

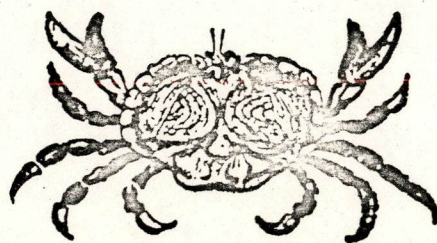
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

V.17 (22) 1960 Ex.2

V 515 C

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Orgão oficial do Serviço Nacional de Cancer



[Handwritten scribble]

EX. 2

Volume 17

Dezembro, 1960

Número 22

Rio de Janeiro

Brasil

Ex. 2

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

Ministério da Saúde

DEPARTAMENTO NACIONAL DE SAÚDE

SERVIÇO NACIONAL DE CÂNCER

Diretor

PROF. UGO PINHEIRO GUIMARÃES

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Chefe

DR. ANTONIO PINTO VIEIRA

SECÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E
CONTRÔLE

Chefe

DR. JORGE DE MARSILLAC

Os artigos originais, enviados à Redação da Revista Brasileira de Cancerologia, serão publicados quando os assuntos nêle versados se ajustarem aos moldes da Revista e após terem sido aprovados pelos editôres. Os originais devem ser datilografados em espaço duplo e acompanhados de pequeno resumo em língua portuguesa, inglêsa e francesa.

A Revista adota a ortografia oficial.

Os desenhos serão com tinta nanquim e as fotografias nítidas, numeradas no verso, devendo trazer em papel justaposto, os dizeres correspondentes às mesmas.

Bibliografia — Deverá obedecer à seguinte ordem: — Número da citação de acôrdo com o texto; nome do autor; título do artigo (sublinhado); nome da revista; volume (em algarismos romanos); páginas; mês e ano.

Os autores dos trabalhos originais terão direito a 50 separatas gratuitas.

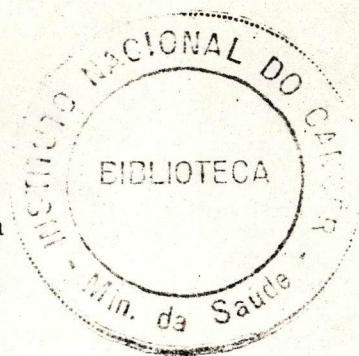
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Orgão oficial do Serviço Nacional de Câncer

(Decreto-lei n.º 3.643, de 2-9-41, art. 4 § 1)

REDATORES PERMANENTES

<i>Alberto Lima de Moraes Coutinho</i>	— Cirurgião
<i>Amador Corrêa Campos</i>	— Cirurgião
<i>Amaury Barbosa</i>	— Cirurgião
<i>Antônio Pinto Vieira</i>	— Radioterapeuta
<i>Edésio Maesse Neves</i>	— Citologista
<i>Egberto Moreira Penido Burnier</i>	— Cirurgião
<i>Evaristo Machado Netto Júnior</i>	— Radiologista
<i>Emmanuel Rebello</i>	— Laboratorista
<i>Felix Horácio de Mello Gollo</i>	— Clínico
<i>Feliciano Pinto</i>	— Cirurgião
<i>Francisco Fialho</i>	— Patologista
<i>Georges da Silva</i>	— Cirurgião
<i>Hugo Caire Castro de Faria</i>	— Pesquisador
<i>João Bancroft Vianna</i>	— Cirurgião
<i>João Carlos Cabral</i>	— Radiologista
<i>Jorge de Marsillac</i>	— Cirurgião
<i>Luiz Carlos de Oliveira Júnior</i>	— Cirurgião
<i>Mário Kroeff</i>	— Cirurgião — Fundador do S.N.C.
<i>Moacyr dos Santos Silva</i>	— Clínico
<i>Osolando Júdice Machado</i>	— Radioterapeuta
<i>Sérgio de Barros Azevedo</i>	— Pesquisador
<i>Turíbio Braz</i>	— Cirurgião
<i>Ugo Pinheiro Guimarães</i>	— Cirurgião



Volume 17

Dezembro, 1960

Número 22

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Publicação semestral que aparece nos meses de junho e dezembro de cada ano. Distribuída gratuitamente às instituições médicas do País e do Estrangeiro e aos médicos em geral, de acôrdo com o critério dos editôres.

Solicita-se permuta com Revistas Médicas.

SECÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E CONTRÔLE
SERVIÇO NACIONAL DE CÂNCER
Praça Cruz Vermelha, 23
RIO DE JANEIRO — BRASIL

SUMÁRIO

	Pág.
— Derivados de Mustarda — I	5
Prof. Hugo de Castro Faria e Reinout F. A. Altman	
— O emprêgo do radioiôdo no estudo da função tireoidiana	9
Dr. Aristides Pinto Coelho	
— Dosagem colorimétrica da Lactodesidrogenase	33
Dr. Scylla de Castro Fragoso e Prof. Hugo de Castro Faria	
— Complicações urológicas Pos-Wertheim-Meigs	39
Dr. João B. Vianna	

DERIVADOS DE MUSTARDA — I

Nova orientação na obtenção de substâncias alcoilantes

Primeiros produtos obtidos

HUGO CASTRO FARIA *

REINOUT F. A. ALTMAN **

(Laboratório do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional do Câncer

Muito se tem estudado em relação à mustarda nitrogenada e derivados e sua ação contra a mitose celular, mas ainda não o suficiente.

Está demonstrado que dois grupamentos — $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (beta-cloroetila) ligados a Nitrogênio, isto é, a mustarda nitrogenada tem efeito contra a mitose da célula normal e da cancerosa. Fig. 1.

Três grupamentos produzem efeito porém são extremamente tóxicos. Fig. 3.

mero de carbonos de um ou dos dois grupamentos alcoilantes.

Centenas de compostos foram sintetizados em vários países, principalmente por HADDOW, LARONOV, SAKURAY e ISHIDATE, etc., assim apareceram vários produtos conhecidos, como o Nitromin, Sarcolisina, Citoxan, etc.

A mudança do radical R não interfere na especificidade do grupamento cloroetila, torna-o mais ou menos tó-

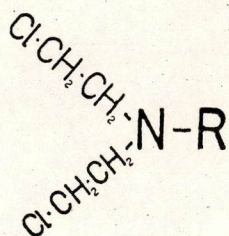


Fig 1

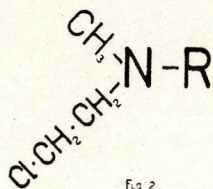


Fig 2

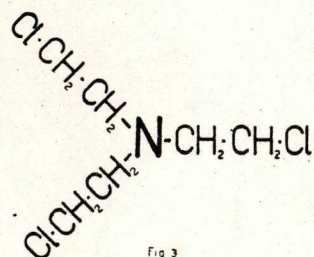


Fig 3

Os trabalhos feitos até agora consistem em sua maioria em modificar o radical R ligado ao N que já tem dois Beta-cloroetila, ou então variar o nú-

xico, mais ou menos ativo, pode facilitar a permeabilidade celular, porém praticamente não modifica a especificidade reacional.

* Professor Catedrático de Química Fisiológica da Faculdade de Ciências Médicas, Pesquisador do Laboratório do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional do Câncer.

** Pesquisador do S.N.C., Consultor científico do INPA.

Há necessidade de 2 Beta-cloroetila ligado a N para existir efeito antimetabólico tanto para célula normal quanto para patológica. Isto é, dois grupamentos acoilantes agiriam de modo ainda discutido sendo porém sugeridas, por vários autores, as seguintes possibilidades:

- 1) Introdução de 2 alcoilas em grupos OH de radicais fosfatos adjacentes, seja na mesma molécula de ácido nucleico ou seja a mesma dupla alcoilação em radicais OH pertencentes a 2 cadeias paralelas. (Esta hipótese mais adotada é chamada teoria "cross linking").
- 2) Formação de esteres cíclicos entre fosfato, ribose, e dupla alcoilação na molécula do ácido nucleico.
- 3) Ruptura, com introdução de alcoilas entre as ligações 3 e 5 fosfato e pentose nas moléculas do DNA ou RNA.
- 4) Alcoilação de base púrica e pirimídicas na cadeia do ácido nucleico.
- 5) Alcoilação de nucleotídios-coenzimas indispensáveis às sínteses nucleares.
- 6) Ação sobre síntese de proteínas plasmáticas.
- 7) Inibição da glicólise anaeróbia, etc., etc.

Em qualquer mustarda experimental sempre os grupamentos acoilantes tem o mesmo ângulo na molécula (Figura 4) reagindo conseqüentemente nos mesmos locais. Estes locais não são bem conhecidos porém são aqueles que são comuns às células normais e cancerosas donde não houver especificidade.

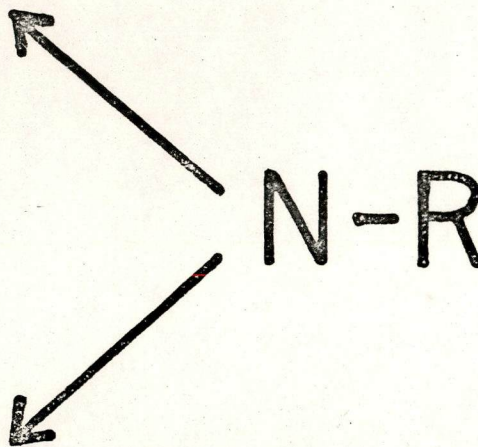


Fig. 4

As flexas indicam a orientação espacial dos grupamentos cloroetila ligados a nitrogênio.

Se mantivermos dois grupamentos cloroetila na mesma molécula porém modificando seu ângulo dentro desta molécula, o que acontecer? Fig. 5.

Deverá haver modificação na especificidade, isto é, deverá reagir mais com um núcleo proteína do que com

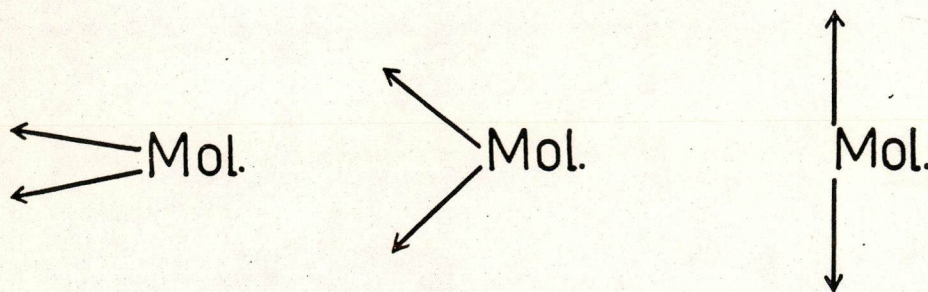


Fig. 5 — As flexas indicam a orientação espacial dos grupamentos cloroetila ligados a nitrogênio.

outra; poderá reagir mais com o núcleo proteína normal do que com a cancerosa ou vice-versa.

Esta é a nossa orientação para obtenção de novos compostos que são sintetizados no nosso Laboratório.

Os grupamentos cloroetila deverão ser postos em diversos ângulos na mesma molécula-base, experimentando-se então a ação contra a mitose de célula normal e cancerosa.

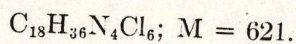
Com esta orientação estamos sintetizando produtos originais que estão

sendo experimentados e cujos resultados definitivos serão objeto de próximas publicações.

Os primeiros produtos obtidos tiveram como base a molécula do benzeno na qual já haviam 3 radicais OH — a floroglucina e o pirogalol. Nestes produtos foram condensados 2 e 3 radicais bis beta cloroetila ligado a nitrogênio.

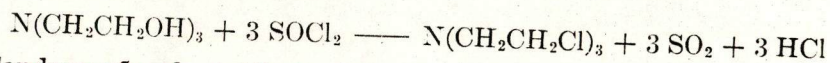
Por dificuldade material os primeiros produtos não foram feitos com radicais monocloroetila ligados a N como é teoricamente desejado.

Preparação nº 1.001: Tri- bis- (β cloroetil)-amina- β etil -amina,

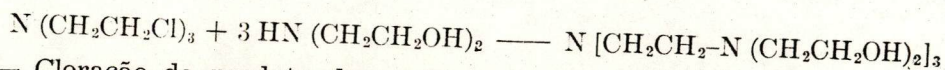


A síntese deste composto foi realizada em 3 fases:

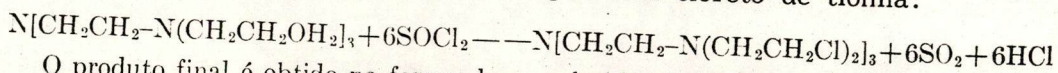
1ª — Preparação da tri-(beta-cloroetil)-amina por ação de cloreto de tionila sobre tri-etanolamina:



2ª — Condensação da tri(beta-cloroetil)-amina com 3 moléculas de dietanolamina:

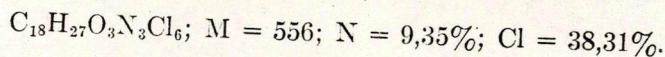


3ª — Cloração do produto da condensação com cloreto de tionila:



O produto final é obtido na forma do seu cloridrato com 4 moléculas de ácido clorídrico: $C_{18}H_{36}N_4Cl_{10} \cdot 4 HCl$; $M = 767$; $N = 7,30\%$; $Cl = 46,80\%$ total e $27,77\%$ orgânico.

Preparação nº 1.002: 1,3,5,-trioxi-2,4,6-tri-beta-cloroetil-benzeno,



Por ação de bromo sobre floroglucinol obtem-se tribromo-floro-glucinol que é condensado a beta-cloro-etilamina:

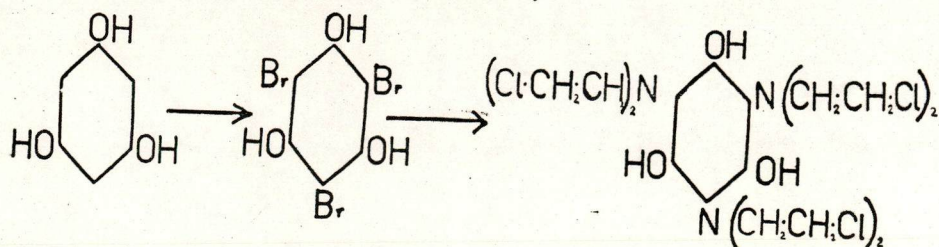


Fig. 6

Preparação nº 1.003: 1,2,3-tri-oxi- 4,6-di(beta-cloroetil-amino)-benzeno,

$C_{14}H_{20}O_3N_2Cl_4$; M = 405; N = 6,90% Cl = 35,0%.

Transforma-se o pirogalol (1,2,3,-trioxibenzeno) no seu dibromo-derivado que é condensado com a di-(beta-cloro-etil)amina):

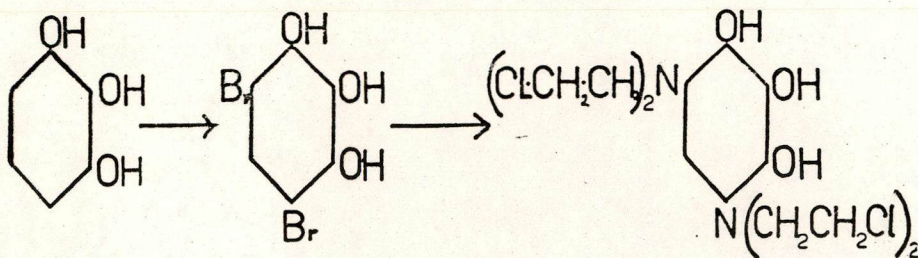


Fig. 7

S U M M A R Y

Mustard derivatives were obtained by synthesis.

In one basic molecule they change the position where was bound radical $\beta\text{-Cl-CH}_2\text{-CH}_2$ — Doing that they expect to obtain modification: of the antimitotic and of specific activity.

O EMPREGO DO RADIOIODO NO ESTUDO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

ARISTIDES PINTO COELHO *

1 — FUNDAMENTOS

Entre os Radioisótopos do iodo os mais empregados em Bioquímica são os citados na tabela 1.⁽²²⁾

Segundo a natureza das radiações emitidas todos esses radioisótopos te-

riam boas condições de emprego em Biologia já que suas radiações gama permitem fácil detecção no exterior do organismo e suas radiações beta, menos penetrantes, dissipam toda a energia que contém no próprio tecido glandular onde se concentra o emissor,

Massa	126	128	130	131	132	133
Meia vida	13,3d	25,0m	12,5h	8,05d	2,33h	21h
Raios beta (Mev)	1,25	2,12	1,02	0,810	2,12	1,4
	0,085	1,67	0,60	0,608 (87%)	1,53	0,4
				0,335	1,16	
				0,250		
Raios gama (Mev)	1,42	0,75	0,74	0,72	2,5	1,4
	0,66	0,54	0,66	0,64	1,96	0,85
	0,39	0,45	0,53	0,364 (80%)	1,40	0,53
			0,41	0,284	0,96	
				0,110	0,78	
				0,080	0,67	
				0,62		
				0,53		
Origem	Fissão	Fissão	Ciclotron.	Fissão	Brookhaven fissão	Natl.Lab. fissão

Tabela 1 — Radioisótopos do iodo de interesse em Biologia

* Radiobioquímico do Serviço de Pesquisas e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer. Docente Livre e Assistente de Química Biológica da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da U.R.J.

Bolsista da Comissão Nacional de Energia Nuclear.

constituindo-se, assim, em excelente fonte de irradiação terapêutica: interna, contínua e aproximadamente homogênea num dado momento.

I^{126} e I^{128} têm meia vida muito longa e não devem ser usados em seres humanos.

Devido à massa, à meia vida, às energias dos raios beta e gama emitidos e ao processo de obtenção, o radioisótopo mais indicado para uso em seres humanos seria o I^{130} , porém seu custo elevado limita o uso, apenas em casos especiais, pelas instituições que possuem ciclotron.

HALMAN, K. E. e cols. apresentaram excelentes resultados de aplicação de I^{132} no diagnóstico clínico de disfunções tireoidianas (XX Cong. Intern. Energia Atom. para Fins Pacíficos — Genebra), com irradiação da ordem de 30% de igual dose de I^{131} , porém a meia vida curta desse elemento impede seu uso entre nós (o mesmo ocorre com I^{133}).

No Brasil, como na maioria dos demais países, o I^{131} , de meia vida mais longa e de mais fácil produção é o único de uso generalizado.

Se considerarmos 100 μC a dose de I^{131} , livre de carreador, usada nos diagnósticos de rotina, poderemos verificar que a massa de iodeto presente é igual a 8×10^{-4} μg , valor milhares de vezes inferior à necessidade diária em iodo dos indivíduos adultos, que é da ordem de $3 \mu\text{g}$ de peso (i.e. 210 μg para indivíduo de 70 kg).⁽¹⁴⁾ Portanto, sob o ponto de vista fisiológico, a grande importância do iodo radioativo é que, graças à sensibilidade dos métodos e aparelhos de detecção, ele pode ser empregado em doses mínimas, muito abaixo da dose de saturação da glândula. Eis porque o uso do I^{131} no es-

tudo da função tireoidiana muito tem contribuído para o esclarecimento do funcionamento da glândula tireóide e de suas relações na fisiologia e na patologia animal, especialmente humana.

Embora a existência de glândula tireóide fôsse comprovada apenas nos vertebrados,⁽⁴⁾ foi possível demonstrar, com as técnicas radioisotópicas, que a formação de tireoxina não é um fenómeno limitado à glândula tireóide. Administrando-se radioiodo a invertebrados e empregando-se autoradiografia foi possível comprovar que iodo tirosina e até mesmo tireoxina podem ser produzidos normalmente como parte de escleroproteínas em cerdas, conchas, dentes, etc. Concluíram os autores que a tireoxinogênese precede a glândula tireóide no sentido evolucionário.

Sob o ponto de vista embriogênico⁽⁴⁾ comprovou-se com idênticos princípios técnicos que a diferenciação glandular precede a síntese hormonal. Na maioria dos casos tal síntese só foi observada após metade do período (homem, coelho, porco, etc.) embora no rato o fenómeno só se verifique quando 90% da gestação é completada.

Estudos dessa natureza evidenciaram também que as relações hipófise-tireóide existem entre os mais primitivos vertebrados bem como nos embriões.

Para a espécie humana a utilização de iodo radioativo no estudo e no diagnóstico clínico das disfunções tireoidianas tem sido de proveitos inestimáveis e graças às técnicas estudadas exaustivamente neste trabalho associadas à Cromatografia e Eletroforese em papel e à Autoradiografia, foi possível melhor compreensão do ciclo biológico do iodo.

2 — METABOLISMO DO IÓDO

Admitem-se atualmente 7 fases principais no metabolismo do iodo no organismo humano (ver figura 1):

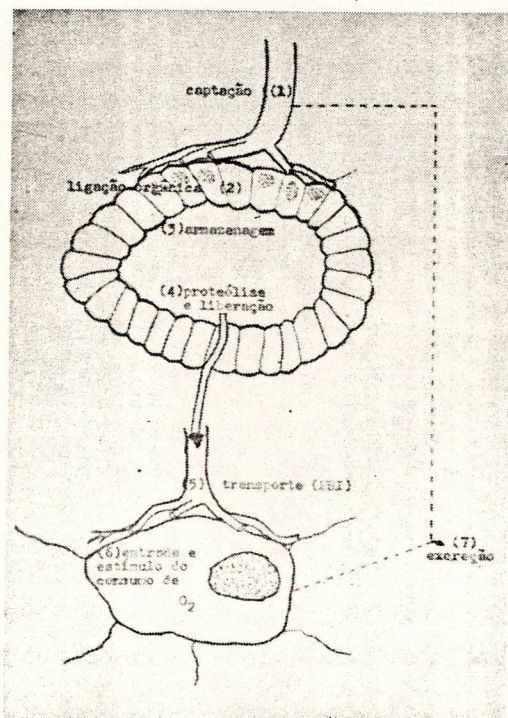


Fig. 1 — Esquema geral de metabolismo do iodo.

1) captação e concentração do iodo pela glândula tireóide em cujas células o teor de iodeto é mantido em níveis muito superiores em relação aos níveis sanguíneos. Fase inibida pelos sulfocianetos.

2) biossíntese — oxidação do iodeto a iodo molecular (inibida por tiurêa e derivados e por I^-) e posterior ligação deste à tirosina para formação dos hormônios tireoidianos (Tireoxina: ácido β — [3,5 — diiodo — (3',5' — diiodo — 4' — hidroxifenoxi) — fenil] α amino proiônico e triiodo

tironina: TIT: 3,5,3' — triiodo tironina) (figura 2).

3) armazenagem (¹⁷) os hormônios são retirados temporariamente da circulação por armazenagem na região coloidal, como tireoglobulina (pêso molecular 700.000).

4) liberação hormonal — os hormônios, provavelmente por ação de enzimas proteolíticos sobre a tireoglobulina, são liberados na corrente sanguínea, onde existem num teor médio de 5.75 μg .

Sobre essa fase se faz sentir a ação do hormônio tireotrópico da hipófise anterior. Também inibida por I^- .

5) transporte — na corrente sanguínea os hormônios iodados são conduzidos pelas proteínas plasmáticas (por migração eletroforética de proteínas plasmáticas de indivíduos tratados com radioiodo encontra-se parte dos hormônios radioativos na zona de Albumina e parte, maior, entre α_1 e α_2 Globulinas). (figura 3)

GROSS (in Thyroid) (⁴) demonstra que após injeção de Tireoxina marcada em ratos a radioatividade é retirada rapidamente do plasma pelo fígado e então secretada para a bile e transportada ao intestino delgado. Do intestino parte da tireoxina ou produtos de metabolismo é reabsorvida no sangue e parte é secretada nas fezes. 24 horas após injeção os órgãos que concentraram maior radioatividade porcentual da dose foram, em ordem decrescente: carcassa, fígado, pele e intestinos tendo havido elevada excreção fecal e urinária.

Em relação à atividade no plasma os órgãos que mais concentraram radioatividade foram na mesma ordem: fígado, rins, suprarenais, intestinos, pele, ovários e músculos.

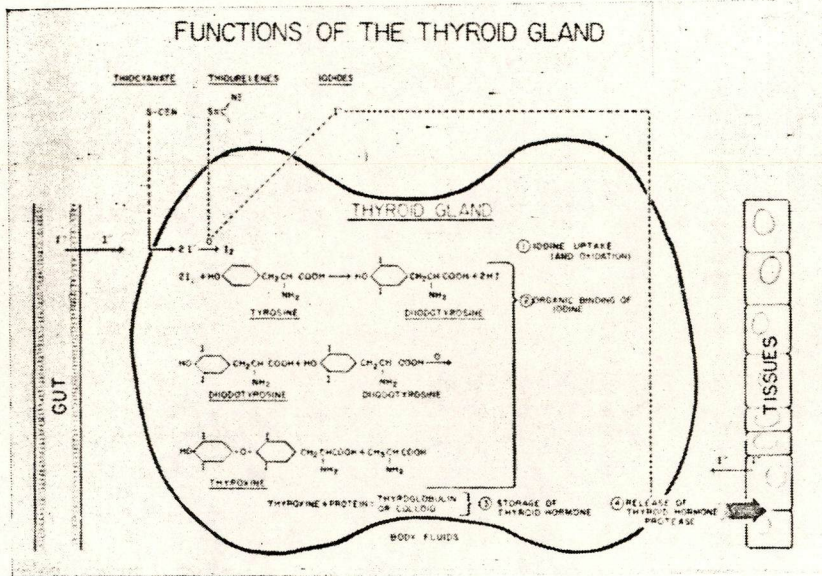


Fig. 2 — Metabolismo do iodo na glândula tireóide segundo BEIERWALTES e cols.

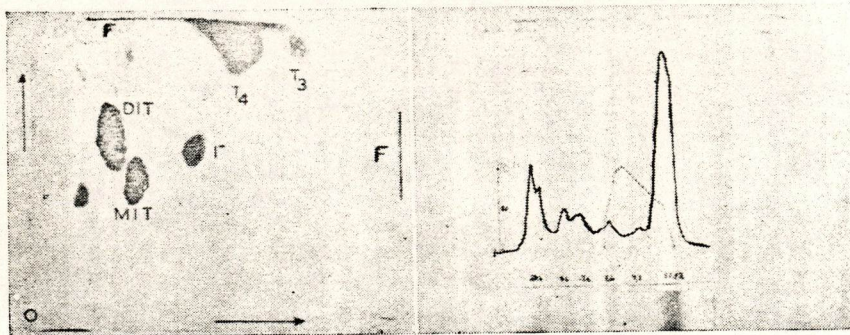


Fig. 3 — Identificação de compostos iodados com radioiôdo. À esquerda: Autorradiograma de extrato da glândula tireóide de ratos, 18 horas após injeção de 20 μC de NaI^{131} . O = origem; MIT = mono-iodo tirosina; DIT = di-iodo tirosina; I⁻ = iodeto; T₃ = tri-iodo tirosina; T₄ = tiroxina; demais manchas não identificadas; solventes: vertical n-butanol saturado com HAc 2N; horizontal — n-butanol-dioxana -2N-NH₃ (4:1:5). À direita: eletroforese de plasma de paciente tratada com dose terapêutica de radioiôdo. A curva pontilhada indica que os compostos marcados migram com globulinas e, em menor quantidade, com Albumina.

6) estímulo do consumo de oxigênio — realizado pelos hormônios tireoidianos sôbre tôdas as células do organismo.

7) eliminação, do iodeto não captado, pela urina e fezes principalmente (com algum hormônio) e pela saliva e suor, em menores quantidades.

3 — DIAGNÓSTICO DE DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS

Há algum tempo a melhor indicação quantitativa sôbre o funcionamento tireoidiano consistia na determinação do metabolismo basal. Esse processo representa uma medida indireta e parcial da 6ª fase citada acima; isto é, pelo metabolismo basal consegue-se determinar, com precisão variável em virtude de inúmeros requisitos, a relação de oxigênio consumido e gás carbônico expirado pelo paciente. Também o índice de colesterol no plasma, passível a objeções, representa um papel de valia no estudo de disfunções tireoidianas.

Entretanto, o emprêgo progressivo do iôdo radioativo no estudo da função tireoidiana, suplanta, (20) muitas vêzes, a determinação do metabolismo basal e do índice do colesterol no plasma, pela maior imprecisão dêstes e a determinação química do iôdo protéico pelas dificuldades inerentes ao método.

Atualmente os principais testes realizados com o radioiôdo no estudo de função tideoidiana são:

3a) *medida de captação de iodeto radioativo pela glândula* após determinação do tempo (24 ou 48/horas) (12) e, comparativamente, *medida da excreção* (especialmente urinária) do iodeto não absorvido pela glândula, no mesmo período. (24)

Êstes dois processos pela sua precisão e simplicidade tornaram-se rotineiros nos principais centros clínicos. Por êles pode-se demonstrar que a glândula tireóide de um indivíduo *normal* capta cerca de 20% de iodeto após 2 horas e cerca de 40% em 24 horas sendo que, durante êsse período, 50% da dose são excretados pela urina e os restantes 10% distribuídos principalmente para o sangue e a saliva. Nos indivíduos *hipertireoidianos* a captação de iodeto é maior e mais rápida atingindo a valores muito altos (80%), enquanto que a excreção urinária cai a níveis muito baixos (10%). Nos casos de *hipotireoidismo* a captação de iodeto é lenta e não ultrapassa 20% em 24 horas o que explica uma excreção muito elevada (70 a 80%) e uma sensível elevação no teor de iodeto excretado pela saliva.

Tais processos, contudo, se relacionam com a *fase inorgânica* do metabolismo do iôdo (primeira e sétima etapas) e representam, portanto, medida indireta da função primordial da glândula que consiste na *síntese, acumulação e liberação* parcelada, de seus hormônios na corrente sanguínea (fases 2, 3, e 4).

3b) *razão de conversão* entre o iôdo radioativo ligado às proteínas plasmáticas e o iôdo total do plasma, *porcentagem de iôdo ligado às proteínas plasmáticas e teste de supressão*.

Êsses testes estudam diretamente o funcionamento glandular pois correspondem às fases 2, 3, e 4 citadas anteriormente.

A *razão de conversão*, usada inicialmente por CLARK e colaboradores (17) em 1949, é elevada para *hipertireoidianos* (acima de 45%), média para *euti-*

reoidianos e muito baixa para *hipotireoidianos*. Aceita-se 10% como o limite provável entre os dois últimos casos. O método é muito útil mas apresenta duas limitações: insuficiência renal severa e insuficiência cardíaca congestiva. Qualquer dos dois casos pode levar a uma retenção urinária de iodeto de tal ordem que o nível sanguíneo permanecendo alto, ainda após 24 horas, provoca uma diminuição no valor da razão de conversão. Nestas condições pacientes tireotóxicos podem apresentar índice normal para o teste. A maioria dos autores aconselha que esse valor seja determinado 24 horas após a dose, pois se o espaço de tempo for muito prolongado, poderá ocorrer elevada transformação de iodeto em iodo orgânico e o valor obtido para a razão de conversão será anormalmente elevado.

O nível de radioiodo ligado às proteínas plasmáticas é geralmente expresso em porcentagem da dose total de radioiodeto dada ao paciente, que se transforma em iodo orgânico, por litro de plasma. Pela sua simplicidade e preci-

são o método suplanta de muito a determinação puramente química do iodo plasmático.

SILVER e colaboradores (18) realizando estudos sistemáticos em milhares de pacientes demonstraram que o nível de radioiodo ligado às proteínas plasmáticas é aproximadamente constante no intervalo que vai de 48 a 72 horas, após a ingestão da dose.

O teste apresenta excelentes resultados na distinção entre os indivíduos normais e os hipertireoidianos (níveis de I.P. acima de 0,27%/l). (Ver tabela 2).

É costume também realizar-se a distinção entre os *hipertireoidianos primários* (hiperfunção da *tireóide*) e os *hipertireoidianos secundários* (hiperfunção da *hipófise*) com base na inter-relação hormonal entre *hipófise* e *tireóide* (*teste de supressão*): A hipófise dos Eutireoidianos "sente" a administração de 80 µg de TIT por dia e, no fim de uma semana, a captação decresce consideravelmente, ao passo que nos Hipertireoidianos a captação permanece elevada após o tratamento.

	Hipotireoidismo	Eutireoidismo	Hipertireoidismo
1 — Captação (24hs).....	< 20%	20-50%	> 50%
2 — Excreção urinária.....	> 65%	30-65%	< 30%
3 — Excreção salivar.....	0,1%	0,01%	0,001%
4 — Razão de conversão.....	< 10%	10-45%	> 45%
5 — Iodo proteico (PBI).....	—	0,27%/l	0,27-1%/l

Tabela 2 — Comparação entre os diferentes índices (Unidade de Radioisótopos do Instituto Nacional de Câncer).

3c) *Testes in vitro* — Atualmente vêm sendo realizados estudos que permitam a dosagem *in vitro* da função tireoidiana com o emprêgo do hormônio marcado com radioiôdo. ⁽²³⁾

Os testes mais interessantes são: Captação de triôdo tironina (TIT) marcada com I^{131} pelas hemácias e captação de TIT- I^{131} por Resina em que êste parece apresentar melhores possibilidades de diagnóstico diferencial.

A maior vantagem de tais testes é que êles evitam a irradiação do paciente e podem ser empregados no estudo de função tireoidiana de crianças, mulheres grávidas, etc.

“Turnover” do iôdo — As meias vidas biológica e efetiva do iôdo, em indivíduos normais ou não, podem ser determinadas com razoável aproximação quando se realizam medidas em série de captação e de excreção urinária de radioiôdo (em geral após 2, 24, 48, 72, 96 e 120 horas).

Em alguns casos, que tivemos oportunidade de observar, encontramos os valores abaixo, muito de acôrdo com os citados na literatura:

Tabela 3 — Meias vidas biológica (T_b) e efetiva do I^{131} em diversos casos.

	T_b	T_e
Normal	80d	7,4d
Hiper	15d	5,2d
Metástases	2,5d	1,9d

3d) *Tireograma (cintilograma da tireóide)*

Um grande número de diagnósticos clínicos, baseados na acumulação de

compostos radioativos em tecidos específicos, que pode ser evidenciada por detectores de radiações, acha-se atualmente em expansão.

Entre as diversas aplicações da técnica de traçagem radioativa ressalta de importância a determinação do tireograma por diversos fatores que consideramos adiante. Os esclarecimentos imprescindíveis que o tireograma pode fornecer são de tal ordem que os grandes centros norte-americanos não realizam cirurgia tireoidiana sem tireograma prévio. ⁽²⁾ ⁽⁵⁾

Entre as valiosas contribuições à medicina o tireograma permite determinar:

1º — localização exata da glândula tireóide — em virtude de uma agenesia pode haver completa ausência de tecido glandular, ou em conseqüência de uma localização anormal de tecido tireoidiano, seja acessória seja ectópica, quando então pode-se encontrar tecido tireoidiano nas seguintes posições: ⁽¹¹⁾ lingual, suprahioidea, infrahioidea, anteriormente à cartilagem tireóide, mediastínica e intratorácica. (Ver figuras 4, 5 e 6).

2º — Forma e dimensões da glândula — informação de grande valia especialmente ao cirurgião no primeiro caso e ao cálculo das doses terapêuticas no segundo caso, pois, existem fórmulas semi-empíricas que permitem o cálculo da massa da glândula pelas suas dimensões no tireograma. As fórmulas usuais são as seguintes ⁽²⁾ ⁽¹¹⁾ (ver figs. 8 e 9):

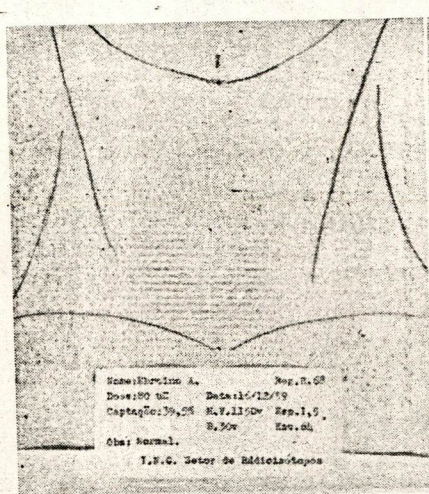


Fig. 4 — Tireograma da glândula normal.

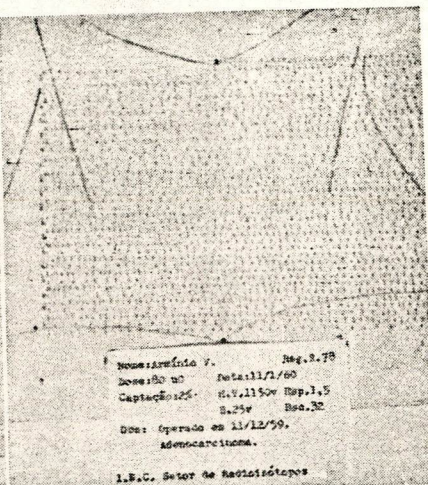


Fig. 5 — Tecido glandular não funcionante (Adenocarcinoma).

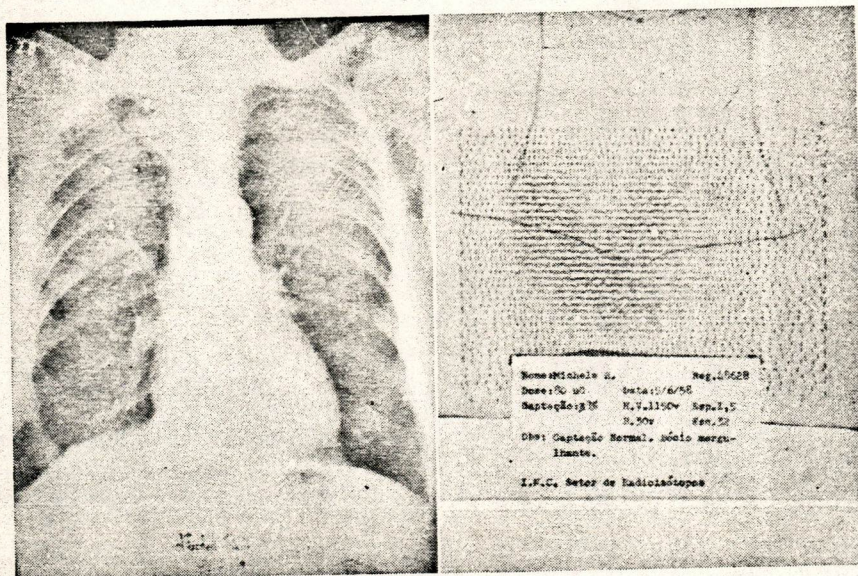


Fig. 6 — Radiografia do tórax mostrando formação anômala que a traçagem com radioiodeto evidenciou tratar-se de bócio intratorácico (mergulhante).

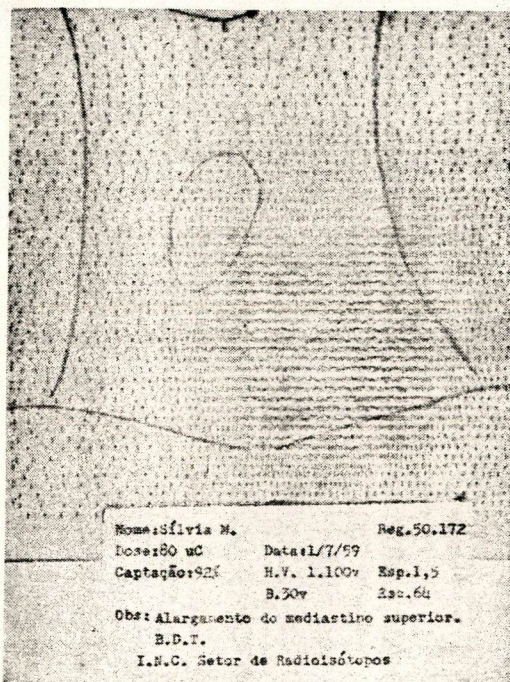


Fig. 7 — Alargamento do mediastino superior.

a) DOERING — KRAMER:

$$M = K \times A^{3/2} \quad \text{onde:}$$

M = massa da glândula em grammas

A = área frontal em cm²

K = constante que depende de: colimação, distância cintilador — glândula e dose. Varia nos entornos de 0,326.

b) ALLEN e GOODWIN:

$$M = A \text{ (cm}^2\text{)} \times H \text{ (cm)} \times K$$

onde:

M = massa (em grammas)

A = área frontal do tireograma

H = altura média dos lobos

K = coeficiente de proporcionalidade = 0,32.

Em alguns casos, foi possível comparar os resultados obtidos pelas fórmulas com a verdadeira massa da glândula dos pacientes⁽²⁾ ⁽³⁾ ⁽²⁵⁾ (após cirurgia ou necrópsia): desvio padrão de ± 10% sendo que a determinação da massa de glândulas patológicas foi mais precisa o que a de glândulas normais. Sob êsse aspecto o tireograma permite ainda acompanhar alterações na glândula após cirurgia ou dose terapêutica (figuras 10 e 11).

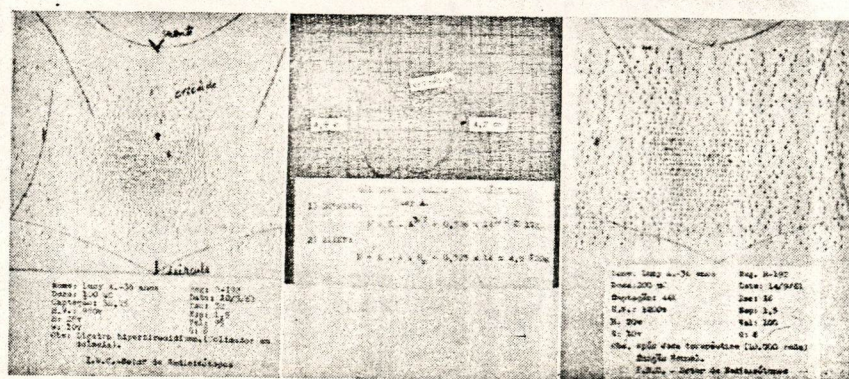


Fig. 8 — Cálculo da massa glandular pelo tireograma. A fórmula de DOERING-KRAMER tem apresentado resultados mais concordantes.

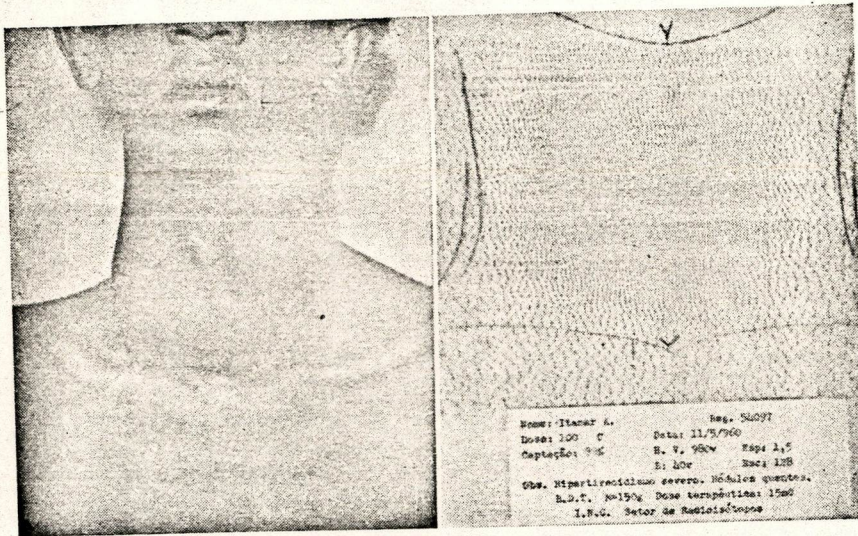


Fig. 9 — Maior glândula observada com radioiôdo no I.N.C.

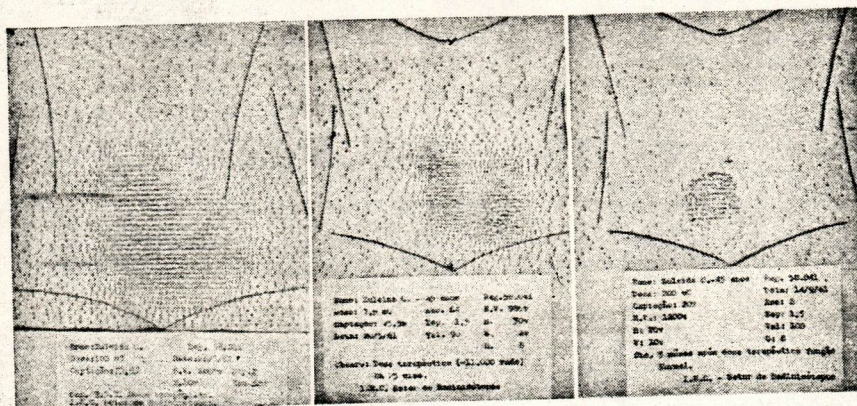


Fig. 10 — Diminuição progressiva do tecido glandular após dose terapêutica.

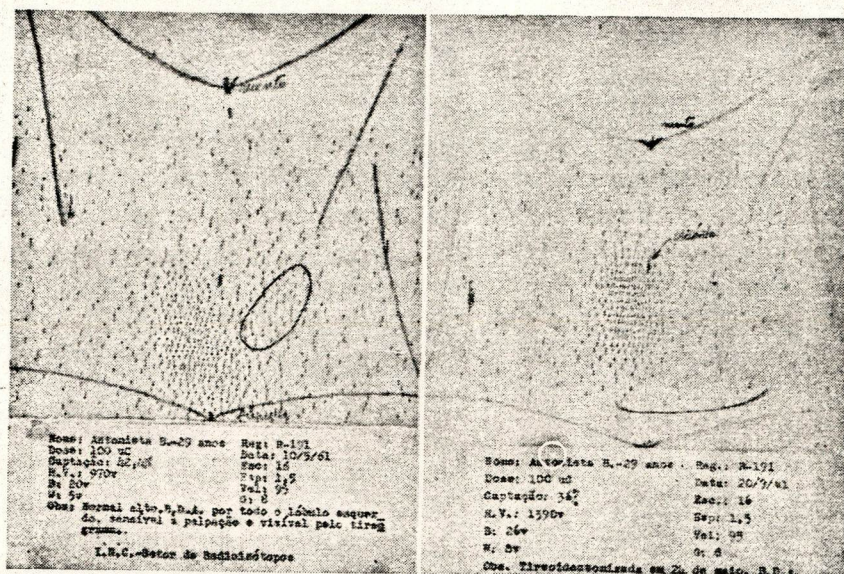


Fig. 11 — Cirurgia: extirpação de B.D.A. acompanhada por tireograma.

3º — Verificação de áreas não glandulares e de nódulos funcionantes ou não — no caso presente o tireograma é, provavelmente, o único meio de real valia que se pode dispor, não só para a distinção entre os diferentes tipos de nódulos, o que é uma primeira indicação sobre a malignidade dos mesmos como também para se avaliar a possibilidade de tratamento do tecido tireoideano pelo iodo radioativo.

Com relação à malignidade dos nódulos tireoideanos queremos lembrar que vários autores como BEIER-WALTES e cols. (3) TUBIANNA e colaboradores (25) observaram que grande maioria dos nódulos cancerosos encontrados eram frios (cerca de 20% em média), i.e., não captavam radioiodo e, em geral, solitários. (Ver figura 12).

Raros são os casos citados na literatura (3) de nódulos mornos cancerosos (cerca de 10%) e principalmente quentes.

4º — Localização de metástases. A maior probabilidade de localização de

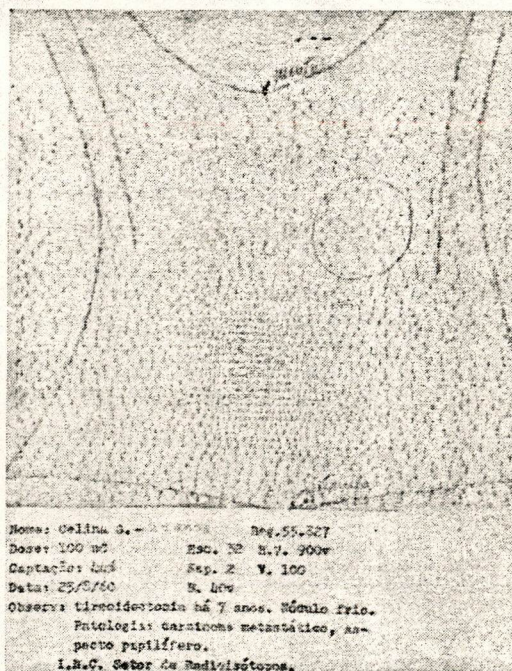


Fig. 12 — Nódulo frio: carcinoma papilífero.

metástases com o auxílio do cintilograma está na interdependência direta do procedimento inicial em relação ao paciente. A norma adotada nos princi-

pais centros é que; comprovada a suspeita de malignidade no tecido tireoideano, pelo histórico clínico e pelo ti-reograma, a tireoidectomia parcial ou total está na dependência do laudo anatomopatológico, de preferência no decorrer do ato operatório. Em regra geral, as metástases só passam a funcionar, ou funcionam razoavelmente de modo a permitir detecção, após ablação total da glândula e muitas vezes após administração de TSH. (fig. 13).

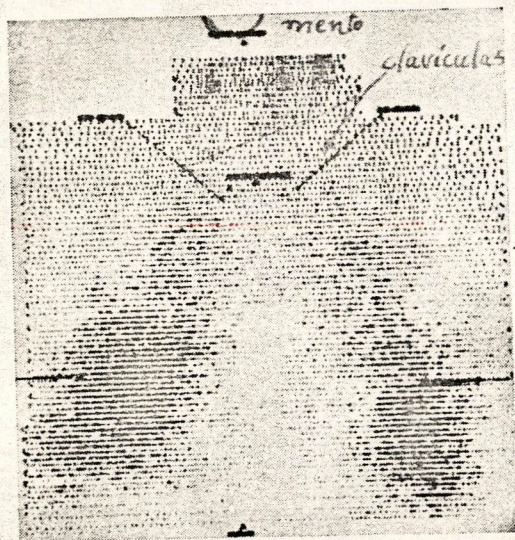


Fig. 13 — Localização de metástases pulmonares após tratamento com TSH e 5 μ C de radioiodo.

O procedimento indicado por vários autores para a localização de metástases após tireoidectomia total é o seguinte:

1) Suspensão de qualquer terapêutica tireoideia por três semanas antes da prova.

2) Administração de 10 unidades de TSH por dia durante 7 dias (nem sempre se consegue atingir às 70 unidades preconizadas pelos autores em virtude dos fenômenos de sensibilização).

3) Administração de dose traçadora de 1 a 5 mc de radioiodeto de sódio livre de carreador.

4) Cintilograma de regiões suspeitas ou melhor, de todo o corpo, 24, 48 e até mesmo 96 horas após a dose.

5) O controle da excreção urinária por um período de 2 a 3 dias permite comparar o teor de radioiodo na glândula com o teor de radioiodo excretado e possível interpretação da existência de metástases não localizadas.

BEIERWALTES preconiza também a contagem de localização que consiste em realizar contagens nos pontos simétricos em relação à linha mediana próximos às regiões suspeitas. Com essa técnica aliás pudemos detectar metástases pulmonares fracamente funcionantes em uma paciente que sofrera tireoidectomia apenas parcial (fig. 14).

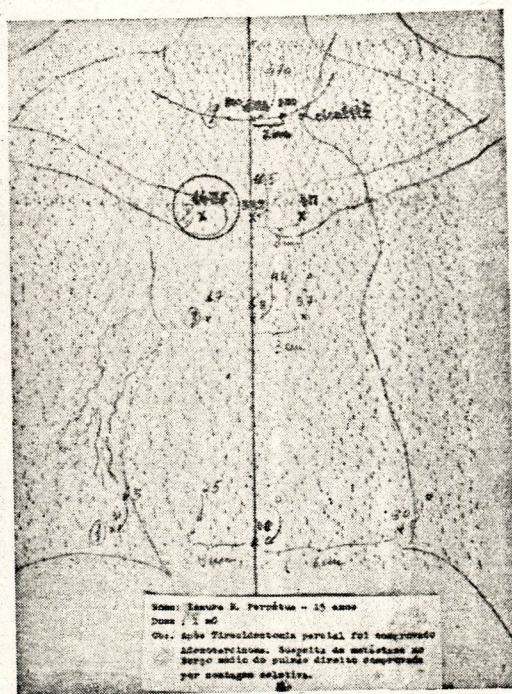


Fig. 14 — Contagem de localização comprovando metástase pulmonar admitida por radiografia.

Em linhas gerais o tireograma é obtido pela conjugação de três aparelhos: ⁽¹³⁾ cintilador — escalonador — mapeador.

O cintilador, colimado de modo a detectar atividades de zonas aproximadamente puntiformes transforma as radiações captadas em impulsos elétricos que são enviados ao escalonador. Este registra os impulsos recebidos e aciona, segundo um número pré-estabelecido de contagens, o estilete móvel do mapeador destinado a picotar uma folha de papel em posição adequada.

Todo o sistema é conjugado de tal modo que o deslocamento mecânico do cintilador sobre a área do organismo previamente delimitada (tireóide, por ex.) acarreta o deslocamento proporcional do estilete sobre o papel. A velocidade de deslocamento pode ser regulada no intervalo de 3½" até 12"/

/min. com vários espaçamentos laterais.

Sob o ponto de vista eletrônico a velocidade de picotagem do papel é proporcional ao número de radiações que estimulam o cristal cintilador.

Quando o cintilador em movimento passa sobre uma área que não concentrou material radioativo o espaço entre os pontos picotados é relativamente grande, porém se a área visada concentrou radioatividade haverá no papel um acúmulo de pontos muito próximos acarretando um contraste nítido entre as zonas de baixa atividade (frias) e as zonas de alta atividade (quentes).

No caso particular do tireograma a operação completa dura cerca de 30 minutos, o que não representa um sacrifício muito grande para o paciente.

4 — DESENVOLVIMENTO DAS TÉCNICAS.

4a) *Aparelhagem:*

cintilador de prova
régua graduada
cintilador de poço
sistema mapeador
copos de papel
bastões de vidro
pipetas de 2 e 5 ml
centrifuga clínica
papel de filtro
bulbo de borracha
frascos para coletar urina

escalonador (melhor, analisador)
tubos plásticos para contagem
seringas de 20 ml esterilizadas
frascos para sangue com anticoagulante (heparina ou EDTA)
suporte metálico com garra
fantasma de 1 l de água em copo ou fantasma ORINS
tubos de polietileno
canudos para aspiração

4b) *Reagentes:*

solução de KI a 3%

solução alcalino redutora de iodeto de potássio:

KI — 21 g

NaHSO₃ — 10 g

água destilada

resina troca-ions

solução salina fisiológica (NaCl 0,9%)

4c) *Procedimento:*

A — MEDIDA DA CAPTAÇÃO DE
I¹³¹ PELA GLÂNDULA TI-
REÓIDE. (7, 12)

São realizados os testes de 2 horas e de 24 horas (eventualmente de 48 e de 72 horas).

i) *Medidas com o paciente.*

1 — Medir uma dose adequada (50 μ C só para os testes de função, 100 μ C quando se deseja também o tireograma) num copo de papel parafinado, e diluir com 10 ml de água destilada.

2 — Fazer o paciente em jejum (total ou parcial, sem gorduras) aspirar, com canudo, a dose acima. Para assegurar completa ingestão da dose adicionar, por três vezes, cerca de 15 ml de água no copo e fazer o paciente aspirar todo o líquido. Jogar o copo e o canudo no recipiente para resíduos contaminados.

3 — Verificar, 2 horas após, a captação a 30 cm e a 40 cm da distância cintilador-glândula tireóide. Para tal fim colocar o paciente sentado comodamente e com a cabeça apoiada em suporte apropriado, de modo que a parte posterior do seu pescoço fique praticamente vertical. Orientar o centro do

NaOH — 16 g

H₂O ...q.s.... 1 l

colimador logo abaixo da cartilagem cricóide. Realizar, alternadamente, duas vezes cada medida e tirar as médias para as respectivas distâncias (cada contagem pode ser feita em 1 ou 2 minutos).

4 — Contar a radiação extra-glandular no meio da coxa do paciente, às distâncias de 30 e 40 cm (2 vezes alternadamente).

5 — Repetir contagens idênticas 24 horas e, se necessário, 48 e 72 horas após a dose.

ii) *Medidas com o padrão.*

1 — Devem ser realizadas logo após cada uma das medidas com o paciente. O padrão é obtido por diluição a 4 ml (para o fantasma ORINS) ou a 25 ml em balão de igual volume (para o fantasma de 1 litro de água) de dose igual à dada ao paciente (em geral 50 μ C).

2 — As técnicas para contagem do padrão são as mesmas descritas para as medidas com o paciente. Ver figura 15).

3 — Em todas as medidas com o padrão deve-se contar a radiação de fundo (cerca de 5 minutos), tendo-se o cuidado de retirar da sala todas as fontes radioativas.

iii) *Cálculos:*

1 — Calcular a porcentagem de captação para cada distância pela fórmula:

$$\% \text{ captação} = \frac{\text{cpm da tireóide} - \text{cpm da coxa}}{\text{cpm do padrão} - \text{residual no ar}}$$

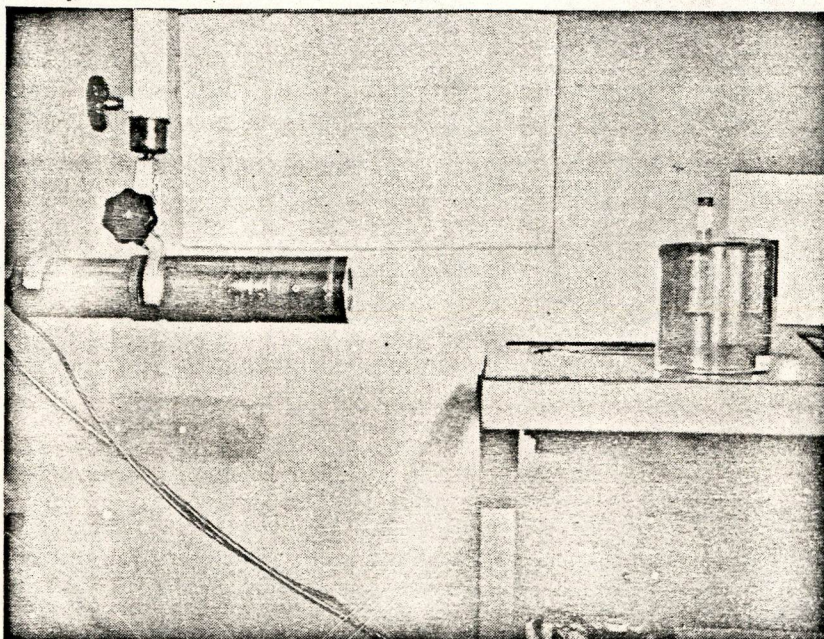


Fig. 15 — Contagem da amostra padrão à distância de 30 cm. Observar, à direita, o “fantasma” de plástico, que representa o pescoço humano, onde se coloca a amostra radioativa.

2 — Se as determinações forem feitas corretamente as porcentagens obtidas a 30 e a 40 cm não devem diferir de mais de 3%.

E — MEDIDA DE EXCREÇÃO URINÁRIA DE I^{131} (7) (14)

i) Medidas com a urina.

1 — após dar a dose traçadora ao paciente recomendar que ele recolha *tôda a urina* nas 24 horas seguintes, em um frasco adequado, que deve ser levado ao laboratório. (Ver fig. 16).

2 — Medir a urina numa proveta adequada. Anotar o volume. Adicionar cerca de 5 ml de iodeto de potássio a 3% para evitar possível absorção de radioiodo nas paredes dos frascos ou nas partículas em suspensão .Agitar

bem. Pipetar, com exatidão, 1 ml dessa urina num tubo plástico de contagem.

3 — Contar essa amostra de 1 ml no contador de poço em condições previamente determinadas. Subtrair a radiação de fundo.

ii) Medidas com o padrão:

1 — Adicionar 5 ml de solução alcalino redutora de iodeto de potássio ao padrão usado na captação ($50 \mu\text{C}$) e, em seguida, completar o volume para 1.000 ml.

2 — Pipetar exatamente 1 ml em tubo plástico e contar durante 1 minuto no contador de poço nas mesmas condições e no momento das contagens anteriores. Subtrair radiação de fundo obtido no contador de poço por 15 minutos.

iii) Cálculos:

Calcule % I^{131} excretada na urina em 24 horas pela fórmula:

$$\% \text{ Excreção} = \frac{\text{cpm da urina} \cdot \text{volume total}}{\text{cpm do padrão} \cdot 1.000} \cdot 100$$

i) Medida da saliva:

1 — Quando o paciente comparecer ao laboratório para o teste de captação de 24 horas deve salivar cerca de 10 ml em um copo de laboratório.

2 — Medir exatamente 2 ml de saliva num tubo plástico e contar no contador de poço deixando acumular no mínimo, 3.000 contagens (15 minutos). Calcular a contagem em um minuto e subtrair a radiação de fundo.

ii) Medida com o padrão:

1 — Adicionar 1 ml de água destilada ao tubo plástico que contém o padrão utilizado para a urina e contar o novo padrão para saliva, nas mesmas condições anteriores.

iii) Cálculos:

$$\% D = \frac{\text{cpm da saliva} \cdot \text{fator de diluição do padrão} \cdot 10}{\text{cpm do padrão} \cdot \text{dose do paciente}} \cdot 100$$

D — MEDIDAS DA RAZÃO DE CONVERSÃO E DA PORCENTAGEM DE I^{131} LIGADO ÀS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (1) (7) (14)

1ª técnica: Precipitação das proteínas plasmáticas com ácido tricloro acético (A T C A).

i) operações e medidas com o sangue:

1 — Quando o paciente retornar ao laboratório 24 horas após a ingestão

de iôdo retirar, aproximadamente, 20 ml de sangue da veia do braço e colocar num frasco com heparina ou EDTA.

2 — Centrifugar 5 minutos a 1.500 rpm. Pipetar 5 ml de plasma num tubo plástico e 3 ml em outro.

4 — Centrifugar 10 minutos e decantar o sobrenadante.

5 — Adicionar 5 ml de ATCA a 10% e gotas de solução de iodeto de potássio a 3%, agitar bem com bastão de vidro; centrifugar e decantar o sobrenadante.

6 — Repetir a lavagem com ATCA a 10% e iodeto mais duas vezes, centrifugar à rotação máxima na última vez para aglomerar bem a massa proteica no fundo do tubo. Em cada lavagem remover para o tubo as partículas do precipitado que costumam aderir ao bastão.

7 — Contar os tubos com plasma e com proteínas por 15 minutos cada

um. Calcular a contagem por minuto e subtrair a radiação de fundo.

ii) Medidas com o padrão:

1 — Adicionar 1 ml de água destilada ao tubo plástico que contém o padrão utilizado para saliva e usar o novo padrão (volume total: 3 ml) para

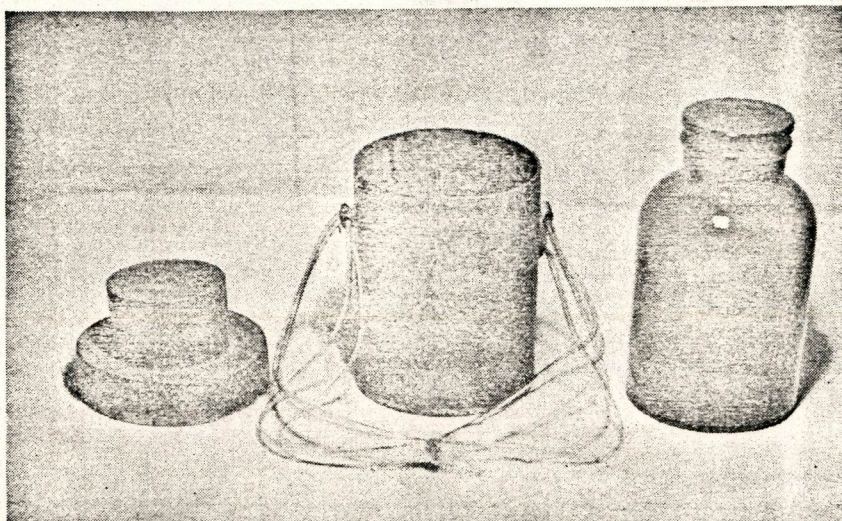


Fig. 16 — Para recolher a urina altamente radioativa de pacientes cancerosos tratados com radioiôdo idealizamos esse pequeno cofre de chumbo com capacidade para um frasco de 1 litro e que permite minimizar a irradiação dos técnicos.

o sangue, nas mesmas condições anteriores.

iii) Cálculos:

$$R.C. = \frac{\text{cpm/ml do precipitado de proteínas}}{\text{cpm/ml do plasma total}} \cdot 100$$

2 — A porcentagem da dose ingerida de radioiôdo que se ligou às proteínas por litro de plasma será (caso haja dúvidas no resultado repetir o exame 48 ou 72 horas depois da dose).

$$\% P.P.I. = \frac{\text{cpm/ml do precipitado de proteínas}}{\text{cpm do padrão}} \cdot 100$$

2ª Técnica: Adsorção de iodeto (I^{131}) do plasma pelas resinas trocáveis. (10)

Realizamos comparações entre a "Ioresin" (ABBOTT), a Amberlite IRA 400 e a técnica anterior e verificamos que as três técnicas são suficientemente concordantes.

1 — Cobrir a boca do tubo de polietileno com um pequeno círculo de papel de filtro.

2 — Transferir para o tubo, cuidadosamente, uns 2 ml de Ioresin ou Amberlite IRA 400 (altura de cerca de 2 cm). (Ver figura 17).

3 — Lavar a coluna de resina com solução salina fisiológica e provocar o escoamento de excesso por meio de compressão cuidadosa com um bulbo de borracha. A coluna assim prepara-

da pode ser usada até uma semana depois.

4 — Colocar a coluna de resina sobre um tubo plástico e passar 2 cm³ de plasma total através desta. A passagem não deve ser apressada por compressão e dura 3 a 4 minutos.

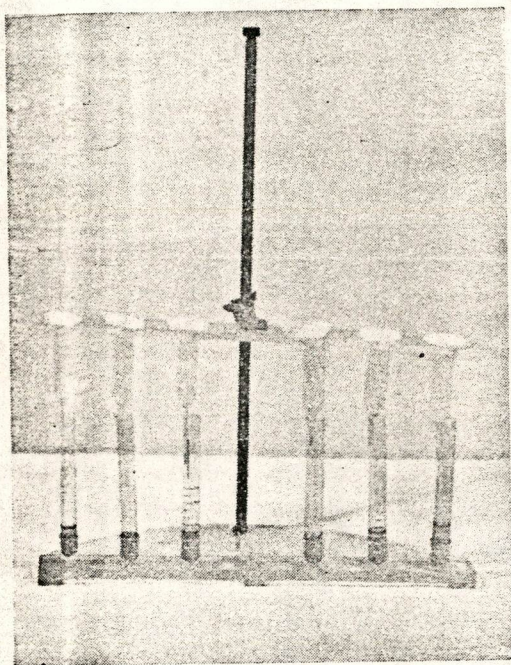


Fig. 17 — Colunas de resina trocations sobre tubos de plásticos, para os quais passa o plasma que teve seu iodeto (I^{131}) trocado por cloreto inativo.

5 — Lavar a coluna duas vezes com 1 ml de solução fisiológica, cada vez.

6 — Completar o volume do tubo plástico até 4 ml e realizar as contagens nas mesmas condições já estabelecidas.

ii) Medida com o padrão:

1 — Adicionar mais 1 ml de água destilada ao tubo plástico que contém o padrão utilizado para precipitação com ATCA (volume total: 4 ml) e utilizar o novo padrão contando-o nas condições anteriores.

iii) Cálculos:

1 — Idênticos aos anteriores (1ª técnica).

E — TIREOGRAMA.

1 — Em geral o tireograma deve ser feito 24 horas após a dose. (Ver figura 18).

2 — Deitar o paciente na maca, com apoio sob a nuca de modo que a face anterior do pescoço fique o mais horizontal possível.

3 — Marcar sobre a pele, à tinta, após palpação cuidadosa, qualquer formação anormal da glândula, especialmente os nódulos.

4 — Limitar, com o auxílio de travas especiais o espaço dentro do qual o cintilador móvel deverá "varrer" o pescoço do paciente.

5 — Marcar, no papel registrador, os pontos correspondentes que são: mento, fúrcula externa e limites laterais do pescoço.

6 — Após focar o cintilador sobre os desenhos da pele do paciente, marcar, no papel, os pontos correspondentes aos nódulos ou a outros sinais (ex.: cicatriz de operação).

7 — Estabelecer a velocidade o espaçamento do cintilador.

8 — Iniciar o tireograma pela parte superior.

9 — Anotar: nome do paciente, data, dose, velocidade, escala, voltagem.

5 — DOSE DE RADIOIÓDO E IRRADIAÇÃO.

É fora de dúvida que o emprêgo de qualquer tipo de radiação, seja de raios X, seja de radioisótopos, utilizados em Medicina, Odontologia, Indústria, etc., implica em irradiação do paciente (quando fôr o caso) e dos operadores. Entretanto, admitindo-se que a radiação ionizante deva ser respeitada, mas não temida e observando-se normas rígidas de dosimetria e proteção é perfeitamente justificável e, muitas vezes,

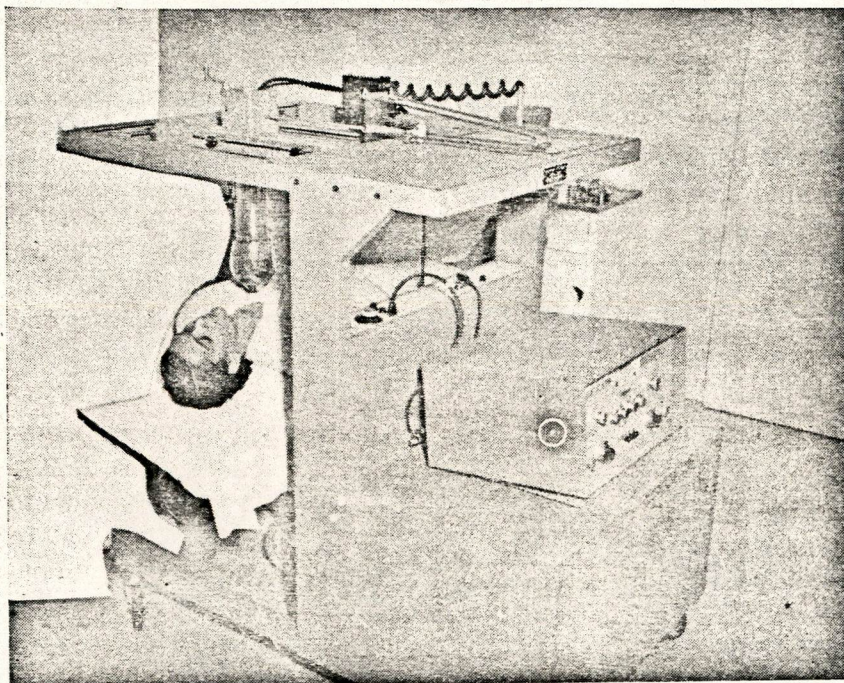


Fig. 18 — Aspecto geral do mapeador sendo utilizado na obtenção de um tireograma.

imprescindível, o emprêgo adequado de fontes de radiação ionizante.

No caso particular do uso de radio-iôdo nas disfunções tireoidéias as doses empregadas em diagnóstico variam entre valores de 1 até 250 μC , dependendo da aparelhagem, da distância cintilador-glândula e dos testes a serem realizados.

Utilizando cristais cintiladores especiais de tungstato de cálcio com colimação adequada ALLEN⁽²⁾ reporta que obteve bons resultados para captação com apenas 1 μC de dose, que, segundo êle produz uma irradiação na glândula do paciente da mesma ordem que a irradiação produzida na pele em radiografia de tórax. Essa dose de 1 μC de iôdo radioativo conteria de 1/2 a 1/12 da atividade presente em muitos mostradores luminosos de relógio.

Com os cristais cintiladores de iodo de sódio ativado por tâlio (dimensões 1" \times 1") e as distâncias preconizadas em nossos trabalhos é possível obter-se bons resultados para captação e (contador de prova) e excreção urinária (contador de poço) com doses da ordem de 10 μC . Entretanto, ao realizar também o estudo da fase orgânica do metabolismo do iôdo, i.e., a determinação da razão de conversão e do iôdo protéico (PBI) pudemos constatar, usando doses crescentes, que valores inferiores a 50 μC não permitem resultados reprodutíveis e levam a um erro da ordem de 25%.

Por outro lado a maioria dos pesquisadores admitimos que um bom tireograma só pode ser obtido (em função da aparelhagem empregada) com uma dose da ordem de 2 μC por gra-

ma da glândula. Considerando-se, para exemplificação, que se a glândula de um paciente pesa 25 g (normal para homem) e capta 50% (limite inferior para hipertireoidiano) a dose mínima para tireograma deverá ser de 100 μC , valor que nós generalizamos com bons resultados. Alguns autores como ALLEN (2) preferem realizar inicialmente a captação com doses muito baixas e, se for necessário, o tireograma e os exames da fase orgânica, serão realizados com doses, em geral muito elevadas (até 250 μC). Em virtude desse procedimento implicar em perda de tempo o que não é interessante pela curta meio vida do I^{131} achamos aconselhável prévia orientação médica para os pacientes portadores de hipertireoidismo ligeiro ou de hipotireoidismo simples ou ainda jovens (que receberão dose traçadora de 50 μC para os testes) e para os pacientes que, devido a malformação da glândula, como bócio difuso ou nodular, suspeita de bócio mergulhante, hipertireoidismo severo, etc., devam receber dose elevada (100 μC). Evidentemente pesquisas de metástases tireoidianas implicam numa dose muito mais elevada que pode atingir até à casa dos milicuries.

Admitindo-se, no caso médio da dose de 100 μC , que a glândula pesa 20 g, capta 60% em 24 horas e que a meia vida efetiva do iodo seja de 5 dias podemos, segundo QUIMBY (19) e MAYNEORD, citado por HAHN (8) verificar que a dose total em rads recebida pelo paciente será aproximadamente:

$$D = \frac{120 \times T_e \times C}{t_{1/2}} = 225 \text{ rads}$$

onde:

D. = dose das radiações beta (90%) e gama (10%)

T_e = meia vida efetiva do iodo

t = meia vida física do iodo

C = concentração do radioiôdo em $\mu\text{C/g}$

120 = constante que depende de vários fatores, inclusive da energia média das partículas beta e da distribuição geométrica dos raios gama.

Na primeira semana a dose liberada na glândula será cerca de 3/4 desse total, i.e.: 168,5 rads enquanto que nas semanas seguintes os valores decrescem rapidamente até mínimos desprezíveis. Considerando-se que nunca foi observada nenhuma ação danosa em seres humanos com irradiações globais abaixo de 200 rem (cerca de 200 rads no caso do iodo) e considerando-se também que numa série de radiografias do sistema gastrointestinal, por exemplo, o paciente recebe doses dessa ordem em região muito mais sensível (mucosa intestinal, gônadas, etc.), sem que se tenha notado nenhuma ação danosa, concluímos pela presumível inocuidade dos testes com radioiôdo segundo as doses citadas.

Argumentando na base da irradiação de corpo inteiro queremos observar que os indivíduos submetidos a testes nas condições acima devem absorver, no corpo inteiro, uma dose total de 0,075 rads, que representa cerca de 15% da dose máxima permissível para a população durante um ano (0,5 rem) e equivale, aproximadamente, à metade da irradiação a que está sujeito habitante médio da Terra devido às radiações naturais (raios cósmicos, rádio, carbono, potássio) e artificiais (mostreadores luminosos, Sr^{90}) no mesmo es-

paço de tempo. ⁽¹⁵⁾ Em relação às gonadas a dose citada acima representa 1,5% da dose máxima permissível para a população em geral, no espaço de 30 anos (5 rem). É admissível que a dose gonádica seja superior aos dados acima em virtude da concentração parcial e temporária de radioiôdo na bexiga.

6 — CONTRAINDICAÇÕES PARA EMPRÉGO DE RADIO-IÓDO ⁽²⁾ ⁽⁶⁾

Em virtude da ação biológica das radiações se fazer mais notável nos tecidos com acentuada atividade mitótica

é aconselhável redução de cerca de 50% nas doses traçadoras para crianças bem como é desaconselhável (não há legislação adequada em vigor no Brasil com relação ao uso de fontes de irradiação), a realização de testes com radioisótopos em gestantes. Por outro lado a prudência desaconselha, como regra geral, a administração de doses terapêuticas em pacientes com idade inferior a 40 anos ou que ainda estejam em condições de provável procriação.

Existem, outrossim, várias substâncias que, administradas previamente interferem com o metabolismo do iôdo e a tabela 4 informa sobre os principais casos.

SUBSTANCIAS E INDICAÇÕES

- 1 — Iodetos
- 2 — Alimentos marinhos
- 3 — Drogas iodadas, minerais suplementares, antiasmáticos, certos supositórios vaginais, Resorcina (pele), xaropes antitussígenos .
- 4 — Contrastes iodados (Diodrast, urokon, etc.), óleos iodados para broncografia e mielografia. .
- 5 — Tireóide, Hormônios tireoidianos, tireoproteína (obesidade, etc.)
- 6 — Sulfocianetos (hipertensões) ...
- 7 — Antitireoidianos (tiuracila, mercaptoimidazola, etc.), (hipertireoidismo)
- 8 — Ácidos p-amino salicílico e Benzoico (Tuberculoso)
- 9 — Cortisona e ACTH (Vários) ...
- 10 — Terapia prévia com I¹³¹

EFEITOS

- Em pacientes com severas deficiências de iodeto a rápida e excessiva captação de I¹³¹ pode indicar hipertireoidismo inexistente.
- Em grande excesso podem baixar a captação.
- Captação anormalmente baixa. PBI elevado. Saturação da glândula com iôdo e supressão parcial da síntese hormonal. Efeitos perduram por 2 a 3 semanas após tomada das drogas.
- Tais compostos podem ser reabsorvidos e saturar o organismo de iôdo durante meses. Efeitos menos demorados para compostos usados em pielografia (4 a 5 semanas).
- Supressão da função tireoidiana e possível inibição da síntese de TSH pela hipófise. Captação anormalmente baixa e PBI elevado devem regularizar-se após 3—4 semanas.
- Bloqueia concentração de iôdo pela glândula e baixa a captação e o PBI (1 semana).
- Inibem síntese da tireoxina e provocam queda nos testes com I¹³¹. Nos primeiros dias após supressão das drogas a captação eleva-se anormalmente pela prévia produção de TSH (1 semana.)
- Suave efeito inibidor na captação e no PBI (2 semanas).
- Possível efeito indireto provocando inibição da função tireoidiana (prazo 2 a 4 semanas).
- Resultados confusos ainda quando se subtrai a radioatividade anterior (Período de 1 a 2 semanas).

- | | | |
|--|---|---|
| 11 — Penicilina e Aureomicina (vários) | Possíveis inibidores da captação. | |
| 12 — Butazol (Artrite) | Combina-se ao iodeto inibindo captação (2 semanas). | 1 |
| 13 — Cobaltó (Anemia) | Queda na função tireoidiana (2 semanas). | 2 |
| 14 — Estrogênios (vários) | Elevação do PBI (3 semanas). | |

Desejamos agradecer ao Dr. Osolando Machado, chefe da Seção de Radioterapia do I.N.C. pela oportunidade que nos concedeu de orientar os trabalhos dos testes clínicos do Laboratório de Radioisótopos. Ao Dr. Victor Oakim pela eficiente orientação clínica ao laboratório, às Senhoras Manolita Gil e Gizá Moraes de Mello Barreto pela co-

laboração na aplicação das técnicas por nós estabelecidas, aos Srs. Euclides Lima e Waldyr Barros pelas excelentes composições fotográficas, à Sra. Carmen Cortez Radler de Aquino e ao Sr. João Nascimento Júnior pela esmerada datilografia dos originais e ao Sr. Benjamim Ricardo Cordeiro da Silveira pelos gráficos e desenhos.

A B S T R A C T S

The development of the techniques of radioiodine application on the thyroid function has granted a general view of the iodine metabolism from the most rudimental vertebrated beings to man and from the embryo to the grown up animal.

In the diagnostic of the thyroid dysfunctions the main determined values are (generally 24 hs. after the dose):

- 1) iodide uptake
- 2) I^{131} excretion in the urine
- 3) iodide salivary excretion
- 4) conversion rate
- 5) PBI (plasma bound iodine)

The two last processes study, specially, the organic phase of the iodine metabolism while the precedent estimate the inorganic phase.

More precision and simplicity of the techniques concerned with radioiodine have displaced the diagnostic of the thyroid dysfunctions by the basal metabolism (chiefly hyperthyroidism) and

by the serum cholesterol (chiefly hypothyroidism).

The determination of chemical PBI, though fairly accurate, does not present the conditions of quick and simple measure as in the radioiodine test.

We have introduced some small changes in COOPER'S and Abbott Laboratory's techniques for the determination of PBI, regarding mainly less adsorption to the tubes walls as well as better carrying in the protein precipitations.

We have discussed the techniques of the scintigram's determination, of measurements of the gland's mass, of scintigrams interpretation pointing out the greater incidence of cancer in the solitary and cold nodules as well as the localization of thyroid cancer metastasis.

Finally, we present a study concerning the doses used in our tests and the irradiation of the patients in which we verify that the patient's irradiation in the radioiodine tests is at the same level with that of a series of radiographies of the gastrointestinal system.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Abbott Laboratories, ed. — Progress in Nuclear Medicine. Chicaio, 1957
- 2 — ANDREWS, G.A., BRUCER, M. e ANDERSON, E., eds. — Radioisotopes in Medicine. Washington (U.S.A.E.C.), 1955, 817 p.
- 3 — BEIERWALTES, W., JOHNSON, P. e SOLARI, A. — Clinical Use of Radioisotopes. Philadelphia, W. B. Saunders, 157, 456 p.
- 4 — Biology Department of Brookhaven Natl. Lab., eds. — The Thyroid Symposium. June, 9-11, 1954 (U.S.A.E.C.), 217 p.
- 5 — BRUCER, M. — Radioisotopes Scanning. Orins, 20, Washington (U.S.A.E.C.), Jan. 1958, 169 p.
- 6 — CHING TSENG TENG, KARAMOURTJOUNIS, J. - Quantitative Effect of Iodinated opaque media Thyroidal Uptake of Radioiodine. *Am. Jour. Roentg. Radium Therapy Nuclear Med.* 83 (3): 491, mar. 1960
- 7 — COOPER, J.A.D. — Radioisotopes Techniques in Biology and Medicine. Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica U.B., 1956
- 8 — HAHN, P., ed. — Therapeutic use of artificial Radioisotopes. New York, John Wiley and Sons, 1956, 414 p.
- 9 — JOHNTSON, J.E., ed. — Radioisotopes Conference, 2. Oxford, 1954, 328 p.
- 10 — LAHR, T.N. e TABERN, D.I. — A preliminary report on the use of Ioresin columns for the determination of PBI-131 conversion rations. *Catal. Abbott Lab., Chicago, III*, 1956
- 11 — LÓBO, L.C.G. — O tireograma no estudo da glândula Tireóide. Tese. Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica U.B., 1959, 66 p.
- 12 — PENNA FRANCA, E. e PINTO COELHO, A. — Determinação da Captação de I^{131} pela glândula Tireóide. Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica U.B., 1959, 19 p. *Hospital*, 56 (1): 19-37, jul. 1959
- 13 — PINTO, F., MACHADO, O. e PINTO COELHO, A. — Mielocintilograma. In: III Cong. Bras. de Neurocirurgia. Pôrto Alegre, set. 1960
- 14 — PINTO COELHO, A. — Introdução à Radiobiológica. Rio de Janeiro, Comissão Nacional de Energia Nuclear (IBBD), 1960, 137 p.
- 15 — PINTO COELHO, A. — Aspectos do Ciclo Biológico do Sr^{90} . Tese. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Un. do Rio de Janeiro, 1960, 44 p.
- 16 — PINTO COELHO, A. — Técnicas de Radiobiológica. Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica da Esc. de Med. e Cirurgia, 1961, 180 p.
- 17 — PITT-RIVERS, R. e TATA, J. — The Thyroid Hormones. Londres, Pergamon Press, 1960, 247 p.
- 18 — QUIMBY, E., FEITELBERG, S. e SILVERS, S. — Radioactive isotopes in clinical practice. Philadelphia, Lea and Febiger, 1958, 323 p.
- 19 — QUIMBY, E. — Notes for lectures on Radiation Dosimetry. Rio de Janeiro, Inst. de Biofísica, U.B., 1958, 104 p.
- 20 — ROCHA ALVES, J.G. e PEDROSO DE LIMA, J.J. — O teste pelo Radioiôdo, o Metabolismo Basal e a Taxa de Colesterolemia na Exploração Funcional da Tiróide. *Coimbra Médica*, 10: 3-15, 1959
- 21 — ROCHA ALVES, J.G., PEDROSO DE LIMA, J.J., SERRA e SILVA, P., CRUZ, D.B. e PEPE, M.G. — O Cintilograma da glândula Tireóide. *Coimbra Médica*, VII: 3-38, jul.-ag., 1960
- 22 — STEHN, J. — Table of Radioactive Nuclides. *Nucleonics*, 18 (11):186-195, nov. 1960
- 23 — STERLING, K. e TABACHNICK, M. — Resin Uptake of I^{131} Triiodothyronine as a Test of Thyroid Function. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 21 (4): 456-464, abr. 1961
- 24 — TRIANTAPHYLIDIS, E. — Hétérogénéité Fonctionnelle de la Glande Thyroide. *Archives des Sciences Physiologiques*. XII (3):191-227, 245-269 1958
- 25 — TUBIANNIA, M., BONNIOT, R., GELLE, X., DUTREIXE, J. e PIERQUIN, B. — Resultats de 3.000 tests d'exploration fonctionnelle de la thyroide par l'iode radioatif. *La Presse Médicale*, 4:64-67, 1958

RESUMO

Discutimos, no presente trabalho, as principais técnicas de estudo da função tireoidiana com radioiôdo.

Como principais contribuições pessoais destacamos:

- 1) Ligeira modificação nas técnicas de COOPER e do Abbott Lab. para a determinação do iôdo protéico: adição de carreadores de iodeto em tôdas as operações de precipitação de proteínas marcadas não só para atuar como sustentáculo do I radioativo como também para impedir adsorção de radioiodeto nas paredes dos tubos.
- 2) Apresentação e discussão de inúmeros tireogramas mostrando anomalias várias.
- 3) Discussão do nível de exposição à radioatividade de pacientes que tenham recebido dose traçadora e comparação dessa exposição com doses de radioatividade natural ou com outros exames clínicos à base de radiações ionizantes.

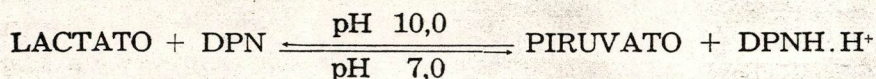
DOSAGEM COLORIMÉTRICA DA LACTODESIDROGENASE

DR. SCYLLA DE CASTRO FRAGOSO
PROF. HUGO DE CASTRO FARIA

(Laboratório do Serviço de Pesquisa e Experimentação
do Instituto Nacional de Câncer)

A desidrogenase láctica, (LDH) é uma enzima que atua de modo reversível na reação:

da, linfomas (inclusive doença de Hodgkin), mononucleose infecciosa (HSICH e BLUMENTHAL). (1)



A oxidação ou redução da Coenzima I (DPN ou difosfo piridina nucleotídeo) ou a tendência de formação de lactato ou piruvato depend^a do pH do meio.

Acha-se difundida por todo o organismo, existindo, no entanto, em grande quantidade no músculo cardíaco, fígado e músculo esquelético, o que também ocorre com outras enzimas do ciclo glicolítico, tais como: hexose isomerase, málico-desidrogenase, succinato-desidrogenase e aldolase. As hemácias também a possuem em teor elevado, embora sejam células de exigências metabólicas mínimas.

Existe normalmente no sangue circulante, em pequenas quantidades.

Nos casos de necrose dos tecidos acima citados passam para o meio circulante elevando sua concentração.

Os valores mais elevados para a LDH têm sido encontrados nos casos de infarto do miocárdio, hepatite agu-

Nos casos de infarto do miocárdio a sua determinação assume real importância, pois as variações de seus valores sanguíneos apresentam um paralelismo perfeito com as transaminases (transaminase glutâmico-oxalacética e glutâmico pirúvica) e a aldolase. Nestes casos, seis horas após a crise, já se encontram valores elevados, e máximos nas 24-48 horas seguintes.

Decresce para voltar à normalidade ao cabo de 4 dias após a crise. Esse aumento rápido dos níveis sanguíneos da LDH, e retorno a taxa normal em 4 a 6 dias, desempenha papel importante no diagnóstico da mortificação do músculo cardíaco, uma vez que é sabido que em muitos casos o eletrocardiograma pode não fornecer elementos precisos para o diagnóstico.

No caso da LDH podemos raciocinar da mesma forma que para a transaminase: "devemos concluir que o aumento da transaminase (no caso presente

LDH) no soro ou plasma não é sintoma de determinada afecção, e sim, significa que está sendo lesada área de tecido rica nesta enzima". (FARIA) (2)

Nas lesões hepáticas teremos também comportamento igual ao da transaminase, isto é, teremos valores elevados nos casos agudos, durante o período de destruição celular extensa, não tendo nenhuma relação com o problema funcional do órgão. Esta elevação persiste por tempo muito maior do que no infarto do miocárdio.

O mesmo fato pode ocorrer nas pancreatites, e doenças renais nos períodos agudos.

DOSAGEM DA LDH COLORIMÉTRICAMENTE

O processo por nós utilizado foi o de transformação do lactato em piruvato. Escolhemo-lo pela maior facilidade de obtenção do DPN (4) e lactato de sódio (em vez de DPNH₂ e piruvato de sódio).

Para controle de nossos resultados colorimétricos repetimos as mesmas dosagens usando o método de J. B. NEILANDS (3) baseado na redução sofrida pelo DPN, medida a 340 mu, no espectrofotômetro de Beckman, modelo DU.

O coeficiente de correlação entre as determinações colorimétricas e as feitas no espectrofotômetro a 340 mu foi de $r = 0,995$, que corresponde a uma boa correlação.

Princípio: baseia-se na transformação do lactato de sódio em piruvato pela ação da LDH mais DPN; o piruvato formado é dosado colorimetricamente depois de reagir com dinitro-fenil-hidrazina e hidróxido de sódio (côr vermelha).

Reativos:

1) Sol. tampão de glicina 0,1 M. pH = 10,0.

Pesar 0,75 g de glicina e dissolver em cerca de 70 ml de água. Ajustar o pH a 10,0 com NaOH 0,2 N e completar o volume a 100 ml com água destilada.

2) Lactato de sódio 0,16 M.

Preparo: diluir 5 ml de ácido láctico a 85% com o mesmo volume de água e juntar porções de 2 ml de NaOH 5 N até obter reação alcalina, usando fenolftaleína como indicador externo. Aquecer a solução a 80° C para hidrolizar os ésteres internos formados. Continuar o aquecimento e a adição cuidadosa de NaOH até a solução dar reação neutra. Diluir com água a 94 ml. O lactato assim obtido será 0,5 M. Para obter o 0,16 M, bastará tomar 32 ml do 0,5 M e diluir com água a 100 ml.

3) Dinitrofenilhidrazina a 1 g/litro

Dinitrofenilhidrazina ... 100 mg
HCl a N q.s. 100 ml

4) DPN (difosfopiridino nucleotídeo oxidado ou coenzima I oxidada).

DPN 20 mg
NaOH 0,01 N 1 ml

5) Sol. de NaOH 0,75 N.

6) Sol. padrão de piruvato de sódio:

a) Sol. "stock" de piruvato de sódio a 22 mg % (aquosa).

b) Sol. de uso: diluir a solução "stock" na proporção de 1:10 (2,2 mg %).

7) Sol. padrão artificial: salicilato de sódio + FeCl₃:

- a) Sol. "stock" de salicilato de sódio a 100 mg %.
- b) Sol. de uso: diluir a solução "stock" a 2:100 (2 mg %).
- c) Sol. de cloreto férrico a 500 mg %. Feita na hora ou a partir de solução mais concentrada (5 a 10 g %). Na hora da dosagem juntar:

Sol. de salicilato de Na
a 2 mg % 5 ml

Sol. de cloreto férrico a
500 mg % 1 ml

Técnica: tomar dois tubos de ensaio e marcar E (ensaio) e B (branco). Colocar em cada um deles 0,75 ml do tampão de glicina, 0,5 ml de lactato de sódio, 0,16 M e 0,15 ml de solução de DPN.

Misturar bem.

Ao tubo E juntar 0,1 ml de soro, misturar e deixar em repouso a temperatura ambiente durante 15 minutos.

Findo esse tempo juntar 0,5 ml de sol. de dinitrofenilhidrazina aos dois tubos (E e B).

Adicionar agora ao tubo B 0,1 ml do mesmo soro.

Deixar em repouso durante 20 minutos a temperatura ambiente (fase de produção da ozazona).

Juntar aos dois tubos 10 ml de solução de NaOH 0,75 N.

Esperar 5 minutos e efetuar a leitura no fotômetro a 430 mu (filtro azul), estabilizando o aparelho com água destilada.

A diferença de cor entre os tubos E e B mede a atividade da LDH.

Padrões: poderemos usar o piruvato de sódio a 2,2 mg % (sol. de uso) da seguinte forma: tomar três tubos de ensaio marcando PI, PII e B, juntando respectivamente 0,5 ml e 1 ml de sol. de piruvato e 1,5 ml de água destilada. Adicionar agora 1,0 ml de água destilada ao PI e 0,5 ml ao PII para igualar os volumes. A todos os tubos juntar 0,5 ml de sol. de dinitrofenilhidrazina a 1 g % e daí por diante seguir a mesma técnica usada para o soro, isto é: 20 minutos a temperatura ambiente, depois 10 ml de NaOH 0,75 N em cada tubo. Esperar 5 minutos e efetuar a leitura ao fotômetro (430 mu).

As diferenças entre os tubos PI, PII e o tubo B, representam as D. O. correspondentes respectivamente a 0,011 mg e 0,022 mg de piruvato de sódio.

Padrão artificial: dada a dificuldade de obtenção de piruvato de sódio quimicamente puro e seco, adotamos para este método o padrão utilizado para a dosagem da aldolase (⁴). A densidade óptica a 430 mu, obtida na reação de 5 ml de salicilato de sódio mais 1 ml de cloreto férrico é igual a que se obtém no PII (1 ml de padrão) de 2,2 mg de piruvato de sódio.

Cálculo:

O processo de NEILANDS (³) não especifica uma unidade, porém, podemos exprimir o resultado em relação à quantidade de DPN reduzida, da mesma forma que no método de KARMEN-WROBLEWSKY-LA DUE (⁵), para transaminase glutâmico-oxalacética, no qual uma unidade de GOT corresponde à baixa de 0,001 de densidade óptica a 340 mu com cuba de 1,0 cm de espessura. No caso presente uma unidade de lactodesidrogenase corresponde

ao acréscimo de 0,001 de densidade óptica a 340 mu, produzido por ml de sôro por minuto.

Por êste método realizamos diversas dosagens (35 ao todo) simultâneamente com o método colorimétrico, estabelecendo-se assim a correlação dos dois. A análise estatística dos resultados revelou a validade do método colorimétrico, pois obtivemos para "r", (coeficiente de correlação

$$r = \frac{S(X \times Y)}{\sqrt{S(X) S(Y)}}, \text{ um valor de } 0,995.$$

Para efetuar o cálculo final bastará determinar a quantidade de piruvato formada na reação, o que pode ser feito utilizando-se o padrão de piruvato ou o artificial, e aplicando a equação geral da fotocolorimetria:

$$\frac{LE - LB}{LP} \times 0,022 \text{ (mg de piruvato existente no tubo padrão)} = \text{mg de piruvato formado por 0,1 ml de sôro.}$$

Exemplo: diferença entre LE e LB (densidades ópticas) = .110

$$\text{D.O. do PII} = .100$$

$$\text{Mg de piruvato em PII} = 0,022.$$

$$\text{Aplicando a equação teremos: } \frac{.110}{.100} \times 0,022 = 0,024 \text{ mg de piruvato formado.}$$

Isto feito, bastará multiplicar o resultado obtido pelo fator $F = 5\,924$, fator de transformação entre o método espectrofotométrico e o colorimétrico. Teremos assim o resultado expresso

em unidades de LDH por ml de sôro por minuto, isto é, $0,024 \times 5\,924 = 143$ unidades.

Valores normais: os valores normais por nós encontrados variaram entre 50 a 110 unidades.

Alguns cuidados especiais em relação ao material para as dosagens devem ser assinalados, tais como:

a) a solução de DPN deve ser preparada na hora da dosagem;

b) as soluções de lactato, o tampão de glicina e o padrão de piruvato devem ser guardados no congelador a -10°C .

Quanto ao sangue, uma vez obtida a coagulação e a retração do coágulo, deve se proceder à separação do sôro o mais breve possível, pois, segundo HSICH e BLUMENTHAL (1) os sangues deixados a temperatura ambiente por tempo superior a 1 hora, deram resultados elevados, cêrca de 25 % a mais do que os mantidos a 4°C , ou os mantidos a temperatura ambiente por menos tempo.

Sangues oxalutados ou heparinizados deram valores maiores, na ordem de 40 a 60 %.

A hemólise terá que ser totalmente evitada, pois as hemácias possuem LDH em concentração muito maior do que o sôro, fazendo com que o menor vestígio da mesma inutilize o material. Determinações por nós realizadas em glóbulos e plasma de coelhos normais mostraram que nos glóbulos existe uma quantidade de LDH cêrca de 25 000 superior à do sôro.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — K.M. HSICH e H.T. BLUMENTHAL — Serum lactic dehydrogenase levels in various diseases states. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91:626, 1956.
- 2 — FARIA, HUGO DE CASTRO — Transaminase — Processo de determinação colorimétrica de TGO. O Hospital, Vol. 56, nº 3 (445-452), 1959.
- 3 — COLLOWICK, KAPLAN — Methods in enzymology, Vol. I:449, 1955.
- 4 — FARIA, H. DE CASTRO — Contribuição ao estudo da aldolase. Tese de concurso para a Cátedra de Química Fisiológica apresentada em 1959 à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade da Guanabara.
- 5 — WROBLEWSKY F., LA DUE J.S. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 90:210, 1955.

SUMMARY

The author recommend a coloritric method for measuring the lactic dehydrogenase (LDH) activity in 0,1 ml of serum based on the reation lactate + DPN → pyruvate + DPNH² at pH 10 glicina buffer. The pyruvate formed mesearred by dinitro-phenil-hidrazine in alkaline medium. As standart color they use pyruvate solution or artificial standart — Natrium salicilate + Iron chloride solution.

COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS POS-WERTHEIM-MEIGS*

JOÃO B. VIANNA **
(T.C.B.C.)

A dilatação ureteral em um terço dos casos de doentes falecidas de câncer do colo uterino foi apresentado pela primeira vez na literatura médica por WAGNER (3) em 1858. Desde então, esta lesão vem sendo encontrada com certa freqüência nestes tumores, a ponto de EWING (3) ter declarado "... que o fim natural da maioria dos casos de câncer do colo uterino é a uremia causada pela obstrução ureteral". A veracidade destas palavras foi depois confirmada por GRAVES e RICK (3) no estudo de 600 autópsias de casos de câncer do colo uterino em que a obstrução ureteral foi encontrada em 75% deles.

Se as hidronefroses por obstrução ureteral e as fístulas vésico-vaginais são a regra nos casos finais do câncer da cérvix nos estágios III e IV, tal não deveria ocorrer nos estágios iniciais I e talvez II. Estes, todavia, sendo casos ainda passíveis de cura apresentam, às vezes, complicações urológicas não devido ao câncer em si, mas devido ao tratamento feito, quer pela operação de WERTHEIM, quer pelas irradiações. No presente trabalho interessam-nos somente as de causa cirúrgica.

Estas perturbações urológicas são eventualmente causadas por acidentes durante o ato operatório, quer por secção involuntária da bexiga ou do ureter, quer por pinçamento ou ligadura dêste último, entretanto, o mais das vezes, são devidas à desnutrição dêstes órgãos causada pela larga dissecação dos tecidos pélvicos, visando uma extensa exeresese.

A nutrição do ureter (fig. 1) é feita por ramos vasculares vindo das artérias renal, ovariana, aorta, hipogástrica, uterina, vaginal e vesical superior. Os quatro primeiros ramos acima mencionados, chegam ao ureter pelo seu lado interno, ao passo que os três últimos o fazem pelo lado externo. Estes vasos, chegando ao ureter, bifurcam-se por sua vez num ramo ascendente e outro descendente e se anastomosam com aqueles imediatamente superiores e inferiores, formando assim um verdadeiro plexo protegido por uma bainha adventícia e que se estende por todo o órgão.

Estes vasos são às vezes lesados durante a operação de WERTHEIM, notadamente quando esta fôr trabalhosa ou, às vezes, lesados por excessivo ma-

* Trabalho do Instituto Nacional do Câncer do Serviço Nacional de Câncer — Ministério da Saúde — Rio de Janeiro.

** Chefe da Seção de Urologia do Instituto Nacional de Câncer. Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgias.

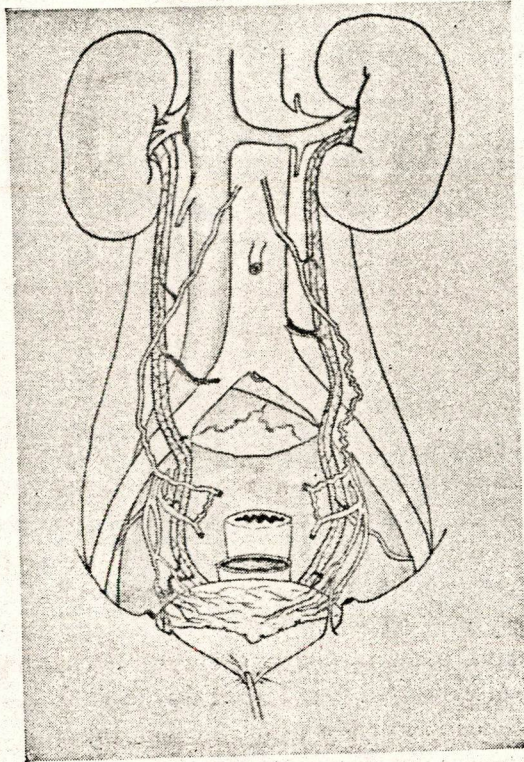


Fig. 1 — Desenho (segundo Meigs), mostrando os vasos nutrientes do ureter.

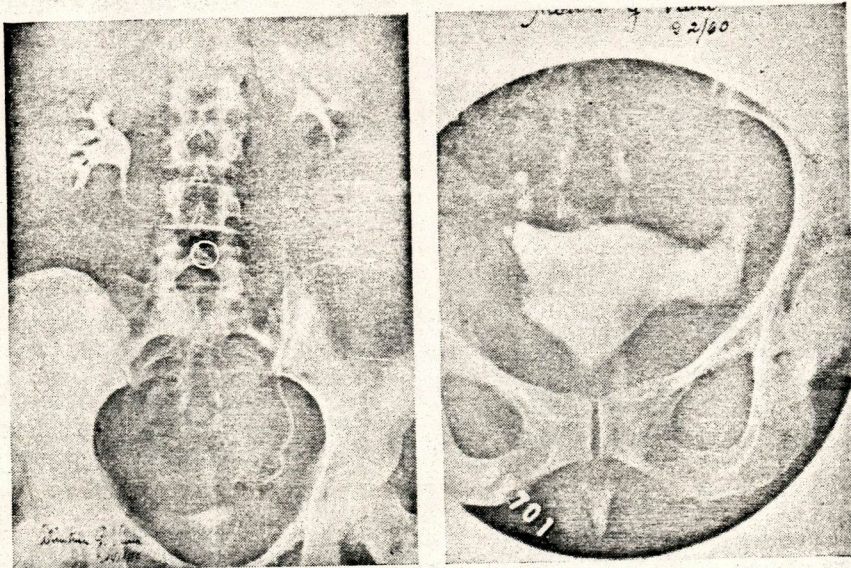


Fig. 2 — a) Urograma antes da operação de Wertheim-Meigs. b) Urograma feito após o aparecimento da fistula urétero-vaginal esquerda. Observa-se ao nível da extremidade inferior do ureter esquerdo a imagem produzida pela infiltração urinária.

nuseio do ureter. Além dos vasos acima mencionados, o ureter recebe também nutrição de outros pequenos vasos peritoniais, razão pela qual WERNER (7) já aconselhava deixar-se sempre, no ato operatório, o ureter aderente à borda interna da incisão feita no peritônio pélvico posterior, para evitar a desnutrição.

Êstes têm sido os cuidados seguidos na seção de ginecologia do I.N.C. a cargo do Dr. Turíbio Braz, mas, ao que parece, nem sempre são suficientes para impedir as complicações urológicas pós-operatórias.

MAGENDIE e BALLANGER (6) atribuem grande importância ao hematoma retro-peritonal e peri-ureteral que muitas vezes se forma após operação de WERTHEIM e que, por compressão e auxiliado por infecção secundária, poderá causar necrose do ureter em sua parte terminal, com formação de fistula.

As complicações urológicas pós-operatórias já eram observadas no tempo de WERTHEIM, atingindo naquela época cerca de 8% dos casos operados. (6) Hoje em dia, com operações mais extensas, em que ao WERTHEIM clássico se associa uma larga exeresse de gânglios pélvicos (WERTHEIM "alargado"), da qual a operação de MEIGS é atualmente uma das mais usadas, os perigos de desnutrição que correm a bexiga e os ureteres se acham bem aumentados. Assim, POPOVICI apresenta 29% de fistulas em trinta e um Wertheims alargados, MEIGS, 11% de complicações urológicas em 473 operações e DARGENT 39 casos de complicações deste tipo em 103 operações. (6)

No presente trabalho, revendo as fichas de 80 pacientes matriculados no I.N.C. e operadas pela técnica de

Wertheim-Meigs, de janeiro de 1952 a junho de 1961, encontramos 15 casos de complicações urológicas pós-operatórias ou seja 18,7%. Se levarmos em conta que destas 80 pacientes 8 foram operadas no I.N.C. e 13 apresentaram complicações urológicas, a verdadeira percentagem destas para doentes operadas neste Instituto fica sendo de 16,6%.

Nestes 80 casos de Wertheim-Meigs poderíamos também apresentar mais 4 de complicações urológicas se incluíssemos doentes que além da cirurgia sofreram ainda irradiação quer pelo radium quer pelo raio X. Todavia, como não podemos saber até que ponto cabe isoladamente a culpa à cirurgia ou às irradiações, apresentaremos êstes 4 casos num quadro à parte.

O quadro I apresenta os diferentes tipos de lesão urológica observada nas pacientes tratadas só pela cirurgia. Não incluímos aí, todavia, os casos de retenção urinária, quase sempre temporária

QUADRO I
COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS PÓS OPERAÇÃO DE WERTHEIM - MEIGS

TIPO DE LESÃO	Nº DE CASOS
I - FÍSTULA URETERO VAGINAL	
a) SIMPLIS	
À DIREITA -----	0
À ESQUERDA -----	2
b) ASSOCIADA A ESTENOSE DO URETER OPOSTO -----	$\frac{3}{5}$ 5
II - HIDRONEFROSE POR ESTENOSE CICATRICIAL DO $\frac{1}{3}$ INFERIOR	
a) UNI-LATERAL	
À DIREITA -----	2
À ESQUERDA -----	0
b) BI-LATERAL -----	$\frac{1}{3}$ 3
III - HIDRONEFROSE SEM ESTENOSE URETERAL	
a) UNI-LATERAL -----	0
b) BI-LATERAL -----	$\frac{1}{1}$ 1
IV - FÍSTULA VESICO-VAGINAL -----	6
TOTAL	15

que às vezes ocorre após o ato operatório.

QUADRO II

COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS POS OPERAÇÃO DE WERTHEIM -
MEIGS + IRRADIAÇÃO

TIPO DE LESÃO	Nº DE CASOS	
I - FÍSTULA URETERO-VAGINAL		
a) SIMPLES		
À DIREITA -----	0	
À ESQUERDA -----	0	
b) ASSOCIADA A ESTENOSE DO URETER OPOSTO -----	1	1
II - HIDRONEFROSE POR ESTENOSE CICATRICIAL DO 1/3 INFERIOR DO URETER		
a) UNI-LATERAL		
À DIREITA -----	0	
À ESQUERDA -----	0	
b) BI-LATERAL -----	2	2
III - HIDRONEFROSE SEM ESTENOSE URETERAL -----	0	0
IV - FÍSTULA VESICO-VAGINAL -----	1	1
	TOTAL 4	

Estudaremos de per si cada uma destas lesões:

FÍSTULAS URÉTERO-VAGINAIS

— Conforme já dissemos anteriormente, a causa das fistulas urétero-vaginais é a lesão (secção, pinçamento ou ligadura) do ureter durante o ato cirúrgico e, portanto, de sintomatologia imediata ou, o que é mais comum, a desnutrição por lesão operatória dos pequenos vasos acarretando necrose parcial do órgão com infiltração urinária circunjacente, acabando por aparecer dias depois a urina escoando para a vagina, dando lugar a uma fistula. Nos nossos 6 casos de Wertheim e no outro de Wertheim associado à irradiação só houve um acidente operatório em que o ureter foi seccionado e re-implantado na bexiga, dando lugar dias depois a uma fistula urinária. O tempo médio de aparecimento da fistula após a operação foi de 10 a 13 dias. Em geral, os sintomas começam pela elevação do quadro térmico, acusando a paciente dor pélvica. Há diminuição da quanti-

dade de urina emitida pela bexiga e o toque retal revela o empastamento doloroso causado pela infiltração urinária. Depois de um certo número de dias a urina começa a fluir pelo fundo da vagina, cuja ferida operatória ainda não está completamente cicatrizada.

O enchimento da bexiga com água não aumenta o escoamento do líquido pela vagina e a injeção endovenosa de solução de carmim cerúleo cora em azul o líquido que sai pela vagina ao passo que não notamos sua eliminação pelo meato ureteral correspondente ao ureter lesado, durante a cistoscopia. Além do mais, o urograma costuma revelar uma imagem de contorno irregular junto a extremidade inferior do ureter, devido a infiltração urinária (figs. 2-b e 3-b). Mais tardiamente outras modificações nas radiografias da árvore urinária poderão aparecer, como hidronefrose por compressão cicatricial do terço inferior do ureter (fig. 3-b).

HIDRONEFROSE POR ESTENOSE CICATRICIAL DO TÊRÇO INFERIOR DO URETER — Esta lesão é mais tardia do que aquela que vimos de estudar. Pode ser dela decorrente (às vezes com cicatrização espontânea da fistula urétero-vaginal) ou, o que é mais freqüente, aparecer sem que tenha havido fistula. Decorre do processo de cicatrização pós-operatório, concorrendo para isso a existência do hematoma retro-peritoneal e de processo infeccioso secundário. O ureter é englobado e suas paredes invadidas⁽⁶⁾ pelo tecido cicatricial que o obstrui, notadamente ao nível do seu cruzamento com os vasos ilíacos ou daí para baixo. Esta lesão é às vezes bilateral, podendo-se observar como nos nossos casos, lesões

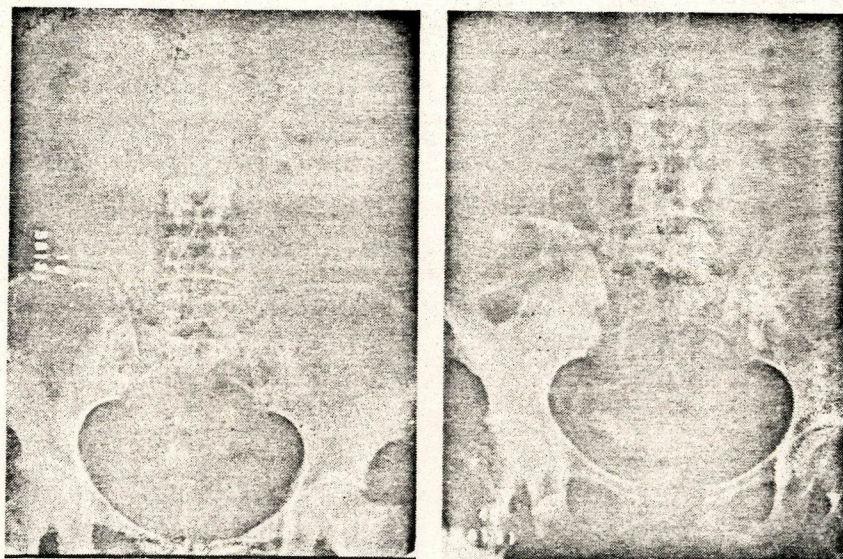


Fig. 3 — a) Urograma antes da operação de Wertheim. b) Urograma feito após o aparecimento da fistula urétero-vaginal à direita. Observa-se a imagem característica de infiltração ao nível da extremidade inferior do ureter direito. Do lado esquerdo nota-se imagem de hidronefrose causada pela obstrução parcial do ureter correspondente por edema ou já por fibrose pós-operatória.

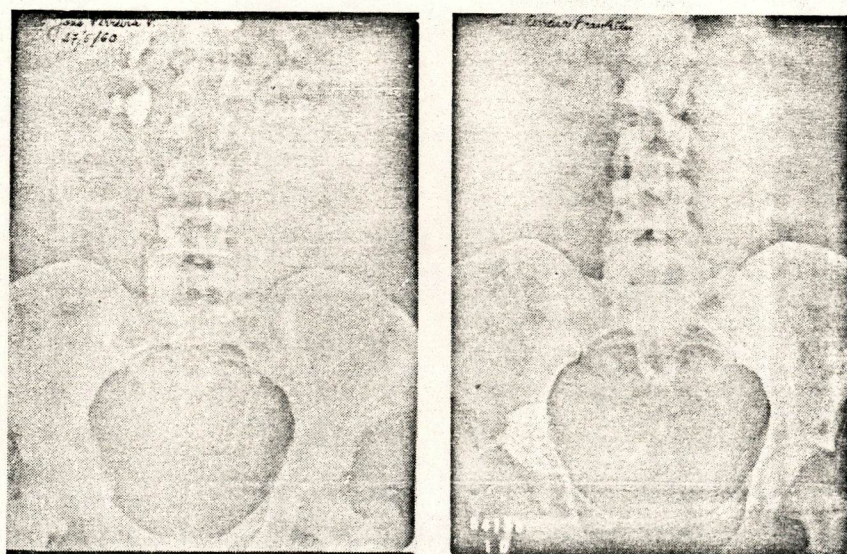


Fig. 4 — a) Urograma antes da operação de Wertheim-Meigs. b) Urograma após o aparecimento de fistula urétero-vaginal direita. Não se observa a imagem de infiltração ao nível da extremidade ureteral inferior e sim hidronefrose à direita.

associadas bilaterais de fístula e de estenose como no caso da fig. 5, em que a lesão do ureter direito durante o ato operatório, apesar da neo-urétéro-cistostomia, deu lugar a uma fístula urétéro-vaginal direita. A paciente recusou terminantemente submeter-se a nova operação, não mais comparecendo ao Instituto, até 18 meses mais tarde. Nesta ocasião a fístula urétéro-vaginal direita já havia cicatrizado espontaneamente, mas, o exame radiológico então feito revelava exclusão do rim direito (correspondente à fístula) e uma estenose do tærço inferior do ureter oposto (esquerdo) com hidronefrose.

O prazo de tempo que leva para o aparecimento desta lesão é mais demorado do que aquêle da fístula urétéro-vaginal. Nos nossos casos, variou de

1 mês a 4 anos. É possível que a lesão evolua às vèzes silenciosamente, só despertando o diagnóstico, quando o paciente começa a sentir dores pela dilatação das vias urinárias excretoras. Daí a conveniência de controlar com certa freqüência com urogramas dos pacientes mesmo assintomáticos. É isto que esubmetidos à operação de Wertheim, tamos atualmente procurando fazer no I.N.C. ou seja o maior entrosamento da nossa seção de urologia com a de ginecologia. Isto será feito, na medida do possível, pois, como sabemos, trata-se de um contrôle dispendioso.

As radiografias que se seguem mostram alguns casos dêste tipo de lesão pósoperatória. Assim, a fig. 6-b mostra um caso de hidronefrose direita mais ou menos em início, um mês após

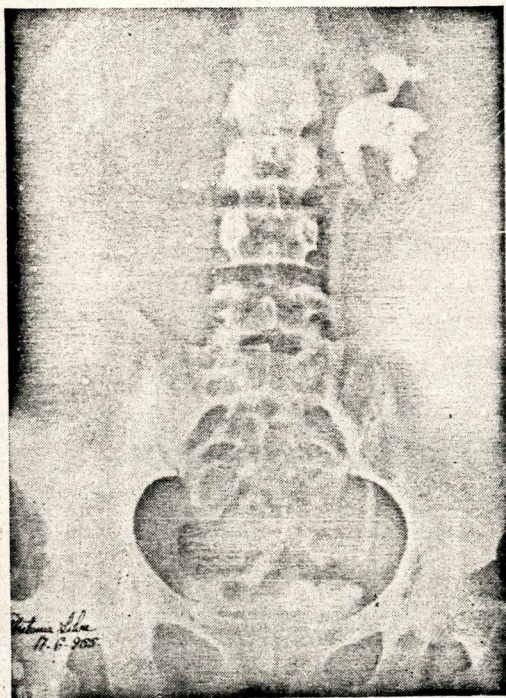


Fig. 5 — Exclusão do rim direito após lesão acidental durante operação de Wertheim-Meigs. Apesar da neo-ureterostomia imediata houve formação de fístula urétéro-vaginal que cicatrizou depois espontaneamente. No urograma nota-se além da exclusão do rim direito, hidronefrose esquerda com estenose da extremidade inferior do ureter correspondente.

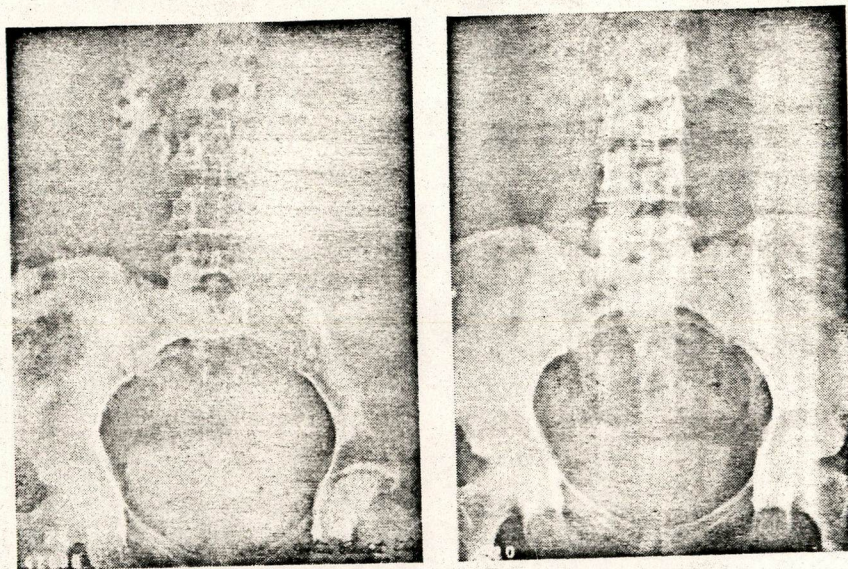


Fig. 6 — a) Urograma antes da operação de Wertheim-Meigs. b) Urograma um mês após a operação, mostrando hidronefrose direita.

a operação de Wertheim. As figs. 7-a e 7-b mostram uma paciente operada de Wertheim-Meigs portadora de rim duplo à direita. As cavidades renais

apesar da anomalia congênita eram normais antes da operação. A paciente foi vista por nós 4 anos após, apresentando o urograma hidronefrose su-

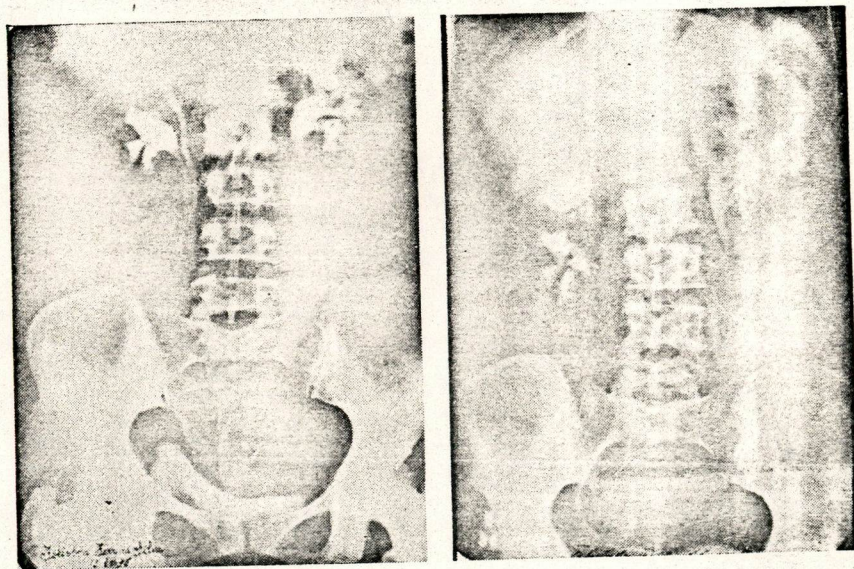


Fig. 7 — a) Urograma feito antes da operação de Wertheim-Meigs numa doente portadora de rim duplo à direita. b) Urograma feito 4 anos após, mostrando hidronefrose do segmento renal superior direito.

perior à direita. Por razões independentes da nossa vontade não foi tratada na ocasião. Voltou em março de 1961, queixando-se de dores lombares à direita, revelando então a nova urografia o aumento da referida hidronefrose. A tentativa de cateterismo endoscópico do meato ureteral inferior direito (correspondente ao rim superior) revelou obstáculo infranqueável a 2 cm.

As figs. 8-a e 8-b mostram um caso de nossa clínica particular de paciente que nos foi enviada pelo Dr. Alberto Coutinho. A doente foi operada de Wertheim há 10 anos, mas contrariando as indicações de seu médico não mais voltou ao contróle só o fazendo recentemente por apresentar volumoso tumor doloroso no hipocôndrio direito. O exame não revelou sinal algum de

câncer em evolução, todavia, eram precaríssimas as condições da paciente devido ao grau de insuficiência renal causada pela obstrução do tærço inferior dos ureteres. Eliminava 1.000 cc de urina em 24 horas com densidade máxima de 1 008. Havia 3,60 mg% de uréia no sangue. Praticamos cistoscopia em 9-7-61. Não houve eliminação alguma de carmin cerúleo por nenhum dos dois meatos ureterais, nem mesmo após espera de 30 m. O cateterismo do ureter direito revelou obstáculo infranqueável a 3 cm acima do meato com sonda ureteral nº 6. Do lado esquerdo sentimos obstáculo a 8 cm do meato, que entretanto após algumas tentativas foi franqueado, dando saída à urina sob pressão. As radiografias feitas a seguir revelaram estenose bilateral do tærço inferior dos ureteres com dilatação dos mesmos (notadamen-

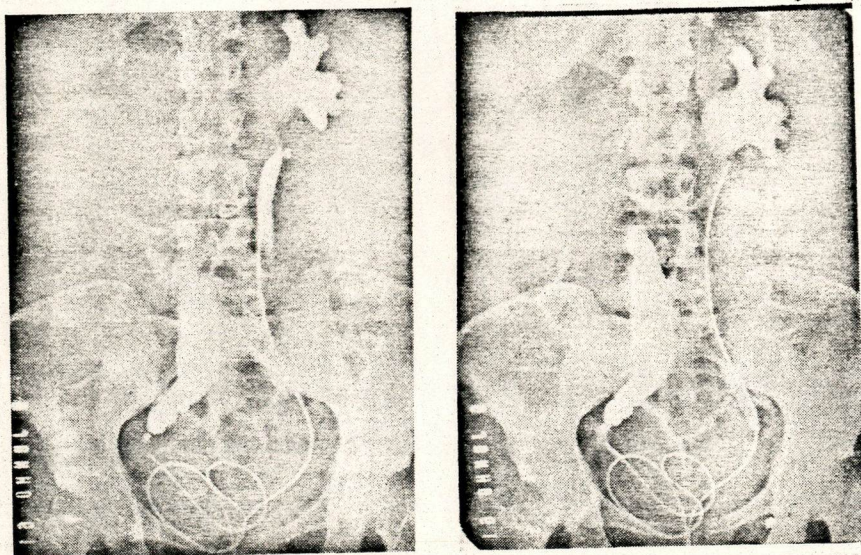


Fig. 8 — Paciente operada de Wertheim há 10 anos. a) Pielografia retrógrada bi-lateral mostra estenose das extremidades inferiores de ambos os ureters com dilatação proximal. b) Idem. — Mesmo após a injeção de 40 cc de contraste, à direita, não houve o suficiente para o enchimento das cavidades renais deste lado.

te no da direita) e hidronefrose esquerda. As cavidades renais do lado direito, apesar de já termos injetado dêste lado cêrca de 40 cc de contraste não chegaram a ser delineadas.

As figs. 9-a e 9-b mostram o caso de uma paciente internada no I.N.C. (registro 51.611) que fôra alhures submetida à operação de Wertheim-Meigs há 6 anos e depois a duas séries de roentgenerapia. Apresentava estenose bi-lateral do têrço inferior dos ureteres com dilatação proximal dos mesmos, lesões estas que levaram a paciente a um estado de insuficiência renal crônica.

HIDRONEFROSE SEM ESTENOSE URETERAL — Este tipo de lesão não é comum, constituindo exceção. É produzido por uma alteração mais distal, tal como um obstáculo ao nível da ure-

tra, do colo vesical ou como no nosso único caso devido talvez à cistocele pós-operatória com grande retenção urinária.

FÍSTULA VÉSICO-VAGINAL — Da mesma maneira como sucede com o ureter, o largo descolamento e a excessiva ligadura dos vasos, notadamente se houver ligadura bi-lateral das artérias hipogástricas como se fazia às vêzes antigamente, a bexiga poderá vir a sofrer na sua nutrição, dando lugar dias depois a mortificação de sua parede com infiltração urinária e finalmente formação de uma fistula para a vagina. Nos operados do I.N.C., apesar de não ter sido feito a ligadura das artérias hipogástricas, a fistula vésico-vaginal ocorreu 5 vêzes após operação de Wertheim-Meigs e mais uma vez em um outro caso operado fora do Insti-

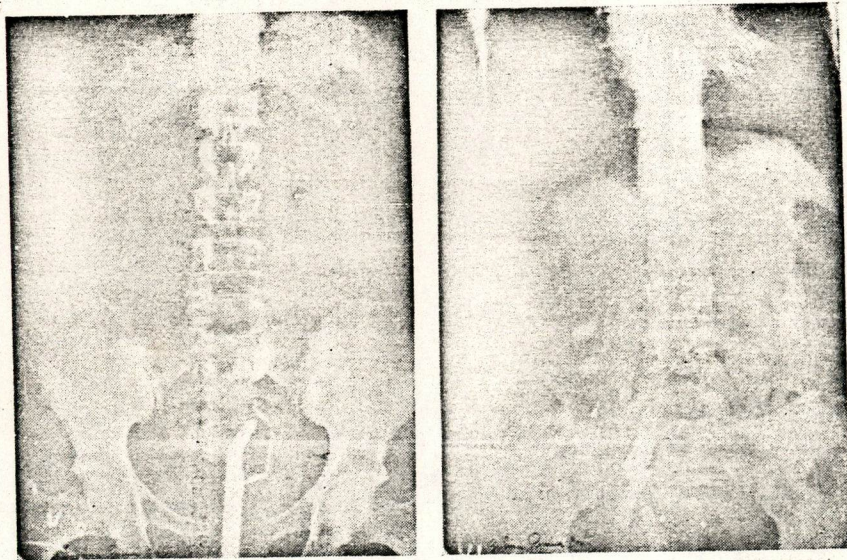


Fig. 9 — Paciente operada de Wertheim-Meigs e posteriormente irradiada. a) Pielografia retrógrada esquerda mostrando estenose 1/3 inferior do ureter correspondente. b) Idem, à direita.

tuto, em que a paciente fôra submetida também à curieterapia. Neste último caso, além da fístula vésico-vaginal havia outra retro-vaginal e o toque ginecológico revelava intensa fibrose pélvica. Nos nossos casos a fístula surgiu de 7 a 10 dias após a intervenção, sendo que um deles, a paciente só veio a se queixar da mesma dois meses e meio após a operação.

Estas fistulas, em geral, estão situadas no assoalho da bexiga, logo atrás do trígono, e são de tamanho variáveis. Às vezes, comprometem o próprio trígono, abrangendo, então, um ou dois meatos ureterais, o que tornará o tratamento mais difícil.

O diagnóstico é feito pela inspeção, pelo toque vaginal e pela cistoscopia. O enchimento da bexiga por líquido provocará o escoamento deste pela fístula o que é facilmente observado na inspeção vaginal. As fístulas de pequeno diâmetro, em geral, são bem observadas pela cistoscopia ao passo que, nas de grande diâmetro, estes exames tornam-se precários, pelo rápido escoamento do líquido pela vagina. Todavia, nestes o exame vaginal é mais fácil.

Do exposto conclui-se que a operação de Wertheim, da mesma maneira como ocorria no fim do século passado, quando começou a ser executada, continua a apresentar com relativa frequência complicações para o lado do aparelho urinário. Estes fatos, apesar do aprimoramento da técnica operatória e da maior experiência do ginecologista continuam a ocorrer, notadamente com a retirada de maior quantidade de tecido nas operações "alargadas", como na de Meigs ou similares, em que, a maior dissecação, visando mais "radi-

calidade" poderá provocar a desnutrição do ureter ou da bexiga.

Estranhamos mesmo uma certa parcimônia dos autores na menção das complicações urológicas quando publicam seus resultados operatórios.

As complicações urológicas, de maneira alguma, servem para desmerecer ou condenar a operação de Wertheim como tratamento do câncer do colo uterino, pois, além dos bons resultados que ela fornece em muitos casos do estágio I e II, com grande sobrevida, os outros meios de tratamento do câncer do colo, ou sejam as irradiações, também podem causar as mesmas complicações urológicas.

Pretendemos com o nosso trabalho chamar a atenção dos ginecologistas e dos urologistas não tanto para as fistulas urétero-vaginais ou vésico-vaginais, lesões mais prontamente diagnosticadas, mas para as lesões de aparecimento mais tardio, qual sejam as dilatações ureterais e renais, decorrentes da estenose do terço inferior do ureter pelo tecido fibroso cicatricial pós-operatório. Para isto, seria conveniente como já dissemos submeter as pacientes a exames urológicos periódicos, notadamente radiológicos, para que estas complicações possam ser diagnosticadas e tratadas numa fase inicial em que o parenquima renal já não apresente lesão irreversível. Assim, JAFFE (4) com razão declara, "... estas paciente "curadas" de sua doença maligna poderão morrer devido a insuficiência renal se as complicações ureterais e renais não forem tratadas".

É preciso não confundir as complicações urológicas pós Wertheim com ou-

tras idênticas mas causadas por recidiva ou metástase do processo blastomatoso (fig. 10), pois, se para as primeiras podemos esperar muitas vêzes resultados satisfatórios no tratamento, o mesmo já não sucede, em relação às últimas.

No I.N.C. de um certo número de anos para cá tem constituído rotina de exame a urografia e a cistoscopia antes da operação de Wertheim.

Precisamos também não confundir complicações urológicas decorrentes da operação de Wertheim com aquelas que possam surgir devido a outras doenças associadas, como no caso da fig. 11.

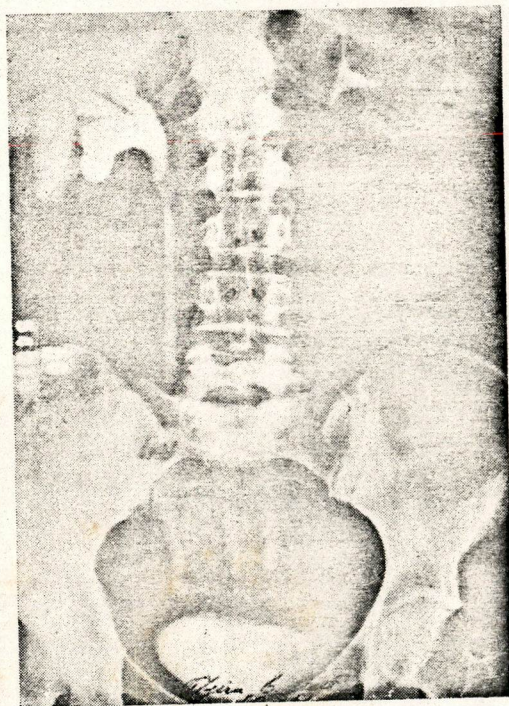


Fig. 10 — Urografia de paciente com metástases pélvicas pós câncer do colo uterino, provocando obstrução parcial da extremidade inferior do ureter direito com hidronefrose.

Esta paciente fôra operada em 5-11-52 de Wertheim-Meigs 5 anos depois voltou ao hospital com dores lombares à esquerda e exclusão radiológica do rim dêste lado. O cateterismo ureteral mostrou obstáculo infranqueável a 10 cm de altura. Operamo-la em 26-5-58, encontrando extensa lesão tuberculosa úlcero-caseosa que evoluíra quase silenciosamente.



Fig. 11 — Urograma feito em paciente que sofrera operação de Wertheim-Meigs há 5 anos. Havia exclusão radiológica do rim esquerdo e o cateterismo ureteral esquerdo feito na mesma ocasião revelou obstrução infranqueável do 1/3 inferior do mesmo. Operação posterior revelou tratar-se de processo tuberculoso úlcero-caseoso do rim e ureter.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BEACH, E.W. — J. of Urol 68:1, 178, 1952.
- 2 — CIBERT, t DARGENT — Lyon Chirur. 1, 1956.
- 3 — DIEHL, W.K. & HUM DLEY — J. M. Surg. Gyn. & Obs. 87:6, 705, 1948.
- 4 — JAFFE, H.L. & aal. — Surg. Gyn. & Obs. 70:2, 178. 1940.
- 5 — KUSS, R. — Journ. D'Urol. 976, 1952.
- 6 — MAGENDIE, J. et BALLANGER, R. — Journal D'Urol. 65:1-2, pg. 11. 1959.
- 7 — MEIGS, J.V. — Surgical Treatment of Cancer of the Cervix — Ed. Grune & Stratton, 1954.
- 8 — MICHAELIS, J.P. — Surg. Gyn. & Obs. 86:1, 36. 1948.
- 9 — VALENZUELA, E. TALLMAN y TALLMAN V., — Actas del VI Congreso Americano e III Argentino de Urologia, Mar del Plata, 1956, pg. 417.

RESUMO

Em 78 pacientes operadas no Instituto Nacional de Câncer (Rio de Janeiro) Wertheim-Meigs por câncer do colo uterino houve 13 de complicações urinárias pós-operatórias ou sejam 16,6%. Cada tipo de lesão é estudado separadamente, sendo apresentadas radiografias antes e depois do aparecimento das complicações de alguns casos.

SUMMARY

Amoni 78 Wertheim-Meigs operations for cancer of the cervix performed at the National Cancer Institute (Rio de Janeiro) 13 cases of urological complications occurred. Each type of these complications is studied and urogramms made before and after the appearance of the urological lesion are shown from several patients.

