognized and related syndrome. "H gamma 2 chain Franklin's disease". *Medicine*. 426: 357-384 — 1963.
- 15 — WROBLEWSKI, F. — Actividad de deshidrogenase lactica en el diagnostico del Cancer — *Clinicas Medicas de Norte America*, Trad. Hesp. do n.º de Mayo de 1961, pags. 513-520.