

# DIVULGAÇÃO



## (\*) EM TORNO DO TRATAMENTO MÉDICO DO CÂNCER

DR. SÉRGIO AZEVEDO  
Chefe do S.O.C. do Serviço Nacional de Câncer

Ao tratar, na palestra de hoje do tema "Tratamento médico do câncer" não vimos, infelizmente, nêsse complexo quão ingrato setor da medicina, trazer algo de novo ou sensacional aos que me ouvem, senão à maneira de simples sinópse, relatar aos interessados no assunto, as diversas tentativas que até hoje têm sido feitas no sentido de proporcionar à ciência, armas terapêuticas mais adequadas que as atualmente empregadas na terapia de tão terrível doença.

A roentgenterapia e a curieterapia, a pesar de todos os progressos da técnica, até agora não corresponderam aos anseios e as esperanças que nelas o mundo científico depositara por ocasião da sua descoberta.

A cirurgia conta em seu ativo vitórias numerosas e brilhantes, porém à custa de quantos sacrifícios, quantas mutilações, muita vêz, verdadeiras vitórias de Pyrrro.

O problema do câncer é um problema puramente biológico e é nos meios biológicos que devemos encontrar finalmente um tratamento adequado para o processo canceroso.

Naturalmente, enquanto não vier uma solução para o caso, temos que continuar a lançar mão dos meios clássicos de tratamento nos períodos iniciais da doença,

não esquecendo todavia a existência de outros recursos que embora *não curativos* em seu verdadeiro sentido oncológico, possam trazer às vítimas do insidioso mal, certos benefícios por diminutos que sejam. O êrro está em que os especialistas na matéria exigem do tratamento médico, mais do que este pode oferecer, desprezando, muita vêz, as possibilidades de uma melhoria.

*Emilio Schlegel*, um dos que mais tem se dedicado à questão, assim se expressa: "uma destas melhorias pôde manter-se por largo período de tempo, assim como desaparecer repentinamente ou progressivamente.

"Devemos conceder pouca importância ao fato, só porque não passa de uma melhoria? Mais adiante, diz "isto seria demasiado, porque no câncer existem melhorias de vários anos de duração que permitem ao paciente uma vida de trabalho, de bem estar e de prazer, e quantos não pedem cura radical, senão um prolongamento da vida, sentindo-se mais felizes que aqueles, tendo sempre na imaginação a idéia que não estão curados".

Termina *Schlegel* com estas palavras: "por querer demasiado, deixa-se de obter uma melhoria ou paralização da doença que pôde surgir com mais frequência que se supõe.

\* Palestra realizada na Sociedade Br. de Cancerologia,

As principais objeções feitas a qualquer tratamento clínico que consegue beneficiar o canceroso, são a *remissão espontânea* e o *falso diagnóstico*.

Este pode ser afastado ante o resultado de uma biópsia positiva e insofismável, conjugada quando possível a uma radiografia esclarecedora. Quanto à *remissão espontânea*, porque só invocá-la no caso do câncer e não em outras doenças tratadas pelos recursos terapêuticos que lhes são peculiares?

A pesar de se saber que nas neoplasias, as remissões espontâneas verdadeiras constituem raridade, admite-se sempre tal possibilidade toda a vez que um tratamento clínico é coroado de sucesso.

Além do mais o tratamento médico acha-se sempre em condições de inferioridade quando se procura estabelecer um paralelo entre este método e o da terapêutica clássica radioterápica ou cirúrgica.

Ora, isto não é possível, pois enquanto estas armas são empregadas sempre nos períodos iniciais da doença, os meios clínicos são tão somente permitidos em seu termo final. *Roffo* e *Thomas*, a propósito, dizem: "é verdadeiramente pueril querer comparar os resultados que proporciona a exérese cirúrgica no momento em que surgem os primeiros sinais do mal e os que podem oferecer os tratamentos médicos nos casos desesperados".

Feitas essas considerações, passemos em revista os principais métodos de tratamento até agora ensaiados, a título clínico-experimental, no câncer.

**Toxiterapia** — Os partidários da teoria infecciosa têm empregado no câncer o método da imunização, quer ativa, quer passiva, de acordo com os processos habituais, utilizando como

antígenos germes tidos ou não como específicos, quer se trate de bactérias, protozoários, cogumelos ou vírus.

**Bacterias** — *Doyen*, o grande cirurgião francês, foi dos primeiros a empregar no câncer uma vacina preparada com bactérias isoladas do tecido canceroso. *Schmidt*, com um germe isolado de carcinomas e cultivado num fungo preparou uma vacina a que denominou "blastolisina".

Os principais trabalhos a respeito são devidos a *Coley*, em 1891, o qual utiliza uma mistura de filtrados de toxinas (*coccus* de erisipela e *Bacillus prodigiosus*). Até hoje esta vacina tem sido empregada com relativo sucesso, principalmente nos casos de sarcoma. Declara o A. ter obtido 20% de resultados favoráveis.

A explicação que recentemente *W. Lawrence* dá para o caso, é que as células cancerosas são muito ávidas em biotina (complexo vitamínico B), sendo os estreptococos da erisipela dotados de ação semelhante à da *avidina*, a qual priva as células da *biotina* indispensável. Lembra então que a albumina do ovo, riquíssima em *avidina*, produziria idêntico resultado. Esta hipótese foi posta à prova no *Hospital Bellevue* de Nova York pelo *Dr. Ira Kaplan*, com resultados animadores, conforme relatório do "American Journal of Medical Science".

Após os trabalhos de *Coley*, *Grazia* e *Linz* descreveram, em 1931, um fenômeno semelhante ao de *Schwartz*, caracterizado por violenta reação necrótica e hemorrágica em coelhos portadores de liposarcomas transplantáveis, após injeções de filtrados de *bacillus coli*.

Mais tarde, *Shear*, em 1933/34, foi bem sucedido na extração de um *polisacarídeo* do *B. prodigiosus*, o qual injetado em animais portadores de câncer,

ocasionava hemorragia e necrose do tumor.

Essas pesquisas justificam assim o emprêgo da polivacinação imaginada pelo *Dr. Sebastião Campos*, nos casos inoperáveis de câncer — e que foi objeto de discussão nesta Sociedade, quando aquele autor apresentou a respeito, o fruto de suas observações.

*Protozoários* — A ação terapêutica do *Esquizotripano Cruzi*, tripanozoma descoberto por Carlos Chagas, foi investigada na Rússia, em 1938, por *G. Roskin*.

No animal normal, o esquizotripano multiplica-se no coração, baço, fígado, medula óssea e gânglios linfáticos. Em animais portadores de neoplasias malignas, os esquizotripanos acham-se ausentes desses órgãos, concentrando-se na massa tumoral. Reproduzem-se aí com grande atividade, sendo, muita vêz, encontrados no interior das próprias células. Segundo trabalhos experimentais o *Esquizotripano Cruzi* destrói as células malignas, havendo uma primeira fase de degeneração do núcleo, seguida de desintegração celular.

Em 1939, *Roskin* e *Klyneva* prepararam uma endotoxina de esquizotripanos mortos por aquecimento. Esta preparação denominada KR — foi empregada pela primeira vêz em 1941. Os estudos experimentais mostraram que no "Sarcoma 180" do camundongo, a preparação apresenta evidente ação inibidora, sendo que o grau de inibição é diretamente proporcional à duração da infestação pelo esquizotripano. Dizem os AA. que o elemento ativo, destruidor do tecido maligno, se acha contido no interior do parasito, não sendo encontrado nos meios de cultura.

Em diversos pacientes com neoplasia maligna foram aplicadas injeções de KR por via subcutânea, intramuscular ou

intratumoral, observando os AA. desintegração do tumor. Isto ocorreu em casos de câncer do laringe, esôfago, mama, lábio e colo do útero.

A fim de verificar o acerto dos trabalhos dos investigadores russos, fizemos em colaboração com o *Dr. Júlio Muniz*, Chefe de Serviço do Instituto *Instituto Oswaldo Cruz*, uma série de observações com uma vacina preparada por êsse ilustre pesquisador, nas melhores condições possíveis de técnica. No Serviço Nacional de Câncer, em cêrca de 40 casos os mais diversos, de cânceres inoperáveis da mama, útero, bôca, laringe, tireóide, etc., injetámos diariamente ou em dias alternados, durante cêrca de 4 meses, quer por via muscular, quer mesmo por via endovenosa, massas consideráveis de esquizotripanos mortos por congelção. De modo geral, não observamos reações locais nem gerais, constatando como resultados favoráveis, em 50% dos casos, diminuição e mesmo desaparecimento das dôres, melhoras gerais e regressões parciais da tumoração, que, entretanto, nunca chegou a desaparecer. Todos os casos, aliás muito avançados, com estado geral mau, caquético, terminaram pelo falecimento em prazo variável de 3 a 8 meses, após tratamento. Apenas, dentre os 40, um caso mantém-se há cêrca de um ano, com aparência de cura clínica.

*Malarioterapia* — A malarioterapia no câncer foi recomendada por *Löffler*.

*Cogumelos* — Uma das primeiras tentativas sôbre o tratamento do câncer pelos cogumelos é devida ao *Prof. Mongour*, que verificou uma ação antineoplásica nos produtos de secreção de um cogumelo parasito das árvores (*nectria ditissima*), preparando uma vacina a que denominou de *nectriamina*.



Em 1906, comunicou *Sanfelice*, que com os produtos solúveis formados *in vitro*, de sacaromicétos patogênicos, consegue-se provocar o aparecimento de verdadeiras neoplasias epiteliais e conjuntivas nos animais de laboratório. Baseado neste fato, *Sanfelice* resolveu preparar uma vacina a que denominou *cancrocidina*, lançando mão do "Sacharomices paraneoformans".

O A. apresenta uma série de casos tratados com resultados animadores, alguns já com recidivas e metástases.

*Penicilina* — Com o advento da penicilioterapia, imaginaram os adeptos da teoria infecciosa do câncer que o problema poderia ser resolvido com o emprego do antibiótico produzido pelo "*Penicilium notatum*".

As tentativas neste particular fracasaram, mas um fato interessante foi evidenciado quase ao mesmo tempo por *Lewis*, *Cornnam* e *Juvenal Ricardo Meyer*, do Instituto Biológico de São Paulo. Este último verificou que nos líquidos de cultivo do *P. notatum*, desenvolve-se uma substância anti-neoplásica, que não é a Penicilina, nem elemento algum do caldo de cultura.

A ação se manifesta fazendo atuar "in vitro", os líquidos filtrados sobre frações de um adeno-carcinoma transplantável do rato, os quais depois de permanecerem em seu contacto durante 72 horas a 4°C. são enxertados em lotes de animais, observando-se que enquanto nos controles o desenvolvimento do tumor é de 100%, nos tratados previamente desaparece a faculdade de desenvolvimento. Segundo ainda recentes trabalhos de *J. R. Meyer*, o extrato aquoso de formas adultas do cogumelo "orelha de páu", tem ação anti-cancerígena. O extrato do cogumelo (*Polypus*

*cinabarinus*) é obtido pela fervura durante 10', de formas adultas, na proporção de 1/6. As proteínas animais destroem total ou parcialmente essa atividade, daí a dificuldade de utilizar esse método terapêutico. Por seu turno, *Lewis* fez injeções de Penicilina "Merck", incolôr, muito purificada, em 32 camundongos enxertados com sarcoma proveniente da mesma linhagem, durante 3 a 5 dias, num total de 1.000 a 33.000 U.I. Oxford, por camundongo. Ao fim do 7º dia, tantos os animais injetados como os testemunhos não injetados, apresentavam os tumores com o mesmo volume. Ao contrário, a Penicilina amarela, impura, de *Squibb*, lesou as células sarcomatosas com a dose de 60 a 80 unidades, deixando intactas as células normais.

Assim, chegou-se à conclusão que existe na Penicilina amarela um agente antibiótico específico, que é eliminado nas fases de purificação dessa substância.

Baseado nessas investigações experimentais, temos levado a efeito, no Serviço Nacional de Câncer, uma série de observações em cancerosos em período avançado da doença, com a finalidade de verificar a ação terapêutica dos extratos brutos de "*Penicilium notatum*". Neste particular, temos contado com a valiosa cooperação do *Dr. Arêa Leão*, Chefe do Serviço de Micologia do Instituto Oswaldo Cruz, sendo feitas a título experimental, 3 tipos de preparação que denominamos A, B e C.

A preparação A, representada por um extrato bruto do meio de cultivo do "*Penicilium*", foi logo abandonada por ocasionar intensa reação local, acompanhada a maioria das vezes, de febre, cefaléia e mau estar.

A preparação B, que sofre uma única filtração é muito mais tolerada, pois



não ocasiona reações locais nem gerais, podendo mesmo ser injetada na veia.

Finalmente, a preparação C, resultante de uma determinada fração, mostrou ótima tolerância e maior atividade terapêutica.

Até agora, já tratamos quase duas centenas de doentes apresentando as mais variadas formas e localizações de blastomas malignos, todos fóra de qualquer possibilidade terapêutica.

A maior parte dentre eles, já havia sido tratado infrutiferamente, quer pelas irradiações, quer pela cirurgia.

Assim mesmo, temos observado melhorias francas no estado geral, diminuição e mesmo desaparecimento das dores, tendência à cicatrização de blastomas ulcerados e regressões parciais, tanto do tumor primitivo, como das metástases. Os resultados terapêuticos mais interessantes se relacionam com o blastoma do estômago inoperável, no qual quase toda a sintomatologia gástrica desaparece, dando lugar a grandes melhorias gerais e mesmo aparência de curas clínicas.

As nossas investigações prosseguem sempre com a preciosa colaboração do Prof. Arêa Leão, pelo estudo de antibióticos provenientes de outros cogumelos como os *Aspergillus*, em cujas culturas existem substâncias nocivas para alguns tumores, conforme observou recentemente Rhoads, diretor do "Memorial Hospital", perante o 4º Congresso Internacional de Pesquisas sobre o câncer.

*Virus* — Últimamente os trabalhos de Peyton-Rous em torno do sarcoma da galinha, foram reforçados pelos estudos de Shope sobre o papiloma do coelho selvagem, e pelo "fator leite" de Bittner, admitido hoje como sendo um vírus,

Alfredo Taylor, de Texas, em filtrados de enxertos de fragmentos de tecido neoplásico no saco vitelino do ovo, isolou uma substância altamente ativa do tipo virulár que, injetada em ratas, produz tumores malignos. Tentativas de vacinação em animais acham-se em curso.

*Imunização ativa com o próprio tumor* — Nêste particular devemos mencionar os experimentos de Catane em 1915, o qual injetou no homem, extratos frescos de tecidos malignos. Pouco tempo depois, Leyden e Blumenthal, curaram um cão portador de câncer do reto com injeções de massas cancerosas obtidas de outro cão.

Em 1923, J. Thomas, com técnica mais apropriada, preparou autolisados de tumor, sob forma injetável. Cuvier e Carriere levaram a efeito um tratamento por meio de "extrativas tumorais" administradas por via bucal, em doses infinitamente pequena.

Os mais recentes trabalhos a respeito, são de autoria de Connell, do Canadá, a propósito de um antígeno por ele obtido com a hidrólise ou digestão de tecidos malignos de animais, por bactérias proteolíticas não patogênicas (*b. histoliticus*).

Assinalam-se com o uso desse produto (Ensól) regressões parciais dos tumores, prolongamento da vida nos casos avançados, diminuição das dores e melhorias gerais.

*Imunização com extratos de órgãos* — No que se refere ao emprêgo no câncer, dos extratos e antolisados de órgãos normais, os nomes de Blumenthal e Fichera devem ser mencionados em primeiro lugar. Êste último emitiu a opinião que os tecidos e órgãos normais podem ser divididos em "problásticos" e "antiblásticos"; os primeiros favorecem o desenvolvimento tumoral, os segundos ini-

bem o processo maligno. São atualmente considerados órgãos anti-blásticos, o cérebro, a mucosa gástrica e mui principalmente aqueles que fazem parte integrante do S.R.E. como o baço, o timus, os gânglios linfáticos e a medula óssea, elementos êsses que têm servido de base a uma série de preparações anti-neoplásicas, isoladamente ou em associação (extratos de *Fichera*, *Watermann*, *Shabad*, *Maisin*, *Baronaki*, *Coffey* e *Ueber*, etc.).

A propósito, é interessante assinalar aqui, o método de *Treilhaber*, de *München*, o qual pela expressão do baço, do timus e dos gânglios linfáticos, obtinha um suco que injetava em seus pacientes com resultados animadores; posteriormente aperfeiçoou o método, enxertando sob a pele, fragmentos de baço e timus de animais jovens; teve assim ocasião de observar consideráveis regressões de tumores, empregando ainda tal terapêutica no post-operatório de seus doentes com a finalidade de evitar recidivas e metástases.

A influência anti-blástica do baço é demonstrada: a) pela grande raridade dos tumores primitivos e metástases nêsse órgão; b) pela evolução rápida das neoplasias, após esplenectomia; c) pela hiperplasia defensiva do órgão nos casos de tumores experimentais; d) pela maior resistência que oferece aos enxertos de sarcomas de *Jensen*, do ponto de vista do crescimento tumoral; e) pela ação curativa e mesmo preventiva exercida pela injeção de extratos esplênicos.

Hoje, ninguém põe em dúvida o papel importantíssimo que exerce o sistema reticulo-endotelial na defesa contra o câncer.

*Stern*, procedendo a acurados estudos sôbre o estado funcional do sistema re-

ticulo-endotelial em pacientes cancerosos, verificou que em 86 de 100 doentes estudados, podia-se comprovar um trans-torno real e de grandes proporções na função reticulo-endotelial. Em resumo, das investigações dêsse A. e de tantos mais como *Aschoff*, *Nendonfer*, *Volterra*, *Juvenal Ricardo Meyer*, chega-se à conclusão que pela excitação do reticulo-endotélio consegue-se um efeito nitidamente inibidor ou retardador do crescimento neoplásico, enquanto o bloqueio do S.R.E. determina justamente um efeito contrário, acelerador dêsse processo de crescimento.

Através desta importante ação defensiva do S.R.E. face às neoplasias, podemos explicar agora o modo de ação da maior parte das substâncias até aqui estudadas, pois por mais diversas e complexas que pareçam em sua estrutura, trata-se em última análise de proteínas tissulares, fermentos e antígenos microbianos, parasitários ou de origem micótica e outros ainda por determinar, tôdas convergindo no sentido de levar o necessário estímulo ao sistema reticulo-endotelial inferiosidade do canceroso.

Naturalmente, a doença quando se acha em estágio muito avançado, permite poucas esperanças de uma resposta à excitação dêsse órgão de defesa, já completamente esgotado e bloqueado pela extensão das lesões, incapaz portanto de qualquer reação antitumorosa.

A propósito, não podemos deixar de mencionar os trabalhos de *Borgomolets*, investigador russo, em tórno de seu sôro citotóxico anti-reticular, obtido por imunização do carneiro com células do baço, da medula óssea e do epílon do coelho.

Salienta o A. a importância fisiológica do tecido conjuntivo nas reações



defensivas orgânicas e em particular contra as neoformações cancerosas, mostrando que a ação do S.R.E. em doses estimulantes é um fator específico que possui enorme poder ativante sobre as importantes formações do sistema mesenquimal, exaltando o poder cancerolítico do sôro dos cancerosos, em geral, muito baixo ou mesmo nulo.

O emprêgo do S.A.R. nos doentes inoperáveis, resulta ao lado de melhoras gerais e desaparecimento das dores, em amolecimento dos gânglios com metástases e prolongamento da vida dos doentes. Além disso, foi observado que no câncer do estômago, os resultados remotos com o tratamento cirúrgico durante 2-3 anos são os melhores no grupo dos doentes injetados com S.A.R., como preventivo de recidivas e metástases. Esses fatos clínicos estão de acôrdo com os achados de *Masson* sobre a chamada "estroma-reação", a qual representa do ponto de vista histológico, uma reação defensiva de natureza conjuntiva-vascular.

*Murphy* e *Maisin* chegam mesmo a acreditar que a ação benéfica das irradiações se processa à custa do tecido conjuntivo de sustentação. Talvez essa reação histológica peri-tumoral, em si condensando tôdas as atividades defensivas de ordem humoral, represente importante papel na questão clínica das diferenças de ordem individual quanto a evolução dos tumores, sua capacidade de limitação ou disseminação metastática e mesmo suas tendências recidivantes post-tratamento.

*Vitaminas e alimentação* — A descoberta da produção experimental de hepatomas pela ingestão do amino-azotolueno e do di-metil-amino benzena (*Yoshida* e *Kinosita*) veio demonstrar que a questão

alimentar é de suma importância na malignidade.

Assim, verifica-se que a adição de um extrato aquoso de fígado cru ao regime, é capaz de prevenir o desenvolvimento do hepatoma.

Observou-se, em seguida, que também o levedo adicionado ao regime, pôde exercer ação preventiva sobre o processo tumoral.

Ora, isto vem provar que na ação preventiva se acham em jôgo elementos do complexo vitamínico B. E' o que demonstram ainda trabalhos recentes de *Rhoads*, o qual salientou que o complexo B. desenvolve ação protetora contra o câncer provocado pelo alcatrão nos ratos, deixando entrever novas e interessantes inter-ações, entre o complexo B, substâncias estrógenas e gênese dos tumores.

O fígado, sabe-se hoje, intervém no metabolismo das substâncias estrógenas, inativando a foliculina e substâncias afins; por outro lado, perde esta capacidade em ratos submetidos a carência de complexo B. e a readquirem pela administração dêste.

A inatividade da foliculina, está pois em relação estreita com a concentração das vitaminas B e B2 no fígado, mercê das funções que estas vitaminas exercem sobre o sistema dos fermentos oxidantes.

*Ayre* e *Dauld* (*Science*, 103, 141, 1946) realizaram a propósito interessantes pesquisas sobre casos controlados de câncer do útero.

Numa série de 150 casos puderam demonstrar um excesso de função foliculinica em 60% dos casos, noutra série de 20 casos encontraram, em quase todos, associada à hiperfoliculinemia, baixa excreção de vitamina B, inferior mesmo à metade da apresentada pelos contrôles normais. Nêste grupo, 25%

dos casos mostravam também deficiente excreção de riboflavina. O mesmo foi observado em casos de hemorragias. Estes estudos mostram o valor de um suprimento adequado, aos cancerosos, de extratos de fígado associados ao complexo vit. B.

Em relação à *colina*, outro componente do complexo B., pesquisas recentes mostram que a sua carência concorre para o estabelecimento de cirroses hepáticas, precursoras muita vêz de neoplasias do fígado.

Ainda mais, trabalhos de *Leuchtenbereg* e outros, chamam atenção para o papel do *inositol* e do ácido fólico, da mesma forma integrantes do complexo B e que têm a propriedade de inibir o crescimento maligno em animais portadores de tumores.

O ácido fólico tem despertado ultimamente grande interesse entre os clínicos e investigadores, reconhecendo-se a sua ação no tratamento específico das anemias megaloblásticas, do sprú e outras de origem nutricional.

No decurso de investigações sobre a síntese de vários compostos pteroil-glutâmicos, *Subbarow* e colaboradores, obtiveram o ácido pteroil-triglutâmico a que denominaram *Teropterin*.

Este produto produz franca inibição do "sarcoma 180" enxertado em camundongos fêmeas, assim como regressão de neoplasias em cerca de um terço dos casos de cânceres da mama espontâneas, por meio de injeções intravenosas.

O *Dr. Sydney Farber*, apresentou observações de 90 pacientes com neoplasias malignas tratados com o *Teropterin*, para os quais a terapêutica habitual não oferecia possibilidade de cura.

Este relatório evidencia que a substância é atóxica, quer por via intramus-

cular quer por via endovenosa. Houve nos casos tratados, diminuição dos sintomas dolorosos, melhoras de nutrição e uma acentuada sensação de bem estar.

*Hormonioterapia* — O emprêgo dos *hormônios sexuais* no tratamento de certas formas de câncer, entrou hoje na prática corrente, principalmente após os trabalhos experimentais de *Huggins* demonstrando, em cães castrados, que os hormônios sexuais têm a faculdade de controlar a secreção do epitélio prostático — assim os andrógenos ou hormônios sexuais masculinos são ativantes daquela secreção, ao passo que os estrógenos comportam-se como inibidores.

Aliás, o uso dos estrógenos nos tumores prostáticos não é recente, pois os clínicos já tinham feito a observação que a hipertrofia prostática se beneficia extraordinariamente com a orquidectomia.

A pesar disso, somente de 1938 para cá é que se começou a tratar dos carcinomas avançados da próstata por meio de hormônios sexuais femininos, empregando-se de preferência os estrógenos sintéticos em combinação com a castração, quer cirúrgica, quer radiológica.

Os resultados, de modo geral, têm sido considerados bem satisfatórios, assinalando os autores francas melhorias gerais, ao lado de regressões, não só do tumor primitivo como das metástases ósseas, alcançando-se senão uma cura verdadeira, grandes remissões e prolongamento da vida dos pacientes.

Quanto aos hormônios sexuais masculinos, o seu emprêgo nos casos de câncer da mama, foi também baseado não só em fatos experimentais, demonstrativos da influência carcinogênica dos estrógenos, como ainda na observação clínica de que nas mulheres portadoras de câncer da mama, a castração quer

cirúrgica quer radiológica exerce notável influência retardadora sobre a evolução dos blastomas.

Atualmente, a ação anuladora ou autogonizante dos hormônios masculinos face aos efeitos nocivos dos estrógenos, tem sido aproveitada com animadores resultados, principalmente nos casos de câncer mamário avançados, postadores de recidivas, metástases e algias rebeldes.

Ainda recentemente, *Antonio Prudente* no nº 1, Vol. 1º - setembro de 1947 da *Revista Brasileira de Cancerologia*, em seu trabalho "*Critério atual no tratamento do câncer da mama*", nos dá conta da sua grande experiência no assunto, estendendo ainda como medida profilática o emprêgo dos hormônios masculinos ao post-operatório de todos os seus casos que sofrem a operação de *Halstead*. Com êsse procedimento, a sua casuística melhorou consideravelmente.

Salienta, entretanto, o autor, a necessidade do uso de grandes doses do hormônio (25 a 50 mgrs. por dia) por período de 3 a 6 meses, numa dose total oscilando de 2.250 a 9.000 mgrs. Assim fazendo, conseguiu alcançar resultados que rotula de extraordinários, nos pacientes inoperáveis: o desaparecimento das dores, diz êle, é por vêzes espetacular, dando-se logo nas primeiras semanas de tratamento; o uso de entorpecentes pôde ser abolido; algumas pacientes que se achavam acamadas há vários meses, passaram a locomover-se. As metástases ósseas, modificam-se, havendo em grande número de casos, reparação completa das lesões ósseas, após 3 ou 4 meses de tratamento.

Em alguns casos mesmo constata melhoras e até regressões completas do tumor primitivo com cicatrização das lesões ulceradas.

Como tratamento profilático post-operatório, a orientação atual do autor é a seguinte: 10 mgrs. por dia nos graus 1 e 2 de malignidade e 25 mgrs. nos graus 3 e 4, durante 4 meses.

Interrupção por 4 meses, recomeçando nova série idêntica à 1ª. Nos anos seguintes: 1 série de 4 mgrs.

Oxalá que o campo de ação dessa terapia hormonal estenda-se a outros tumores e não somente àqueles do sistema genito-mamário; a propósito, convém aqui salientar a tendência de alguns pesquisadores no sentido de atribuir aos estrógenos uma ação inibidora do crescimento, independente de sua função estrogênica e anti-masculina. E' neste sentido que atualmente se encaminham as pesquisas de *Haddow* a respeito de alguns *estilbênos amino-substituídos* que são capazes de inibir o crescimento corporal e do "carcinoma de Walker", no rato. Chega-se, assim, ao fato paradoxal do emprêgo terapêutico no câncer de derivados fenantrênicos e de hidrocarbonetos altamente cancerígenos, muitos dos quais apresentam uma ação reversível anti-cancerígena, sendo antídotos de si próprios.

*Quimioterapia, Metais e Metalóides* — Os metais têm sido usados no tratamento do câncer: 1º — sob a forma iônica, através penetração direta no organismo por iontoforesis ou indiretamente, unidos a um complexo químico que mostra afinidade pelo tecido tumoral. 2º — sob a forma coloidal. No primeiro caso os autores têm experimentado a ação de sais dos mais diversos metais como o *K*, *Ca*, *Na*, *Ba*, *Cu*, *F*, *Ag*, *Ur* e *Se*, sendo que os resultados de maior interesse foram os obtidos com o *Pb*, pois em cerca de 40 casos de tumores experimentais de rato, em 18, desapareceram por completo os tumores.



Na clínica humana, a ionto-foresis foi utilizado por Yones com o cálcio e por Schloss e Redling com o magnésio, havendo resultados favoráveis com este último, em vários casos, inclusive num de carcinoma do reto. Aliás o magnésio teve em Delbet, um entusiasta precursor.

Quanto aos ions metálicos introduzidos no organismo sob forma complexa, citam-se os trabalhos de Wassermann com uma associação selenio-eosina que experimentalmente era capaz de fundir os tumores do rato.

A dificuldade em obter o produto e sua alta toxidez fizeram entretanto fracassar esta terapêutica que também foi empregada por Roffo, com resultados mais felizes através de um complexo de selênio, rubídio e eosina.

Dentre todos êsses complexos o que despertou maior atenção dos pesquisadores foi indubitavelmente o que tinha como elemento básico, em sua estrutura, o chumbo e a Blair-Bell é que devemos um estudo mais sistematizado sobre sua ação anti-neoplásica.

A idéia que guiou o A. nessa direção, foi a seguinte: a célula neoplásica é um elemento que sofreu um processo de regressão no sentido de voltar ao estado embrionário. Tal como se apresenta, esta célula é comparável em suas características à célula epitelial das vilosidades coriais.

Partindo desta analogia, deduz Blair-Bell que a célula neoplásica deve ter as mesmas afinidades que as células coriais. Ora, sendo o chumbo um veneno eletivo para estas, deveria igualmente sê-lo para as células neoplásicas.

O A., além disso, fez investigações preliminares nas quais positivou o papel inibidor do chumbo sobre o crescimento das plantas e a proliferação dos ovos em germinação.

Como preparados à base de chumbo, utilizou um iodeto e um oleato, assim como um composto à base de lecitina e finalmente um colóide elétrico. Dos 247 cancerosos tratados, Blair-Bell, dá como curados 31 e 6 mortos por acidentes tóxicos devido ao tratamento. Dêstes 6 mortos, 2 o foram por intoxicação plúm-bica e 4 como consequência da rápida destruição do tumor. Assinala ainda 10 melhorias.

Finalmente, metais em forma coloidal foram mais tarde empregados por Wassermann, que conseguiu diminuir o seu poder tóxico. Como exemplo, citamos o eletroselênio, a cuprase, o chumbo coloidal, etc. Na mão de muitos investigadores êsses produtos têm dado, em alguns casos, resultados satisfatórios, mas ao que tudo parece, não se trata propriamente de uma ação eletiva do metal, mas sim de um estímulo sobre o metabolismo, através da excitação do sistema retículo endotelial, reforçando as forças de defesa do organismo, conforme mecanismo a que aludimos em relação a outros produtos biológicos aqui estudados.

**Corantes** — Os corantes empregados no tratamento do câncer podem ser divididos em 2 grupos: os básicos como a violeta de metila, de genciana e o verde malaquita e os corantes ácidos como o azul de água e o azul de isamina. Quanto ao mecanismo de ação, alguns autores explicam-no pelo grande incremento das oxidações celulares, que provocam, ao passo que outros invocam o seu papel de verdadeiros transportadores de energia radiante, além de uma afinidade dessas substâncias pelas células histiocitárias dos estromas tumorais.

De qualquer modo, o certo é que múltiplas observações realizadas por di-



versos autores como *Kerzag, Teschler, Roffo, Bacck, Zardick* e tantos outros, demonstram a ação benéfica dessas substâncias corantes e mui especialmente do azul de isamina sôbre os cânceres inoperáveis.

*Substâncias que agem sôbre os fenômenos respiratórios celulares* — *Lipschitz* seguindo êsse caminho, utilizou derivados não só do *timól* como do *fenól*. Com a mesma finalidade tentou-se o emprêgo de aldeídos aromáticos, como o *benzaldeído* e o *aldeído salicílico*.

Dentre os aldeídos superiores, o *heptilaldeído* apresentou ação coliquativa sôbre o câncer mamário espontâneo do camundongo.

Esta substância, que é um princípio ativo do óleo de *Wintergreen*, pode ser administrada por via oral ou hipodérmica; entretanto a sua ação é inconstante e elevada sua toxidez.

*Substâncias anti-glicolíticas* — O emprêgo de substâncias anti-glicolíticas no tratamento do câncer têm sido justificado pela profunda perturbação que no câncer sofre o metabolismo hidrocarbonado. Muitos dos metais e substâncias corantes citadas anteriormente não deixam de influir sôbre o metabolismo hidrocarbonado da célula cancerosa, ao passo que a insulina, empregada por diversos autores entre os quais *Gomes da Costa*, do Instituto de Câncer de Lisboa, visa a regularização do metabolismo geral hidrocarbonado dos cancerosos. Resultados satisfatórios têm sido assinalados, principalmente no câncer da pele. Relacionados ainda com o metabolismo hidrocarbonado citamos a ação do *fluoreto de sódio* e dos *ácidos monoiodo* ou *monobromacético*, conhecidos inibidores da glicolise muscular.

De maior interêsse, nêste particular, tem sido o emprêgo de misturas gasosas,

segundo as técnicas de *Fischer e Vassels*, na Alemanha e *Álvaro Osório de Almeida*, no Brasil. Êste último pesquisador, baseado nos trabalhos de *Warburg*, demonstrando no tecido tumoral uma diminuição de consumo de oxigênio, teve a idéia de agir com altas pressões do gás sôbre o anaerabismo da célula cancerosa, a qual devia se mostrar sensível a tal elemento. Com esta finalidade o autor construiu câmaras especiais, onde os doentes respiravam o oxigênio puro e sob pressões que chegavam atingir até 5 1/2 atmosferas. *Álvaro Osório* conseguiu obter em casos inoperáveis de câncer, resultados muito animadores às primeiras aplicações, sendo que mais tarde os doentes tornavam a piorar. Julga, atualmente, o autor que o oxigênio deve agir por outro mecanismo, talvez por sua toxidez (em altas pressões) que se faz sentir tanto sôbre as células cancerosas como sôbre os elementos normais.

*Venenos carioclásicos ou cariolíticos* — Nêste grupo de substâncias, assim chamados porque têm a propriedade de alterar e até destruir os cromósomas celulares, incluímos a *colchicina*, as *uretanas* e últimamente o grupo das *cloroetilaminas*, designadas sob a denominação genérica de *mustardas nitrogenadas*, todos apresentando em última análise uma ação similar a das irradiações, quer se trate dos Raios X, das radiações do radium ou dos neutrons emitidos pelo ciclôtron.

A *colchicina* estudada meticulosa e exaustivamente por *Dustin* e sua escola, a pesar de exibir nítida ação anti-tumoral nos animais de laboratório, não respondeu na clínica humana às esperanças que nelas a princípio se depositou. Em muitos casos, a pesar dos fenômenos patológicos que determinam os núcleos em cariocinese, ocasionando necroses em massa dos tumores, êstes voltam a cres-

cer rapidamente, levando a morte os pacientes.

O maior perigo dêsse tratamento consiste na intoxicação pela colchicina, a qual nas doses em que age sobre o tecido tumoral, lesa gravemente os tecidos normais. As *uretanas* produzem também nos tecidos animais uma onda mítica com subseqüentes fenômenos de carioclasia; experimentalmente, determina um atraso no desenvolvimento dos tumores mamários espontâneos do camundongo e do "carcinoma de Walker" no rato.

Últimamente tem sido empregado com sucesso a *feniluretana* e a *etiluretana*. Nos cânceres humanos, melhoras têm sido observadas não só em blastomas da mama, como principalmente em certas formas de leucemias e outras linfadenopatias.

*Mustarda nitrogenada* — Já por ocasião da 1ª guerra mundial, investigações haviam demonstrado que a *ipirite* (sulfureto de cloroetila) exercia um nítido efeito anti-cancerígeno experimental, o qual era atribuído à atividade inflamatória e vesicante dessa substância. Com o último conflito verificou-se que a ação da mostarda tanto sulfurada como nitrogenada, provocando a morte celular, se assemelha sob todos os aspectos à dos raios X. A mostarda exerce um efeito citotóxico evidente sobre as células dotadas de alta capacidade proliferativa, como é o caso dos elementos geradores do sangue, traduzindo-se tanto no homem, como nos animais, por linfopenia, granulocitopenia, trombocitopenia e anemia moderada. Doses apropriadas da substância, podem, entretanto, ser de grande proveito no tratamento das neoplasias do tecido linfóide, graças justamente a esta ação seletiva.

Dos compostos estudados, dois mereceram especial atenção, a *tri* e a *biclo-roetilamina*, os quais se apresentam em estado cristalino, solúveis em solutos salinos estéreis, prontos a serem usados por via intravenosa. Em linfosarcomas transplantáveis do camundongo, observa-se uma rápida e completa dissolução dos tumores com o emprêgo de tais derivados da mostarda, mesmo abaixo da dose tóxica. As primeiras observações clínicas foram efetuadas por *Gilman* e seus colaboradores num grupo de 6 doentes em estágio terminal de várias doenças neoplásicas.

Os resultados foram encorajadores para o prosseguimento dos estudos, relatando Goodman (J. A. M. A., 132-126, 21 set., 1946) o efeito do gás de mostarda no tratamento dos *linfosarcomas*, da *doença de Hodgkin*, *leucemia crônica* e outras afecções similares.

Da experiência dêste autor e de outros que a êle se seguiram, chega-se às seguintes conclusões: a) resultados animadores e às vezes mesmo dramáticos, na doença de Hodgkin e nos linfosarcomas, havendo entretanto casos que pouco reagem; b) remissões clínicas de semanas a meses em casos avançados e resistentes às irradiações; c) na doença de Hodgkin, a febre e o mau estar desaparecem logo; a linfadenopatia, a esplenomegalia e hepatomegalia regredem com facilidade; d) repetidas séries de tratamento podem trazer remissões prolongadas e importantes; e) em alguns casos, os resultados são superiores aos dos R. X; f) a leucemia aguda e o mieloma múltiplo não respondem ao tratamento; g) os acidentes mais comuns são representados pelos vômitos, ocorrendo com mais frequência que os R. X e a trombose no local das injeções; h) pre-

cauções a tomar: contrôle do quadro sanguíneo a cada dosagem subsequente; i) acidentes tóxicos: leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia e anemia.

As investigações continuam em curso a fim de se conseguir derivados do gás de mostarda mais eficiente e dotados de menor toxidez.

*Rádio-isótopos* — Últimamente os cientistas americanos, vêm estudando as possibilidades da aplicação terapêutica em certas formas de câncer, dos chamados rádio-isótopos.

Foi em 1933 que o casal *Joliot-Marie* descobriu a radioatividade artificial decorrente do "bombardeio" de metais e metalóides.

Os primeiros rádio-isótopos preparados foram os de *ferro*, de *iodo* e de *fósforo*, os quais encontram um vasto campo de aplicação na medicina, pois levam a rádio-atividade à intimidade dos tecidos.

A localização dos rádios-isótopos se faz seletivamente em certas células ou num determinado tecido: o rádio-ferro na hemoglobina e o rádio-iodo no hormônio tireóideo. Torna-se assim possível obter uma irradiação *interna*, profunda, sem os inconvenientes de atravessar a pele para atingir a intimidade das células, como no caso das irradiações pelos raios X.

Cogita-se ainda de empregar os rádio-isótopos para aumentar o poder terapêutico da testosterona sobre o câncer da mama e o dos estrógenos sobre o câncer prostático, introduzindo na síntese destes hormônios o rádio-isótopo do carbono ( $C^{14}$ ).

Pela "rádio-autografia", isto é, através da visualização do efeito fotográfico produzido pelos raios emitidos, nos cortes histológicos de tecidos onde o rádio-elemento foi fixar-se, pôde-se acompa-

nhar o destino e descobrir a localização e a fixação dos rádio-isótopos no organismo.

Assim, ficou demonstrado que o *rádio-iodo* fica retido no tecido da tireóide, fazendo parte integrante da molécula da tiroxina.

O *rádio-estrôncio*, por exemplo, se deposita quase exclusivamente nos ossos.

Outro método para revelar a localização dum rádio-isótopo num determinado tecido é o que utiliza um contador tipo *Geiger*, sensível aos raios gama que saem do organismo nas proximidades do tecido ou órgão onde foi localizar-se o rádio-elemento.

Em relação, prôpriamente ao uso terapêutico dos rádio-isótopos, brilhantes resultados têm sido obtidos com o *fósforo* ( $P^{32}$ ) em casos de *policitemia véra*, com o desaparecimento completo dos sintomas, mantido por diversos anos, após um único tratamento.

Quanto ao rádio-iodo sabe-se que altas doses produzem graves efeitos destruidores sobre a tireóide do cão e do coelho.

Em pequenas doses o rádio-isótopo administrado por via oral a diversos pacientes portadores de hipertireodismo e de tireotixicose, propiciou ótimos resultados.

No caso do câncer da tireóide, *Marinelli* e outros, admitem que somente 15% dos adenocarcinomas de glândula, acumulam iodo em quantidade notável, ao passo que os bócios benignos metastáticos sempre o fazem.

Já foram obtidos centenas de rádio-isótopos, prosseguindo as pesquisas a respeito de muitos outros que poderão ser aproveitados em terapêutica.

O governo dos Estados Unidos tem o monopólio destas substâncias para



distribuí-las gratuitamente a Institutos e Hospitais para fins de pesquisa científica.

Entre nós, o órgão controlador do material rádio-isótopo é o *Serviço Nacional de Câncer*

Assim tôdas as requisições nêsse sentido deverão ser dirigidas àquele Serviço, que por sua vêz, analisará das possibilidades do emprêgo e contrôle da técnica por parte do requisitante, transmitindo a propósito um parecer ao *Dr. Fred S. Soper*, nosso representante credenciado junto à *Comissão de Energia Atômica*.

De acôrdo com o parágrafo b do quesito 3, aquele representante terá autorização para atestar em nome de nosso

Govêrno a exatidão da informação contida em cada requisição de *rádio-isótopo*.

Em referência ao parágrafo C do mesmo quesito, o nosso govêrno deve estar ciente que a posse, manejo ou emprêgo dos *rádio-isótopos* pôde originar certos perigos, à saúde e à segurança, os quais requerem medidas especiais de proteção e ainda mais, de conformidade com o parágrafo d, nem o nosso govêrno, nem o govêrno dos Estados Unidos, nem o agente distribuidor nos Estados Unidos, será responsável pelo prejuizo ou dano causado por ou na aplicação dos rádio-isótopos entregues. Tôdas essas exigências, acham-se claramente expressas no Regulamento fornecido pela "United States Atomic Energy Commission Isotopes Branch".

## TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS

*As substâncias conhecidas como antagonistas do ácido fólico estão sendo empregadas para o tratamento das leucemias agudas desde fevereiro de 1947. Os trabalhos iniciais foram levados a efeito em Boston e Sidney Farber, foi o idealizador do método. Os derivados químicos em questão, ácido 4-amino pteroil glutâmico (Aminopterina) e ácido 4-amino metil pteroil glutâmico, (a-metopterina) para citar apenas os mais ativos e mais uniformemente empregados no momento atual, têm a capacidade de produzir remissões clínicas em cerca de um terço dos casos de leucemias agudas ou semi-agudas, tanto na criança quanto no adulto. Resultados idênticos são obtidos tanto nas formas leucêmicas quanto nas leucopênicas. Tanto a aminopterina quanto a a-metopterina são substâncias altamente tóxicas e só podem ser usadas por médicos afeitos às limitações da terapêutica. Produzem estomatites, ulcerações das mucosas da boca, modificações atróficas do epitélio intestinal, hemorragias gastro-intestinais e depleção da medula óssea, não raro levando à aplasia. Para que se obtenha efeito terapêutico, é praticamente impossível deixar de provocar manifestações tóxicas porque ambos os limiares, terapêutico e tóxico confundem-se. O meio de tratamento mais eficaz das complicações é a supressão da medicação diante dos primeiros sinais de estomatite ou diarréia não explicáveis.*

*Até o momento atual não se conhecem casos de leucemia aguda curados por êsse método de tratamento. Os derivados conhecidos como antagonistas do ácido fólico apenas produzem remissão e não cura da leucemia aguda.*