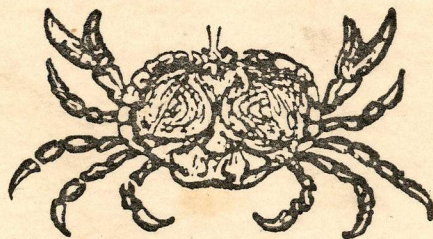


515c

# REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Orgão oficial do Serviço Nacional de Câncer



R

EX 1

Volume 20

Julho, 1964

Número 27

Rio de Janeiro

Brasil

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO NACIONAL DE SAÚDE  
SERVIÇO NACIONAL DE CÂNCER

Diretor  
Dr. MOACYR SANTOS SILVA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

SECÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E  
CONTRÔLE

Diretor  
Prof. Dr. Francisco Fialho

Chefe  
Dr. Egberto Penido Burnier

\* \* \*

Os artigos originais, enviados à redação da Revista Brasileira de Cancerologia, serão publicados quando os assuntos nêles 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, inglesa 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>Amaury Barbosa</i>	— Cirurgião
<i>Antônio Pinto Vieira</i>	— Radioterapeuta
<i>Antônio Prudente</i>	— Cirurgião — Ex-Diretor do S.N.C.
<i>Edésio Maesse Neves</i>	— Citologista
<i>Egberto Moreira Penido Burnier</i>	— Cirurgião — Chefe da S.O.C.
<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 — Diretor do I.N.C.
<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 — Diretor do S.N.C.
<i>Osolando Júdice Machado</i>	— Radioterapeuta
<i>Sérgio de Barros Azevedo</i>	— Pesquisador
<i>Turíbio Braz</i>	— Cirurgião
<i>Ugo Pinheiro Guimarães</i>	— Cirurgião — Ex-Diretor do S.N.C.

---

Volume 20

Julho, 1964

Número 27

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Publicação trimestral de distribuição gratuita 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.

SERVIÇO NACIONAL DE CANCER  
SECÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E CONTRÔLE  
Praça Cruz Vermelha, 23 - 3.º andar  
RIO DE JANEIRO — BRASIL



---

## SUMÁRIO

---

- Metástase Pulmonar Bi-lateral (interstício de 2 anos) de  
Hipernefroma (tratado há 6 anos). Pneumectomia Sub-  
total Bi-lateral. Cura Clínica de 11 anos ..... 5

*Dr. Egberto Penido Burnier*

- Enzimologia Diagnóstica ..... 23

*Dr. Cesar Lima Santos*

- Um Estudo Experimental sobre a Dinâmica da Regeneração  
Hepática ..... 65

*J. P. Guimarães*

### NOTICIÁRIO

- Universidade do Estado da Guanabara ..... 101
- Discurso de Posse do Dr. Moacyr Santos Silva, na Academia  
Brasileira de Medicina Militar, em 15 de setembro de 1964 102
- Exposição da Ofensiva Contra o Câncer ..... 109
- Bôlsa de Estudo "Eleanor Roosevelt" ..... 110
- I Convenção Médico-Social em Câncer ..... 111
- Dr. Ataliba Bellizzi ..... 111



METÁSTASE PULMONAR BI-LATERAL (interstício de 2 anos) DE  
HIPERNEFROMA (tratado há 6 anos). PNEUMECTOMIA SUBTOTAL  
BI-LATERAL. CURA CLÍNICA DE 11 ANOS \*

DR. EGBERTO PENIDO BURNIER\*\*

O caso, cuja história clínica vamos relatar, é dos que merecem publicação, tanto pelo ineditismo, como para quebrar as últimas resistências de leigos e também de médicos, que não acreditam na cura do câncer. São êsses casos que fazem mudar até o conceito de grandes mestres. Todos nós que labutamos com o ingrato problema da Cancerologia, temos por um momento uma fase de descrença em tudo que fazemos e até chegamos, vez por outra, a confessar aos nossos íntimos, não acreditar mais no tratamento do Câncer. Isso é comum, principalmente, após um caso mal sucedido em pessoa muito cara e a quem desejaríamos sucesso espetacular. Parece mesmo que, propositalmente, os fracassos rondam os amigos, parentes e as pessoas a quem nos afeiçãoamos de primeira vista. Mas, tôda vez que tal fato suceder, recomendo que façam um exame de consciência e procurem recordar casos, considerados perdidos, que pela argúcia clínica e o bom senso da opor-

tunidade, conseguimos recuperá-lo à sociedade. A verdadeira felicidade está em contarmos com os casos de sucesso. Insucessos, quem não os tem? É com saudade que recorro aqui palavras de meu mestre Prof. Francisco de Castro Araújo: "Só não têm insucessos aquêles que não labutam na medicina".

Vejamos o nosso caso:

Trata-se de Oswaldo G., branco, casado, brasileiro, comerciário, natural do Rio Grande do Sul, morador no Rio de Janeiro, GB.

Sua espôsa, em 1958, então enfermeira chefe do Bloco Cirúrgico do Instituto Nacional de Câncer, procurou-me muito preocupada e mostrou-me umas radiografias que trazia, contando-me a seguinte história: "Meu marido foi operado há 6 anos (26 de outubro de 1952) de um tumor renal, cujo exame anátomo-patológico evidenciou tratar-se

\* Trabalho apresentado à Semana de Cancerologia, em São Paulo, em 1 à 7 de Dezembro de 1963.

\*\* Chefe de Cirurgia Torácica do Instituto Nacional de Câncer. Docente de Clínica Cirúrgica da Faculdade Nacional de Medicina. Chefe da Seção de Organização e Contrôlo do Serviço Nacional de Câncer.

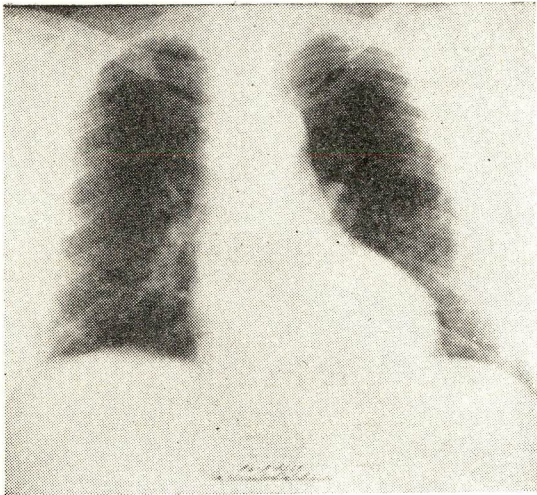


Fig. 1 — Radiografia em P. A., normal, em janeiro de 1958. Tinha sido operado de Hipertrofia em 1952. (13-1-58).



Fig. 2 — Em outubro de 1958, sombra t̄rço superior hemitorace direito, compatível com metástase pulmonar. (8-10-58).



Fig. 3 — Tomografia mostrando tumor t̄rço superior Pulmão Direito, Perfil. (17-9-58).

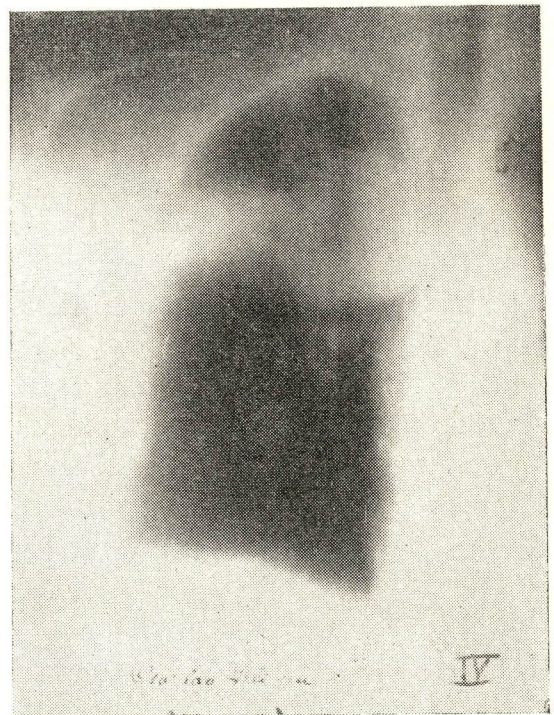


Fig. 4 — Tomografia P. A. mostrando tumor arredondado com faixa de atelectasia segmento lobu superior. (22-9-58).

de um hipernefroma. Naquela ocasião o seu sintoma primeiro e principal era febre, só mais tarde sendo notado aumento de volume discreto do flanco direito. Foi operado com sucesso há 6 anos, pelos seus colegas Drs. Vianna e Coutinho. De dois meses para cá, começou a ter febre e procuramos, antes de mais nada (conselho médico), examinar os campos pulmonares aos raios X. Ficou evidenciada uma sombra, que interpretada como processo pneumônico, evoluiu até ao estado em que vemos pelas radiografias (setembro de 1958). O que é que o Sr. acha?"

Pela história, claro estava que se tratava de uma metástase pulmonar direita, após um período silencioso de cerca de 6 anos. Para corroborar vimos uma radiografia anterior, de janeiro de 1958, normal. O paciente é destes indivíduos que amam a vida e procura, sem temor algum, o tratamento indicado, não titubeando ante os conceitos emitidos pelo seu médico de confiança.

Assim, fui claro com a esposa do Sr. Oswaldo. De tal forma ficara ela impressionada com a firmeza diagnóstica e já conhecendo o meu trabalho no Instituto, onde juntos labutamos, que combinou levá-lo a exame, no consultório. Com a devida aquiescência de seus antigos médicos, traçamos o plano de tratamento.

O *exame clínico* efetuado em meados de setembro de 1958, evidenciou tratar-se de paciente de 58 anos de idade, obeso, porém, sem qualquer anormalidade

para os órgãos e aparelhos. Assim mesmo, solicitei ao Dr. Lourival Perri Chefaly, electro-cardiograma e, à luz dos exames laboratoriais, fôsse feito o "Risco Cirúrgico".

Internou-se em princípio de outubro na Casa de Saúde Santa Maria, onde submeteu-se a rigoroso exame clínico, do que resultou *Risco Cirúrgico Bom*. Os cuidados pré-operatórios constaram de higiene e toilete. Foi instituído o exercício respiratório, fazendo o paciente encher balão de borracha várias vezes no período de uma hora. O internista foi o Dr. Lourival Perri Chefaly.

No dia 8 de outubro, fizemos um último exame radiográfico do tórax, a fim de verificarmos da evolução nesse tempo de preparação. Observamos que o tumor evoluiu com relativa rapidez, tomando agora o aspecto ampulhetiforme, ao mesmo tempo que se notava, também, uma reação interlobar superior-média.

No dia 10 de outubro de 1958, sob anestesia por intubação (indução com o Thionembutal venoso e narcose pelo Protoxido de Azoto e Oxigênio) pelo Dr. Sérgio Teixeira da Silva, sofreu Toracotomia com retirada da 6.<sup>a</sup> costela e secção posterior do arco das 5.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup> e 7.<sup>a</sup> costelas direitas.

Equipe — Operador: Dr. E. Penido Burnier; 1.<sup>o</sup> Auxiliar: Dr. Ronald Alonso da Costa; 2.<sup>o</sup> Auxiliar: Dr. Morisson Monteiro; Inst. Enferm.: Hermínia A. Pereira. À inspeção endotorácica, observou-se: formação tumerosa do lobu su-



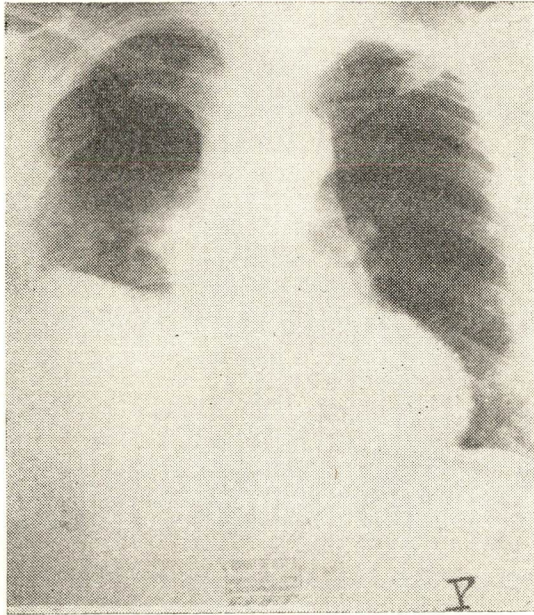


Fig. 5 — Radio post-operatória mostrando:  
a) resecção do 7.º arco costal e secção posterior das 5.ª, 6.ª e 8.ª costelas. Elevação da cúpula frênica à direita. (11-11-58).

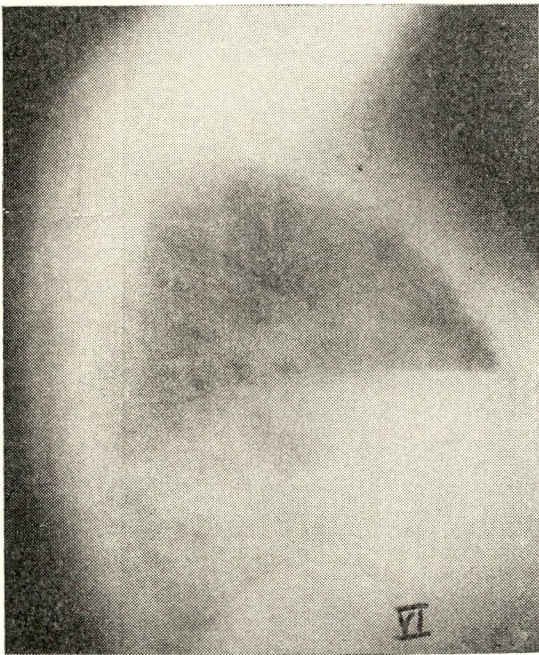


Fig. 6 — Tele perfil mostrando as curvaturas diafragmáticas e aspecto normal do lobu residual. (24-10-58).

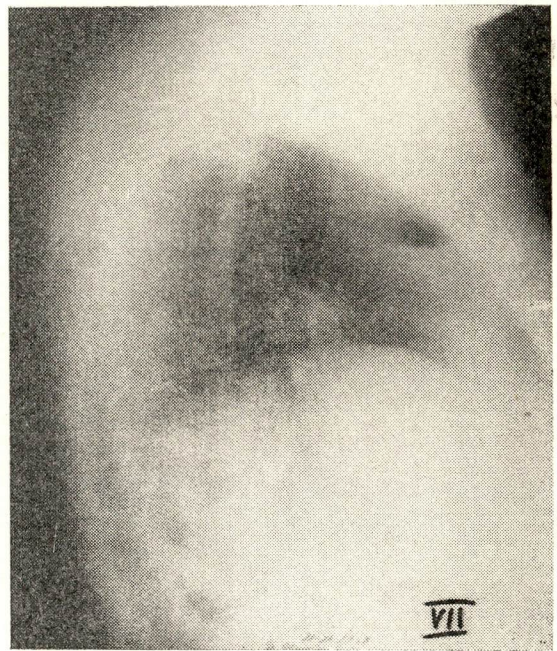


Fig. 7 — Tele perfil, contróle post-operatório. (11-11-58).

perior do pulmão direito que infiltrava também o lobu médio através do sulco interlobar, a êste ponto mascarado pelo processo neoplástico. O tumor era de consistência firme e não encontramos nenhuma aderência pleural, nem qualquer nódulo metastático.

1.º tempo — Biópsia per-operatória (congelação): isolamos perfeitamente o campo e com material especial (adrede preparado) praticamos, a bisturi, a retirada de um cilindro de massa tumoral, tendo-se antes incisado o tecido pulmonar supra-jacente. Enquanto encaminhávamos o material ao Laboratorista, Dr. José Maria Barcellos e aguardávamos o seu diagnóstico, praticamos sutura pulmonar o mais hermética possível, protegendo-a ainda com um tampão de gaze. Removemos todo o material utilizado e iniciamos o trabalho de dissecação interlobar médio-inferior.

*Diagnóstico anátomo-patológico:* metástase pulmonar de Hipernefroma.

2.º tempo — Bi-lobectomia direita, superior e média; com dissociação romba, utilizando-se de um pequeno globo de gaze na ponta de uma pinça, dissociou-se a porção proximal interlobar, pondo-se à mostra e identificando-se os elementos do pedículo (artéria, veias e brônquio lobar) que foram tratados na seqüência enumerada: os pedículos vasculares com dupla ligadura e o brônquio com pontos separados, à medida que era seccionado. Verificação da hemostasia, pleuralização do côto e fixação do lobo inferior restante, com pontos separados

na parte média da cavidade torácica, fazendo-se para tanto, uma pequena rotação em seu pedículo. Toracosíntese, deixando-se dreno no 7.º espaço, ao nível da linha axilar posterior. A aspiração torácica foi iniciada ainda na sala de cirurgia. O paciente suportou muito bem o ato cirúrgico. Mantivemos o cateter nasal, com 8 litros de O<sup>2</sup> por minuto, por 12 horas.

O post-operatório, cuidados, medicação e supervisão ficaram aos cuidados do Dr. Lourival Perri Chefaly. Nas primeiras 24 horas, deixamos o 2.º Auxiliar permanentemente ao lado do paciente.

A pressão manteve-se dentro das cifras normais, desde os primeiros momentos post-operatórios; somente tomou sangue na sala de operações. Hidratação, vitaminoterapia e antibióticos de 12 em 12 horas foi a sua medicação.

No dia seguinte, levantamos o paciente para radiografia de contrôle da expansão pulmonar e o alimentamos. No 3.º dia foi retirado o dreno pleural, tendo já, praticamente, se regularizado a curva térmica. Os exercícios respiratórios foram reiniciados desde o dia da operação, tão logo começou a obedecer às ordens dadas.

O paciente desde os primeiros momentos, foi compreensivo e dócil, tendo lhe valido, êste concurso, a recuperação rápida, principalmente no que diz respeito à completa reexpansão do lobu restante, como veremos.

Alta sob vigilância, para a residência, no 11.º dia.

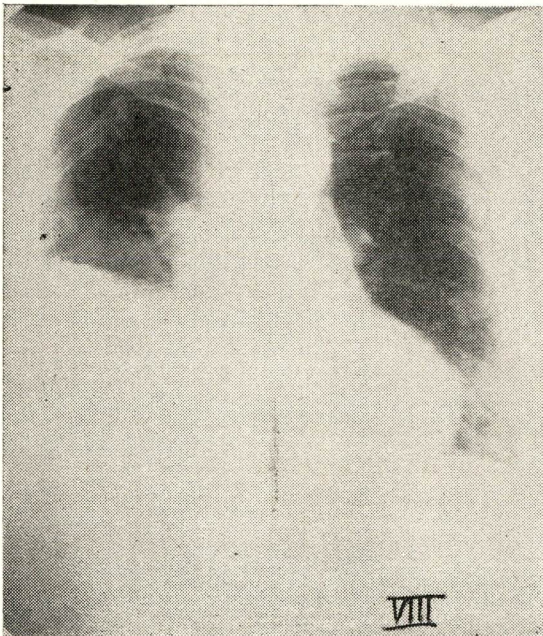


Fig. 8 — Rádío em P. A. mostrando diminuição do campo pulmonar direito (bem re-expandido). Hemitorase esquerdo normal. (5-1-59).

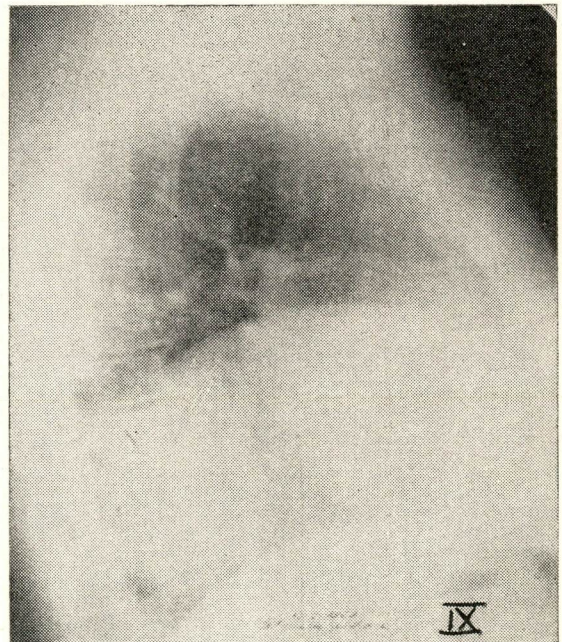


Fig. 9 — Tele perfil, mostrando a re-expansão pulmonar. (13-3-59).

## DO HIPERNEFROMA

Desde Grawitz (1883) dá-se o nome de *Hipernefroma* a tumores do rim, volumosos, bem circunscritos, amarelados, gordurosos e muito vascularizados. É freqüente observarem-se nêles, hemorragia, necrose e formações císticas. Muitas vêzes encontramos, fazendo corpo com o tumor, uma faixa de tecido renal são. Originam-se da cortiça supra renal, inclusos no rim, como restos embrionários (Sudeck, Zehbe, Glynn e outros).

Êsses tumores, pelo seu volume, podem desenvolver-se para o lado do abdome (confundindo-se, então, com os tumores abdominais) ou para o flanco, quando, então, é tomado por um tumor renal.

A anatomia patológica da peça cirúrgica, o mais das vêzes, é que identifica o tipo do tumor.

Histológicamente caracterizam-se os hipernefomas (diferenciando-se dos tumores renais) por apresentarem as células que o compõem, um protoplasma espumoso, granular e com muitos depósitos de lipóides. Quanto maior o aspecto granuloso do tumor, maior a sua malignidade. Nos tumores renais as células são claras, semelhantes às vegetais e não apresentam quase nenhuma granulação, enquanto são ricas de lipóides e gordura. As células do hipernefoma são ricas de glicogêneo, ao que alguns autores dão grande importância, como caráter do hipernefoma (Lubarsch).

Dos sintomas que se podem catalogar, o desconforto para o alto abdome ou flanco, com dôres surdas e profundas, vômitos e edema para os membros inferiores, são os mais freqüentes. Costuma-se, nos tumores supra-renais, encontrar sempre a hipotermia, sinal que, para Israel, constitue mesmo um elemento de diagnóstico diferencial entre os hipernefomas e os tumores renais. No entanto, no nosso enfêrmo, a febre sempre foi sinal constante, a ponto de nos guiar na procura de metástase, quando a hipertemia voltou dois anos depois, como veremos adiante. Com a hipertemia, vinham os verdadeiros banhos de sudorese, ao mesmo tempo que sentia um enorme desânimo, seguido de enfraquecimento geral.

*Contrôle post-operatório* — Foi efetuado um rigoroso contrôle post-operatório, sob a supervisão do Dr. Lourival. Periòdicamente, era praticado o exame radiológico do tórax e assim foi possível acompanhar o desenvolvimento paulatino do lobo residual à direita, conforme amostras das séries efetuadas, em janeiro e março de 1959. Passou bem até meados de julho de 1960, quando começou a ter hipertemia vespertina, com crises de suor e o mesmo enfraquecimento já assinalado. Há pouco tempo havia sofrido um completo exame com o Dr. Lourival e nada de anormal havia sido observado. Foi quando, tendo continuado a sintomatologia, principalmente a hipertemia, insistiu-se numa nova radiografia.

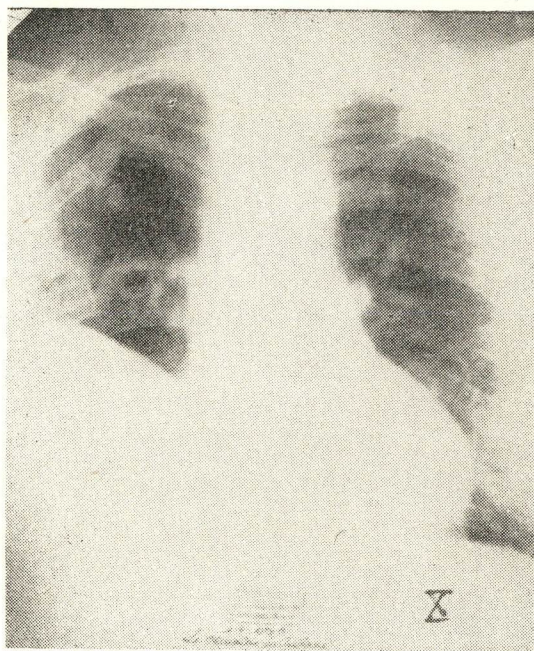


Fig. 10 — Rádío em P. A. mostrando em 2-4-60 o grau de expansão pulmonar do lobu inferior D. restante. Nenhuma alteração para o H. E.

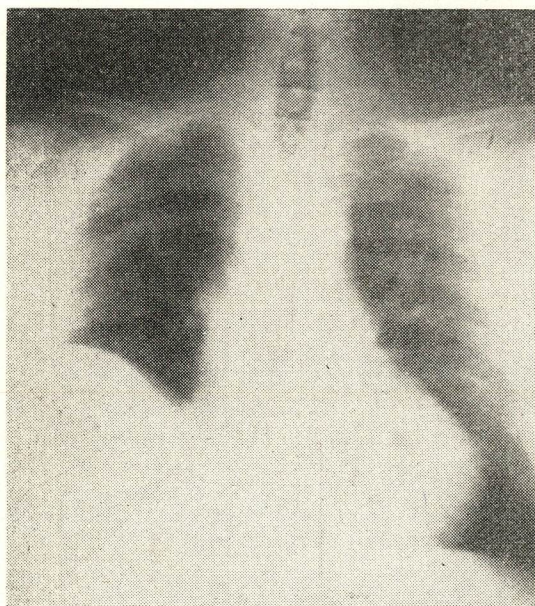


Fig. 11 — Radiografia de contrôle em 15-9-60. Sombra suspeita no H. E. por detraz da sombra cardíaca.

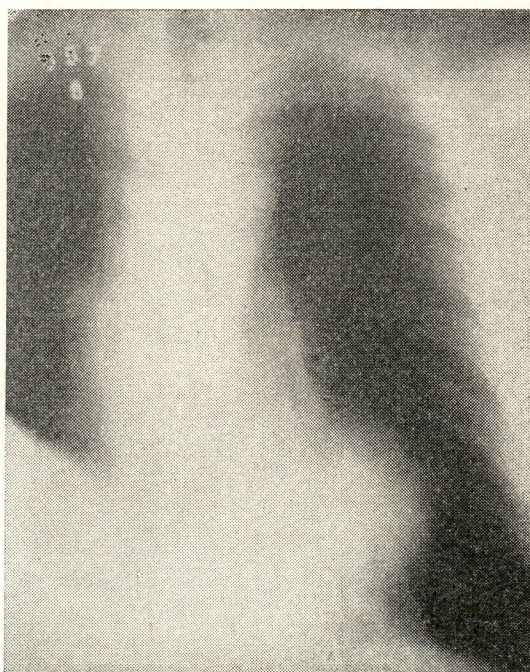


Fig. 12 — Tomografia em 15-9-60. Mostrando claramente a existência de tumor metastático do lobu inferior do Pulmão Esquerdo.

2.º *Metástase Pulmonar* — No consultório do Dr. Evaristo Machado Neto, após o exame da chapa, ainda molhada, percebeu-se por detrás da sombra cardíaca uma sombra. Praticada então a tomografia, ficou evidenciada a presença de uma formação arredondada, de contornos esbaciados, que foi imediatamente admitida como metástase pulmonar esquerda.

Fizemos então uma verdadeira Mesa-Redonda com o Dr. Lourival e ponderamos todos os ângulos do problema que defrontávamos.

#### *Considerações em face da identificação da nova metástase pulmonar*

À vista da prova radiológica de 15 de setembro de 1960, primeiro estudamos a possibilidade de nova cirurgia. Apesar da hipertrofia de compensação havida no lobo restante do pulmão direito, a capacidade vital diminuída, tornava de muito mal prognóstico a tentativa de nova redução, no pulmão esquerdo. Assim, resolvemos consultar o Dr. Osolando Machado, Radioterapeuta, da possibilidade de tratamento pelas irradiações. Houve, e não negamos, medo de que o paciente não resistisse à segunda toracotomia. Mas, em vista da resposta do Dr. Osolando, não tivemos outra alternativa. Respondeu-nos: “Só farei o tratamento pelas irradiações se me disserem que não podem remover o tumor pela cirurgia; reconheço que é preciso avaliar bem a capacidade respiratória do

paciente, mas este tipo de tumor só se cura mesmo pela remoção cirúrgica”.

Em vista disso, resolvemos tentar a sorte, tendo-se antes dado a conhecer à espôsa do paciente, a gravidade da situação.

O paciente, com o espírito mais confiante, temeroso porém firme, muito nos ajudou na decisão.

O *pré-operatório* igualmente entregue ao Dr. Lourival, consistiu em intensificação dos exercícios respiratórios (por nós orientado), exames de rotina e estudo cuidadoso das chances.

O próprio paciente foi quem escolheu o time operatório, a Casa de Saúde e o anestesista. Em uma palavra, funcionariam quase todos da primeira toracotomia, com exceção do 1.º Auxiliar e da Instrumentadora, que por motivos outros não podiam fazer parte nesse segundo ato.

O paciente internou-se no dia 18 de setembro no Hospital do Samaritano e nessa noite houve uma reunião entre o cirurgião, clínico e anestesista. Combinamos uma ação sinérgica e ficou decidido que se praticaria a traqueotomia a fim de se evitar espaço morto e assim facilitar a hematose, em virtude da reduzida capacidade ventilatória a que deveria ficar o paciente. Também, acertamos que se deveria praticar a menor mutilação do pulmão esquerdo, compatível com o tratamento: pensou-se mesmo em tentar-se a segmentectomia ao invés da lobectomia, naturalmente dependendo do que fôsse encontrado.

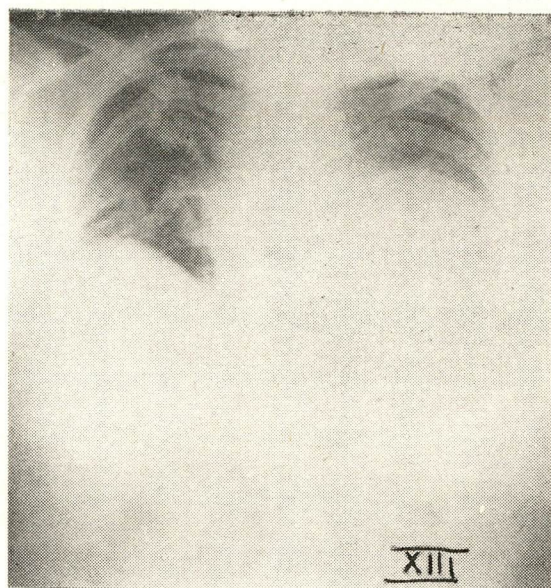


Fig. 13 — Radiografia em P. A., post-operatória em que se nota a redução da área respiratória do H. E. Vê-se a cânula de traqueotomia. Sofreu Lobectomia inf. Esquerda.



Fig. 14 — Em 20-10-60 apresentou este aspecto de pleuriz encistado que a punção evacuou cerca de 60 cc. de serosidade fibrinopurulenta-coleção extra-pleural.

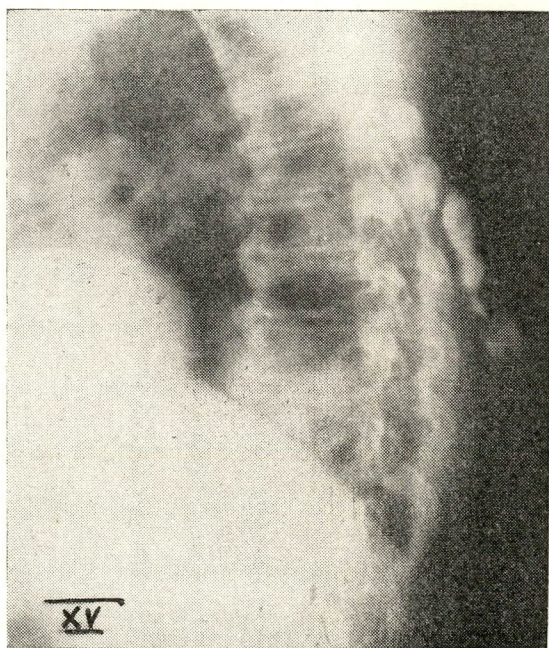


Fig. 15 — Persistiu fistula na linha axilar posterior esquerda, injetada com contraste (lipiodol). Granuloma inflamatório de corpo estranho — Gaze.

No dia 19 de setembro de 1960, sob anestesia por intubação (Dr. Sérgio Teixeira da Silva), sofreu toracotomia ao nível do 7.º espaço intercostal esquerdo. O time compunha-se de: Operador: Dr. E. Penido Burnier; 1.º Auxiliar: Dr. Morisson Monteiro; 2.º Auxiliar: Dr. Fernando Monastereo Virues; Instrumentadora: Enfermeira Josabeth dos Santos.

Durante todo o ato cirúrgico, o Dr. Lourival acompanhava atentamente; a transfusão ficou a cargo do Dr. Gil Moreira Filho.

1.º Tempo — Aberta a cavidade, pela inspeção verificamos a presença de tumor de 6 cm de diâmetro, aproximadamente, localizado no lobo inferior do pulmão esquerdo. Não havia aderências pleurais, nem nódulos sobre o pericárdio e pleura parietal. Como da outra vez, isolamos todo o campo e com material adrede preparado e separado, praticamos a biópsia per-operatória. Sutura estanque da ferida pulmonar, seguida de proteção com gaze esterelizada. Antes de iniciarmos a dissecação do pedículo do lobo inferior, aguardamos, numa esperança última, o resultado anátomo-patológico. Enquanto aguardávamos esse resultado, praticamos manualmente a compressão do brônquio lobar inferior e pedimos a atenção do anestesista para verificar das modificações. Com surpresa, nos informou que não notara qualquer alteração na côr das mucosas, unhas e, muito menos, taquicardia. Ficávamos assim a cavaleiro para, em sendo posi-

tiva a biópsia, continuar, com tranqüilidade, a intervenção.

*Resultado anátomo-patológico da biópsia per-operatória:* metástase pulmonar de Hipernefroma.

2.º Tempo — Com a confirmação do resultado anátomo-patológico, partimos para a lobectomia inferior esquerda, tendo-se antes verificado, pelo volume e localização, a pouca possibilidade de uma segmentectomia. Ainda mais, por ser uma técnica pouco regrada, em que impera a dissecação romba, com perda de sangue, tanto no ato como no post-operatório, foi preferida a lobectomia à segmentectomia. A repercussão no post-operatório imediato é menor na lobectomia do que na segmentectomia.

Praticamos a dissecação em continuação ao sulco interlobar e fomos, aos poucos, descobrindo e identificando os elementos do pedículo lobar inferior; ligamos primeiro as veias lobares, a seguir a artéria e por último o brônquio lobar inferior, segundo a técnica de colocação dos pontos, à medida que seccionávamos a bisturi. A razão de se praticar primeiro a ligadura venosa e depois a arterial, está no princípio de cancerologia cirúrgica de se obstaculizar tôdas as vias eferentes do tumor, isto é, ligar sempre o elemento que é capaz de conduzir células cancerosas do tumor, liberadas pelas manobras cirúrgicas. Tecnicamente, a fim de se aproveitar o sangue do segmento que vai ser sacrificado, é aconselhável a ligadura primeira da artéria e então, depois, as das veias.



Mas, em cancerologia, a técnica cirúrgica cede lugar ao bom senso e à moderna fisiopatologia.

Retirada a peça, fêz-se cuidadosa revisão da hemostasia e com restos de pleura visceral, praticou-se a pleuralização do côto.

Síntese dos planos da parede torácica, deixando-se drenagem, através o espaço intercostal subjacente, com sonda de Pezzer.

Curativo e imediata aspiração contínua, mesmo na sala de cirurgia.

Consultado o anestesista das condições do paciente, fomos informados de que, até o momento, nada de anormal havia acontecido, mas que só a evolução posterior, poderia confirmar.

3.º Tempo — Recolocamos o paciente em posição de decúbito dorsal e, após os cuidados habituais (antisepsia), praticamos uma traqueotomia clássica, ao nível do espaço crico-tireoideu, por incisão da membrana crico-tireóidea em sentido transversal. Retirada a cânula traqueal, foi introduzida a cânula de Krishaber, imediatamente, e passado o tubo de oxigênio, vindo do aparelho de anestesia, para a boca da cânula. Ao mesmo tempo, praticava-se a aspiração de secreção brônquica. O paciente, a esta altura, já tinha recuperado os movimentos respiratórios próprios.

Mantivemos o paciente sob vigilância, na sala, por mais meia hora, até que a pressão e o ritmo respiratório voltas-

sem completamente. Só então o removemos ao quarto. O oxigênio foi mantido por 48 horas, através sonda, pela cânula de traqueotomia.

*Post-operatório imediato* — Durante uma hora e meia, o próprio anestesista ficou ao lado do paciente, para socorrê-lo, em qualquer emergência, substituído então pelo 1.º Assistente, que ficou ao lado do paciente por mais 24 horas. Muito contribuiu, também, na vigília, a sua espôsa, pois trata-se de enfermeira das mais capacitadas (na ocasião era a enfermeira chefe do Bloco Cirúrgico, do Instituto Nacional de Câncer). Ao cair da noite, pelas 21 horas, teve uma queda da pressão arterial. A aspiração brônquica e estimulantes prontamente regularizaram a situação. O paciente transpirava pouco. Tomou além de 500 cc de sangue, na Sala, mais 500 cc no post-operatório imediato. Hidratação, vitaminoterapia, antibióticos de 12 em 12 horas, foi, em geral, a sua medicação. O paciente amaneceu cansado, fraco e com alguma dipnéa. Lia-se em seus olhos uma grande preocupação, pelo fato de estar com a cânula de traqueotomia. Foi quando lhe expliquei o porquê da minha decisão e que tal fato não o impedia de falar, bastando, para tanto, que tapasse, com o dedo, o orifício da cânula. Ajudei-o a encontrar o ponto e mantivemos pequena conversação, em que refletia todo o seu temor pelo fato. Garanti-lhe que a medida era, no máximo, por poucos dias, notando, desde logo, um relaxamento geral do enfêrmo. Instei para que

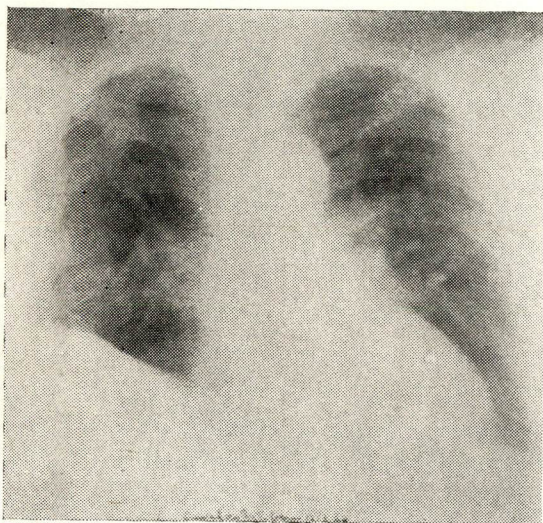


Fig. 16 — Radiografia de controle post-operatório em 12-3-63. Re-expansão total do H. E. pelo lobu superior E. Grande re-expansão do H. D. à custa do lobu inferior restante.

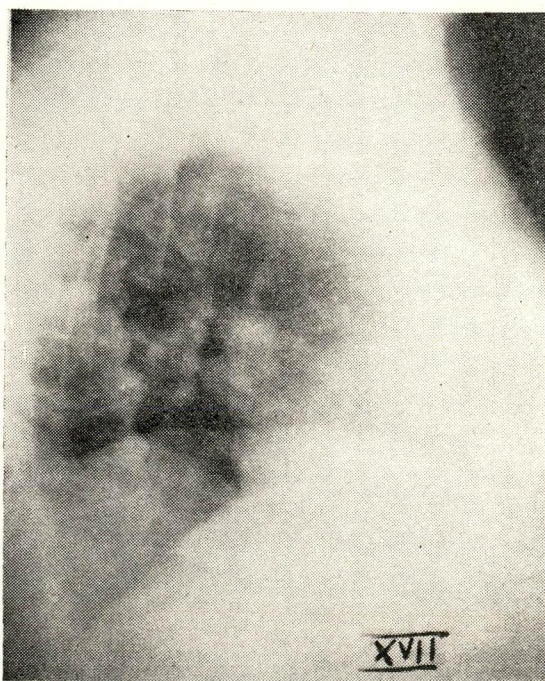


Fig. 17 — Tele de perfil mostrando a pequena diferença das cúpulas frênicas em razão da re-expansão pulmonar.

procurasse respirar calmo e profundamente, tossindo vez por outra, a fim de expelir as mucosidades bronquiais e assim manter livre o trânsito da corrente aérea. Levantei-o, colocando-o na borda do leito. Este fato foi suficiente para convencê-lo de que tudo corria normalmente. Praticamos, no leito, a 1.<sup>a</sup> radiografia, tendo-se verificado ventilação pulmonar (naturalmente diminuída) do lado esquerdo.

No 2.<sup>o</sup> dia de operado a situação continuou a mesma: paciente muito caído, com sudorese, porém, sentindo menos a dispnéa. Seu semblante, e principalmente o olhar, ainda denotavam certa apreensão. Levantou-se um pouco e suspendemos por 15 minutos o oxigênio. Sentiu-se bem e isto como que lhe deram novo ânimo. Mandei que procurasse tossir e, tapando a cânula com o dedo, procurasse respirar pelas vias naturais, para vêr como se sentia. Respondeu-me êle que o que lhe estava dificultando a respiração era justamente a cânula. Prometi-lhe retirá-la no dia seguinte, mas que até lá procurasse repousar e continuasse a tomar o oxigênio intermitentemente. A medicação foi, mais ou menos, a mesma do dia anterior, tendo iniciado a alimentação oral em pequenas doses, apesar da repugnância natural do paciente. À noite conseguiu conciliar o sono e acordou no outro dia com muito melhor aspecto.

Na visita matinal do 3.<sup>o</sup> dia chegou a fazer piadas e cobrou-me a promessa da retirada da cânula. Retiramô-la e aplicamos um curativo mais ou menos oclu-

sivo. Respirava muito bem, queixando-se, apenas, de dispnéa após qualquer esforço. Foi pinçado o dreno pleural e posto sentado o nosso paciente. Alimentou-se com melhor apetite, porém, sempre com pequenas doses. Apenas mantinhamos a anti bioticoterapia e os exercícios respiratórios moderados.

No 4.<sup>o</sup> dia, retirada do dreno pleural. Paciente passando muito bem. Daí, até ao dia da alta, seu estado voltou, praticamente, ao normal, tendo ficado reduzido a muito pouco a sudorese, bem como a dispnéa era referida somente após esforços mais violentos.

Retirada dos pontos no 10.<sup>o</sup> dia e alta, sob vigilância, no 11.<sup>o</sup> dia.

Contrôle radiológico um mês após evidenciou uma formação latero-posterior de densidade firme, com nível líquido, que foi interpretada como um processo pleural encistado ou um hematoma de partes moles que através a parede estivesse fazendo saliência para o interior do tórax. Realmente, obteve-se por punção a saída de regular quantidade de secreção sanguinolenta, tendo desaparecido, radiologicamente, o processo anterior. No local da cicatriz operatória, correspondente à linha axilar posterior, começou a sair uma secreção, a princípio serosa e depois semi-purulenta. Com curativos e antibióticos, conseguiu-se fechamento dêste pertuito por algum tempo.

Mas, como voltasse a drenar no mesmo ponto, em meados de abril ou maio de 1961, pratiquei injeção de contraste

e fizemos uma radiografia, evidenciando apenas um trajeto fistuloso. Passados dois dias, sua esposa comunicou-nos que havia notado no fundo da fístula um fio e que puchando dera saída a um pedaço de gaze. A fístula evoluiu para a cura, mas permanecia um pequenino pertuito, que, periódicamente, reabria e dava saída a secreção amarelada. Em março de 1962, praticamos nova radiografia contrastada e verificamos a presença de uma bôlsa, de regular tamanho, que se dirigia no sentido da articulação costo-vertebral. Como tinha havido o antecedente de saída de um fragmento de gaze, fizemos o diagnóstico de granuloma inflamatório por corpo estranho (gaze). Em meados de abril de 1962, o internamos na Casa de Saúde Santa Maria e, sob anestesia local, praticamos ampla via de acesso ao local, tendo retirado regular quantidade de gaze localizada entre a musculatura pré-vertebral e a articulação costo-vertebral. Após remoção da maior parte, praticamos rigorosa curetagem da região, removendo, assim, os restos, já em desintegração pelo tempo (ano e meio). A cura fôra rápida.

*Explicação do fato:* os pedaços de gaze fôram deixados, apesar das recomendações. Não é praxe na Clínica de Tórax o emprêgo de gaze como meio hemostático após a desinserção da articulação costo-vertebral. Usamos, sistematicamente, a ponta de uma compressa, que fica, pelo seu tamanho, dependurada na parte posterior, em nada atrapalhando o transcorrer do ato cirúrgico. Nêsse dia da operação fôra usada, ape-

sar de minhas recomendações, e até na ocasião dei ordem para que fôsem retiradas. A explicação não se justifica, mas o incrível acontece e, também, comigo acontecera. Dos males o menor. Sem deixar de responder pela responsabilidade do fato (comandava o barco), deixo aqui duas questões, que até certo ponto amenizarão: 1.º — após a retirada do lobo pulmonar inferior esquerdo e pleuralização, retirei-me do campo para providenciar, pessoalmente, os recursos de drenagem, ao mesmo tempo que aproveitaria para descansar enquanto era praticada a toracosintese uma vez que voltaria ao campo para a complementar traqueotomia; 2.º — Lembro-me bem de ter alertado, pela segunda vez, para que fizessem vistoria a fim de que não deixassem qualquer gaze sob a musculatura pré-vertebral.

*Estado atual do paciente:* Vive perfeitamente bem, até o momento, sem qualquer sintoma ou sinal suspeito de metástase. São meus amigos e pode-se dizer que sei semanalmente notícias suas. Foi o próprio paciente que, ao telefone, informou-me das datas precisas dos atos operatórios, no momento em que confeccionava o presente trabalho. Sua última radiografia, tirada em 12-3-1963, vem mostrar a fantástica recuperação da capacidade respiratória, a ponto de ser impossível, sem prévio aviso, distinguir ter sido ressecado no hemi-tórax esquerdo. Do lado direito nota-se, ainda, um grau mais ou menos acentuado de elevação da cúpula diafragmática.

A título de curiosidade, relato aqui, que êste paciente, por consentimento meu, viajou de automóvel, do Rio à Pôrto Alegre e voltou, dirigindo êle mesmo o seu Citroen, acompanhado de sua espôsa. E, tão entusiasmado ficou com a viagem que se prontificou e deu-me um pormenorizado esquema da viagem, para que a fizesse também. Êsses gaúchos são bairristas!

*Conclusão:* Apresentamos um caso com 11 anos de sobrevida após opera-

ção de um hipernefroma direito. Teve metástase pulmonar direita com 6 anos de operado e nova metástase pulmonar, à esquerda, dois anos depois. Sofreu, no espaço de 2 anos, ressecção parcial bilateral dos pulmões. Perdeu  $2/3$  do pulmão direito (lobus superior e médio) e  $1/2$  do pulmão esquerdo. Ficou, assim, com apenas  $1/3$  do pulmão direito e metade do esquerdo. Matematicamente, ficou com menos do que a área de um pulmão.

*Demonstração matemática:*

$$\text{Perdeu: } 2/3 + 1/2 = 4/6 + 3/6 = 7/6$$

$$\text{Ficou: } 1/3 + 1/2 = 2/6 + 3/6 = 5/6$$

Somando-se o que o paciente perdeu com o que ficou, teremos a representação matemática dos dois pulmões:

$$7/6 + 5/6 = 12/6 = 2.$$

A representação matemática da unidade, numa fração ordinária, tomando-se como denominador o 6, seria  $6/6$ .

Assim, o paciente perdeu 1 pulmão e mais  $1/6$ , porque  $7/6 = 6/6 + 1/6$  e ficou com menos de um pulmão, porque  $5/6 = 6/6 - 1/6$ .

*Importância da apresentação:* Ao que tenha conhecimento, não existe na literatura médica, caso de redução da área pulmonar maior do que a aqui apresentada. Não acreditamos que seja compatível com a vida normal, redução da área pulmonar além da que tivemos a felicidade de apresentar.

Eis porque, às vêzes, um só caso bem documentado é mais rico em ensinamentos do que um volume enorme, mas de pouco interêsse científico.

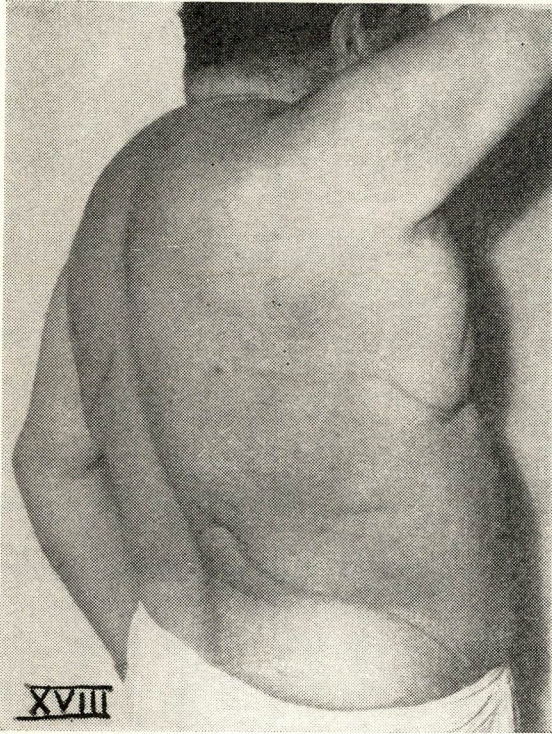


Fig. 18 — Foto do paciente em 6-9-63, mostrando a cicatriz da nefrectomia (1952) e da toracotomia direita (1958) quando sofreu lobectomia superior e média.

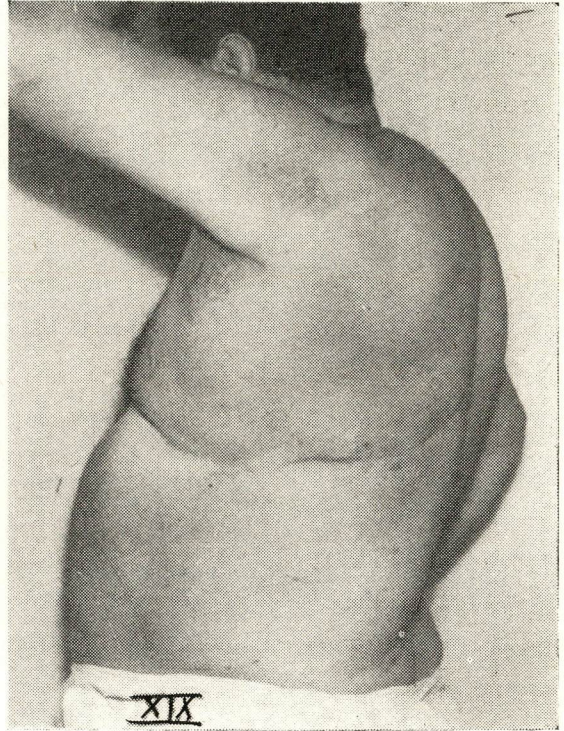


Fig. 19 — Foto do paciente em 6-9-63, mostrando cicatriz do hemi-torace Esquerdo, da toracotomia, para lobectomia inferior Esquerda.

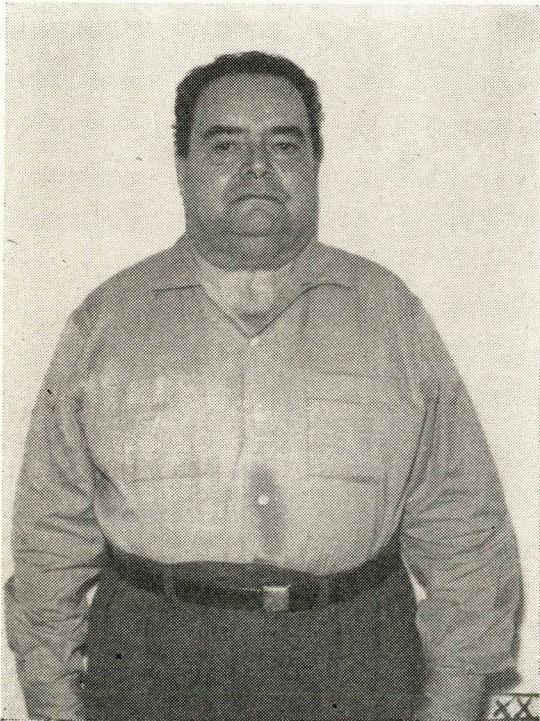


Fig. 20 — Foto do paciente, mostrando o bom aspecto do mesmo. Não foi colocada venda, por própria solicitação; deseja que os amigos o reconheçam a fim de saberem que em nossa terra o ca. já tem cura.

## RESUMO

O A. estudou, pormenorizadamente, lance por lance, o desenrolar de um caso clínico de metástase pulmonar bi-lateral post nefrectomia por Hipernefroma, há 11 anos.

A primeira metástase, no pulmão direito, foi tratada pela lobectomia superior e média, 6 anos depois. Nova metástase, 8 anos após a nefrectomia (2 anos depois da metástase pulmonar direita), no pulmão esquerdo, tendo sido praticada a lobectomia inferior. Ao todo, foram ressecados: 2/3 do pulmão direito e 1/2 do pulmão esquerdo. Paciente em ótimas condições, sem qualquer sintoma.

## SUMMARY

The A. study, step by step, the development of one clinic case of bilateral pulmonary metastatic after nephrectomy by hypernephroma, cured 11 years ago.

The first metastasis, in the right lung, was treated by middle and superior lobectomy, 6 years after.

One new metastasis, 8 years after nephrectomy (two years after right pulmonary metastasis) on the left lung, was made then inferior lobectomy. At last were removed 2/3 from the right lung and 1/2 of the left lung. The patient is in the best conditions, without clinic symptomatology.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — LEGUEU, F. — Tratado Médico-Quirúrgico de las Vias Urinarias: IV — 235, 243, 1927.
- 2 — JEANBRAU, E. — Pathologie Chirurgicale de Bégouin P., Papin F. F; 363. 1937.
- 3 — REGATO, J., ACKERMAN, L. — Cancer, XI, 686-687. 1951.
- 4 — CHRISTMANN, F., OTTOLENGHI C., RAFFC, J. M., GROLMAN, G. — Técnica Quirúrgica, XXXVI, V, 145-154.
- 5 — EWING JAMES — Oncologia, Tumores renales del tejido suprarrenal. Hipernefroma. 860-872. 1948.
- 6 — TESTUT, L., LATARJET, A. — Anatomie Humaine T: III. Aparato de la Respiracion. 899-1.041. 1940.
- 7 — ALBARRÁN, J., IMBERT, L. — Les Tumeurs du rein. Paris. 1903. Masson.
- 8 — BARNEY, J. D. y CHURCHILL, E. J. — Adenocarcinoma of the Kidney with Metastasis to the Lung Cured by nephrectomy and Lobectomy. J. Urol. 42: 269-276. 1939.
- 9 — BEER E. — Some Aspects of Malignant Tumors of the Kidney. Surg. Gynec. & Obst. 65: 433-446, 1937.
- 10 — BELL, E. T. — Classification of Renal Tumors With Observations on Frequency of Various Types, J. Urol. 39: 238-243, 1938.
- 11 — FORSYTHE, W. E. — Bilateral Hypernephroma: Report of a Case, J. Urol. 47: 784-786, 1942.
- 21 — GOTTESMAN, J. M., PERLA D. y ELSON J. — Pathogenesis of Hypernephroma. Arch. Surg. 24: 722. 1931.
- 13 — JUDD, E. S. y HAND, J. R. — Hypernephroma. J. Urol. 22: 10-21. 1929.
- 14 — SCHILLER, W. — Histogenesis of the So-Called Grawith Tumor, Arch. Path. 33: 879-904, 1942.
- 15 — SCHOLL, A. J. — A Review of Urulogic Surgery. Arch. Surg. 50: 104-124. 1945.
- 16 — WHARTON, L. R. — Hypernephromas — That are too early to diagnose; J. Urol. 42: 713-719. 1939.
- 17 — GUERTZENSSTEIN, E. — A Técnica das Ressecções Pulmonares. 1959.

# ENZIMOLOGIA DIAGNÓSTICA \*

DR. CESAR LIMA SANTOS \*\*

## 1) Introdução

Este trabalho se justifica pela imensa importância que têm para o diagnóstico clínico as recentes aquisições no terreno da enzimologia e pelo muito que é legítimo esperar delas.

Em meio pobre como o nosso, as conquistas da técnica laboratorial demoram a ingressar na rotina, por uma série de razões. O equipamento e as substâncias necessárias à realização da maioria destes exames são importados do estrangeiro; isto equivale a dizer que só entram no país depois de vencidos sérios obstáculos; além disso grande parte das drogas tem curto prazo de validade. A baixa frequência de requisições de um exame durante o estabelecimento do seu prestígio diagnóstico, torna anti-econômicos a aquisição de material e a inversão de tempo para domínio da técnica.

Um dos motivos do presente trabalho é chamar atenção para as provas já categorizadas, que contam com suficiente base clínica e experimental para entrarem na rotina, como subsídio inequívoco ao diagnóstico.

## 2) Generalidades

Pouco se soube da natureza das enzimas até 1926 quando *Sumner* cristalizou a urease e descobriu que ela era uma proteína. Desde então, todas as enzimas, obtidas em forma cristalina, provaram ser proteínas. Todas têm as propriedades das proteínas.

Permanecem em mistério, por mal elucidados, numerosos aspectos concernentes à origem, atividade e destino das enzimas. Por esta razão, muitas afirmações feitas neste terreno carecem de fundamento sólido e apenas se esteiam nas provas disponíveis e em conclusões de probabilidades, atingidas por inferência.

Os processos físicos e químicos fundamentais, que ocorrem em uma célula viva, são reações complexas e frequentemente consecutivas, isto é, os produtos finais de uma reação constituem a matéria que vai servir de ponto de partida para a seguinte.

As enzimas funcionam na intimidade celular como catalizadores altamente específicos para tipos particulares de con-

\* Trabalho laureado pelo Centro de Estudos do Instituto Nacional de Câncer com o prêmio "Amadeu Fialho" de 1963.

\*\* Chefe do Serviço de Clínica do Instituto Nacional de Câncer. Chefe da Coordenação da Residência do Instituto Nacional de Câncer.



jugação química e, freqüentemente, também específicos para cada reagente individual.

A atividade enzimática é influenciada por numerosos fatores variáveis: temperatura, pH, suprimento de substâncias reagentes, remoção ou permanência dos produtos elaborados e presença ou ausência de ativadores e inibidores.

A resposta da atividade enzimática às mudanças que ocorrem nestes fatores é a *essência da vida celular* e, em última análise, da vida do organismo todo. Poder-se-ia definir o estado patológico como uma perturbação do controle enzimático originada por uma agressão física, química, bacteriana ou virótica. Em algumas doenças hereditárias, como a galactosemia e as anemias hemolíticas familiares, o controle não poderia ser exercido eficientemente pela ausência congênita de determinadas enzimas.

A maior parte das enzimas pesquisadas com fins diagnósticos existe dentro das células. A agressão mórbida cria condições que permitem que elas passem aos líquidos intersticiais. É inaceitável o conceito simplista de que a célula seja um mero "saco de enzimas" que ao romper-se viesse a despejá-las no sangue. A membrana celular é suficientemente permeável para que haja libertação de enzimas sem perda da sua integridade estrutural.

A Transaminase Glutânica Oxalacética (TGO) aumenta de atividade no

sôro, após danos ao hepatócito de variados tipos. Observa-se o fato na hepatite a virus, por ação de substância hepatotóxicas e nos traumas cirúrgicos e mecânicos da víscera. Embora êstes estímulos provoquem, uniformemente, aumentos séricos da enzima, os seus mecanismos de ação no hepatócito são muito diversos. Aceitar que, em tôdas as circunstâncias, as elevações se devam exclusivamente à necrose celular está em desacôrdo com a experiência. Mecanismos mais sutís devem estar em jôgo. Serão provavelmente:

- a) maior difusão através da membrana celular das enzimas de menor pêsô molecular;
- b) estabilidade da combinação da enzima com outras proteínas celulares ou substâncias diversas;
- c) variações da permeabilidade da membrana de acôrdo com a intensidade e a duração do estímulo desencadeador;
- d) aumento da síntese da enzima na célula, como resposta ao estímulo patológico.

O conhecimento da intimidade dêstes processos é ainda muito limitado. É provável que as pequenas atividades enzimáticas, habitualmente encontradas no plasma e catalogadas como normais, provenham de células mortas e derivem do desgaste quotidiano, o "wear and tear" fisiológico.

A manutenção dos níveis dentro de

uma faixa considerada normal seria dependente dos seguintes fatores:

- a) quantidade de libertação da enzima nos tecidos;
- b) excreção pela urina e pela bile;
- c) inativação no sangue ou em outros tecidos.

Experiências modernas demonstram que apenas uma parte muito reduzida do excesso enzimático vem a ser excretada pela bile e pela urina.

Sabe-se que a Dehidrogenase Isocítrica (DIC) existe na fibra miocárdica em quantidades apreciáveis e que seu peso molecular está próximo ao da Transaminase Oxalacética. Porque ela não se eleva no sôro após o infarto do miocárdio?

*Laurens P. White* (43), da Stanford University, produzindo infartos em cães por ligadura coronária, constatou elevação transitória da Dehidrogenase Isocítrica. Ela permanecia alta no sangue da cava até 15 horas e no seio coronário até 24 horas. Isto demonstra que ela é liberada pelo sínclcio lesado e pode ser evidenciada no sôro de cães, ainda que por curto lapso. Sucederá o mesmo no homem? Haverá neste maior rapidez de inativação? Como aceitar esta hipótese se a mesma enzima, DIC, proveniente do hepatócito, permanece com sua atividade longamente elevada, após um surto de hepatite aguda?

A administração venosa de estratos purificados da Dehidrogenase Isocítrica

e da Dehidrogenase Láctica (DL) ao cão é seguida de desaparecimento muito rápido da Isocítrica. Como isto é exatamente o oposto do que ocorre na hepatite, supôs-se que o fígado fôsse responsável pela inativação mais acelerada da DIC. Por esta razão *Strandjord* e cols. (37) fizeram a injeção venosa destas duas enzimas antes e depois da hepatectomia em cães. Não houve modificação na rapidez de clareamento sérico após a retirada do fígado. O mesmo sucedeu após a esplenectomia e a nefrectomia bilateral.

Êstes estudos demonstram que há processos de inativação enzimática de localização ainda obscura.

A possibilidade de que a normalização dos níveis sanguíneos se deva a reações auto-ímunes tem uma ponderável objeção. Não se concebe que uma reação dêste tipo pudesse permitir novas elevações da atividade enzimática a curto lapso de tempo. A prática clínica é rica em verificações dêste tipo.

Um mecanismo aceitável seria o aparecimento de um inibidor específico desencadeado pela elevação da atividade sérica. Há algumas provas experimentais que apoiam esta hipótese. Não se sabe entretanto como se originam e por onde se eliminam êstes inibidores.

A descoberta de pequenas diferenças na estrutura e nas propriedades de uma mesma enzima proveniente de tecidos diversos, iso-enzimas, despertou a esperança de que se pudesse fazer diagnós-

tico da agressão tecidual através dos estudos de enzimas. Infelizmente este "diagnóstico tecidual" pelas iso-enzimas organo-específicas ainda está nos primeiros vagidos. Situam-se as esperanças nos

modernos estudos cromatográficos, espectrofotométricos, de mobilidade das frações eletroforéticas, nas técnicas de variação de substratos e nas pesquisas imunobiológicas.

## QUADRO I

### SELEÇÃO DOS TESTES ENZIMÁTICOS

- 1.º) Especificidade tecidual
- 2.º) Padrões enzimáticos
- 3.º) Percentagem de valor anormal em determinado estado patológico
- 4.º) Oportunidade — (Fator tempo)
- 5.º) Efeito da terapêutica prévia
- 6.º) Técnica de realização { Facilidade de execução.  
Disponibilidades.

#### 3) Critério de seleção dos testes

As mudanças de atividade enzimática só têm valor semiótico quando as diferenças de níveis entre o estado normal e o patológico são de magnitude suficiente e incidem em percentual de casos bastante significativo, para que a interpretação seja inequívoca. Infelizmente, mesmo com as melhores técnicas, há sempre um certo número de casos onde a alteração é ínfima, apesar da existência indubitável do estado mórbido. São os falsos negativos.

O valor destas pesquisas é potenciado por uma seleção cuidadosa do teste

enzimático. Os fatores a considerar são os que enumeramos neste primeiro quadro. (Quadro I).

A especificidade tecidual é fundamental. Devemos lembrar que a mesma enzima pode provir de diferentes tecidos o que possibilita que uma concomitância mórbida conduza a um diagnóstico errado. A TGO, por exemplo, eleva-se no infarto do miocárdio e também em todas as doenças em que há agressão ao hepatócito.

Os padrões enzimáticos de cada afecção, ou seja, a conduta peculiar das enzimas em uma determinada doença,

deve ser também levada em conta. Sobre estes padrões faremos considerações mais dilatadas em outro ponto do trabalho.

É inconseqüente a pesquisa da Dehidrogenase Láctica em pacientes com hepatopatas difusas, uma vez que ela só tem sua atividade sérica aumentada em percentual baixo de casos.

Há, outrossim, necessidade de que se conheça o período de tempo em que uma atividade sérica permanece elevada, para que não se espere aumento da TGO depois de decorridos 10 dias de um infarto miocárdico.

É preciso também considerar o efeito da terapêutica pévia ao exame. Frequentemente os portadores de mal aginoso submetem-se ao uso prolongado de cumarínicos. Algumas destas substâncias têm nítida ação hepatotóxica o que pode causar uma elevação discreta da TGO. Nesta eventualidade a pesquisa da atividade sérica, coincidente com uma crise de angor, pode levar a um falso diagnóstico de infarto com suas contundentes implicações.

O último fator assinalado no quadro refere-se às facilidades de execução da prova e das disponibilidades do meio.

#### 4) *Enzimas digestivas*

A divisão de nosso trabalho obedece a um fracionamento heterogêneo. Abordaremos de início as enzimas digestivas

e suas contribuições diagnósticas em alguns estados mórbidos. Mudando de plano, analisaremos várias doenças cujo diagnóstico se beneficia com estudos de enzimas. Finalizaremos com as contribuições de enzimas ao diagnóstico das Disgenopatias.

O teste da Secretina, introduzido por *Ägren e Lagerlöf* em 1937 (1), sofreu melhoramentos em sua acuidade diagnóstica. Como as determinações da amilase, lipase e tripsina no suco duodenal após a administração endovenosa daquela substância, eram freqüentemente pouco informativas, *Ducan, Harper, Howat, Oleesky e Varley* em 1950 (10), procuraram potenciar o estímulo à glândula, associando a administração também venosa da Pancreozimina.

*Burton e cols*, (6), em 1960, mostraram que esta associação tem apreciável valor diagnóstico.

A técnica do teste da Secretina-Pancreozimina é a que expomos no Quadro II e as conclusões a que chegaram aqueles autores estão resumidas no Quadro III.

O fundamento do teste reside no fato de que um estímulo intenso, na presença de bloqueio da víscera, provoca uma diminuição da atividade enzimática no suco duodenal e uma elevação no sôro. É o que sucede quando há Pancreatite crônica ou Câncer de pâncreas.

## QUADRO II

## TESTE

## DA

## SECRETINA - PANCREOZIMINA

(Técnica)

- 1) Remoção contínua do suco duodenal por um tubo de dupla-luz.
- 2) Tomada de 2 amostras de contrôle, 10 minutos antes da injeção venosa das substâncias.
- 3) Administração da Secretina, seguida da administração de Pancreozimina 30 minutos depois. Ambos por via venosa.
- 4) Colheita de 3 novas amostras, com intervalos de 10 minutos, após a administração da Pancreozimina.
- 5) Determinação da atividade enzimática da Amilase e da Lipase nas amostras colhidas.
- 6) Determinação da atividade daquelas enzimas no sôro antes das injeções e a vários intervalos depois delas.

## QUADRO III

TESTE  
DA  
SECRETINA - PANCREOZIMINA

(BURTON, EVANS e HARPER)

*No suco duodenal*

- 1.º) Há diminuição das 3 enzimas (Amilase, Lipase, Tripsina) no Ca. de pâncreas e na pancreatite crônica.
- 2.º) A diminuição é maior no câncer de pâncreas (confirm por SUN e SHAY — 1960 (38)).
- 3.º) Não há diminuição nas doenças das vias biliares extra-hepáticas (exceto quando há comprometimento pancreático).
- 4.º) Serve para distinção entre as esteatorréas de origem pancreática (Deficit de Lipase), e as de outras causas.
- 5.º) Permite avaliação da recuperação pancreática após crise de pancreatite aguda.

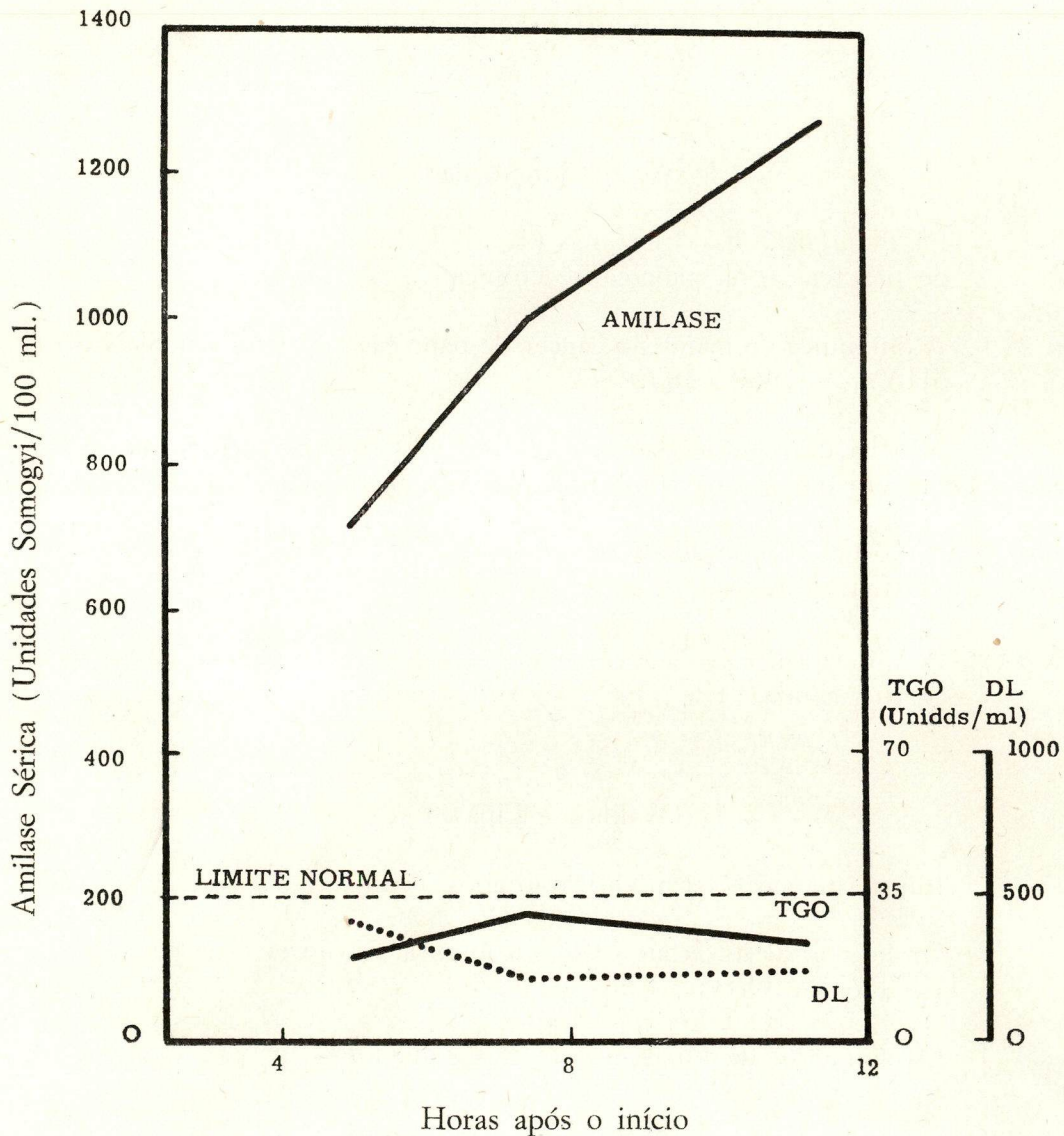
*No sôro*  
(Amilase e Lipase)

- 1.º) Em normais não há modificação após o teste.
- 2.º) Grande elevação da atividade enzimática no câncer e na pancreatite crônica. Ocorre dentro de ½ hora a 1 hora.
- 3.º) Os aumentos da Lipase são mais acentuados.

*Inconvenientes*

- 1.º) A Secretina i.v. pode provocar violentas reações sistêmicas.
- 2.º) A Lipase é melhor parâmetro, porém sua técnica é mais trabalhosa.
- 3.º) Técnicas trabalhosas tardam a entrar na rotina.

QUADRO IV  
 AMILASE  
 NA  
 PANCREATITE AGUDA



Atividade da análise sérica em um caso de Pancreatite Aguda. Notar que a Transaminase Glutâmica Oxalacética e a Dehidrogenase Láctica permaneceram normais. A amilase volta ao normal após as primeiras 24 e 48 horas.

Retirado de J. H. Wikinson em "Diagnostic Enzymology" Ed. Arnold 1962.

O Quadro IV mostra o comportamento da amilase sérica em um caso de Pancreatite aguda. Incluímos o comportamento TGO e da DL pela importância que têm o discrimine diagnóstico

com o Infarto do miocárdio. Observa-se que ambas permanecem normais durante o período de observação. A amilase retorna aos níveis normais após as primeiras 24 a 48 horas.

QUADRO V  
CAUSAS DE ÊRRO  
DA ELEVAÇÃO DA AMILASE  
(FALSOS POSITIVOS)

- 1) Morfina e analgésicos que provoquem contração do esfíncter de Oddi.
- 2) Perfuração de úlcera péptica nas adjacências do pâncreas.
- 3) Obstrução intestinal.
- 4) Litíase do colédoco.
- 5) Empiema da vesícula biliar.
- 6) Aneurisma dissecante da aorta abdominal.
- 7) Procedimentos cirúrgicos nas adjacências do pâncreas.
- 8) Insuficiência renal crônica e uremia.
- 9) Parotidite epidêmica e bacteriana.

No quadro V vemos as causas de erro da elevação da amilase sérica que devem ser levadas em conta para que se evite uma interpretação errônea.

Estudos de *Nardi* em 1958 (24), ampliados por *Brown* em 1959 (5), mostraram que o Tripsinogênio se eleva no sôro de portadores de Ca. de Pâncreas com frequência quase percentual, e de maneira muito mais nítida do que a amilase ou a lipase. O nível normal, 10 a 20 unidades, é largamente ultrapassado naqueles pacientes embora nunca atinja mais de 30 unidades em

outras doenças. A única causa de erro é a presença de doenças crônicas ou agudas do pâncreas. Êste teste tem sido pouco usado.

O sôro humano contém um bloqueador das enzimas proteolíticas chamado inibidor da quimotripsina ou CTI. O Quadro VI mostra as conclusões de um estudo realizado com esta substância por *Silverman e Livingston* em 1960, (36). Vê-se que a pesquisa do CTI é de utilidade na avaliação prognóstica prévia à mastectomia radical, no câncer de mama.



## QUADRO VI

## INIBIDOR DA QUIMOTRIPSINA

E

## PROGNÓSTICO

NA

## MASTECTOMIA RADICAL

SILVERMAN e LIVINGSTON — 1960

C.T.I. elevado + Envolvimento axilar	}	— Alto grau de recidiva
C.T.I. normal sem Envolvimento axilar		— Menor grau de recidiva
C.T.I. normal + Tumor primitivo com menos de 2 cm de diâmetro	}	— Ótimo prognóstico (Independente dos glângios axilares)

## 5) Padrões enzimáticos básicos

Inspirado no comportamento paradoxal da Dehidrogenase Isocítrica (DIC) e da Dehidrogenase Láctica (DL) em determinadas doenças, *Laurens White* (43) criou, em relação às chamadas enzimas metabólicas, dois padrões fundamentais. Êstes comportamentos são paradoxais, porque ambas as enzimas existem nos tecidos lesados, embora, em cada padrão, apenas uma delas se eleve.

Vemos no Quadro VII que o 1.º Padrão Básico caracteriza aquelas doenças nas quais só a Dehidrogenase Láctica

se eleva enquanto a Isocítrica fica dentro dos limites normais.

O 2.º Padrão Básico caracteriza-se pela conduta inversa.

Incluem-se nas doenças do 1.º Padrão: o Infarto do miocárdio, a Distrofia muscular progressiva e o Câncer com metástases.

Êste quadro mostra também as variações de outras enzimas nas mesmas doenças, sôbre as quais comentaremos posteriormente.

*White* inclui no 2.º Padrão as doenças que produzem dano hepato-celular,

das quais a doença-tipo é a hepatite a virus. Aqui a concepção do autor está um pouco divorciada da realidade, uma vez que a Dehidrogenase Láctica, embora não atinja os níveis da Isocítrica, ele-

va-se, significativamente, em um número apreciável de casos. Êste quadro servirá de núcleo ao desenvolvimento de nossas considerações sobre as variações enzimáticas nas doenças aludidas.

## QUADRO VII

PADRÕES ENZIMÁTICOS  
BÁSICOS

## I PADRÃO

DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i>	Não se eleva
DL <i>Dehydrogenase Láctica</i>	Elevam-se muito
A) <i>Infarto do Miocárdio</i> : Padrão Básico +	Elevam-se : Dehydrogenase Hidroxibutírica ( + duradoura ) D H B Transaminase Glut. Oxalacética T G O Transaminase Glut. Pirúvica T G P Outras : ALD, F H I, D M.
B) <i>Distrofia Muscular Progressiva</i> : Padrão Básico +	Aldolase eleva-se ( + marcado ) A L Outras : T G O, F H I.
C) <i>Câncer com Metástases</i> : Padrão Básico +	D I C eleva-se quando há Metast. Hepat. Fosfo-Hexose Isomerase - eleva-se ( + marcado ) F H I Outras : A L, D L - eleva-se Colinesterase - diminui

## II PADRÃO

DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i>	Eleva-se muito
DL <i>Dehydrogenase Láctica</i>	Não se eleva
A) <i>Dano Hepato-celular</i> : (Doença tipo: Hepatite) Padrão Básico +	Elevam-se : Transaminase Glut. pirúvica (acomp. evol.) T G P Outras : T G O, O T C, F H I, A L, F G M, etc.

QUADRO VIII  
PADRÕES ENZIMÁTICOS  
NO  
INFARTO DO MIOCÁRDIO

	ENZIMA	VALORES NORMAIS	VALORES NO INFARTO	DURAÇÃO DO AUMENTO	OBSERVAÇÕES
PADRÃO BÁSICO	DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i>	55-224	Normais ↔	—	Embora exista na fibra miocárdica, paradoxalmente, sua atividade sérica não aumenta no Infarto.
	DL <i>Dehydrogenase Láctica</i>	150-500	5 a 6 × †	7-12 dias	Ocasionalmente não se eleva (5%).
ISOENZIMAS DA DEHIDROGENASE LÁTICA	DHB <i>Dehydrogenase α-hidroxibutírica</i> (Co-enzima)	110-300	4 a 6 × †	+ de 12 dias	Eleva-se mesmo quando a D.L. permanece normal. No Infarto a relação D.L./D.H.B < 1.18.
	ELETROFORÉSE (Gel de Amido) Frações L.D.-1 a L.D.-4	—	↔	—	
	Fração L.D.-5	—	†	7-12 dias	Eleva-se também na Anemia Perniciosa e em outras cardiopatias. Na A.P. normaliza-se após administração de B-12.
TRANSAMINASES	TGO <i>Transaminase Glutâmica Oxalacética</i>	5-35	50-200	36 a 48 horas	Também se eleva quando há dano hepato-celular.
	TGP <i>Transaminase Glutâmica Pirúvica</i>	5-25	50-100	36 a 48 horas	Nos casos comuns.
			> 200	36 a 48 horas	Quando há necrose maciça.
OUTRAS ENZIMAS	AL <i>Aldolase</i>	2-9.6	4 ×	36 a 48 horas	Nenhuma vantagem sobre a T.G.O.
	FHI <i>Fosfo-hexose Isomerase</i>	8-40	3 a 4 ×	36 a 48 horas	Ubíqua. Acompanha a T.G.O. Apresenta maiores dificuldades técnicas de determinação.
	DM <i>Dehydrogenase Málica</i>	40-150	5 a 6 ×	36 a 48 horas	Dificuldades de determinação. Acompanha a T.G.O.

### 6) Infarto do miocárdio

No Quadro VIII ilustramos as alterações de atividades das principais enzimas de utilidade diagnóstica no Infarto do miocárdio.

Em 1954, ano-marco da nova era

enzimática, *La Due, Karmen e Wróblewski* (19), demonstraram que a necrose miocárdica liberta na circulação a Transaminase Oxalacética e outras enzimas. Estes autores demonstraram também que, em várias outras doenças do coração, como a angina pectoris e a insuficiência cardíaca, não havia libertação

da enzima. Durante 9 anos, numerosos trabalhos confirmaram êstes achados.

Colocamos na coluna da extrema esquerda do quadro, os grupos enzimáticos de maior importância diagnóstica. Inicialmente referimos o Padrão-Básico com a conduta das Dehidrogenases Isocrítica e Láctica. Vêm a seguir as isoenzimas da DL que apresentam, a nosso ver, facetas novas de extremo interesse. O terceiro item da coluna diz respeito às Transaminases; o último refere-se a outras enzimas que também se alteram mas que, por justas razões, não entraram na rotina clínica.

As três colunas centrais referem-se respectivamente, aos valores normais destas enzimas, aos valores que atingem na doença e às durações dos seus aumentos..

A coluna da extrema direita encerra considerações pertinentes a cada enzima.

O exame da segunda coluna central mostra que, com exceção da Dehidrogenase Isocrítica e das frações eletroforéticas da Dehidrogenase Láctica, denominadas LD-1 a LD-4, tôdas as demais se elevam bastante.

O exame da terceira coluna central, relativa à duração do aumento da atividade enzimática, mostra que as Transaminases e as "outras enzimas" têm elevações que não ultrapassam de 48 horas.

A Dehidrogenase Láctica conserva-se aumentada durante 7 a 12 dias, porém apresenta a desvantagem de não se al-

terar em cêrca de 5% dos casos, como observam *Elliott e Wilkinson* (11), que por esta razão acham desaconselhável requisitá-la isoladamente.

*Vesel e Bearn* em 1958, (39), separaram pela eletroforese em gel de amido, três frações da Dehidrogenase Láctica. Em 1960 *Plageman, Gregory e Wróblewski*, (28), isolaram cinco frações que catalogaram como LD-1 a LD-5. Os percentuais das diferentes frações indicam a procedência da D. Láctica. Assim :

- no infarto miocárdico, em várias doenças cardíacas e na anemia perniciosa há aumento da fração LD-5;
- no infarto pulmonar há diminuição da fração LD-5;
- nas afecções em que há lesão hepática difusa observa-se aumento da fração LD-1.

Outras tentativas de separação de iso-enzimas foram feitas por *Nisselbaum e Bodansky* (25-26), em 1959 e 1961, usando técnicas imuno-biológicas com a produção de anti-sôros específicos para cada uma das frações da D. Láctica. Por complexos e laboriosos êstes estudos permanecem ainda confinados aos laboratórios de experimentação.

Tentativas de simplificação do processo, que parecem destinadas a grande sucesso clínico, foram as de *Rosalki e Wilkinson* (33) em 1960 na Inglaterra. Êstes autores, usando técnicas de variação de substrato, isolaram uma fração denominada Dehidrogenase alpha-hidro-

xibutírica (DHB), que, provavelmente corresponde à fração LD-5. Ela é pesquisada por método espectrofotométrico em tudo semelhante ao da Lálica, exceto pelo fato de que, em vez de se utilizar como substrato o 0.022 M-Piruvato, usa-se o 0.1 M-*alpha*-oxibutirato. Como veremos nos quadros seguintes ela apresenta particularidades extremamente interessantes para o diagnóstico do infarto do miocárdio. Sua elevação sérica é a mais prolongada de que já se teve notícia; sua especificidade é notável e o percentual de falsos resultados (positivos ou negativos) é razoavelmente baixo para uma enzima.

A divulgação do comportamento das Transaminases no infarto do miocárdio tem sido tão grande que pouco desejamos acrescentar a respeito. Em quadro posterior assinalamos os aspectos negativos do estudo destas enzimas. O principal refere-se ao curto período de elevação de sua atividade, que raramente ultrapassa de 72 horas. *Agress* (2), em uma análise bem conduzida, demonstrou que, na prática clínica corrente, apenas 50% dos casos de infarto são vistos dentro deste período.

A Aldolase, a Fosfohexose Isomerase e a Dehidrogenase Málica não apresentam qualquer vantagem substancial sobre a TGO. Como as determinações destas enzimas oferecem maiores dificuldades técnicas e elas só aumentam por períodos curtos, deixaram de entrar na rotina clínica.

O Quadro IX mostra um gráfico da variação de três enzimas em um caso de infarto. A elevação da TGO foi marcada, porém já era normal no 4.º dia. A DL manteve-se anormal até o 8.º dia. A DHB permaneceu elevada até o 17.º dia. Houve pequena flutuação no 15.º dia, quando tôdas as enzimas subiram de novo, o que deve ter correspondido a uma pequena extensão do infarto que passou despercebida dos clínicos e do paciente.

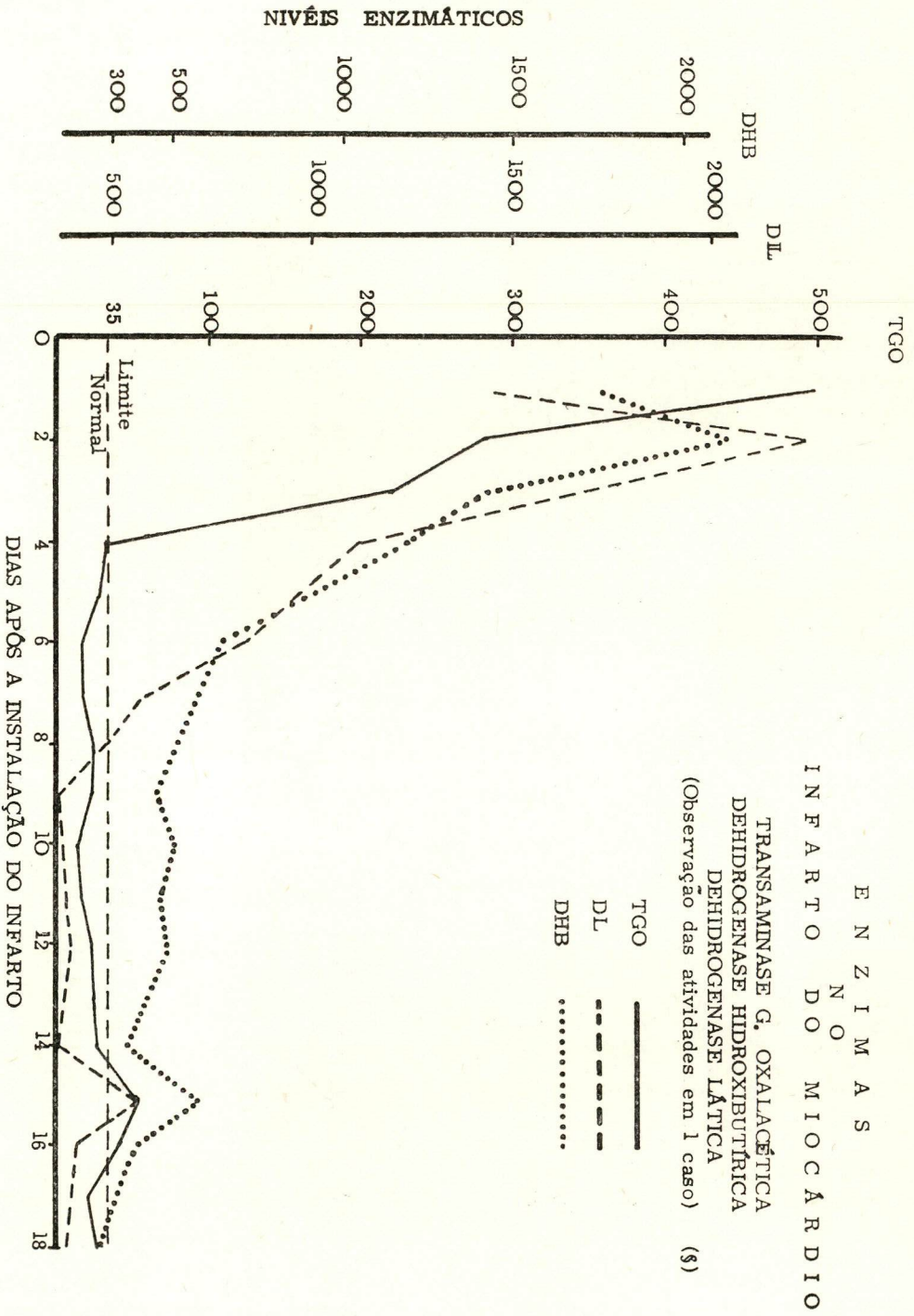
Neste quadro fica patenteada de forma muito evidente a superioridade de comportamento da Dehidrogenase Hidroxibutírica em relação às outras duas enzimas. Não temos dúvida em afirmar que ela será uma nova arma de imensa importância diagnóstica na prática clínica.

O Quadro X mostra uma comparação das atividades da Dehidrogenase Lálica e Hidroxibutírica em casos observados por *Elliott e Wilkinson* (11). O índice de falsos positivos foi nulo para as duas enzimas. Não houve aumento nem modificação do índice DL/DHB em indivíduos normais. Não houve também elevação falsa em portadores de doenças inespecíficas.

Nos pacientes com infarto do miocárdio a DL permaneceu normal em 6 casos, enquanto que a DHB aumentou em todos os casos estudados.

E 3 casos de hepatite não houve modificação da DL enquanto que a DHB elevou-se em 4 casos.

QUADRO - IX



(§) - F. T. - Masc. 61 anos. Retirado de J. H. WILKINSON em "Diagnostic Enzymology", Ed. Arnold 1962.

QUADRO X

ATIVIDADES ENZIMÁTICAS  
NO  
INFARTO DO MIOCÁRDIO E HEPATOPATIAS  
(DEHIDROGENASE LÁTICA E HIDROXIBUTÍRICA)  
(Elliott, B. A., e Wilkinson, J. H.) \*

Diagnósticos	Total de Casos	Dehidrogenase Láctica		Dehidrogenase Hidroxibutírica			Relação DL/DHB			
		Normal (150-500)	Elevada (> 500)	Baixa (< 120)	Normal (120-300)	Elevada (> 300)	Baixa (< 1.18)	Normal (1.18-2.0)	Pouco Elevada (1.6-2.0)	Muito Elevada (> 2.0)
Normais	17	17	—	—	17	—	—	17	—	—
Doenças Inespecíficas	29	29	—	1	28	—	—	29	—	—
Infarto do Miocárdio	19	6	13	—	—	19	16	3	—	—
Hepatite	12	3	9	—	8	4	—	—	2	10
Hepatopatias Crônicas	13	12	1	3	10	—	—	—	11	2

\* LANCET, i, 698, 1961.

Nas hepatopatias crônicas a DL só foi anormal em 1 caso e a DHB em nenhum.

Os autores acreditam que a relação DL/DMB tenha grande valor diagnóstico no infarto, onde se encontra frequentemente abaixo de 1.18, que é o

limite mínimo do normal. Nos pacientes de infarto observados a relação não se alterou em 3 dentre os 19 casos estudados.

No Quadro XI enumeramos algumas das desvantagens da TGO no infarto miocárdico.

## QUADRO XI

### DESVANTAGENS DA TRANSAMINASE OXALACÉTICA NO INFARTO DO MIOCÁRDIO

#### *Falsos positivos :*

- 1.º) Concomitância de dano hepático.
- 2.º) Dano recente aos músculos esqueléticos (Traumas, Cirurgia).
- 3.º) Uso de dicumarínicos com ação hepato-tóxica.  
(T.G.P. > T.G.O.).
- 4.º) Pancreatite aguda.
- 5.º) Choque demorado (Resultante do Infarto ou de Taquicardia prolongada).

#### *Falsos negativos :*

- 1.º) Colheita fora da elevação (Antes de 12 ou depois de 48 horas)
- 2.º) Infartos diminutos.
- 3.º) Falta de estudo seriado.





8) *Distrofia muscular progressiva*

No Quadro XIII focalizamos a Distrofia muscular progressiva, que é a segunda doença estudada nos padrões enzimáticos fundamentais.

Os músculos esqueléticos contêm grandes quantidades de Dehidrogenase Isocítrica que, por razões ainda obscuras, permanece em níveis normais. As outras enzimas assinaladas atingem altos níveis, porém a ascensão mais gritante é a da Aldolase que alcança valores 10 a 15 vezes maiores do que os normais. Esta enzima serviu a um estudo de *Sibley e Lehniger* (35) em 1949, cujos resultados foram confirmados por *Dreyfus e Schapira* (9) em 1961, de onde extraímos as conclusões citadas na parte inferior do quadro.

9) *Câncer*

No Quadro XIV analisamos algumas alterações enzimáticas em pacientes com câncer. Desejamos iniciar com palavras de *Laurens White* (43) :

“Devemos primeiro salientar que o Câncer engloba um grupo de doenças com manifestações muito diferentes. Comparar os efeitos patológicos de um diminuto carcinoma epidermoide do laringe com os de um carcinoma avançado do pâncreas é loucura, e, ainda assim, ambas as doenças são classificadas como Câncer. Esta parece ser a razão princi-

pal da extrema variabilidade das pesquisas de enzimas em pacientes cancerosos”.

É comum em Cancerologia que a metastatização dê lugar a quadros clínicos originados pela invasão próxima ou remota de determinados órgãos. Quando o tumor primitivo já foi identificado ou quando as metástases podem ser extirpadas e estudadas pelo patologista, o problema diagnóstico está solucionado. Isto não pode ser feito, no entretanto, em numerosos casos. Estabelece-se então a dúvida: trata-se de patologia própria do órgão ou de invasão cancerosa? Nesta oportunidade os estudos enzimáticos assumem importância capital.

O Quadro XIV mostra que, apesar da ubiquidade tecidual da Dehidrogenase Isocítrica ela também não se eleva no Câncer com metástases. A única exceção ocorre quando a sementeira é feita no fígado. Nesta circunstância o padrão deixa de ser válido.

A Dehidrogenase Láctica mostra, com grande freqüência, elevações significativas; em ratos ela apresenta um absoluto paralelismo com a evolução dos tumores experimentais, quer eles tenham leucemia por virus, sarcoma 180 ou carcinoma sólido de Ehrlich. Êste fato levou *Wróblewski* (45) a descrevê-la como teste ideal para as neoplasias... no rato.

## QUADRO XIII

DISTROFIA MUSCULAR  
PROGRESSIVA*Padrão Enzimático Básico*

DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i> (55 - 224)	Não se eleva
DL <i>Dehydrogenase Láctica</i> (150 - 500)	Eleva-se muito
AL <i>Aldolase</i> (2 - 9.5)	Atinge 10 a 15 × os Valores Normais
<i>Outras Enzimas</i>	TGO FHI Elevam-se

*Comportamento da Aldolase*  
(Dreyfus & Schapira — 1958)

- 1.º) Eleva-se em 90% dos casos.
- 2.º) Não se eleva em outras doenças musculares que se acompanham de creatinúria.
- 3.º) Valôres mais altos ocorrem no início da doença. Aproximam-se do normal à medida que a doença progride.
- 4.º) A elevação não é proporcional ao grau de destruição muscular.

## QUADRO XIV

ENZIMAS  
NO  
CÂNCER

## PADRÃO BÁSICO

<p>DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i> (Normal : 55 - 224)</p>	<p>Não se eleva</p>
<p>DL <i>Dehydrogenase Láctica</i> (Normal: 150 - 500)</p>	<p>Eleva-se no C.A. (Com metástases)</p>
<p>FHI <i>Fosfo-Hexose Isomerase</i> ((Normal : 8 - 40)</p>	<p>Eleva-se no C.A. com metástases Acompanha a evolução do C.A. de Mama e Próstata (mesmo quando as Fosfatases não indicam avanço). BODANSKY.</p>
<p>AL <i>Aldolase</i> (Normal : 2 - 9)</p>	<p>Comportamento semelhante à FHI (menos marcado)</p>
<p>F Ac <i>Fosfatase Ácida</i> (Normal : 1 - 3)</p>	<p>Eleva-se no C.A. de Próstata Sem Metástases : eleva-se 20% dos casos Com Metástases : eleva-se 60 a 80% dos casos</p>
<p>F Al <i>Fosfatase Alcalina</i> (Normal : 1 - 4)</p>	<p>Eleva-se em</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumores ósseos osteoblásticos</li> <li>Tumores das paratiróides [Adenoma [Carcinoma</li> <li>Metástases osteoblásticas</li> <li>Metástases hepáticas</li> </ul>
<p><i>Colinesterase</i> (Normal : 2 - 6)</p>	<p>Diminui no :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>C.A. de Pâncreas</li> <li>Tumores da porção superior do Tubo Digestivo</li> <li>C.A. de Pulmão</li> <li>C.A. de Mama</li> </ul>

*White* (43) crê que os aumentos enzimáticos no câncer se devam a problemas de deficit protéico e fusão das massas musculares. Isto justificaria o aumento da Fosfohexose Isomerase (FHI), da Dehidrogenase Láctica e da Aldolase, à semelhança do padrão da Distrofia muscular progressiva. Ele realizou estudos nos quais a administração endovenosa de Amigen corrigia estas elevações.

A enzima que mereceu estudos dilatados de *Bodansky* (3) e colaboradores foi a Fosfohexose Isomerase. Em sua opinião ela acompanha de maneira muito satisfatória a evolução dos cânceres de mama e de próstata, elevando-se paralelamente ao avanço do Ca de próstata, mesmo quando os resultados das Fosfatases são pouco elucidativos.

O comportamento da Aldolase é semelhante ao da FHI porém sua elevação é menos acentuada.

O aumento da Fosfatase ácida e de sua fração prostática ocorre em apenas 20% dos casos de Ca de próstata sem metástases. Presume-se que a permanência das relações anatômicas permita a saída do excesso da enzima prostática pela urina.

*Fishman, Bonner e Homburger* (12) em 1956 idealizaram um teste provocador consistente na pesquisa da enzima após a administração de pequenas doses de testosterona. Em indivíduos normais, a testosterona, mesmo em doses altas, não produz qualquer aumento dos níveis

séricos da Fosfatase ácida. No Câncer da próstata com metástases, a elevação ocorre em 60 a 80% dos casos.

A Fosfatase alcalina eleva-se sempre que há aumento da atividade osteoblástica, o que sucede nos tumores das paratiroides e em vários tumores ósseos, predominantemente osteoblásticos. O mesmo acontece com as metástases osteoblásticas de tumores de origens diversas.

Quando há metástases hepáticas o grau de elevação é paralelo ao grau de extensão do envolvimento hepático. Níveis altíssimos ocorrem quando há concomitância de metástases hepáticas e ósseas.

A Colinesterase foi alvo de um trabalho recente de *Wetstone* (42) e colaboradores, em 208 pacientes com câncer. As conclusões a que chegaram levaram-nos a mostrá-las em separado no Quadro XV. A conclusão do item 5.º é de extraordinária importância no diagnóstico precoce de doenças cancerosas.

## 10) *Hepatopatias*

### A) *Hepatite*

A doença-modélo que se caracteriza pelo 2.º padrão básico é a hepatite a vírus. No Quadro XVI vemos a descrição deste padrão que, em realidade, não tem a rigidez de conceituação expressa nos padrões descritos anteriormente. O que impressionou particular-

mente a *White* foi a atividade reduzida e muitas vezes normal da Dehidrogenase Láctica face à elevação fantástica da Dehidrogenase Isocítrica que alcança até 100 vezes os seus valores normais.

Em estudo realizado em 1960 por *Okumura* e *Spellberg* (27), com a Dehidrogenase Isocítrica, ficou patente que :

- níveis acima de 25 unidades correspondem sempre a dano hepato-celular difuso;
- níveis entre 5 e 25 unidades ocorrem freqüentemente no Ca. metástico de fígado;
- nunca há elevações da DIC quando as neoplasias não deram metástases hepáticas.

## QUADRO XV

### COLINESTERASE E CÂNCER

Estudo de  
(WETSTONE - MOTTA - BELUCCI - TENNANT - WHITE) \*  
em 208 pacientes

- 1.º) Os tumores de pâncreas e das porções superiores do tubo digestivo produzem grandes reduções da Colinesterase.
- 2.º) Os tumores de pulmão e mama produzem menores baixas.
- 3.º) As provas de função hepática e a Serina só se alteram em 38% dos casos em que houve baixa da Colinesterase.
- 4.º) O fator que faz baixar a Colinesterase não está ligado aos fatores que alteram a síntese das proteínas.
- 5.º) Na ausência de outras causas que façam baixar a colinesterase, *sua redução é um índice utilíssimo da existência de câncer.*
- 6.º) Como as funções da colinesterase são ainda totalmente obscuras, os autores presumem que haja :
  - a) Um possível efeito inibidor das células tumorais em reprodução sobre o hepatócito leva a redução da síntese da enzima e/ou
  - b) Produção pelos tumores de uma substância anti-Colinesterase.

\* Ann. intern. Med., 52, 102, 1958.

## QUADRO XVI

ENZIMAS  
NO  
DANO  
HEPATO-CELULAR  
(Doença tipo : HEPATITE)

## PADRÃO BÁSICO

<p>DIC <i>Dehydrogenase Isosítrica</i> (0.8 - 4.4)</p>	<p>Eleva-se muito 10 a 15 × o Normal</p>
<p>DL <i>Dehydrogenase Láctica</i> (150 - 500)</p>	<p>Eleva-se pouco ou Não se eleva</p>
<p>TGO <i>Transaminase Oxalacética</i> (5 - 35)</p>	<p>{ Eleva-se até 1.000 ou mais (fase aguda) Eleva-se precocemente (2 semanas antes dos sintomas) Níveis menos altos que a T.G.P. Normaliza-se antes da T.G.P. Acompanha bem a evolução</p>
<p>TGP <i>Transaminase Pirúvica</i> (5 - 25)</p>	<p>{ Eleva-se até 2.000 ou mais (fase aguda) Dá níveis mais altos que a T.G.O. Acompanha fielmente a evolução Tarda a normalizar-se mais que a T.G.O.</p>
<p>DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i> (0.8 - 4.4)</p>	<p>{ Eleva-se a 40 até 60 Unidades Acima de 25 Unidades há dano agudo Entre 5 - 25 lesão crônica (Metast. hepat.)</p>
<p>OTC <i>Ornitina Transcarbamilase</i> (0.2 - 0.30 ml.)</p>	<p>{ Atinge 100 × os valores normais Acompanha as Transaminases</p>
<p>Outras Enzimas</p>	<p>{ Fosfohexose Isomerase — Glutation Reductase — Aldolase — Arginase — Glicose-6-Fosfatase — Glicuronidase — Fosfoglicomutase</p>

QUADRO XVII

ENZIMAS  
NA  
CIRROSE HEPÁTICA  
(Tipo Laennec)

PADRÕES BÁSICOS

FASE ATIVA		FASE INATIVA	
<i>Dehydrogenase Isocítrica</i> DIC (0.8 - 4.4)	Eleva-se	DIC	Não se eleva
		DL	Não se eleva
DL <i>Dehydrogenase Láctica</i> (150 - 500)	Não se eleva		

(Pseudo)  
*Colinesterase*  
(2 - 5.5)

Diminui em 100% dos casos de cirrose  
Diminui em doenças onde há alterações das proteínas (síntese)  
Acompanha a evolução fielmente  
É melhor que a Serina no acompanhamento da evolução  
Eleva-se quando há melhora clínica  
É útil no prognóstico da cirurgia porto-cava, porque :

No post-op	Nível = pre-op → MAU prognóstico
	Nível > pre-op → BOM prognóstico

*Transaminases*  
(TGO e TGP)

Não se elevam nas fases de compensação  
Elevam-se, vão a 40 - 200 nas exacerbações  
Úteis para o Dx da fase ativa apenas

*Transferase*  
(Ornitina-Transcarbamilase) → Comportamento igual ao das Transaminases  
(0.12 - 0.30)

*Fosfatase Alcalina* → Só aumenta em Cirróticos com Icterícia  
(1 - 4)



Numerosas enzimas aumentam consideravelmente no sôro, durante a fase aguda da doença como podemos observar pelo exame do quadro.

Na prática clínica as Transaminases contam com a preferência geral por justas razões, como se pode inferir pelo exame das particularidades assinaladas no quadro: atingem níveis altos, acompanham com grande fidelidade a evolução da doença e têm excelente valor prognóstico.

#### B) Cirrose hepática

Em formas de dano hepato-celular de caráter crônico, das quais a doença paradigma é a Cirrose de *Laennec*, o comportamento enzimático segue as mesmas linhas anteriores em forma atenuada. Os valores da DIC sofrem pequenas alterações que, geralmente não ultrapassam de 25 unidades, como se vê no Quadro XVII.

A Dehidrogenase Láctica mantém-se em níveis normais, mesmo nos períodos de atividade da doença.

As Transaminases permanecem normais nas fases de compensação e aumentam pouco durante as exacerbações.

O estudo enzimático princeps nesta entidade é o da Pseudo-Colinesterase. Usa-se esta denominação para distingui-la da Colinesterase verdadeira, ou Acetil-colinesterase, encontrada principalmente nas hemátias e no tecido nervoso. O uso consagrou entretanto o termo Colinesterase referindo-se a ela.

Os estudos de *Kaufman* (17) em 1954 e os de *La Motta, Willians e Wetstone* (20) em 1957, em séries de pacientes cirróticos, mostraram que ela se encontra diminuída na quase totalidade dos casos. Está sempre diminuída em doenças que afetam a síntese das proteínas e tem um bom paralelo com os níveis da Serina. É muito superior a ela para o acompanhamento de pacientes cirróticos. Embora haja variações de um paciente para outro, em um indivíduo determinado, a Colinesterase retrata com grande fidelidade a evolução da doença, o que não se dá sempre com a Serina.

Os valores da Colinesterase sempre aumentam quando há melhora clínica em cirróticos.

*Hunt e Lehman* (15) em 1959, usaram a Colinesterase e numa série de casos para avaliação prognóstica em cirurgia porto-cava. Um aumento post-operatório era sempre indicativo do sucesso da cirurgia, enquanto que a permanência nos níveis anteriores implicava em mau prognóstico.

*Vorhaus e Kark* (40) acreditam que ela seja mais uma das mais sensíveis provas de função hepática.

A Transferase (Ornitina Transcarbamilase) comporta-se de modo muito semelhante às Transaminases sendo, na opinião de *Reichard* (30), um melhor índice de avaliação das exacerbações. Esta enzima não entrou na rotina clínica.

## QUADRO XVIII

ENZIMAS NAS ICTERICIAS  
(INTRA E POST-HEPÁTICAS)

## PADRÕES BÁSICOS

	Icterícia Hepato-celular	Obstrução Post-hepática	Cirrose de Laennec	
			Ativa	Inativa
DIC	↑	↔	↑	↔
DL	↔ ou ↑	↔	↔	

5 - NAT 5 - <i>Nucleotidase</i> (0.3 - 3.2)	Eleva-se quase exclusivamente na Icterícia Post-Hepática Não se eleva em doenças ósseas Na Icterícia Post-Hepática > 10 Un. em 95% dos casos * Na Icterícia Hepato-Celular < 10 Un. em 92% dos casos * É índice mais fiel do que a Fosfatase Alcalina	
<i>Fosfatase Alcalina</i> (1 a 4 Bod.) (3 a 13 K.A.)	> 10 Bod. ou 30 K.A. na Icterícia Post-Hepática em 92% * < 10 Bod. ou 30 K.A. na Icterícia Hepato-Celular em 73% * Eleva-se em doenças em que há aumento da atividade osteoblástica	
<i>Transaminases</i> TGO e TGP (5 - 35) (5 - 25)	Icterícia Hepato-Celular  Elevação acentuada 1.000 - 2.000 e mais	Icterícia Post-Hepática e Cirrose de Laennec  Elevação moderada, estável < 300

\* Apud YOUNG, I. I., N. Y. Acad. Sci., 75, 357, 1958.

A Fosfatase alcalina apresenta-se normal ou levemente aumentada em numerosas séries observadas, inclusive em uma série maciça de 550 casos de Popper e Schafner (29) na qual hou-

ve uma pequena diferença dependente da existência de icterícia. Os pacientes não icterícos apresentaram índices normais. Apenas em 56% dos icterícos foram observadas pequenas elevações.

C) *Diagnóstico Diferencial das Icterícias*

O Quadro XVIII é encimado pelos padrões básicos que ocorrem nas icterícias hepato-celulares, por obstrução post-hepática e na Cirrose de *Laennec*.

Já nos referimos às atividades comparadas da Dehidrogenase Isocítrica e da Lática nestas condições mórbidas.

No discrimine diagnóstico de icterícias a enzima de comportamento empolgante é, sem dúvida, a 5-Nucleotidase. Ela é uma fosfomonoestearase alcalina descoberta por *Reis* (31) em 1934. Vinte anos depois *Dixon e Purdom* (8) observaram que níveis altos desta enzima ocorrem quase exclusivamente na Icterícia por obstrução post-hepática. Observaram também que, ao contrário da Fosfatase alcalina, ela não aumenta na doença de *Paget* e em outras doenças em que há exagêro da atividade osteoblástica. Estas observações foram confirmadas por um brilhante trabalho de *Young* (41) em 1958. Êle fêz um estudo comparativo das duas fosfatases em 127 pacientes ictericos. Nesta série a 5-Nucleotidase mostrou-se superior à Fosfatase alcalina. As conclusões são as que enumeramos no Quadro XVIII.

Espera-se que ela não tenha óbices técnicos para entrar na rotina clínica.

Nenhuma enzima, tomada isoladamente, tem tanto valor diagnóstico nas icterícias como a Fosfatase alcalina. Isto

vem sendo repetidamente constatado desde os estudos de *Roberts* (32) em 1933.

A não ser pela existência da Fosfatase alcalina (FA) na saliva e nos leucócitos, que não tem importância clínica no estudo das icterícias, nunca se conseguiu provar nestes 30 anos, a existência desta enzima em outros tecidos que não fôssem os osteoblastos e o fígado.

Em uma brilhante revisão feita por *Gutman* (13) em 1959, dos trabalhos clínicos e experimentais sobre a FA, ficou patente que a contribuição da fosfatase alcalina de proveniência hepática é pequena nos aumentos observados na Icterícia obstrutiva. O que parece haver, em realidade, é uma impossibilidade de excreção da enzima, quando há obstrução biliar, e conseqüente aumento da atividade sérica.

Outras observações de *Gutman* (loc. cit.) permitem explicar fatos aparentemente conflituais da clínica e da experimentação, como a pequena elevação da FA na hepatite a virus e a dissociação Bilirubinemia/Fosfatase Alcalina em obstruções biliares no cão e no gato, pelas diferenças de limiar renal à excreção da enzima que são diversas nas várias espécies animais.

Os estudos de *Keiding* (18) em 1959 com a eletrofoerese da FA em gel de amido, permitiram separar uma fração  $\alpha^1$  que parece se originar no fígado, e uma fração  $\beta$  que tem ori-

## QUADRO XIX

ENZIMAS NAS ICTERÍCIAS  
(TESTES ASSOCIADOS)*Fosfatase Alcalina & Transaminases*

	Icterícia Hepato-Celular	Icterícia Post-Hepática	Metástases Hepáticas	Metástases Ósseas
Fosfatase Alcalina	↑ ou ↔ no início	↑	↑	↑
Transaminases TGO ou TGP	↑	↔ no início	↑	↔

(Acêrto de 86%) \*

*Fosfatase Alcalina & Floclulação do Timol*

	Icterícia Hepato-Celular	Icterícia Post-Hepática
Fosfatase Alcalina	↑ ou ↔ (no início)	↑ > 10 Un. Bod. ↑ > 30 Un. K.A.
Floclulação do Timol	+ + +	↔

(Acêrto em 79% dos casos) \*\*

\* Apud LATNER, A., SMITH, A. J., Lancet, ii, 195, 1958. (106 casos).

\*\* Apud MACLAGAN, N. F.: Differential Diagnosis of Jaundice, 2, 197 British Med. Jour. 1947. (200 casos).

gem óssea. Trabalhos posteriores de *Moss, Campbell, Anagnostou-Kakaras e King* (22-23) nos laboratórios de *King*, realizados em 1961, com determinações das constantes de *Michaelis*, mostraram também diferenças entre as frações separadas por eletroforese.

*Rosenberg* (34) e *Cooke e Zilva* (7) confirmaram em 1961 êstes achados.

As Transaminases são também úteis no diagnóstico diferencial pois mostram marcadas elevações quando há agressão difusa do fígado, permanecendo em níveis normais no início das icterícias post-hepáticas. Só atingem níveis moderadamente altos depois que a permanência da icterícia já produziu lesão parenquimatosa.

A oportunidade de realização de testes tem importância crucial em icterícias. A precocidade de um exame potencia muito o seu significado diagnóstico. Após duas semanas a contar da instalação de uma icterícia já há superposição de resultados dos exames de laboratório. Já existe comprometimento hepato-celular nas icterícias post-hepáticas e obstrução intra-canalicular nas hepato-celulares. Também os processos agudos se encontram em fase de atenuação.

Há muitos anos se vem procurando encontrar testes isolados ou associados que representem alto grau de eficiência diagnóstica nestas situações críticas. Êste anseio justifica-se pelas conseqüências sempre catastróficas de uma conduta terapêutica errôneamente orientada.

O Quadro XIX mostra estudos realizados com testes associados. O primeiro esquema representa um grupo constituído pela Fosfatase alcalina com as Transaminases. *Latner e Smith* (21) usaram-nas em 106 casos com um acêrto de 86%.

O grupo representado abaixo mostra o comportamento do par: Fosfatase alcalina/Floculação do Timol. O acêrto obtido por *Maclagan* (46) com estas provas alcançou 80% em uma série de 200 casos. Devemos assinalar que *Maclagan* vem procedendo a investigações desta natureza desde 1947 e que chegou a criar, para as provas que experimentou, o famoso "Índice de Eficiência Diagnóstica", cujo valor mais alto é, no seu entender, o das provas em aprêço.

#### 11) *Disgenopatias*

O Quadro XX introduz um dos temas mais fascinantes da Enzimologia clínica que diz respeito à Genética.

Há dois aspectos importantes dos estudos de enzimas em *Disgenopatias*. O primeiro refere-se ao devastamento dos mecanismos fisiopatológicos de doenças nas quais o contrôlo enzimático se encontra perturbado. Através dêstes estudos é que se pode compreender a razão íntima das anomalias congênitas. Alisamos estas entidades clínicas no primeiro grupo. Estas doenças provêm dos chamados "inborn errors of metabolism" onde a participação enzimática é pre-

dominante, apresentam alterações que podem ser diagnosticadas sem o concurso de testes de enzimas. A análise da urina permite o imediato reconhecimento da maioria delas. A alcaptonúria se identifica pela presença de ácido homogentisínico; a Cistinúria pela dos ácidos di-aminados: cistina, lisina, ornitina e arginina; a Pentosúria pela de pentose; a Galactosemia pela de galactose e ácidos aminados; a Fenilcetonúria pela do ácido fenil-pirúvico.

O Albinismo e as anemias congênicas são reconhecidas com maior facilidade.

O segundo aspecto importante liga-se ao auxílio diagnóstico prestado pelos testes enzimáticos. Incluímos neste grupo duas doenças congênicas: a Hipofosfatase, que se assemelha ao raquitismo e que apresenta baixa da Fosfatase alcalina, e a Doença de *Wilson*, na qual o teste da Ceruloplasmina, de fácil determinação, encontra-se sempre em níveis inferiores aos normais. Além da degeneração hepato-lenticular há um grupo de doenças, as nefroses, que apresentam também níveis baixos de Ceruloplasmina. A confusão diagnóstica entre estas doenças é inviável.

QUADRO XX  
ENZIMAS  
NAS  
DISGENOPATIAS

A) *Padrões Enzimáticos Genéticos :*

(Estudo da Patogenia mais importante que o estudo diagnóstico)

Alcaptonuria
Albinismo
Cistinuria
Pentosuria
Galactosemia
Fenilcetonuria
Anemias hemolíticas congênicas

B) *Padrões Enzimáticos Diagnósticos :*

1) <i>Hipofosfatase</i>	<table style="border-collapse: collapse;"> <tr><td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">F. AL.</td></tr> <tr><td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">↓ Fosfatase alcalina</td></tr> <tr><td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">(1 - 4 Bod)</td></tr> <tr><td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">(3 - 13 K. A.)</td></tr> </table>	F. AL.	↓ Fosfatase alcalina	(1 - 4 Bod)	(3 - 13 K. A.)
F. AL.					
↓ Fosfatase alcalina					
(1 - 4 Bod)					
(3 - 13 K. A.)					
2) <i>Degeneração hepato-lenticular</i> (Doença de <i>Wilson</i> )	<table style="border-collapse: collapse;"> <tr><td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">↓ Ceruloplasmina</td></tr> <tr><td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">(0.1 - 0.3)</td></tr> </table>	↓ Ceruloplasmina	(0.1 - 0.3)		
↓ Ceruloplasmina					
(0.1 - 0.3)					

## QUADRO XXI

## NÚMERO DE DIBUCAÍNA

1) *Método de determinação*

% de inibição induzida pela  $10^{-5}$  M-DIBUCAÍNA sobre a Pseudo-Colinesterase sérica. Usa-se como substrato a  $5 \times 10^{-5}$  M-Benzoilcaína.

2) *Importância*

Rastreamento de pacientes com alterações da atividade da Colinesterase.

Tão importante quanto o grupo sanguíneo e o Rh.

3) *Valores*

Indivíduos normais = 80.

Indivíduos intermediários = 60.

Indivíduos sensíveis = 16.

4) *Aplicações clínicas*

Identificação de indivíduos sensíveis aos inibidores da Colinesterase.

Explicação da baixa da Colinesterase na ausência de Insuficiência Hepática.

5) *Tratamento da apnéia*

Pseudo-Colinesterase humana).

Injeção de CHOLASE (Preparação que contém a

Deixamos propositadamente para estudo em separado uma condição, de ocorrência não muito rara, caracterizada por alterações congênitas da atividade da Colinesterase. Esta condição não tem

manifestações clínicas patentes mas pode ser diagnosticada por uma prova enzimática, denominada "Número de Dibucaína", introduzida em 1959 por Kalow (16) e colaboradores.

No Quadro XXI vemos como se determina o Número de Dibucaína e os seus valores normais. Êste número é invariável através da vida enquanto que os níveis de Colinesterase sérica são desiguais em ocasiões diferentes.

A nosso ver a importância desta determinação é imensa.

Os portadores desta anomalia estão expostos a numerosas situações médicas e cirúrgicas nas quais podem receber inibidores da Colinesterase. Estas subs-

tâncias desencadeiam paradas respiratórias freqüentemente seguidas de morte. O tratamento se faz, em plagas mais felizes, pela administração de "Cholase", preparação farmacêutica que contém a Colinesterase humana.

O Quadro XXII mostra quatro grupos de substâncias que têm ação inibidora sobre a Colinesterase.

O primeiro grupo tem interesse em Medicina industrial visto como as pessoas que lidam com o preparo de inse-

## QUADRO XXII

### INIBIDORES DA COLINESTERASE

INIBIDORES	PREPARADOS QUE OS CONTÉM	INDIVÍDUOS EXPOSTOS
Derivados do fósforo orgânico	Inseticidas	Trabalhadores de indústrias de inseticidas
Derivados do ácido succínico	Dinitrila succínica Suxametônio	Pacientes em tratamento de afecções psiquiátricas
Derivados da procaína	Nupercaína Novocaína	Pacientes submetidos à anestesia local
Medicamentos parasimpático-miméticos	Tiamina (Vit. B1) Prostigmina Eserina Mestinon	Pacientes que usam êstes medicamentos por variadas indicações terapêuticas : (Atonia intestinal, vesical, Taquicardia auricular paroxística, teste de gravidez, preparação para radiologia intestinal, antídoto do curare).



ticidas à base de Fósforo orgânico estão sujeitas à graves intoxicações, caso tenham números baixos de Dibucaína.

O segundo grupo interessa particularmente aos psiquiatras que pretendem submeter seus pacientes a tratamentos com Dinitrila succínica ou derivados do Suxametônio.

Os dois últimos grupos dizem mais de perto aos clínicos e cirurgiões.

É comum que pacientes sejam submetidos a anestésias locais com Novocaína e derivados, ou façam uso de parasimpático-minéticos. Ambas são indicações quotidianas em todos os hospitais. Por sorte, apenas um indivíduo em cada 3.000 a 10.000 é exageradamente susceptível a estas substâncias.

É rotineiro que os anestesistas empreguem injeções venosas de Prostigmine após anestésias gerais complementadas com o Curare, visando antagonizar sua ação. Até recentemente era descrito nos livros de Anestesiologia um efeito da Prostigmina, rotulado de paradoxal, e manifestado por apnéia após a injeção da droga. Hoje sabemos a verdadeira razão desta resposta.

É freqüente que clínicos e cirurgiões juntem aos frascos de infusão preparações que contenham Tiamina. É também usual que a Prostigmina seja usada em doses altas na atonia intestinal e vesical, na Taquicardia auricular paroxística, como teste de gravidez e para

a expulsão de gases intestinais em variadas formas de radiologia abdominal. Em tôdas estas eventualidades corre-se o risco de que o paciente tenha deficiência congênita de sua Colinesterase.

Acreditamos que a determinação do número da Dibucaína deva ser feita de rotina em todos os hospitais, como já o são o grupo sanguíneo e o Rh.

O Quadro XXIII mostra um estudo realizado por *Harris, Whittaker, Lehman e Silk* (14) em membros de 11 famílias de pessoas que demonstraram sensibilidade ao Suxametônio. No eixo das ordenadas estão representados os números de Dibucaína e no das abcissas os níveis de Colinesterase sérica.

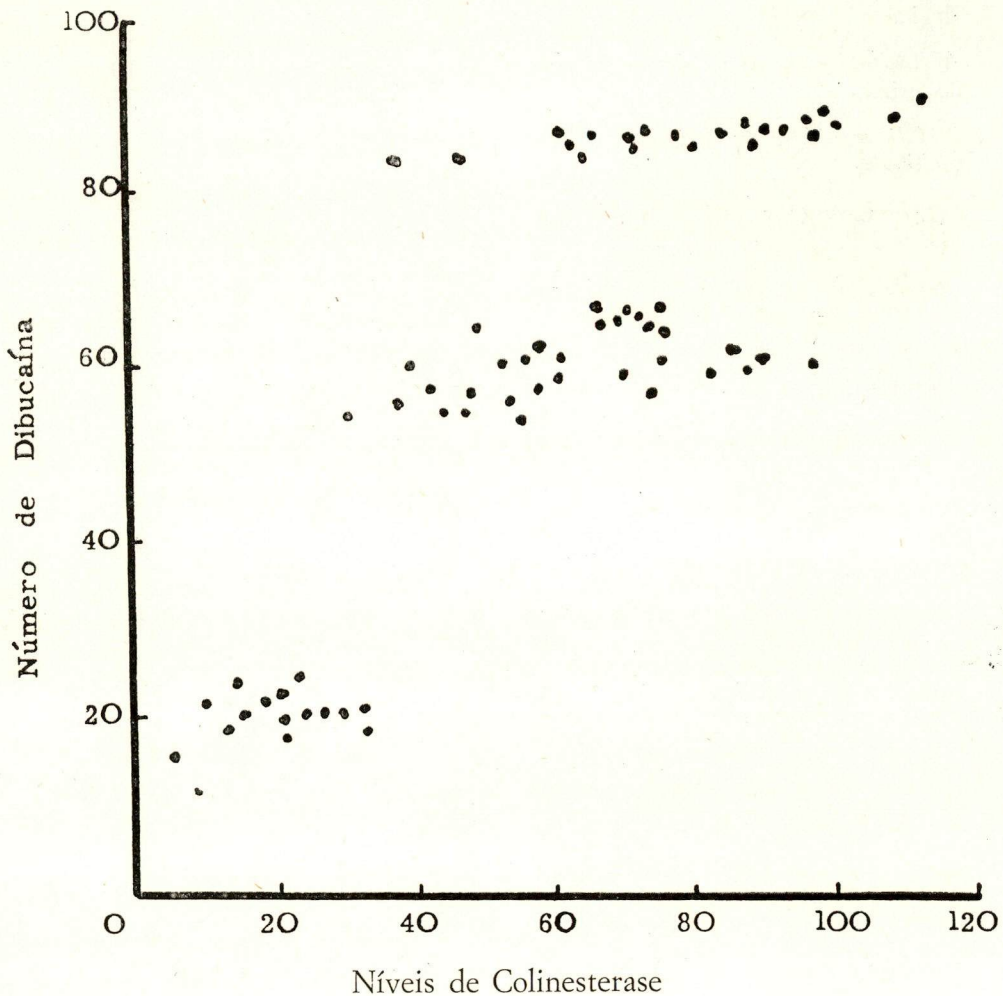
Os autores classificaram êstes indivíduos em 3 fenotipos. O primeiro é portador de enzima com características normais e número de Dibucaína em torno de 80.

O fenotipo intermediário, representando 3% da população em geral, com número próximo a 60, tem enzima mista, normal e anormal.

O fenotipo atípico tem número nas imediações de 20 e tôda a sua Colinesterase é anormal. Êste último grupo é o que demonstra exagerada sensibilidade aos inibidores da Colinesterase. Apesar de mais raro deve ser detectado quando se contempla uma forma de tratamento que envolva o uso de qualquer das substâncias que referimos.

QUADRO XXIII  
NÍVEIS DE DIBUCAÍNA  
E  
COLINESTERASE SÉRICA

(Membros de 11 famílias que demonstraram sensibilidade ao Suxametônio) \*



\* HARRIS, H., WHITTAKER, M., LEHMANN, H., e SILK, E. Asta gen., 10,1. 1960.

Fenotipo Usual	80	População em geral	Enzima Normal
Fenotipo Intermediário	60	3% da População	Enzima Normal-anormal
Fenotipo Atípico	20	1 indivíduo em cada 3.00 a 10.000	Enzima Anormal

VALORES NORMAIS  
DAS  
ENZIMAS DIAGNÓSTICAS

- |   |   |
|---|---|
| 1 — <i>Adlofase</i> — 1.5 — 7.2 Un. Int.<br>2.0 — 9.6 Un. Int.                                    | 13 — <i>Fosfatase Ácida</i> = 1 a 3 Un.   |
| 2 — <i>Amilase</i> — < de 50 Un./100 ml.<br>70 — 200 Un.  | 14 — <i>Fosfatase Alcalina</i> = 1 a 4 Un.<br>Bodansky.<br>3 a 13 Un. King-Armstrong.               |
| 3 — <i>Arginase</i> — 0.06 — 0.09 Un./ml.   | 15 — <i>Fosfohexose Isomerase</i> = 8 — 40 Un.  |
| 4 — <i>Arylsulfatase</i> = 0.3 — 0.7 Un./ml.<br>de urina.   | 16 — <i>Fosfoglicomutase</i> = 19 — 84 (Bo-<br>dansky) ou 4 — 17 Un. Int.                           |
| 5 — $\beta$ - <i>Glicuronidase</i> = 120 — 200 Un.<br>Goldbarg.                                   | 17 — <i>Glicose-6-Fosfatase</i> = 0 a 12 Un./ml.  |
| 6 — <i>Ceruloplasmina</i> = 0.1 — 0.3/0.1 ml.<br>(Densidade ótica).                               | 18 — <i>Glutation Reductase</i> = 10 a 70 Un.   |
| 7 — <i>Colinesterase</i> = 2.0 a 5.5 Und. Int.<br>ou 60 — 120 ml.                                 | 19 — <i>Leucina Aminopeptidase</i> = 0 a 20 Un.   |
| 8 — <i>Creatina — Fosfoquinase</i> = 0.2 —<br>1.42 Un./ml.  | 20 — <i>Lipase</i> = 60 — 110 Un. Cherry-<br>Grandall ou < 2 ml. de Hidróxido de<br>sódio a 0.05 N. |
| 9 — <i>Dehidrogenase Hidroxibutírica</i> = 115<br>a 260 Un.                                       | 21 — <i>5-Nucleotidase</i> = 0.3 — 3.2 Un. Reis<br>ou 1.6 — 17 Un. Int.                             |
| 10 — <i>Dehidrogenase Isocítrica</i> = Adultos:<br>0.8 — 4.4 Un. Int.<br>Crianças: 3 — 8 Un. Int. | 22 — <i>Ornitina Transcarbamilase</i> = 0.12 —<br>0.30/ml. (Colorimétrico).                         |
| 11 — <i>Dehidrogenase Lática</i> = 100 a 600 ou<br>72 — 240 Un. Int.                              | 23 — <i>Transaminase Glutâmica<br/>Oxalacética</i> = 5 — 35 Un.                                     |
| 12 — <i>Dehidrogenase Málica</i> = 40 — 150<br>ou 25 — 100 Un.                                    | 24 — <i>Transaminase Glutâmica Pirúvica</i> =<br>= 5 — 25 Un.                                       |
|   | 25 — <i>Tripsina (Nogênio)</i> — 250 — 400<br>Un. Tirozina.   |

ABREVIATURAS USADAS

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| AL — Aldolase                       | FGM — Fosfoglicomutase                           |
| DIC — Dehidrogenase Isocítrica      | FHI — Fosfohexose Isomerase                      |
| DHB — Dehidrogenase Hidroxibutírica | OTC — Ornitina Transcarbamilase<br>(Transferase) |
| DL — Dehidrogenase Lática           | TGO — Transaminase Glutâmica<br>Oxalacética      |
| DM — Dehidrogenase Málica           | TGP — Transaminase Glutâmica Pirúvica            |
| F.Ac — Fosfatase Ácida              | 5-NAT — 5-Nucleotidase                           |
| F.Al — Fosfatase Alcalina           |  |

## S I N O P S E

## 1 — INTRODUÇÃO

## 2 — GENERALIDADES

- A) Natureza, origem e destino biológico das enzimas;
- B) Fatores que influenciam a atividade catalítica;
- C) Fatores que atuam na permeabilidade da membrana celular;
- D) Mecanismos de manutenção dos níveis sanguíneos normais;
- E) Sistemas de correção dos desvios quantitativos acarretados pelos estados mórbidos;
- F) Métodos de separação de iso-enzimas organo-específicas e suas potencialidades na individualização das agressões teciduais;
- G) Critérios de elegibilidade de enzimas para o diagnóstico clínico.

## 3 — CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS TESTES

## 4 — ENZIMAS DIGESTIVAS

- A) Teste da Secretina-Pancreozimina — Valor no CA. de pâncreas e na pancreatite crônica;
- B) Amilase sérica na pancreatite aguda:
  - I — Valor da associação com a TGO e a DL;
  - II — Causas de erro da elevação da amilase.
- C) Tripsinogênio sérico no CA. de pâncreas;
- D) Inibidor da quimotripsina na avaliação prognóstica da mastectomia radical (CA. de mama).

## 5 — PADRÕES ENZIMÁTICOS BÁSICOS

- A) Comportamento das Dehidrogenases Isocítrica e Láctica;
- B) Classificação de doenças do 1.º e 2.º padrões.

## 6 — INFARTO DO MIOCÁRDIO

- A) Estudo comparativo dos comportamentos enzimáticos;
- B) Iso-enzimas da Dehidrogenase Láctica:
  - I — Métodos de separação;
  - II — Frações eletroforéticas;
  - III — Técnica de variação de substrato.
- C) Dehidrogenase Hidroxibutírica:
  - I — Determinação;
  - II — Vantagens no Infarto do miocárdio;
  - III — Estudo comparativo com a TGO e a DL;
  - IV — Comportamento em normais e portadores de outras doenças;
  - V — Relação DL/DHB.
- D) Desvantagens da TGO — Falsos positivos e negativos.

## 7 — INFARTO PULMONAR

- A) Padrão TGO/DL;
- B) Outros dados laboratoriais.

## 8 — DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA

- A) Comportamento da Aldolase:
  - I — No diagnóstico;
  - II — Na evolução.

## 9 — CÂNCER

- A) Causas da variabilidade das pesquisas enzimáticas;
- B) Oportunidade de valorização dos testes;
- C) Padrão enzimático básico: DIC/DL;
- D) Dehidrogenase Láctica e Câncer experimental;
- E) Elevação de enzimas e deficit protéico;
- F) FHI e evolução dos CA. de mama e próstata;

- G) Comportamento da Aldolase;  
 H) Fosfatase ácida e fração protática no CA. de próstata :

- I — Percentual de elevação — Razões;  
 II — Teste provocador com a testosterona.

- I) Fosfatase alcalina :

- I — Tumores ósseos;  
 II — Tumores das paratireóides :  
 a) Adenoma;  
 b) Carcinoma.  
 III — Metástases osteoblásticas;  
 IV — Metástases hepáticas.

- J) Colinesterase :

- I — Estudo em 208 pacientes;  
 II — Correlação com a Serina;  
 III — Valor no diagnóstico precoce.

#### 10 — HEPATOPATIAS

- A) *Hepatite* :

- I — Padrão enzimático básico — Discussão;  
 II — DIC na avaliação da existência de metástases hepáticas;  
 III — Transaminases :  
 a) Valor clínico;  
 b) Vantagens no acompanhamento da evolução.  
 IV — Transferase — (Ornitina Transcarbamilase);  
 V — Outras enzimas.

- B) *Cirrose de Laennec* :

- I — Padrões básicos;  
 II — Vantagens da Pseudo-Colinesterase :  
 a) na evolução;  
 b) na cirurgia porto-cava.  
 III — Comportamento das Transaminases, Transferase e Fosfatase alcalina.

- C) *Diagnóstico Diferencial das Icterícias* :

- I — Valor da 5-Nucleotidase;  
 II — Comparação da 5-Nucleotidase com a Fosfatase alcalina;

- III — Modernos conceitos sobre origem, eletroforese e limiar de excreção da Fosfatase alcalina;  
 IV — Comportamento das Transaminases;  
 V — Oportunidade de realização dos testes nas icterícias;  
 VI — Testes associados & percentuais de acerto :  
 a) Transaminases/Fosfatase alcalina;  
 b) Fosf. alcalina/Floc. do timol.

#### 11 — DISGENOPATIAS

- A) Enzimas e fisiopatologia das doenças congênitas;  
 B) Fosfatase alcalina no diagnóstico da Hipofosfatasia;  
 C) Ceruloplasmina na Degeneração hepatolenticular;  
 D) Disgenopatia por anomalia da Colinesterase :  
 I — Importância da identificação;  
 II — Ausência de manifestações clínicas.

- E) Número de Dibucaina :

- I — Determinação;  
 II — Importância;  
 III — Valores normais;  
 IV — Aplicação clínica;  
 V — Tratamento do colapso respiratório.

- F) Inibidores da Colinesterase :

- I — Derivados do fósforo orgânico;  
 II — Derivados do ácido succínico;  
 III — Derivados da novocaína;  
 IV — Parasimpático-miméticos.

- G) Indicações e riscos dos Inibidores da Colinesterase;

- H) Níveis de Colinesterase e Número de Dibucaina — Estudo em membros de 11 famílias sensíveis;

- I) Classificação dos fenotipos :

- I — Usual;  
 II — Intermediário;  
 III — Atípico.

- J) Justificação do ingresso do teste na rotina hospitalar.

## R E S U M O

O Autor faz, inicialmente, uma síntese dos atuais conhecimentos sobre a natureza química, origem e destinos biológicos das enzimas. Analisa os métodos de separação das iso-enzimas organo-específicas e suas potencialidades na individualização diagnóstica das agressões teciduais. Discute também os critérios de elegibilidade dos testes diagnósticos de enzimas.

Aborda as enzimas digestivas, referindo a modificação introduzida pela adição de Pancreozimina ao clássico teste da Secretina e estuda as possibilidades da nova técnica no diagnóstico do Câncer de pâncreas e da pancreatite crônica. Refere também aos estudos sobre a elevação do Tripsinogênio sérico naquelas doenças, assim como do Inibidor da quimotripsina na avaliação prévia à mastectomia radical, no Câncer de mama.

Analisa o valor diagnóstico das enzimas metabólicas, baseando-se na correlação de um grupo de doenças com padrões de respostas fundamentais, dependentes do comportamento das Dehidrogenases Isocítrica e Láctica.

Focaliza os comportamentos enzimáticos mais importantes no Infarto do miocárdio, salientando os aspectos favoráveis do estudo da Dehidrogenase Hidroxibutírica. Apresenta, em apêndice, esquema das atividades da Transaminase Glutâmica Oxalacética e da Dehidrogenase Láctica assim como outros exames laboratoriais no diagnóstico do Infarto pulmonar.

Apresenta os aspectos de valor diagnóstico e prognóstico da Aldolase na Distrofia Muscular Progressiva.

O Autor faz uma esquematização das atividades enzimáticas de maior valor semiológico em várias formas de Câncer. Refere os estudos realizados com a Fosfohexose Isomerase e a Aldolase na evolução dos Cânceres de mama e próstata. Faz referência particular ao trabalho de WETSTONE e cols., onde se demonstra a importância da Colinesterase no diagnóstico precoce das doenças cancerosas.

O Autor apresenta um estudo crítico comparativo das atividades enzimáticas na hepatite a virus, na cirrose do tipo Laennec e sua utilização no discrimine diagnóstico das icterícias intra e post-hepáticas.

Na parte final do trabalho são referidos os testes de valor diagnóstico nas disgenopatias vinculadas a perturbações primárias do controle enzimático. O Autor frisa a importância da determinação do "Número de Dibucaina", teste que permite o rastreamento dos portadores de anomalias congênitas da Colinesterase. Como esta condição patológica não tem manifestações clínicas patentes, a exposição dos pacientes a inibidores da enzima provoca apnéia prolongada, usualmente mortal.

Finalizando, o Autor advoga a inclusão do "Número de Dibucaina" como teste rotineiro quando da internação dos pacientes do I.N.C., visando impedir as consequências catastróficas do uso inadvertido daqueles inibidores.

## S U M A R Y

The A. makes a resumé of the present status of knowledge concerning the nature, origin and biological fate of enzymes. Methods of isolation of organ-specific enzymes and their potentialities in the diagnosis of tissue lesions are analysed. Selective criteria of enzyme studies for diagnostic purposes are discussed.

The A. reviews the recent work on the Secretin-Pancreozymin test and its usefulness and pitfalls in the diagnosis of Ca. of the pancreas and chronic pancreatitis. Mention is also made of recent reports on serum trypsinogen in Ca. of the pancreas and chronic pancreatitis, and of C.T.I, a chemotrypsin inhibitor of prognostic importance for radical mastectomy in mammary cancer.

Serum lactic dehydrogenase and serum isocitric dehydrogenase, two of the so-called "metabolic" enzymes, are related in basic patterns of activity in several diseases.

Enzyme activities in myocardial infarction are described and discussed, with particular emphasis on Hidroxibutiric dehydrogenase. An analysis of the compared activities of Glutamic oxaloacetic transaminase and Lactic dehydrogenase in pulmonary infarction is presented.

Diagnostic and prognostic aspects of aldolase determinations in progressive muscular dystrophy are discussed.

A tabulation is made of enzyme activities in cancer diseases. The A. takes up the results of research of BODANSKY and cols. on Phosphohexose Isomerase and Aldolase in prognostic evaluation of mammary and prostatic cancer.

A review is made on the importance of Acid and Alkaline phosphatase activities in primary and metastatic bone tumors and Ca. of the prostate. Particular mention is made of an outstanding paper by WETSTONE

and cols. in which these authors call attention to the low levels of serum Cholinesterase in early diagnosis of cancer.

The A. makes a critic review of enzyme activities in hepatitis, Laennec's cirrhosis and the use of these tests in the differential diagnosis of intra-hepatic and post-hepatic jaundice.

The last section of the paper deals with enzyme studies in hereditary diseases caused by primary disturbances of enzyme control.

The A. calls attention to the recently devised "Dibucaine Number test to detect congenital abnormalities of Cholinesterase activity. Since a clear-cut clinical picture does not occur in these patients, their detection is extremely important. When exposed to Cholinesterase inhibitors they go into prolonged respiratory arrest which may be fatal.

The A. advocates the inclusion of the "Dibucaine Number" test as a routine procedure on admission of I.N.C. patients in order to avoid the catastrophic results of some of the often-used Cholinesterase inhibitors.

## B I B L I O G R A F I A

- 1 — AGREN, G., e LAGERLÖF, H. O., *Acta Med. Scand.*, 32, 359, 1937.
- 2 — AGRESS, C. M., Evaluation of the Transaminase Test., *Am. J. Cardiol.*, 3: 74-93, 1959.
- 3 — BODANSKY, O., Enzymes in Tumor Growth, in "Enzymes in Health and Disease", Charles C. Thomas — 1960 Ed.
- 4 — BODANSKY, O., Diagnostic Applications of Enzymes in Medicine. *Am. J. Med.* 861-874, N.º 6, Dec. 1959.
- 5 — BROWN, M. E., *New England J. Med.* 260, 331, 1959.
- 6 — BURTON, P. EVANS, D. G., HARPER, A. A., etc., *Gut.*, 1, 111 e 1, 125.
- 7 — COOKE, K. B., e ZILVA, J. F., *J. Clin. Path.*, 14, 500, 1961.
- 8 — DIXON, T. F. e PURDOM, M., *J. Clin. Path.*, 7, 341, 1954.
- 9 — DREYFUS, J. C., SCHAPIRA, G., e SCHAPIRA, F., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75, 235, 1958.
- 10 — DUNCAN, P. R., HARPER, A. A., HOWAT, H. T., OLEESKY, S. e VARLEY, H., *J. Physiol.*, 111, 63 P., 1950.
- 11 — ELLIOTT, B. A., e WILKINSON, J. H., *Lancet*, i, 698, 1961.
- 12 — FISHMAN, W. H., BONNER, C. D., HOMBURGER, F., *New England J. Med.*, 255, 925, 1956.
- 13 — GUTMAN, A. B., *Amer. J. Med.* 27, 875, 1959.
- 14 — HARRIS, H., WHITTAKER, M., LEHMANN, H., e SILK, E., *Acta genet.*, 10, 1, 1960.
- 15 — HUNT, A. H., e LEHMAN, H., *J. Clin. Path.*, 12, 583, 1959.
- 16 — KALOW, W., *Biochemistry of Human Genetics. Ciba Found. Symp.* Ed. Churchill — London — pag. 39.
- 17 — KAUFMAN, K., *Ann. intern. Med.*, 41, 553, 1954.
- 18 — KEIDING, N. R., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 11, 106, 1959.
- 19 — LA DUE, J. S., KARMEN, A., WRÓBLEWSKI, F., *Science*, 120, 497, 1954.
- 20 — LA MOTTA, R. V., WILLIAMS, H. M., WETSTONE, H. J., *Gastroenterology*, 33, 50, 1957.
- 21 — LATNER, A., SMITH, A. J., *Lancet*, ii, 195, 1958.
- 22 — MOSS, D. W., CAMPBELL, D. M., ANAGNOSTOU-KAKARAS, E., KING, E. J., *Biochem. J.*, 81, 441, 1961.
- 23 — MOSS, D. W., CAMPBELL, D. M., ETC., *Pure and Appl. Chem.* 3, 397, 1961.
- 24 — NARDI, G. L., *J. Lab. Clin. Med.*, 52, 66, 1958.
- 25 — NISSELBAUM, J. S., BODANSKY, O., *J. Biol. Chem.*, 234, 3.276, 1959.
- 26 — NISSELBAUM, J. S., BODANSKY, O., *J. Biol. Chem.*, 236, 401, 1961.
- 27 — OKUMURA, M., e SPELLBERG, M. A., *Gastroenterology*, 39, 305, 1960.
- 28 — PLAGEMANN, P. P. W., GREGORY, K. F., e WRÓBLEWSKI, F. J., *Biol. Chem.* 235, 2.282, 1960.
- 29 — POPPER, H., e SCHAFFNER, F., in "Liver, Structure an Fruction", Ed. McGraw Hill. N. York, 1957.
- 30 — REICHARD, H., *J. Lab. Clin. Med.*, 57, 78, 1961.
- 31 — REIS, J. L., *Bull. Soc. Chem. Biol.* 16, 385, 1934.
- 32 — ROBERTS, W. M., *Brit. Med. J.*, i, 734, 1933.



- 33 — ROSALKI, S. B., e WILKINSON J. H., *Nature*, 188, 1.110, 1960.
- 34 — ROSEMBERG, I. N., *J. Clin. Invest.* 38, 630, 1959.
- 35 — SIBLEY, J. A., LEHNINGER, A. L., *J. Nat. Cancer Inst.* 9, 303, 1949.
- 36 — SILVERMAN, I., LIVINGSTON, S. F., *Cancer*, 13, 921, 1960.
- 37 — STRANDJORD, P. E., THOMAS, K. E., e WHITE, L. P., *J. Clin. Invest.* 38, 2.111, 1960.
- 38 — SUN, D. C. H., e SHAY, H., *Gastroenterology*, 38, 570, 1960.
- 39 — VESEL, E. S., e BERN, A. G., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 75, 826, 1958.
- 40 — VORHAUS, L. J. e KARK, R. M., *Amer. J. Med.*, 14, 707, 1953.
- 41 — YOUNG, I. I., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 75, 357, 1958.
- 42 — WETSTONE, H. J., LA MOTTA, R. V., BELLUCCI, A., TENNANT, R., e WHITE, B. B., *Ann. Intern. Med.*, 52, 102, 1960.
- 43 — WHITE, L. P., *Advances in the Diagnostic Use of Enzymes — in "Enzymes in Health and Disease"*. Charles C. Thomas — 1960.
- 44 — WILKINSON, J. H., *An Introduction to Diagnostic Enzymology — Ed. Arnold.* 1962.
- 45 — WRÓBLEWSKI, F., e LA DUE, J. S., *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 90, 210, 1955.
- 46 — MACLAGAN, N. F., *Differential Diagnosis of Jaundice*, *Brit. Med. Jour.* 2, 197, 1947.

## UM ESTUDO EXPERIMENTAL SÔBRE A DINÂMICA DA REGENERAÇÃO HEPÁTICA

J. P. GUIMARÃES  
*Lab. de Patologia Experimental*  
*Seção de Pesquisas*

### INTRODUÇÃO

A imagem tridimensional da estrutura microscópica do fígado, sofreu modificações profundas, a partir do momento em que Elias e col.<sup>1 e 2</sup>, baseados num exaustivo estudo de cortes em série e reconstruções estereoscópicas, contestaram o conceito clássico do lóbulo de Kiernan, sugerindo uma estrutura laminar ou em placas monocelulares para o parênquima hepático. Rappaport<sup>3, 4, 5 e 6</sup>, em série de brilhantes trabalhos, contribuiu decisivamente para que mudássemos nossas concepções sôbre a unidade mórfico-funcional do fígado, ao destacar territórios parenquimatosos associados a rêde vascular do órgão, aos quais denominou acino hepático, clarificando sob muitos aspectos a patogenia das lesões hepáticas. Suas idéias podem ser assim resumidas: em tórno dos vasos porta terminais (vasos axiais) acumula-se uma porção de parênquima, banhado por sangue que circula nos sinusóides que emergem dêstes vasos. Êstes sinusóides caminham oblíquamente na direção de veias coletoras (veias centrais da terminologia clássica) situadas lateralmente em relação ao vaso axial. Assim, o vaso

axial mais a porção de parênquima em tórno dêle acumulado, constituem a unidade mórfico-funcional do fígado, isto é, o acino hepático.

Investigações anatômicas ajudadas por estudos histoquímicos vêm demonstrando nestes últimos anos que embora o parênquima hepático aparente ser um contínuum mórfico-fisiológico, é na realidade subdividido em zonas funcionalmente diferenciadas e que respondem característica e distintamente a ação dos variados agentes hepatotóxicos. Wachenstein<sup>7</sup>, demonstrou por exemplo que a desidrogenase sucínica, a glicose-6-fosfatase e a ATPase, são mais ativas na zona periférica (Zona 1 de Rappaport), enquanto que a DPNdiazoforase e a 5-nucleotidase acumulam-se nas células da região central (Zona II).

Dependendo assim de sua posição relativa no acino hepático, o que a coloca em situações diversas vis-a-vis a corrente sanguínea, sujeitando-a a desiguais "pressões fisiológicas", a célula hepática exhibe graus diversos de concentração

de seus enzimas<sup>8 e 7</sup>. A presença abundante de desidrogenase succínica nas células da periferia, deve indicar, como acentua Novikoff<sup>9</sup>, que as mesmas obtêm sua energia através a respiração, enquanto que a escassez dêste enzima nas células centrais, onde por sua vez se acumula a desidrogenase láctica sugere ser a glicolise anaeróbica a fonte principal de energia utilizada pelas células desta região.

Wachenstein<sup>7</sup> também demonstrou que 3 a 4 horas após a administração de Tioacetamida, a ATPase desaparece inteiramente das células da zona II (zona central) e que a fosfatase ácida diminui consideravelmente. Revendo o problema da histoquímica enzimática do fígado, Novikoff<sup>9</sup>, acentua que todos os enzimas até aqui estudados mostram uma distribuição quantitativa diversa, segundo as duas zonas do acino hepático.

A significação fisiológica destas diferenças só agora começa a ser tentativamente interpretada e não precisamos realçar a importância destes achados para o pleno entendimento da patologia do fígado. A dinâmica do parênquima hepático vai ganhando assim complexidades insuspeitadas até bem pouco, sendo inúmeros os fatores que a condicionam e cuja natureza real desafia nossos métodos atuais de análise empírica e teórica.

A remoção cirúrgica de parte do fígado ou a necrose de porções do parênquima obtida a custa da administração de

hepatotóxicos, promove dentro de um período de tempo determinado, uma intensa atividade mitótica no remanescente do órgão, que leva, dentro de mais ou menos oito dias a restauração completa de seu volume<sup>10</sup>.

A indução automática de atividade mitótica num tecido habitualmente estável do ponto de vista divisional, pela remoção ou destruição parciais, como se observa com o fígado, tem fascinado os biólogos de todas as épocas e desafiado o denodo e imaginação dos que tem se ocupado com o problema, pela simples razão de incluir em seus processos fenômenos de crescimento celular, diferenciação, auto-regulação, mitogênese, etc., cujos mecanismos íntimos nos são ainda praticamente desconhecidos. A interrogação se põe da seguinte maneira: que informação é enviada as células restantes de modo a fazê-las abandonar um estado de quiescência divisional e iniciar a mitose?

Bucher e col.<sup>11</sup> afirmaram em 1951, que hepatectomias realizadas em um dos membros de um par de ratos em parabiose, determinava a eclosão de mitoses no fígado do parceiro intacto, no mesmo período em que apareciam mitoses no fígado do animal hepatectomizado. Friedrich-Freksa e col.<sup>12</sup> e Adibi<sup>13</sup> confirmaram estas observações injetando sôro de animais hepatectomizados em ratos normais e obtendo nestes uma onda de mitoses no fígado. Estas observações pareciam assim revelar a exis-

tência de um fator humoral, liberado após hepatectomia e responsável pelo estímulo que faz aparecer as mitoses no fígado. Ponto de vista diametralmente oposto foi sustentado por Glinos<sup>14, 15 e 16</sup>. Este autor baseia sua concepção na existência de um mecanismo de "feedback" que normalmente controlaria o crescimento hepático. Segundo êle o fator crítico que comanda o crescimento hepático é a concentração sérica de uma substância elaborada pelo próprio fígado (albumina plasmática?). A remoção de parte do parênquima, reduziria a concentração sanguínea desta substância inibidora com a conseqüente liberação das células para a mitose. A medida que novas células fôssem sendo formadas, mais substância inibidora seria produzida até que atingido um nível crítico, cessariam a divisão celular e conseqüentemente o crescimento do órgão. Um equilíbrio dinâmico ficaria assim estabelecido entre o número de células que compõem o órgão e a concentração sérica da hipotética substância inibidora. Glinos afirma ter demonstrado experimentalmente tais postulados, impedindo a regeneração hepática em animais hepatectomizados e colocados em restrição total de líquidos e provocando o aparecimento de mitoses no fígado de animais intactos nos quais promovia diluição sanguínea através plasmaféresis. Embora contraditórias, estas observações permitiam concluir-se pela existência de um ou mais fatores humorais, seja estimulantes, regulando o crescimento hepático.

O problema da regeneração hepática torna-se mais complexo, quando atentamos para o fato que síntese de DNA (ácido desoxiribonucleico) precede sempre de algumas horas (12 a 18 horas) o início da atividade mitótica e decresce progressivamente de intensidade a medida que esta aumenta<sup>10 e 17</sup>.

A moderna investigação citológica, tem revelado que o processo de divisão celular evolue em duas fases distintas, aparentemente comandadas por mecanismos independentes, e que são: a síntese de DNA e a mitose propriamente dita<sup>18, 19, 20, 21, 22 e 23</sup>. Em condições experimentais definidas é possível inibir-se a mitose sem bloquear a síntese de DNA, acarretando a formação de células gigantes<sup>24, 25 e 26</sup>. Não obstante o fato de síntese de DNA e mitose serem reguladas por mecanismos celulares independentes, formam os dois processos uma seqüência definida no tempo e no espaço e nenhuma célula somática é capaz de dividir-se sem antes duplicar seu conteúdo em DNA. Êste é o ato preparador, embora não suficiente, que coloca a célula em condições tais, que permitem que os complexos processos físico-químicos que integram a mitose se desenrolem.

Ao remover um fragmento do fígado o que fazemos realmente? Provocamos o aparecimento de uma substância estimuladora do crescimento ou acarretamos o desaparecimento de uma substância inibidora? Mas o que é por exemplo, uma substância estimuladora do

crescimento? Será aquela que promove a síntese de DNA apenas? Já vimos entretanto que evidências experimentais indicam que apenas isto não parece ser o bastante para que uma célula se divida. Talvez a suposta substância estimuladora seja a responsável pelo desencadeamento da mitose. Mas como conciliar esta idéia com o conhecimento já assegurado que uma célula não se divide sem síntese prévia de DNA? Será então a substância estimuladora capaz de atuar numa primeira fase incitando a síntese de DNA e numa segunda fase promovendo a mitose? Mas se êstes dois processos são regulados por mecanismos diferentes, torna-se difícil em termos bioquímicos admitir-se a existência de uma substância única capaz de agir indistintamente tanto sôbre um como sôbre o outro. Dêste breve interlúdio especulativo em que incorremos, resultam certas imposições lógicas que precisam ser consideradas. Se admitirmos a existência de um fator estimulante, êste só pode sê-lo da síntese de DNA ou de ambas, síntese e mitose pròpriamente ditas, não podendo por definição ser exclusivamente da mitose já que esta é temporalmente dependente da síntese de DNA. Um inibidor teria que agir também primariamente sôbre a síntese de DNA, pois se assim não o fôsse, gigantismo celular seria uma condição normal do parênquima. É evidente que estas conclusões não satisfazem nem se coadunam com as observações experimentais. Recentemente, Mac Donald e col.<sup>27</sup>, Rogers e col.<sup>28</sup>, Alston e col.<sup>29</sup>

e Fisher e col.<sup>30</sup>, foram incapazes de demonstrar a existência de fatores humorais específicos, quer inibidores quer estimulantes, que comandassem a regeneração hepática.

A saída do impasse é abandonar pura e simplesmente a hipótese da existência de fatores humorais específicos regulando a regeneração hepática e transferir a análise do problema para um outro plano de referências. Ao considerarmos a repercussão que a remoção de um fragmento do fígado tem sôbre a concentração sérica de um número incontável de substâncias que são normalmente degradadas e excretadas por êste órgão, não seria totalmente desprovido de fundamento lógico, propor-se uma hipótese de trabalho, segundo a qual seria um aumento relativo na concentração sérica destas substâncias, entre as quais salientaríamos por exemplo os hormônios, o "estímulo" desencadeador da regeneração hepática. Estaríamos assim diante de um fenômeno adaptativo (mecanismo de "feed-back"), para o qual poderíamos sugerir o mesmo esquema de ação proposto para a indução e repressão enzimáticas<sup>31, 32, 33 e 34</sup>. Assim, um mecanismo para a formação de enzimas pode ser teòricamente proposto, no qual o próprio substrato age como um estímulo para a formação do enzima, enquanto o produto da ação enzimática age como um repressor desta formação. No caso em discussão um excesso de "substratos" (substâncias circulantes a serem degradadas e detoxificadas pelo fígado) que sucederia a uma hepatectomia provo-

cariam a formação de novas células que procedessem a sua degradação. Swartz (1960) tem de certo modo sugerido idéia semelhante após observar que em animais castrados há uma diminuição de células octoploides no fígado. Para êste autor estas células seriam encarregadas de detoxificar os hormônios sexuais e não tendo função na ausência destes, desapareceriam.

Êste estudo consiste numa investigação destinada a substanciar, ainda que de forma preliminar e sujeita a posteriores confirmações, algumas das proposições feitas acima.

Em animais submetidos a tratamento com um hepatotóxico, (Tioacetamida), tentamos caracterizar os seguintes pontos: 1) a existência concreta de uma unidade mórfico-funcional no fígado e a natureza descontínua em termos metabólicos do parênquima hepático; 2) a dependência hormonal de certas alterações histológicas e da regeneração hepática em fígados lesados.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Em todo o transcurso da experimentação foram usados ratos da linhagem August pesando em torno de 150 gs. Machos e fêmeas foram usados indistintamente na investigação dos efeitos precoces e tardios da intoxicação tioacetamídica. Tendo sido observada uma sensibilidade maior a droga entre os machos, apenas animais deste sexo foram usados na investigação dos efeitos sobre a lesão hepática, da remoção ci-

rúrgica das glândulas hipofise e tireóide. O efeito da gonadectomia foi estudada em ambos os sexos. Neste caso não só o efeito da remoção simples das glândulas foi estudado, mas também a modificação dos efeitos tioacetamídicos em machos castrados tratados com estrogênio e fêmeas castradas tratadas com proprionato de testosterona.

A influência alterativa destas modificações no equilíbrio hormonal foram analisados dentro de um período de 15 dias.

Os animais foram distribuídos em quatro grupos:

*Grupo A* — 18 animais (10 machos e 8 fêmeas) injetados diariamente com 10 mgs./100 gs. de peso de tioacetamida subcutâneamente, foram usados para o estudo histopatológico das lesões precoces e tardias. Três animais (2 machos e 1 fêmea) foram sacrificados aos 5, 15 e 30 dias após o início do tratamento. Os 9 animais restantes foram sacrificados quando moribundos em períodos variáveis após o início do tratamento. O período máximo de sobrevivência foi de 289 dias. Dois tumores hepáticos (colangiocarcinomas) foram observados em um macho e uma fêmea que sobreviveram, respectivamente, 175 e 289 dias ao tratamento.

*Grupo B* — 6 machos e 6 fêmeas gonadectomizados foram submetidos a tratamento com Tioacetamida (10 ms./100 gs. de peso diariamente) iniciado 24 dias após a operação.

Três animais de cada sexo foram sacrificados aos 5 e aos 15 dias após início do tratamento.

*Grupo C* — 6 machos e 6 fêmeas gonadectomizados e tratados com hormônios do sexo oposto em injeções subcutâneas diárias, iniciadas 24 horas após a operação e simultaneamente com as injeções de Tioacetamida nas doses já referidas. Proprionato de testosterona foi administrado na dose de 2,5 mgs. por injeção e benzoato de estradiol na dose de 5.000 u.i.b. por injeção. Três animais de cada sexo foram sacrificados aos 5 e aos 15 dias após início do tratamento.

*Grupo D* — 6 ratos machos hipofisectomizados. Tratamento com Tioacetamida nas doses já referidas foi iniciado 24 horas após operação. Três animais foram sacrificados aos 5 e 15 dias. Durante a observação os animais bebiam água açucarada (5% de sacarose).

*Grupo E* — 6 ratos machos foram tireóidectomizados e 24 horas após a operação foi iniciado o tratamento com Tioacetamida nas doses referidas. Três animais foram sacrificados aos 5 e 15 dias após início do tratamento.

Os animais foram sacrificados por meio de inalação excessiva de éter e fragmentos retirados de todos os lobos do fígado, fixados em formol a 10% e álcool absoluto. Os estudos histológicos foram realizados em córtex de 5 micra corados pela H.E., tricromico de Gomori, azul de metileno, P.A.S., Feulgen e reticulina de Gomori.

### *Cariometria*

O aumento volumétrico dos núcleos foi utilizado como índice da atividade regenerativa. As mensurações dos diâmetros nucleares foram feitas com ocular micrométrica, utilizando lente de imersão em córtex corados pelo azul de metileno. Não houve discriminação regional de núcleos e o único critério seletivo foi a perfeita esfericidade dos núcleos a serem medidos. As medidas foram procedidas em campos alternados ao longo de uma linha reta e 100 células medidas em cada corte.

Três animais em cada grupo forneceram os fígados para as medidas e os histogramas foram construídos de acordo com as médias dessas três medidas. A análise dos dados registrados foi apenas semi-quantitativa no sentido que possui valor apenas comparativo, não sendo válida ou, pelo menos, não tendo sido validada matematicamente para cada histograma tomado separadamente. Das lesões ditas precoces, as mais regularmente induzidas pela Tioacetamida, são: necrose centro-lobular, gigantismo celular e mobilização centro-lobular de glicogênio. Destas três selecionamos as duas últimas, para observar as modificações sobre elas provocadas pela remoção das gonadas, hipófise e tireóide.

### HISTOPATOLOGIA DA INTOXICAÇÃO TIOACETAMIDA

Tioacetamida (TA) é um composto cristalino, branco, de fórmula  $\text{CH}_3 - \overset{\text{NH}}{\underset{\text{SH}}{\text{C}}}$

solúvel na água e no álcool absoluto. Em 1945, Childs e Siegler<sup>36</sup> propuzeram seu emprêgo no contrôle do apodrecimento em laranjas sem suspeitar seus efeitos tóxicos sôbre o organismo. A demonstração dos efeitos cancerigênicos da droga coube a Garth Fitzhugh e A. Nelson em 1948<sup>37</sup>. Ambrose e col.<sup>38</sup> demonstraram os efeitos tóxicos agudos de doses únicas, salientando a necrose centro-lobular e a ineficácia de dietas suplementadas com metionina e colina na prevenção das lesões induzidas pela Tioacetamida.

O primeiro estudo detalhado dos aspectos citológicos da intoxicação Tioacetamidica no fígado foi realizado por Rather<sup>39</sup>. Êste autor ressaltou a indução de gigantismo celular como um dos efeitos que caracterizavam a ação da TA, demonstrando ainda mais que o aumento volumétrico observado nas células do parênquima, era ritmico, conservando o histograma dos animais tratados a proporção numérica 1.2.4. característica dos fígados de mamíferos. Foi Rather também quem primeiro revelou o desaparecimento do ergastoplasma nas células do parênquima após o início do tratamento.

Em 1953, Carnes e col.<sup>40</sup>, procedendo a estudos citofotométricos, demonstraram um aumento de conteúdo em DNA proporcional ao aumento volumétrico observado nas classes nucleares, sustentando assim a validade das observações de Rather e indicando ser o gigantismo nuclear uma verdadeira poli-

ploidia. Neste mesmo ano, Laird<sup>41</sup> negou os achados de Carnes<sup>40</sup>, por ter sido incapaz de relacionar o aumento volumétrico descrito com alterações na taxa de DNA e sustentou que tal aumento era devido a maior quantidade de proteínas nas células de fígados tratados com TA. Numa tentativa de esclarecer o metabolismo intermediário da droga, Nygaard e col.<sup>42</sup> injetaram animais com Tioacetamida marcado com S35 e observaram que mais de 80% da droga era eliminada nas primeiras 24 horas. Enquanto que medula óssea, tireóide e suprarrenal concentravam temporariamente a substância em grau considerável, sua presença no fígado era negligível. Nenhum tecido exibiu retenção apreciável mesmo após injeções repetidas. Em 1955, Heizer<sup>43</sup>, em estudos cariométricos e citofotométricos, confirmou as observações iniciais de Rather, demonstrando uma indução real de poliploidia no fígado de animais tratados e ainda mais relatou a total reversibilidade das lesões com a suspensão da droga mesmo após períodos prolongados de tratamento. Gupta<sup>44, 45 e 46</sup> estendeu observações prévias sôbre a histologia do parênquima hepático submetido a TA, demonstrando seus efeitos cirrogênicos e cancerigênicos. Em 1965, Gallagher e col.<sup>47</sup> procederam ao primeiro estudo bioquímico dos efeitos da intoxicação pela TA, revelando um aumento considerável de cálcio intracelular e um bloqueio na respiração. Em função destes achados sugeriu Gallagher<sup>47</sup> que a TA agia sôbre a membrana celular alterando sua per-



meabilidade, o que permitiria a entrada excessiva de cálcio na célula, com conseqüente inibição da oxidação fosforilativa e necrose celular. Segundo os mesmos autores tais efeitos não eram observados *in vitro* e a administração de anti-histamínicos aos animais sob tratamento minimizava os efeitos da droga. Kleinfeld e col.<sup>48, 49 e 50</sup> confirmaram e estenderam observações anteriores demonstrando, inclusive, que a TA não inibe os processos de síntese envolvidos na regeneração hepática, exercendo, entretanto, certo efeito retardador sobre a mitose. Grant e col.<sup>51</sup> demonstraram que o conteúdo celular em RNA não era modificado em relação ao normal, que a síntese de proteínas medida pela incorporação de glicina marcada era muito aumentada em relação ao normal, que a síntese de fosfolipídios era muito reduzida e que naqueles fígados onde a proliferação ductular era mais intensa, a taxa de glicólise anaeróbica era cerca de duas vezes a dos controles. Baker e col.<sup>52</sup> e Adams e col.<sup>53</sup> mais recentemente, entretanto, demonstraram uma inibição na síntese de proteínas e de RNA em fígados submetidos a TA, enquanto Muramatsu e col.<sup>54</sup> demonstraram que a TA promove uma diminuição das proteínas nos ribosomas e aumento relativo no suco citoplasmático.

#### *Descrição dos Resultados*

As observações constantes deste relato foram realizadas nos animais do Grupo A. 24 horas após a injeção é conspicua a necrose centro-lobular, ab-

sorvendo-se os detritos celulares rapidamente e deixando áreas de rarefação do parênquima (fig. 1 e 2). Cinco dias após injeções diárias de TA, o fígado exhibe alterações estruturais altamente características. Núcleos e Nucléolos mostram pronunciado aumento volumétrico, conservando de regra sua forma esférica habitual (fig. 3). O citoplasma também aumenta proporcionalmente e a célula no seu conjunto assume uma conformação mais arredondada que a habitual. A luz sinusoidal se apaga e o parênquima parece mais compacto. Não raramente os nucléolos intensamente corados são vistos acolados a membrana nuclear e ocasionalmente assumem uma forma alongada e regular. Embora este aumento volumétrico seja observado em toda a extensão do parênquima ele é nitidamente mais acentuado no território adjacente a veia central. Nesta região o ergastoplasma perde sua distribuição característica em grumos esparsos, individualizados e intensamente corados, assumindo o citoplasma aspectos mais homogêneo e corando-se difusa e pálidamente com corantes basófilos (fig. 4).

O glicogênio desaparece inteiramente do citoplasma celular, ao longo de uma faixa que acompanha de forma surpreendentemente regular, sobretudo nas fêmeas, a veia central (Zona II de acino), conferindo ao tecido um desenho de rigor quase geométrico. Nas células da região periportal, (Zona I) o glicogênio é conservado e o ergastoplasma guarda sua aparência habitual (figs. 5, 6 e 7). Não só com a Tioacetamida mas prático-

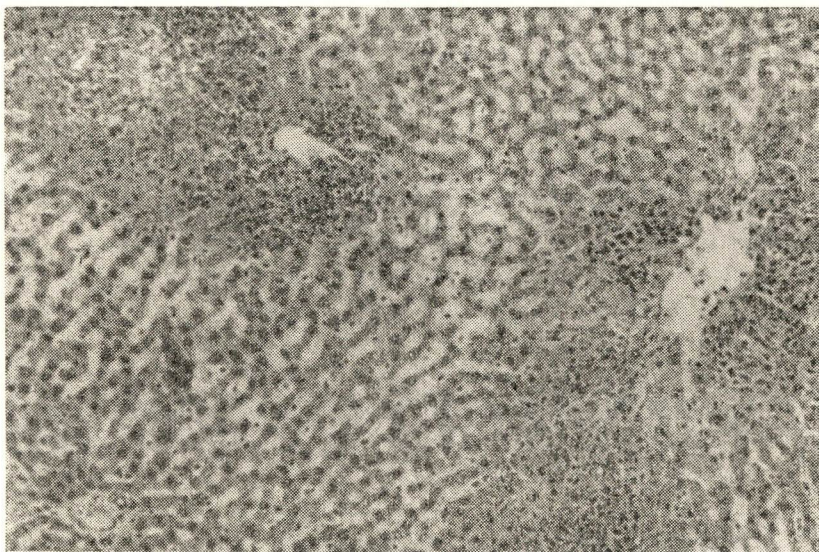


Fig. 1

Fígado. 24 horas após injeção de TA (10 mgs./100 grs.). Necrose centro-lobular. Detritos celulares ainda presentes de mistura com polimorfonucleares e histiócitos H.E. 130 X.



Fig. 2

Fígado. 15 dias após início de injeções de TA. Material necrótico totalmente reabsorvido. Áreas de rarefação do parênquima ligam as veias centrais e marcam as zonas onde se localizam a necrose (canais de edema de Opie). Apesar do tratamento continuado não se observa mais necrose. H.E. 80 X.

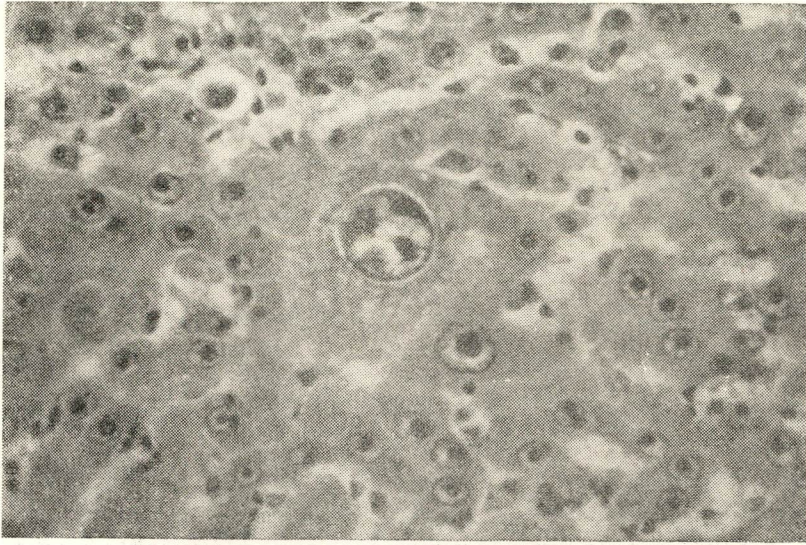


Fig. 3

Fígado. 15 dias após início das injeções de TA. Pronunciado gigantismo celular. Notar os volumosos nucléolos. Êste aspecto é representativo para todo o parênquima. H.E. 630 X.

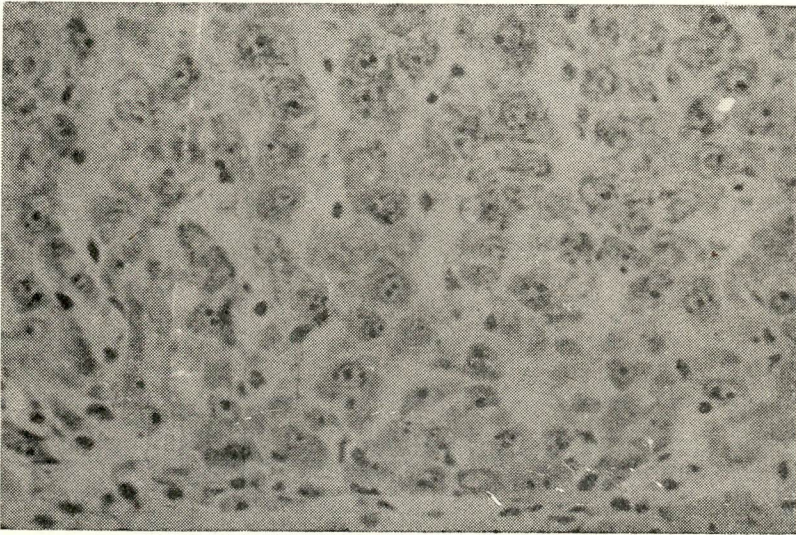


Fig. 4

Fígado. 15 dias após início das injeções de TA. Ergastoplasma presente nas células da periferia, aparece em grumos citoplasmáticos enquanto que as células centrais mostram citoplasma compacto e homogêneo. Azul de Toluidina. 200 X.



Fig. 5

Fígado. 15 dias após início das injeções de TA. Desaparição do glicogênio da zona centro-lobular (zona 2 do acino de Rappaport). A disposição estrelada das áreas contendo glicogênio, que se irradiam do espaço-porta (marcado com X) indica a configuração acinar do parênquima. P.A.S. 80 X.

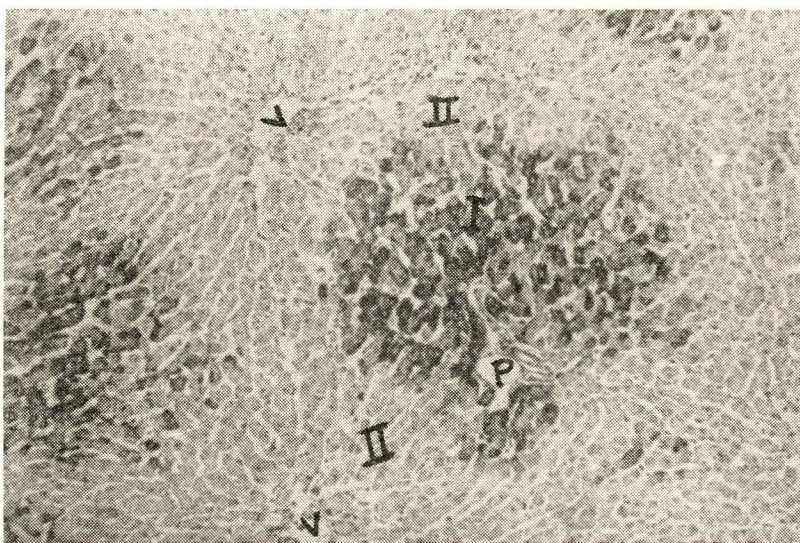


Fig. 6

Fígado. Mesmo animal da Fig. 5. Notar a relação entre as veias centrais marcadas com V e o espaço-porta marcado com P. A presença do glicogênio indica a área proximal de irrigação do vaso axial, isto é, a zona I do acino. A ausência do glicogênio expõe a zona II do acino. P.A.S. 130 X.

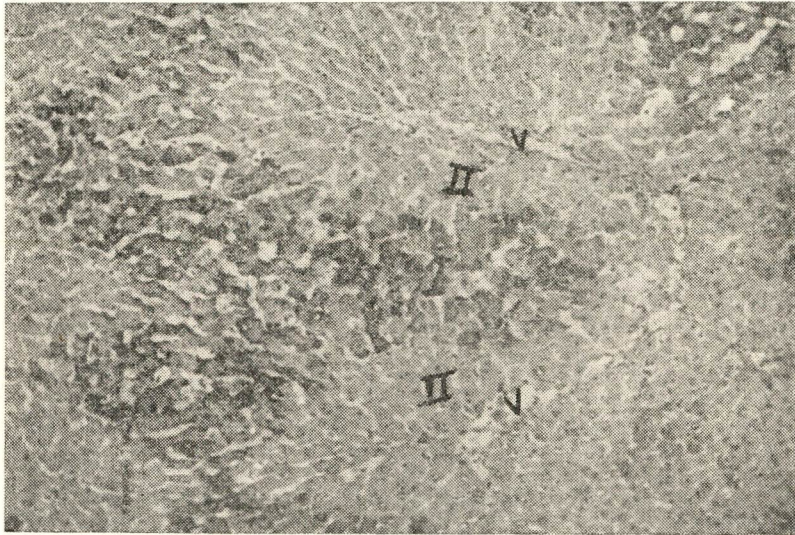


Fig. 7

Fígado. Mesmo animal da Fig. 5. Outro exemplo ilustrativo da configuração acinar do parênquima hepático revelada pela distribuição do glicogênio. Veias centrais. (V) o vaso axial não é visível. P.A.S. 130 X.

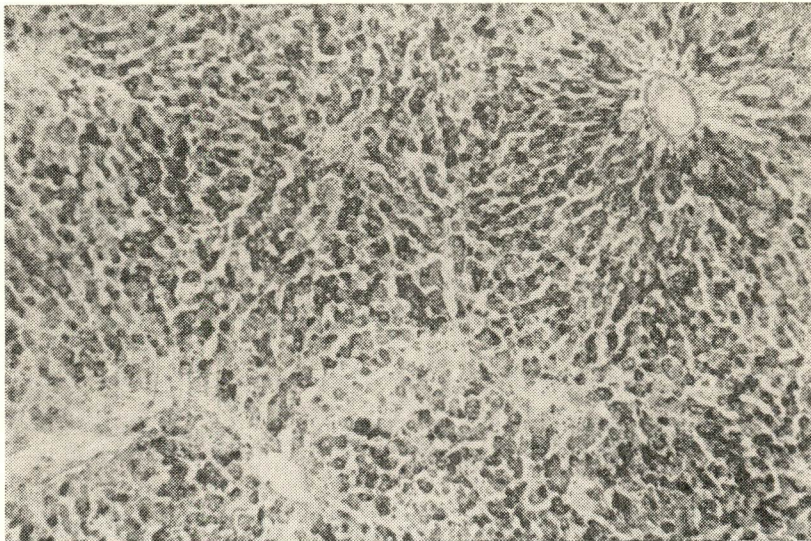


Fig. 8

Fígado. Rato hipofisectomizado. 15 dias após o início das injeções de TA. Não se observa mobilização do glicogênio. Certa rarefação junto as veias centrais é conseqüência da necrose. P.A.S. 130 X.

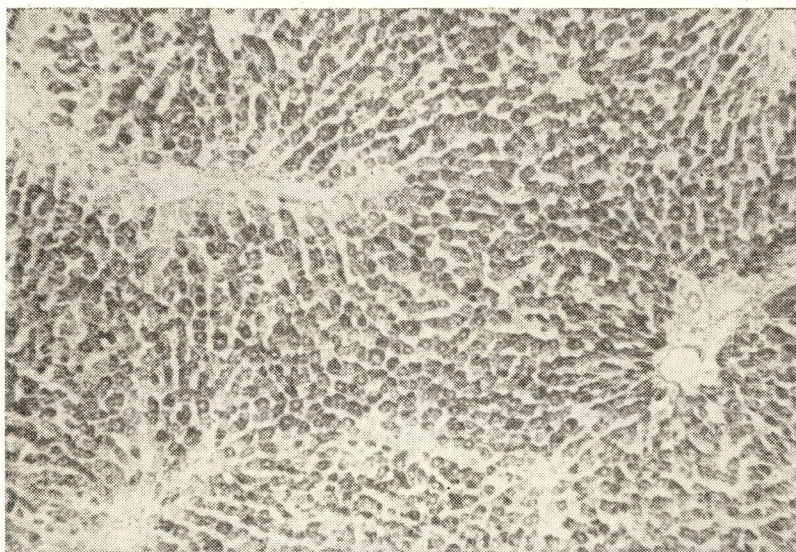


Fig. 9

Fígado. Rato tireoidectomizado. 15 dias após início das injeções de TA. Não se observa mobilização do glicogênio. Certa rarefação junto as veias centrais é consequência da necrose. P.A.S. 130 X.



Fig. 10

Fígado. 15 dias após início das injeções de TA. Acentuada proliferação dos canálculos biliares irradiando-se dos espaços-porta segundo os planos de clivagem do parênquima no caso acompanhando o trajeto dos vasos axiais. A coloração pela prata marca com precisão a proliferação ductular. Gomori (reticulina). 130 X.

camente com todos os hepatotóxicos conhecidos, é nesta região que incidem primariamente as lesões necróticas, justificando para a mesma a denominação de calcanhar de Aquiles do parênquima hepático. Ainda que moderada em ambos os sexos a necrose é nitidamente mais acentuada nos machos. Nos estágios iniciais da evolução do processo, histiócitos e polimorfonucleares acumulam-se nesta região desaparecendo com a remoção dos restos celulares. Não obstante a continuação do tratamento a necrose não progride em intensidade além daquela observada por volta dos 5 dias. Não se observa nesta região deposição de fibras colágenas. Proliferação dos ductos biliares instala-se precocemente e canaliculos neó-formados são vistos derivando por brotamento de ductos pré-existentes (fig. 10).

Mitoses são ocasionalmente vistas no epitélio ductular. Em alguns fígados a proliferação de canaliculos é particularmente intensa superando a ação dos fatores morfogenéticos e formando massas indistintas onde a diferenciação tubular fica mascarada. A medida que proliferam, os canaliculos progridem para o interior do parênquima. Esta progressão não se faz, entretanto, de maneira anárquica e arbitrária mas, de regra, caminha ordenadamente ao longo dos vasos axiais (fig. 10). Mesmo nos casos onde a proliferação tubular é intensa, envolvendo densamente os espaços-porta, a penetração intralobular se faz predominantemente ao longo dos vasos axiais, isto é, dos planos de clivagem

do parênquima. Fibroblastos de núcleo alongado e compacto, acompanham os ductos néo-formados, fornecendo um envoltório celular permanente a estas estruturas (fig. 11). A medida que estas estruturas vão sendo formados vão, também, sendo envolvidas por membranas argirófilas, que marcam em preparados corados pela prata a extensão da proliferação ductular (figs. 10 e 12). Formações diverticulares e saculares são vistas derivando de ducto-formados (fig. 13). Algumas destas assumem proporções avantajadas, com luz dilatada e contornos irregulares. O epitélio que as reveste tem de regra aspecto cilíndrico alto com núcleo proeminente e basal. Frequentemente nota-se nestas estruturas demolição de porções de sua parede, acumulando-se na luz tubular massas de detritos celulares de mistura com múco e polimorfonucleares. Estas estruturas tubulares atípicas conspicuamente envolvidas por densas membranas reticulínicas e fibras colágenas, formam por vezes nódulos que se distinguem do tecido vizinho e que correspondem as áreas de colangio-fibrose descritas por outros autores em outras condições experimentais. (fig. 15)

Os ductos proliferados, acompanhados de fibras e membranas colágenas e reticulínicas, que invadem o lóbulo a partir dos espaços porta, encontram os ductos proliferados dos espaços-porta vizinhos, estabelecendo-se, assim, septos translobulares (fig. 14). O processo cedo subverte a arquitetura normal do órgão, circunscrevendo porções do pa-

rênquima e promovendo pseudo-lobulação. A relação mórfico-funcional existente entre as duas zonas do acino hepático é obliterada, o que se revela na distribuição do glicogênio, que nesta altura é inteiramente arbitrária (fig. 16). Distúrbios circulatórios conseqüentes a esta septação anômala do parênquima leva em tempo a atrofia e necrose de áreas mais ou menos extensa de tecido hepático e a formação de nódulos de regeneração.

Em dois animais, macho e fêmea, que sobreviveram, respectivamente, 175 e 289 dias desde o início do tratamento, dois colangiocarcinomas com metástases pulmonares foram encontrados (figs. 17, 18 e 19).

A afirmação de Gupta<sup>45</sup> que o aumento volumétrico celular é um evento pré-necrótico, não pôde ser confirmada pelas observações aqui relatadas. Na realidade tudo indica que o gigantismo celular induzido confere a célula uma resistência maior a ação tóxica da substância, já que necrobiose relacionada com a Tioacetamida é observada apenas nos estágios iniciais do tratamento, mesmo que êste se prolongue por muito tempo. Discordamos também de Gupta, quando empresta a necrose central o papel fundamental na gênese dos processos que levam a cirrose. Como iremos ver mais adiante esta desempenha sim uma função indireta nos fenômenos de regeneração hepática mas não é o sine-qua-non do processo cirrogênico. Êste resulta sim da proliferação ductular ori-

ginária dos espaços-porta e que se acompanha da deposição de fibras argirófilas e colágenas, septando o parênquima e levando a nodulação característica da cirrose. O fato de que alguns animais ainda que tratados por muito tempo não exibam um fígado cirrótico se explica pela discreta proliferação ductular nêles observada e que é variável de animal para animal.

Mitoses em células do parênquima nunca foram freqüentes e jamais atingiram a proporção observada em animais hepatectomizados<sup>17 e 55</sup>, ou naqueles submetidos a tratamento com tetracloreto de carbono<sup>56</sup>. Sendo apenas vistos na região periportal (Zona I), o que concorda com a observação de Harkness<sup>57</sup> para o caso de animais hepatectomizados. Encerrando o relato da análise histopatológica da intoxicação tioacetamidica, estamos em condições de dizer que a mesma confirmou observações anteriores, permitiu a caracterização do acino hepático de Rappaport e demonstrou uma diferenciação metabólica e funcional entre as Zonas I e II do acino (vide fotos).

#### INFLUÊNCIA HORMONAL NA GÊNESE DAS LESÕES HEPÁTICAS PROVOCADAS PELA TIOACETAMIDA

##### *Considerações gerais*

Promovendo a degradação, inativação e excreção de hormônios circulantes, o fígado participa decisivamente na





Fig. 11

Fígado. 15 dias após início das injeções de TA. Ductos proliferados são acompanhados por fibroblastos de núcleo compacto (setas) H. E. 1200 X.

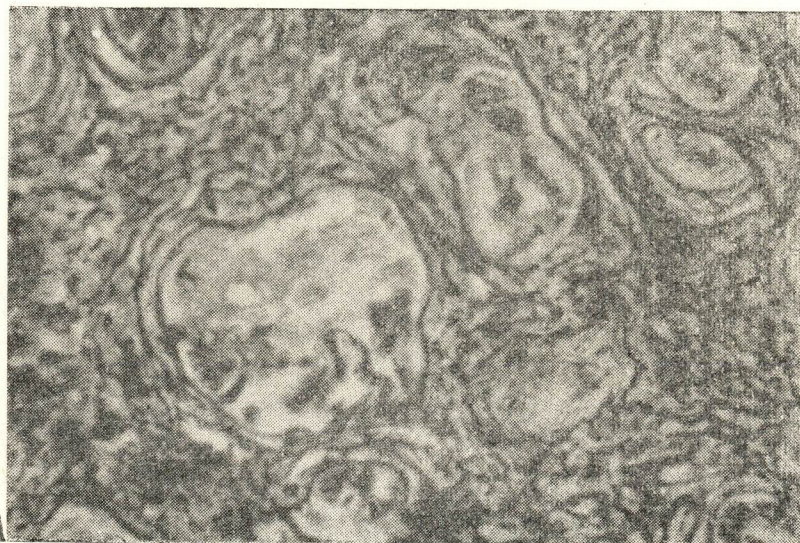


Fig. 12

Fígado. 15 dias após início das injeções de TA. Intensa formação de fibras e membranas argirófilas que envolvem os ductos proliferados. Gomori (reticulina) 630 X.

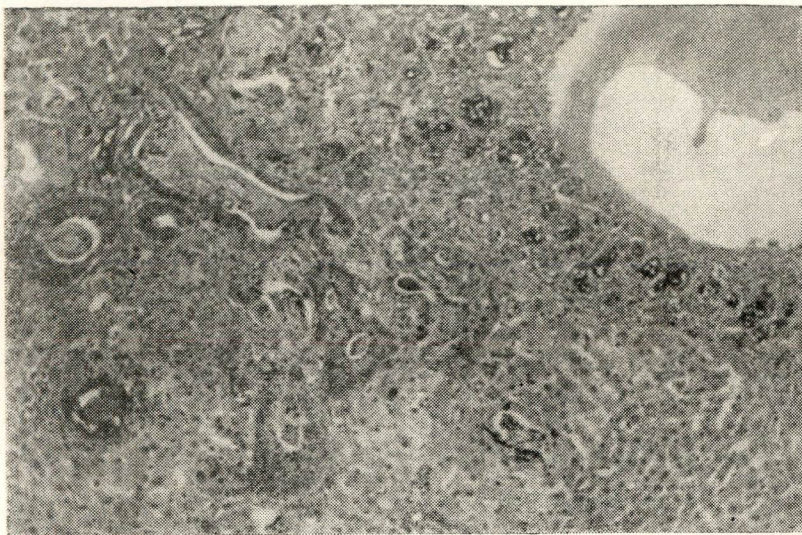


Fig. 13

Fígado. 6 meses após início das injeções de TA. Ductos proliferados e formações tubulares atípicas contendo muco e detritos celulares. P.A.S. 130 X.

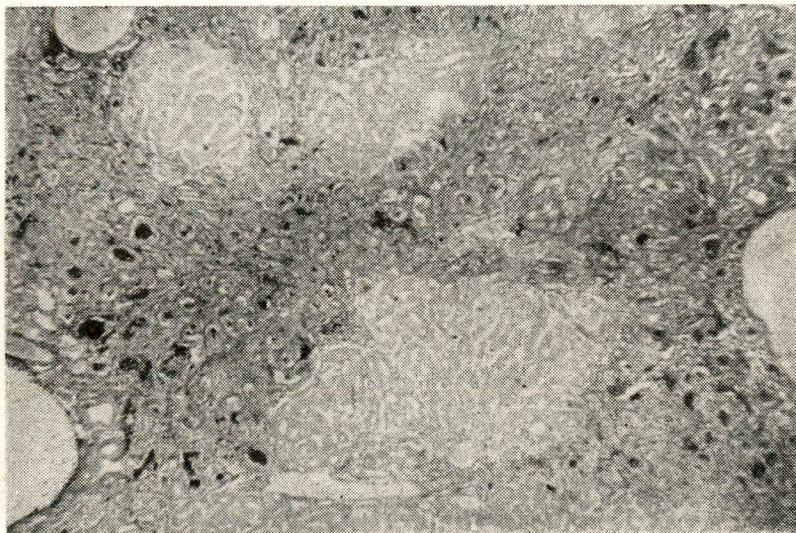


Fig. 14

Fígado. 6 meses após início das injeções de TA. Intensa proliferação ductular acompanhada de formação de colágeno, formando septos translobulares e segregando porções do parênquima. P.A.S. 80 X.

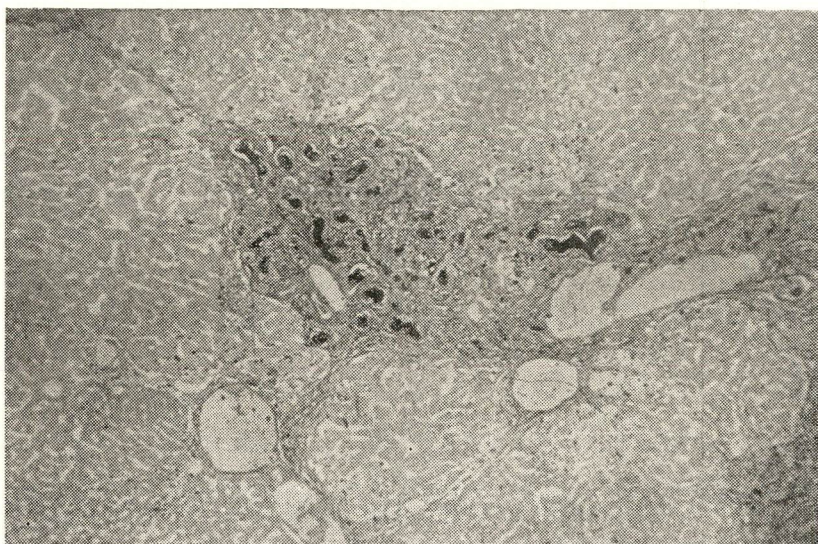


Fig. 15

Fígado. 6 meses após início das injeções de TA. Área de colangiofibrose associada a um espaço-porta. P.A.S. 80 X.

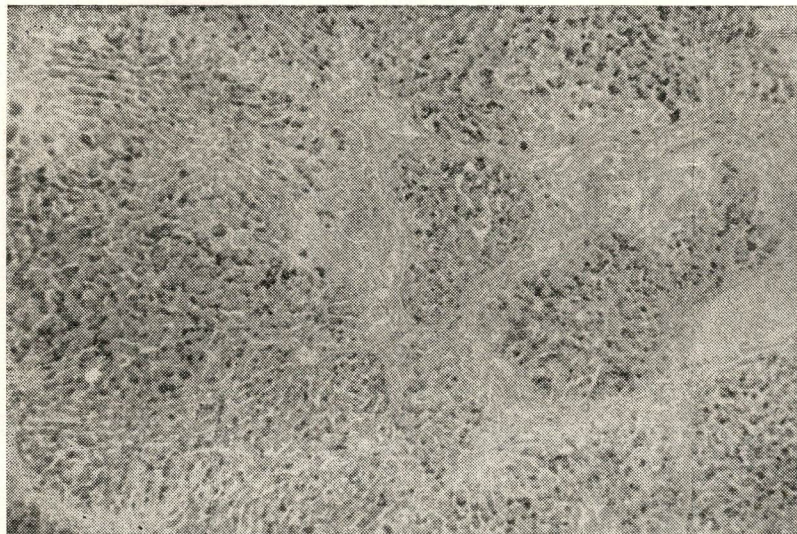


Fig. 16

Fígado. 6 meses após início das injeções de TA. Desorganização da arquitetura normal do fígado indicada pela distribuição arbitrária do glicogênio. P.A.S. 80 X.

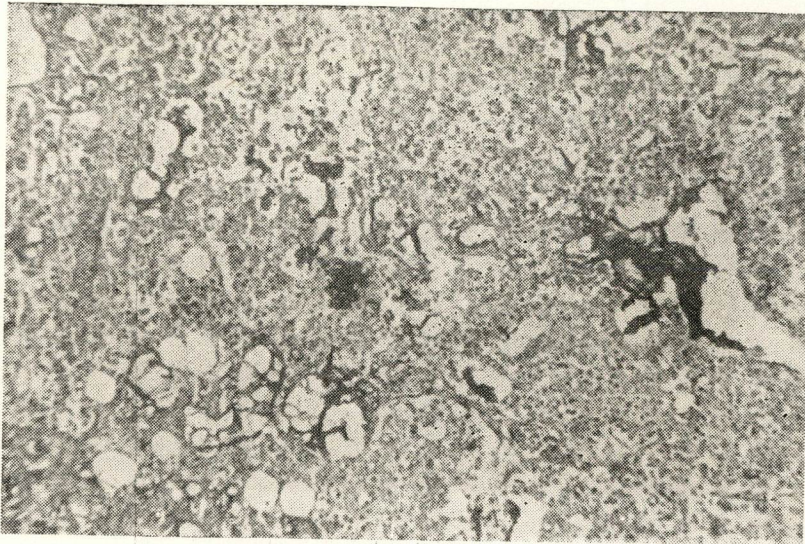


Fig. 17

Fígado. Colangioma após 175 dias de tratamento com TA. Notar a produção de muco. P.A.S. 80 X.

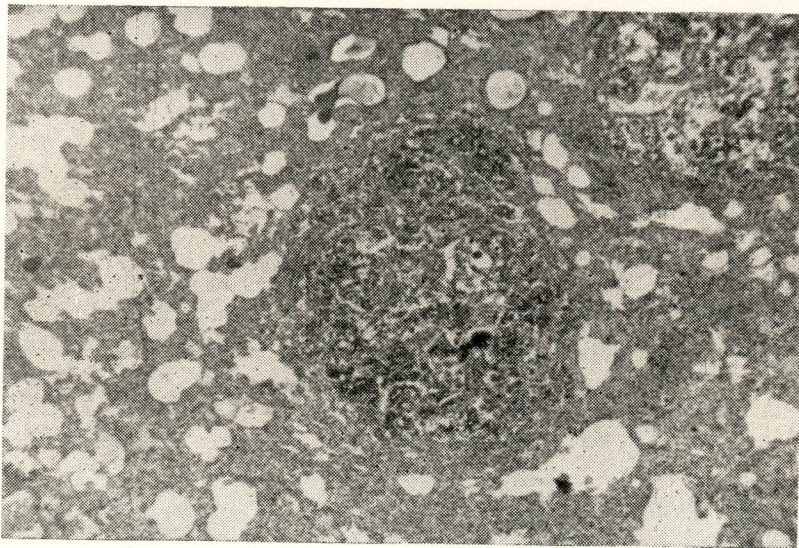


Fig. 18

Metástase pulmonar do tumor mostrado na Fig. 17. H.E. 80 X.

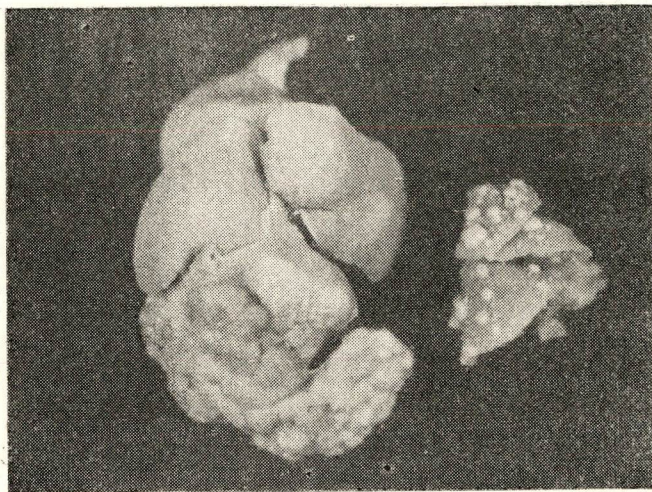


Fig. 19

Fígado exibindo tumor 175 dias após tratamento com T.A. e pulmão do mesmo animal com nódulos metastáticos.

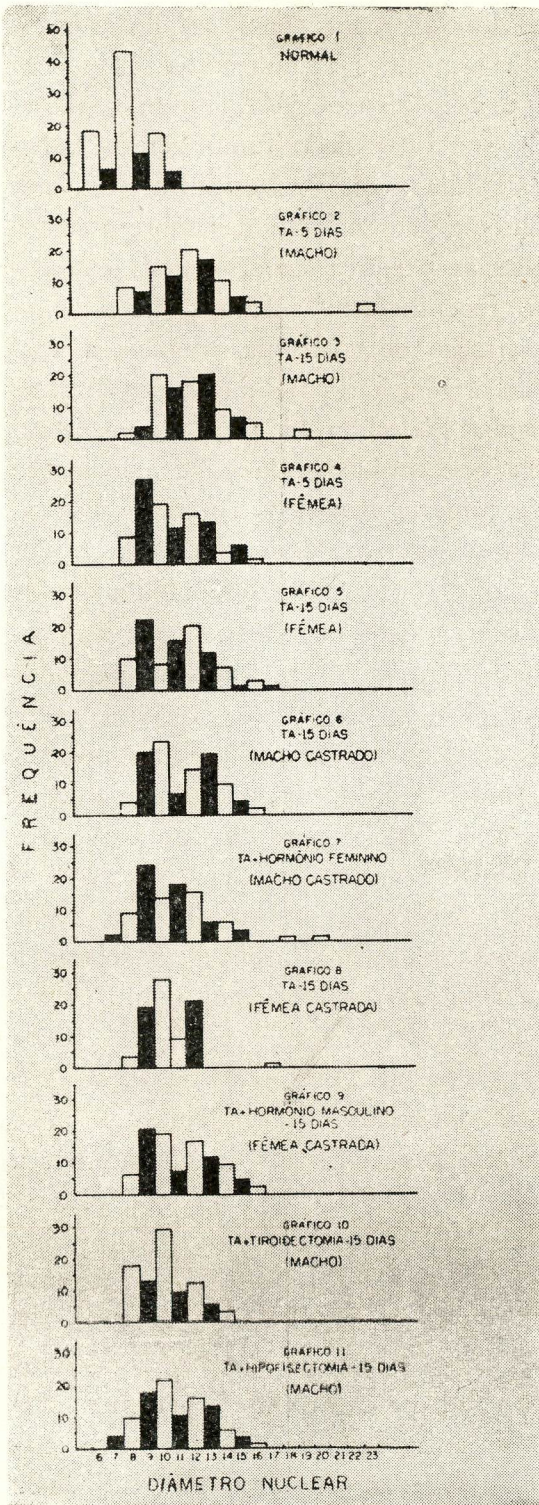


Fig. 20

Histogramas. Os histogramas foram construídos sobre as médias de três medidas, e com intervalo de classe de valor 1. O histograma do fígado normal adulto (gráfico 1) é representativo tanto para os machos quanto para as fêmeas. Os picos (barras brancas) correspondem respectivamente à valores volumétricos de 113 micra<sup>3</sup>, 268 micra<sup>3</sup> e 523 micra<sup>3</sup>, que são as classes diplóide (2n), tetraplóide (4n) e octoplóide (8n). A classe 16u (904 micra<sup>3</sup>) que não existe no histograma normal, aparece conspicuamente em todos os outros gráficos, onde também surgem classes de mais alta ploidia.

O gráfico 8 contém um erro; ao contrário do que é visto no desenho, a ante-penúltima barra é preta e a penúltima branca. As barras brancas correspondem a valores reais de ploidia e as barras pretas a valores intermediários. Para interpretação dos histogramas vide o texto.

manutenção do equilíbrio dinâmico existente entre os diversos setores endócrinos. Por sua vez a célula hepática utiliza em seu metabolismo um número variável de hormônios, que intervêm nos processos relacionados com a síntese de proteínas e metabolismo dos carboidratos, lipídios e eletrólitos. Em qualquer um destes processos, entretanto, a natureza exata da ação hormonal não é conhecida sendo variadas as idéias e os mecanismos de ação propostos, parcialmente sustentados por evidências experimentais.

Uma breve revisão da literatura nos informa que deficiência em insulina acarreta deposição periportal de gordura<sup>58</sup> o que também é obtido pela administração de extrato hipofisário anterior<sup>59</sup>. Ovariectomia provoca deposição de gordura no fígado<sup>60</sup>. Testosterona agrava as lesões hepáticas em machos e fêmeas em dieta pobre em colina<sup>61</sup>. Deficiência, tiroídiana, impede a formação de cirrose nutricional em ratos<sup>62</sup>. Insulina em excesso faz desaparecer o glicogênio hepático<sup>63</sup>. Adrenalectomia bilateral faz desaparecer o glicogênio da zona periportal<sup>64</sup>. Tireoidectomia deprime a regeneração hepática<sup>65</sup>. Administração de tireóide reduz o glicogênio hepático, o que parece ser devido a uma inibição da desidrogenase láctica<sup>66</sup>.

É fato definitivamente estabelecido nos dias de hoje que a cancerização experimental do fígado se processa sob contróle hormonal<sup>67</sup>. Hipofisectomia inibe a formação de cirrose e tu-

morem em ratos alimentados com 3-metil-dimetilaminoazobenzeno. Ratos hipofisectomizados tratados com hormônio somatotrópico ou ACTH tem restaurada sua capacidade tumorigênica<sup>68</sup>. Symeonidis e col.<sup>69</sup> relataram o efeito inibidor de adrenalectomias sobre a cancerização hepática experimental, enquanto Hochiligetti<sup>70</sup> informa que a administração de cortisona potencia a ação cancerígena do p-dimetilaminoazobenzeno. Bielschowski e col.<sup>71</sup> nos informa que tireoidectomia inibe a formação de tumores hepáticos em ratos alimentados com acetilaminofluoreno. Miller e col.<sup>72</sup> observaram que uma dieta de caseína iodada fazia aumentar a incidência de tumores em ratos alimentados com 3-Mo-DAB. É fato do conhecimento geral que a incidência de tumores espontâneos do fígado, quer entre animais de experiência, quer na raça humana é maior nos machos que nas fêmeas. Tem sido também demonstrada uma maior sensibilidade dos machos em relação a cancerização experimental, com diferentes agentes hepatotóxicos<sup>73, 74 e 75</sup>. Com certos agentes, entretanto, o aposto é o que se observa. Ratos fêmeas se mostraram mais sensíveis do que machos a ação da etionina enquanto que testosterona exibiu um definido papel protetor<sup>76</sup>. Bielschowski e col.<sup>77</sup> recentemente relataram uma menor incidência de tumores hepáticos em camundongos com nanismo hipofisário alimentados com aminofluoreno. Desta breve análise da literatura referente a influência hormonal na patologia hepática, perce-

be-se que até aqui apenas os aspectos terminais do processo mórbido, isto é, cirrose e câncer, foram devidamente considerados. Nada encontramos na literatura que nos era acessível que nos informasse sobre o comportamento da célula hepática em períodos iniciais da administração de um hepatotóxico à animais com seu equilíbrio hormonal alterado. Este estudo é uma tentativa preliminar para enfrentar o problema.

#### *Descrição e análise dos resultados*

As observações constantes deste relato foram realizadas nos animais dos Grupos B, C, D e E.

Desde o trabalho de Jacobj<sup>78</sup>, sabe-se que o parênquima hepático não é constituído por uma população celular homogênea com relação aos volumes nucleares. Em mamíferos completamente desenvolvidos três classes nucleares podem ser destacadas segundo seus volumes, e os valores numéricos que definem estas classes, escritos como os termos de uma progressão geométrica de razão 2. Vários autores tem demonstrado um estreito paralelismo entre volume nuclear e ploidia (conteúdo em DNA)<sup>79, 43 e 80</sup>. Desta forma, ressalvados certos casos especiais, a análise cariométrica é válida para a demonstração da existência de poliploidia no parênquima hepático. O aumento de volume da célula hepática é uma resposta comum a tratamentos os mais variados e parece estar relacionada basicamente com os processos de regeneração além

dos possíveis efeitos diretos de certas drogas. Entre os tratamentos que alteram os volumes nucleares e nucleolares estão certas dietas<sup>81 e 82</sup>, ingestão de etionina<sup>83</sup>, ingestão de alcalóides do Senécio e Heliotropium<sup>84, 85 e 86</sup>, radiações<sup>87, 88, 89 e 90</sup>. Ingestão de dimetilnitrosamina<sup>91</sup>. A ploidia hepática em animais normais tem sido demonstrado ser dependente da idade<sup>43, 92 e 80</sup> e do equilíbrio hormonal<sup>93 e 94</sup>. No rato a população celular hepática é predominantemente diploide nos períodos iniciais da vida, surgindo progressivamente as classes tetraploides e octoploides com o crescimento do animal.

Os fenômenos de restauração do parênquima hepático seja em consequência a hepatectomia parciais<sup>55</sup> ou destruição do parênquima com hepatotóxicos<sup>95</sup>, tem lugar com desvio das classes nucleares no sentido de valores volumétricos mais altos, os quais retornam aos níveis normais uma vez completada a regeneração. Em animais hipofisectomizados, as observações realizadas por diferentes autores sobre os processos de regeneração hepática após hepatectomia parcial, tem fornecido resultados contraditórios. Distefano<sup>93</sup> afirma que a regeneração hepática em camundongos hipofisectomizados tem lugar sem aumento de volume nuclear, o qual pode ser obtido se o animal fôr concomitantemente tratado com hormônio somatotrópico.

Geschwind<sup>96</sup>, por outro lado, demonstrou ser o problema mais complexo, afirmando justamente o contrário,



isto é: que a hipofisectomia não impede o aparecimento de poliploidia durante o desenvolvimento do animal hipofisectomizado em período precoce da vida. Segundo Geschwind isto indicaria serem os hormônios hipofisários necessários embora não indispensáveis para a poliploidização hepática, enquanto que o estímulo de uma hepatectomia parcial seria suficiente para induzir poliploidia mesmo em animais hipofisectomizados.

As alterações volumétricas provocadas pela TA no fígado de ratos e já descrita anteriormente, correspondem a modificações reais no conteúdo em DNA e, conseqüentemente, da ploidia hepática<sup>39, 40, 43 e 49</sup>.

O histograma do rato normal (Gráfico I) mostra a curva tri-modal típica do parênquima hepático, com os valores volumétricos de 113 micra<sup>3</sup>; 268 micra<sup>3</sup> e 523 micra<sup>3</sup> (barras brancas) correspondendo, respectivamente, a células diploides, tetraploides e octoploides.

Aos 5 dias de tratamento é claramente evidente um desvio do histograma para a direita nos machos (Gráf. 2) guardando os valores volumétricos correspondentes aos picos da curva (barras brancas) uma proporção do tipo 1.2.4. (comparar com o histograma do rato normal). Uma nova classe volumétrica é nitidamente evidenciada (volume 904) e a passagem de uma classe a outra (velocidade de conversão) é maior no segmento inicial da curva e de-

crece a medida que caminhamos para a direita, o que é indicado pela freqüência de valores volumétricos intermediários, representados por barras pretas, menor no início que no fim da curva (valores volumétricos intermediários correspondem a células em processo de síntese de DNA, isto é, na fase S do ciclo mitótico). Aos 15 dias de tratamento (Gráf. 3) o histograma é o que seria esperado se o processo indicado no histograma anterior continuasse com a mesma tendência. Nota-se uma conversão quase completa das classes diploide e tetraploide nas seguintes, com um retardamento ainda observável na conversão das classes octoploide na seguinte, o que resulta numa atenuação dos picos da curva. Os dados obtidos nessas mensurações, coincidem, aproximativamente, com os de Rather<sup>39</sup>, Heizer<sup>43</sup> e Kleinfeld<sup>49</sup>.

Como tôdas as medidas relativas aos efeitos da TA sobre o fígado realizadas por outros autores, o foram sempre em machos, decidimos medir também tais efeitos em fígados de fêmeas numa tentativa de surpreender uma possível influência do sexo na resposta do parênquima hepático a esta droga. Os resultados obtidos, como veremos abaixo, indicam um retardamento na passagem de uma classe a outra, enquanto que um aumento na freqüência de núcleos na classe octoplóide (523<sup>N3</sup>) além daquela observada nos machos, sugere também um retardamento na passagem desta classe para as seguintes.

O histograma de 15 dias (Gráf. 5) é o que seria esperado se o processo expresso no histograma de 5 dias continuasse com a mesma tendência; nota-se ainda aqui um retardamento na velocidade de conversão entre as classes  $4n$  e  $8n$ , indicando que é este fenômeno que dá ao histograma sua forma peculiar.

Esta breve análise dos histogramas em machos e fêmeas revela assim uma flagrante diferença no comportamento do parênquima hepático face a ação da tioacetamida. Enquanto nos machos o fígado responde de maneira rítmica ao estímulo da TA, sendo a velocidade de conversão de uma classe na outra, maior entre as classes iniciais de ploidia, anulando-se progressivamente a distinção entre as classes com o decorrer do tratamento; nas fêmeas um retardamento nítido é observado na conversão da classe tetraploide em octoploide, retardamento este que se mantém durante todo o tempo de observação, com reflexos evidentes na velocidade de formação das classes hiper-octoploides. Estes achados são tanto mais interessantes quando se relembra que em animais normais o histograma é praticamente idêntico entre machos e fêmeas (Gráf. 1). A tentativa de reproduzir o padrão de ploidia hepática induzida pela Tioacetamida, de um sexo no outro, através castração e castração mais tratamento com hormônios do sexo oposto, forneceu os seguintes resultados: machos castrados (Gráf. 6) exibiram um histograma no qual, segundo os critérios adotados na análise anterior, um grande número de núcleos

acumulados no valor intermediário entre as classes  $4n$  e  $8n$ , indicavam a semelhança da fêmea um retardamento na passagem de uma classe a outra. O histograma do macho castrado tratado com estrogênio (Gráf. 7) é então, praticamente, superponível ao da fêmea (Gráf. 4) e dispensa comentários. O histograma da fêmea castrada apresenta complexidades maiores na sua interpretação (Gráf. 8). Enquanto que um menor retardamento na conversão da classe tetraploide em octoploide é observado, o que seria esperado se postulármos um efeito direto do estrogênio no mecanismo deste retardamento, nota-se, também, uma ausência total de valores além de  $904 \text{ micra } 3$ , com a queda abrupta da curva, fenômeno esse não previsto pela análise das ocorrências ilustradas nos histogramas anteriores. Um aumento no retardamento da passagem da classe octoploide para a seguinte é, também, indicado. A fêmea castrada tratada com proprionato de testosterona (Gráf. 9) não exibiu uma reversão ao padrão masculino, notando-se apenas o reaparecimento de valores acima de  $904N^3$ . Nesta altura se faz necessário que definamos nossos critérios de avaliação do retardamento na conversão de uma classe na outra. Duas coisas podem ocorrer, conduzindo a este mesmo resultado: 1) um retardamento no início da síntese de DNA o que quer dizer um prolongamento da fase  $G1^{23}$  e que se expressa no histograma por uma frequência maior de valores reais de ploidia (barras brancas); 2) uma entrada rápida em síntese,

isto é, um encurtamento da fase G1 e prolongamento da fase S<sup>23</sup> desenvolvendo-se esta, entretanto, lentamente, o que se expressa no histograma por um aumento na frequência de valores intermediários (barras pretas) acima dos valores reais de ploidia. É evidente que tais critérios só são válidos para uma análise comparativa dos histogramas, construídos sobre medidas tomadas em períodos subseqüentes de tempo e relacionadas com o histograma normal ilustrado no Gráfico 1.

Conclui-se, assim, por uma flagrante diferença entre machos e fêmeas na sua resposta a administração de Tioacetamida. Enquanto nos primeiros a velocidade de conversão é maior entre as classes iniciais e diminui a medida que caminhamos para a direita do histograma, exatamente o oposto é observado entre as fêmeas. Ainda mais, entre as fêmeas, os hormônios sexuais são necessários, para a conversão da classe 16n (904N<sup>3</sup>) nas seguintes, enquanto entre os machos tal conversão pode se processar mesmo na ausência dos ditos hormônios.

A análise dos histogramas dos animais hipofisectomizados ou tiroidectomizados e tratados com TA, revelou que também a remoção destas glândulas, sobretudo da tireóide, altera substancialmente a resposta do parênquima a droga. Em machos hipofisectomizados (Gráf. 11) nota-se um retardamento na conversão entre as classes 4n e 8n, quando comparado com histograma de ma-

chos apenas tratado com TA (Gráf. 3). Não obstante este retardamento, a frequência de núcleos octoploides é praticamente idêntica a exibida no Gráfico 3, o que indica uma passagem mais demorada desta classe volumétrica (523 N<sup>3</sup>) para suas vizinhas. Nos animais tiroidectomizados (Gráf. 10) o mesmo tipo de resposta do parênquima ao tratamento com tioacetamida pode ser demonstrado. Aqui, entretanto, a conversão entre as classes 8n e 16n parece ser a que sofre um maior retardamento, o que se depreende da constatação da grande frequência de núcleos 8n num histograma onde a frequência de núcleos 4n é, também, considerável.

Gonadectomia não altera o padrão da distribuição do glicogênio no fígado de animais tratados com Tioacetamida.

Hipofisectomia ou tiroidectomia alteram totalmente o quadro histológico relativo ao glicogênio em fígados submetidos a ação da TA. A distribuição zonal tipicamente ilustrada nas Figs. 5, 6, 7 era inteiramente obliterada se estes animais eram previamente hipofisectomizados ou tiroidectomizados e tratados com TA. Enquanto que a hipofisectomia (Fig. 8) permite ainda certo grau muito discreto de mobilização centrolobular do glicogênio após administração de TA, a tiroidectomia a inibe inteiramente (Fig. 9). No que respeita a distribuição do glicogênio tais fígados são assim praticamente indistinguíveis do normal. Também o ergastoplasma mantém-se íntegro quando os animais a

serem submetidos a tratamento com TA, são previamente hipofisectomizados ou tireoidectomizados.

### DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES

Como já foi previamente acentuado, um aumento anormal de volume da célula hepática tem sido descrito como conseqüente a um número variado de tratamentos. O gigantismo celular induzido pela Tioacetamida só é entretanto paralelizado na sua intensidade por aquele produzido pelas radiações ionizantes e alcalóides do Senécio e Heliotropium.

A produção de células gigantes em cultura de tecidos com o auxílio de radiações<sup>24, 25 e 26</sup>, é interpretada como decorrência de uma inibição da mitose (citokinése) sem inibição concomitante da síntese de DNA e proteínas. Em estudos realizados sobre os efeitos do ouro coloidal radioativo sobre o parênquima hepático, chegamos a mesma conclusão<sup>89</sup>. Tudo se passa como se a célula sintetizasse continuamente novos materiais, sem se dividir nos prazos devidos o que leva conseqüentemente a um aumento volumétrico.

Admitindo-se que o estímulo que faz desencadear o processo regenerativo no fígado seja a destruição (necrose) de porções do parênquima, uma interpretação tentadora para todos os casos, seria considerar a indução de gigantismo celular uma conseqüência da tentativa

do fígado de restaurar partes perdidas em condições adversas, isto é, sob a ação de tratamentos inibidores ou pelo menos retardadores da mitose, mas não da síntese de DNA.

Kleinfeld (1959) em experiências realizadas para demonstrar os efeitos da administração de tioacetamida sobre a regeneração hepática, demonstrou conclusivamente certa ação retardadora da TA sobre a mitose. Se a necrose é o evento desencadeador da síntese de DNA e da mitose, estas ocorrências só terão lugar se o parênquima hepático estiver em condições tais que o permitam responder normalmente a êste estímulo, isto é, se a célula estiver num estado de "competência". Se a substância indutora da necrose fôr também capaz de agir direta ou indiretamente no equipamento enzimático celular que comanda a mitose, inibindo-se ou retardando-a, o estímulo regenerativo se fará sentir apenas nos processos de síntese com o conseqüente aumento volumétrico da célula. Qual será então a natureza do estímulo que nasce com a remoção ou a necrose de porções do parênquima? A causalidade biológica é múltipla e inúmeros são os fatores que integram, comandam e controlam os acontecimentos num todo orgânico. A suposição que uma substância única é a responsável pelo processo de regeneração hepática, expressa tanto nas idéias de Glinos<sup>14, 15 e 16</sup>, como nas de Bucher<sup>11</sup> e Friedrich-Freksa<sup>12</sup> pode não ser mais que uma falácia. Nossos resultados experimentais mostram que não podemos entender re-

geração hepática pensando ou analisando só o fígado. A análise comparada dos histogramas obtidos nas diferentes séries de animais estudados, nos quais foram provocadas alterações do equilíbrio hormonal, mostra claramente o reflexo que as mesmas têm sobre a regeneração hepática, indicando ser este um processo altamente complexo no qual participam ativamente fatores endócrinos, invalidando desta forma qualquer interpretação simplista para o problema.

A mobilização do glicogênio, altamente característica da ação de um número variado de hepatotóxicos<sup>97</sup> ocorre também sob controle hormonal. Em animais hipofisectomizados ou tireoidectomizados, a mobilização centro-lobular do glicogênio, conseqüente a tratamento com TA, é inteiramente bloqueada, aparecendo os fígados destes animais indistinguíveis dos normais. É interessante assinalar-se aqui que hormônios tireoidianos e somatotrópicos mobilizam o glicogênio hepático quando administrados em excesso.

Assim os dois efeitos provocados pela TA, gigantismo celular e mobilização do glicogênio, selecionados para que investigássemos suas possíveis modificações face a alterações no equilíbrio hormonal, provaram ser realmente influenciados por estas.

Nesta fase de nossas investigações, tendo a mão dados restritos e apenas morfológicos e semi-quantitativos, qualquer tentativa de interpretar tais achados, e propor um mecanismo de ação só

se justifica como uma programação de futuras investigações.

Sendo assim diante dos resultados e considerações acima expostos uma hipótese de trabalho pode ser proposta relativa a regeneração hepática. Hepatotóxicos e hepatectomia parcial, em última análise o que fazem é reduzir a população hepática eliminando um número variável de células.

Sabido como é que hormônios são degradados no fígado, aquela ocorrência significaria um aumento relativo de hormônios circulantes, proporcional ao número de células removidas ou destruídas, e conseqüentemente ruturado equilíbrio dinâmico entre fígado e glândulas endócrinas. Estes hormônios em excesso agiriam sobre a célula hepática (mecanismo de feed-back), desencadeando os processos de síntese e mitose. No caso de hepatectomia, quando nenhuma substância estranha é feita atuar sobre o fígado, tudo se passa "fisiologicamente" e uma vez restaurado o equilíbrio entre número de células do parênquima e concentração de hormônios circulantes o crescimento celular cessa. Em fígados submetidos a agentes tóxicos que além de induzirem necrose, interferem também de uma maneira geral com os processos que integram a mitose, retardando-a ou inibindo-a, a síntese de DNA e proteínas promovidas pelo excesso de hormônios circulantes conduz inevitavelmente a aumento volumétrico. Regeneração hepática é portanto o resultado da ação de inúmeros fatores, que

compõem um sistema dinâmico, sendo "fisiológica" quando todos operam dentro de um regime de equilíbrio funcional e "patológica" quando um ou mais fatores predominam em relação a outros.

A ênfase que aqui emprestamos a questão dos hormônios, não significa que excluimos do nosso pensamento a possibilidade que metabolitos outros, também normalmente degradados pelo fígado aumentem no sangue circulante, quando da diminuição da população hepática (necrose ou hepatectomia) e participem portanto dos fenômenos de "feed-back" que integram a regeneração. Apenas, nesta fase de nossas investigações, nossas atenções estão especificamente voltadas para os hormônios numa tentativa de definir a natureza de sua participação na regeneração hepática.

É tempo de concluir. Os pressupostos teóricos em função dos quais programamos as investigações aqui relatadas, foram satisfatoriamente validados pelos resultados obtidos. Confirmando idéia corrente na literatura especializada, demonstramos ser o parênquima hepático uma estrutura descontínua do ponto de vista funcional, distinguindo-se nêles dois territórios metabolicamente distintos: um território periportal (zona I do aci-

no) e um território central (zona II). Os elementos arrolados para esta distinção e discutidos no texto foram, 1) a mobilização exclusiva do glicogênio da zona central (zona II) sob tratamento com TA; 2) a desapareção do ergastoplasma granulado exclusivamente da zona central (zona II); 3) presença exclusiva de mitoses na zona periportal (zona I); 4) frequência maior de grandes núcleos da zona central (zona II). A gênese das lesões precoces induzidas pela TA no fígado mostrou ser condicionada pelo equilíbrio hormonal, assim como foi demonstrada uma diferença quanto ao sexo na resposta a droga.

Finalmente os dados por nós obtidos, ainda que por si só não invalidem a pretensão de alguns autores ao sugerirem a existência de substâncias específicas, estimuladoras ou inibidoras do crescimento (regeneração) hepático, permitem sugerir pelo menos como uma nova hipótese de trabalho, sujeita a posterior confirmação, que é a demanda exercida sobre o fígado por um excesso relativo de hormônios e metabolitos circulantes, conseqüente seja à hepatectomias parciais, seja à destruição de porções do parênquima, o estímulo promotor da síntese de DNA e proteínas e da mitose.

## RESUMO

O Autor desenvolve considerações iniciais sobre a arquitetura hepática segundo os pontos de vista sustentados por Rappaport, acentuando também a existência de diferenças funcionais entre as duas zonas do acino hepático. Para demonstrar a validade dessas proposições estudou-se a intoxicação tioacetamídica nos seus aspectos morfológicos e dinâmicos.

O autor também estuda e discute a influência do equilíbrio endócrino sobre a regeneração hepática, concluindo por propor uma hipótese de trabalho, segundo a qual o estímulo desencadeador da regeneração hepática seria um excesso relativo de hormônios e metabolitos circulantes, que se seguiria a uma hepatectomia parcial ou a destruição do parênquima hepático.

## SUMMARY

The Author makes preliminary considerations on the liver architecture according to the ideas presented by Rappaport and points out the functional differences observed between the two zones of the liver acinus. To demonstrate the truth of these propositions the thioacetamide intoxication has been studied in its morphological and dynamic aspects.

The Author also studies and discuss the influence of the endocrine imbalance upon the liver regeneration and concludes by making the suggestion that the stimulus that initiates regeneration in the liver might well be the relative excess of circulating hormones and metabolites that follows a partial hepatectomy or a damage to the liver parenchyma.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — ELIAS, H. — Re-examination of the structure of the mammalian liver. I. Parenchymal Architecture. *Am. J. Anat.* 84: 311, 1949.
- 2 — ELIAS, H. — The structure of the liver of vertebrates. *Acta Anat.* 14: 297, 1952.
- 3 — RAPPAPORT, A. M. — "The structural and functional acinar unit of the liver: some histopathological considerations". *Hepatitis Frontiers*, Little Brown, Co., 1957.
- 4 — RAPPAPORT, A. M. — The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). *The Anatomical Record*, 130: 673, 1958.
- 5 — RAPPAPORT, A. M. e HIRAKI, G. Y. — Histopathologic changes in the structural and functional unit of the human liver. *Acta Anatomica*, 32: 240, 1958.
- 6 — RAPPAPORT, A. M. e HIRAKI, G. Y. — The anatomical pattern of lesions in the liver. *Acta Anatomica*, 32: 126, 1958.
- 7 — WACHENSTEIN, M. — Enzymatic histochemistry of the liver. *Gastroenterology*, 37: 525, 1959.
- 8 — NOVIKOFF, A. B. — The biochemical cytology of liver. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 35: 67, 1958.
- 9 — NOVIKOFF, A. B. e ESSNER, E. — The liver cell. *The American Journal of Medicine*, 29: 102, 1960.
- 10 — WEINBREN, K. — Regeneration of the liver. *Gastroenterology*, 37: 657, 1959.
- 11 — BUCHER, N. R. L.; SCOTT, J. F. e AUB, J. C. — Regeneration of liver in parabiotic rats. *Cancer Res.*, 11: 457, 1951.
- 12 — FRIEDRICH-FREKSA, H. e ZAKI, F. G. — Spezifische Mitose-Auslösung in normaler ratten-Leber durch von par-tieel hepatectomierten ratten *Zeitschrift für Naturforschung*, 9b: 394, 1954.
- 13 — ADIBI, S. K.; PASCHKIS, E. e CANTAROW, A. — Stimulation of liver mitosis by blood serum from hepatectomized rats. *Exptl. Cell Res.*, 18: 396, 1959.
- 14 — GLINOS, A. D. e GEY, G. O. — Hormonal factors involved in the induction of liver regeneration in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 80: 421, 1952.
- 15 — GLINOS, A. D. — Evidence for a negative feed-back system controlling liver regeneration. *Symposium on Information Theory in Biology*, Pergamon Press, 1956.
- 16 — GLINOS, A. D. — Environmental feed-back control of cell division. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 90: 592, 1960.
- 17 — KELLY, L.; HIRSCH, J. D.; BEACH, G. e PALMER, W. — The time function of P32 incorporation into DNA of regenerating liver: the effect of irradiation. *Cancer Res.*, 17: 117, 1957.
- 18 — CASPERSSON, T.; KLEIN, E. e Ringertz, N. R. — Cytochemical studies on some effects of X-radiation on three ascites tumors. *Cancer Res.*, 18: 857, 1958.
- 19 — WILLIAMS, R. B.; TOAL, J. N.; WHITE, J. e CARPENTER, H. M. — The effect of total-body x-radiations from near threshold to tissue lethal doses on the small bowell epithelium of the rat. *Research Repport. NM 6202000201*. Naval Medical Research Institute, Bethesda, Maryland.
- 20 — TOAL, J. N.; REICH, J. C.; WILLIAMS, R. B. e WHITE, J. — Effect of total-body x-irradiation from near threshold to tissue lethal doses on the small bowell epithelium of the rat. *Research Repport. NM 6202000202*. Naval Medical Research Inst., Bethesda, Maryland.



- 21 — DUCOFF, H. S. e EHRET, C. F. — Mitogenesis. The University of Chicago Press, 1956.
- 22 — PRESCOT, D. M. — Relation between cell growth and cell division. IV. The synthesis of DNA, RNA and protein from division to division in Tetrahymena. Exptl. Cell Res., 19: 228, 1960.
- 23 — GELFANT, S. — Initiation of mitosis in relation to the cell division cycle. Exptl. Cell Res., 26: 395, 1962.
- 24 — PUCK, T. T. e MARCUS, P. I. — Action of x-rays on mammalian cells. J. Exper. Med., 103: 653, 1956.
- 25 — TOLMACH, L. J. e MARCUS, P. I. — Development of x-ray induced giant Hela cells. Exptl. Cell Res., 20: 350, 1960.
- 26 — SHEEK, M. R.; DESARMIER, R. M.; SAGIK, B. P. e MAGEE, W. E. — Biochemical changes during the formation and growth of giant cells from irradiated Hela cells. Exptl. Cell Res., 19: 549, 1960.
- 27 — MAC DONALD, R. A. e ROGERS, A. E. — Lack of effect of plasma from partially hepatectomized cirrhotic and normal rats on deoxyribonucleic acid synthesis and mitosis in rat liver. Gastroenterology, 41: 33, 1961.
- 28 — ROGERS, A. E.; SHAKA, J. A.; PECHET, G. e MAC DONALD, R. A. — Absence of a "humoral factor" affecting hepatic regeneration in parabiotic rats. Am. J. Path., 39: 561, 1961.
- 29 — ALSTON, W. C. e THOMSON, R. Y. — Humoral and local factors in liver regeneration. Cancer Res., 23: 901, 1963.
- 30 — FISHER, B.; FISHER, E. R. e SAFFER, E. — Investigation concerning the role of a humoral factor in liver regeneration. Cancer Res., 23: 914, 1963.
- 31 — VAN POTTER, R. e AUERBACH, V. H. — Adaptive enzyme and feed-back mechanism. Lab. Investigat., 8: 495, 1959.
- 32 — SCHAPIRA, F. — L'adaptation enzymatique chez les animaux superieurs. Revue Françoise d'études cliniques et biologiques, 5: 722, 1960.
- 33 — QUASTLER, H. — Chemical communication systems in the cell. Transactions of the New York Academy of Sciences, 25: 382, 1963.
- 34 — PITOT, H. C. e HEIDELBERGER, C. — Metabolic regulatory circuits and carcinogenesis. Cancer Res., 23: 1694, 1963.
- 35 — SWARTZ, F., SAMS, B. F. e BARTON, A. G. — Polyploidization of rat liver following castration of males and females. Exptl. Cell Res., 20: 438, 1960.
- 36 — CHILDS, J. F. L. e SIEGLER, E. A. — Controlling orange decay. Industrial and Eng. Chem., 38: 82, 1946.
- 37 — FITZHUGH O. G. e NIELSON A. A. — Liver tumors in rats fed thiourea and thioacetamide. Science, 108: 626, 1948.
- 38 — AMBROSE, A. M., DEEDS, F. e RATHER, L. J. — Toxicity of thioacetamide in rats. J. Industr. Higi. a Toxicol., 31: 158, 1949.
- 39 — RATHER, L. J. — Experimental alteration of nuclear and cytoplasmic components of the liver cell with thioacetamide. Bull. Johns Hopkins Hosp., 88: 38, 1951.
- 40 — CARNES, W. H., BERNSTEIN, D. S. e RATHER, L. J. — Effect of thioacetamide on the desoxyribonucleic content of liver cells. Federation Proc., 12: 385, 1953.
- 41 — LAIRD, A. K. — Nuclear changes induced in rat liver cells by thioacetamide. Arch. Biochem. and Biophysics, 46: 119, 1953.
- 42 — NYGAARD, O., ELDJARN, L. e NAKKEN, K. F. — Studies on the metabolites of thioacetamide — S35 in the intact rat. Cancer Res., 14: 625, 1954.
- 43 — HEIZER, P. — Desoribose nucleic acid (DNA) content size and size of rat liver nuclei during thioacetamide intoxication and recovery. Chromossoma Band. 7: 281, 1955.
- 44 — GUPTA, D. N. — Production of can-

- cer of the bile ducts with thioacetamide. *Nature*, 175: 257, 1955.
- 45 — GUPTA, D. N. — Acute changes in the liver after administration of thioacetamide. *J. Path. Bact.* 72: 1953.
- 46 — GUPTA, D. N. — Nodular cirrhosis and metastasizing tumors produced in the liver of the rats by prolonged feeding with thioacetamide. *J. Path. Bact.* 72: 415, 1956.
- 47 — GALLAGHER, C. H., GUPTA, D. N., JUDAH, J. D. e REES, K. R. — Biochemical changes in liver in acute thioacetamide intoxication. *J. Path. Bact.*, 72: 193, 1956.
- 48 — KLEINFELD, R. G. — Early changes in rat. liver and kidney cells induced by thioacetamide. *Cancer Res.* 17: 954, 1957.
- 49 — KLEINFELD, R. G. e HAAM, E. Von — The effect of thioacetamide on rat liver regeneration. I. Citolgical studies. *Cancer Res.*, 19: 769, 1959.
- 50 — KLEINFELD, R. G. — HANN, E. Von — Effect of thioacetamide on rat liver regeneration. II. Nuclear RNA in mitosis. *J. Biofysic and Biochem Cytol*, 6: 393, 1959.
- 51 — GRANT H. C. e REES, V. R. — The precancerous liver correlation of histological and histochemical changes in rats during prolonged administration of thioacetamide and butter yellow. *Proceedings of the Royal Society*, 148: 930, 1958.
- 52 — BAKER, E. A., SMUCKLER, E. A. e BENDITT, E. P. — Effect of thioacetamide and yellow phosphorus poisoning on protein synthesis in vivo. *Lab. Investigat.*, 12: 995, 1963.
- 53 — ADAMS, H. R. e BUSCH, H. — Effects of thioacetamide on incorporation of orotic acid-2-C<sup>14</sup> into RNA fractions in liver. *Cancer Research*, 23: 576, 1963.
- 54 — MURAMATSU, M. e BUSCH, H. — Effects of thioacetamide on metabolism of proteins of normal and regenerating liver. *Cancer Res.*, 22: 1100, 1962.
- 55 — SULKIN, N. M. — A study of the nucleus in the normal and hyperplastic liver of the rat. *Am. J. Anat.*, 73: 107, 1943.
- 56 — POST, J., HIMES, M. B., KLEIN, A. e HOFFMAN, J. — Responses of liver to injury. *Arch. Path.*, 64: 278, 1957.
- 57 — HARKNESS, R. D. — The spatial distribution of dividing cells in the liver of the rat after partial hepatectomy. *J. Physiol.*, 116: 373, 1953.
- 58 — HARTROFT, W. S. — "Experimental hepatic injury" in *Diseases of the liver*. J. B. Lippincott Co., 1956.
- 59 — MACKAY, E. M. e BARNES, R. H. — Choline and pancrea extract on fatty livers and ketosis due to anterior pituitary extract. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 38: 803, 1938.
- 60 — SHIPLEY, R. A., CHADZIK, E. B. e GYORGY, P. — Effect of extirpation of various glands ond production of fatty liver. *Arch. Biochem.*, 16: 301, 1948.
- 61 — EMERSON, W. J., ZANNARIK, P. C. e NATHANSON, I. T. — The effect of sex hormones on hepatic and renal lesions. *Endodrinology*, 48: 548, 1951.
- 62 — HANDLER, P. e FOLLIS, R. H. — Role of thyroid activity in the pathogenesis of hepatic lesion due to choline and cystine deficiency. *J. Nutrition*, 35: 669, 1948.
- 63 — TANNENBERG, J. — Pathological changes in the heart, skeletal muscle and liver in rabbits treated with insulin in shock dosage. *Am. J. Path.*, 15: 25, 1939.
- 64 — DEANE, H. W. e GREEP, R. O. — A morphological and histochemical study of the rat adrenal cortex after hypophysectomy with comments on the liver. *Am. J. Anat.*, 79: 117, 1946.
- 65 — DRABKIN, D. L. — Liver regeneration and cytochrome metabolism. *J. Bioal. Chem.*, 171: 395, 1947.
- 66 — VESTLING, C. S. e KNOEPELMA-CHER, A. A. — Lactic-dehidrogenase

- of liver and its relation to thyroide activity in the rat. *J. Biol. Biochem.*, 183: 63, 1950.
- 67 — BIELCHOWSKY, F. — The role of hormonal factors in the development of tumors induced by 2-aminofluorene and related compounds. *Acta. Inter. contra Cancrum*, XVII: 121, 1961.
- 68 — GRIFFIN, A. C., RINFRET A. P. e CORSIGLIA, V. F. — The inhibition of liver carcinogenesis with 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene in hypophysectomized rats. *Cancer Res.*, 13: 77, 1953.
- 69 — SYMEONIDES A., MULAY, A. S. e BURGOYNE, F. H. — Effect of adrenalectomy and of desoxicorticosterone acetate on the formation of liver lesions in rats fed p-dimethylaminoazobenzene. *J. Nat. Cancer Inst.*, 14: 805, 1954.
- 70 — HOCH-LIGET, C. — Effect of cortisone administration on induced and transplanted hepatomas. *J. Nat. Cancer Inst.*, 15: 19663, 1955.
- 71 — BIELCHOWSKY, F. e HALL, W. H. — Inhibition of the hepatoma inducing action of 2-amino and 2-acetylaminofluorene by thyroidectomy. *Proc. Univ. Otago med. sch.*, 30: 26, 1952.
- 72 — MILLER, W. L. e BAUMAN, C. A. — Basal metabolic rate and liver tumors due to azo-dyes. *Cancer Res.*, 11: 634, 1951.
- 73 — RUMSFELD, H. W., MILLER, W. L. e BAUMAN, C. A. — A sex difference in the development of livers tumors in rats fed 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene of 4-fluoro-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res.*, 11: 814, 1951.
- 74 — LEATHEM, J. H. — Influence of sex on 2-acetylaminofluorene-induced liver tumors in rats and mice. *Cancer Res.*, 11: 266, 1951.
- 75 — MORRIS, H. P., DUHNIK, C. S. e JOHNSON, J. M. — Studies on the carcinogenic action in the rat of 2-nitro, 2-amino, 2-acetylamino and 2-diacetylaminofluorene after ingestion and after painting. *J. Nat. Cancer Inst.* 1: 1201, 1950.
- 76 — FARBER, E., KOCH — WESER, D. e POPPER, H. — The influence of sex and testosterone on fatty liver due to ethionine. *Endocrinology*, 48: 205, 1951.
- 77 — BIELCHOWSKY, F. e BIELCHOWSKY, M. — Carcinogenesis in the pituitary dwarf mouse. The response to 2-aminofluorene. *Brit. J. Cancer*, 14: 195, 1960.
- 78 — JACOBY, W. — Uber das rhythmische wachstern der Zelleu durch Verdoppelung ihres volumens. *Arch. f. Entwcklungsmech. d. Organ*, 106: 124, 1925.
- 79 — POGO, A. O. POGO, B. G. T. e CORDERO — FUNNES, J. R. — Corelation between desoxiribonucleic acid and volume in liver cells nuclei during postnatal growth. *Exptl. Cell. Res.*, 20: 208, 1960.
- 80 — SWARTZ, F. J. — The development in the human liver of multiple deoxyribose nucleic acid (DNA) classes and their relationship to the age of the individual. *Chromosoma*, 8: 53, 1956.
- 81 — STENRAM, V. — Nucleolus sizes in the liver of rats fed ou high and non-protein diets after starvation. *Acta Anatomica*, 26: 352, 1956.
- 82 — WILSON, J. W. — Hepatomas produced in mice by feeding bentonite in the diet. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 57: 678, 1954.
- 83 — FARBER, E. — Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetylaminofluorene, a 3-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer Res.*, 16: 142, 1956.
- 84 — BULL, L. B. e DICK, A. T. — The chronic pathological effects on the liver of the rat of the pyrolizidine alkaloids, heliotrine, lasiocarpine, and their N-oxides. *J. Path. Bact.*, 78: 483, 1959.
- 85 — SCHOENTAL, R. e MAGEE, P. N. — Chronic liver changes in rats after a

- single dose of lasiocarpine, a pyrrolizidine( senécio) alkaloid. *J. Path. Bact.*, 74: 305, 1957.
- 86 — SCHOENTAL, R. e MAGEE, P. N. — Further observation on the subacute and chronic liver changes in rats after a single dose of varius pynolizidine (senécio) alkaloids. *J. Path. Bact.*, 78: 471, 1959.
- 87 — GUIMARAES, J. P. — Lamerton, L. F. e CHRISTENSEN, W. R. — The late effects of thorotrast administration. A review and an experimental study. *Brit. J. Cancer*, 9: 253, 1955.
- 88 — GUIMARAES, J. P., LAMERTON, L. F. — Further observations on the late effects of thorotrast administration. *Brit. J. Cancer*, 9: 527, 1956.
- 89 — GUIMARAES, J. P. — Estudo citomorfológico dos efeitos do ouro radioativo ( $Au^{198}$ ) sobre o parênquima hepático. *O Hospital*, 63: 201, 1963.
- 90 — HAREL, J., GUERIN, M., TUBIANA, J. e ABBATUCCI, J. — Production des tumeurs malignes (hepatomes et autres) par injections Intraperitoneales d'or radioactif chez le rat blanc. *Bulletin F.p. etude du cancer*, 43: 423, 1956.
- 91 — CHRISTIE, G. S. e LE PAGE, R. N. — Enlargement of liver cell nuclei: effect of dimethylnitrosamine on size and desoxyribose nucleic acid content. *Lab. Investigat.* 10: 729, 1961.
- 92 — ALFERT, M., GESCHWIND, L. I. — The development of polysomaty in rat liver. *Exptl. Cell Res.*, 15: 230, 1958.
- 93 — DISTEFANO, H. S. e DIERMEIER, H. F. — Effects of hypophysectomy and growth hormone on ploidy distribution and mitotic activity of rat liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 92: 590, 1956.
- 94 — CARRIÈRE, R., LEBLOND, C. P. e MESSIER, B. — Increase in the size of liver cell nuclei before mitosis. *Exptl. Cell. Res.*, 23: 625, 1961.
- 95 — HIMES, M., HOFFMAN, N. J., POLLISTER, A. W. e POST, J. — Origins of popyploid nuclei in rat liver during regeneration following carbon tetrachloride poisoning. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 24: 935, 1957.
- 96 — GESCHWIND, II., ALFERT, M. e SCHOOLEY, C. — Liver regeneration and hepatic polyploidy in the hypophysectomized rat. *Exptl. Cell. Res.*, 15: 232, 1958.
- 97 — SPAIN, J. D. — A histochemical study of glycogen alterations in the liver of rats following azo-dye administration. *Cancer Res.*, 17: 3, 1957.

# NOTICIÁRIO

## UNIVERSIDADE DO ESTADO DA GUANABARA

Em cooperação com o Colégio Brasileiro dos Cirurgiões  
(Capítulo do Estado da Guanabara)

## CURSO DE EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA

De 21 a 25 de setembro de 1964

### Orientação :

Docente-livre Dr. Sílvio Levy (Membro-titular da C.B.C.).

### Colaboradores :

Prof. M. C. da Motta Maia, Drs. Jesse Teixeira, Moacyr Santos Silva, Jacob Landis, Walter Gentile de Mello, João Jacques Dornelles, Antônio Junqueira (S. Paulo) e outros.

### Local e inscrições :

Sede do C.B.C. — Rua Visconde Silva, 52 — Botafogo.

### Taxas :

Cr\$ 1.500,00 para os médicos e Cr\$ 1.000,00 para os estudantes de medicina, havendo isenção para os membros do C.B.C., em proveito do qual reverterão as taxas.

### Horário :

21,00 horas. Na parte da manhã haverá visitas aos serviços especializados, a serem anunciadas na época do curso.

### Certificados de aproveitamento :

Serão concedidos àquêles que atenderem a  $\frac{3}{4}$  das sessões e às visitas aos serviços hospitalares programadas.

## ASSUNTOS

- |  |   |
|--|---|
| 21-9-64 — NOVOS CONCEITOS DAS DOENÇAS NEOPLÁSICAS                              | <i>Mesa-Redonda</i> — Moderador, Prof. M. C. da Motta Maia, da U.B. e da U.E.B. |
| 22-9-64 — EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER  | <i>Conferência</i> — Dr. Jacob Landis, Sanitarista do Ponto IV dos E.U.A.       |
| 22-9-64 — METODOLOGIA PARA AVALIAÇÃO DA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA E DO DIAGNÓSTICO | <i>Conferência</i> — Docente-livre Sílvio Levy, da U.B. e da U.E.G.             |
| 23-9-64 — PROGRESSOS NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER                          | <i>Mesa-Redonda</i> — Moderador, Dr. Jesse Teixeira.                            |
| 24-9-64 — PROGRESSOS DA QUIMIOTERAPIA ANTI-NEOPLÁSTICA                         | <i>Mesa-Redonda</i> — Moderador, Dr. Moacyr Santos e Silva e.....<br>.....      |
| 25-9-64 — JANTAR DE CONFRATERNIZAÇÃO   |   |

DISCURSO DE POSSE DO DR. MOACYR SANTOS SILVA, NA  
ACADEMIA BRASILEIRA DE MEDICINA MILITAR, EM 15  
DE SETEMBRO DE 1964

Quando bati às portas desta Academia, para nela ingressar através de concurso público, não o fiz ignorando as responsabilidades que iriam recair sobre meus ombros. A Academia Brasileira de Medicina Militar interpreta o pensamento médico nacional em tôda a sua plenitude. Congrega, em seu meio, figuras exponenciais da medicina civil e da medicina militar, patrimônio da ciência nacional.

Desde 1941, que esta Academia, dirigida ininterruptamente por FLORÊNCIO DE ABREU, MARQUES PÔRTO, VIEIRA PEIXOTO, AQUILES GALOTI e ERNESTINO DE OLIVEIRA, marechais da ciência e da Vida Pública e hoje presidida pelo elevado espírito do Brigadeiro Gerardo MAJELA BIJOS, vem prestando inestimáveis serviços, instituindo prêmios e divulgando conhecimentos, realizando Congressos e promovendo intercâmbio de homens e de idéias, contribuindo para o progresso da medicina do Brasil e do mundo.

Instalada com grandeza no edifício onde hoje funciona a Assembléia Legislativa do Estado, sua vida tem sido, nesta Escola de Saúde do Exército, atestado de fecunda atividade, marcada por ful-

gurantes personalidades de médicos militares, criadores da medicina preventiva, cirurgiões de alto relêvo, clínicos de renomada.

A Escola de Saúde do Exército, onde tive a honra de lecionar em vários Cursos, tem nas Américas, o mesmo saliente e importante papel de "Val De Crâce", na França, onde uma Escola de Medicina que se vale do Hospital Militar, gradua médicos. É neste recinto, sede da Academia e da Escola, que há de surgir, por necessidade imperiosa, uma Escola de Medicina, que aproveitando a grande rêde hospitalar do Brasil, recolherá ainda os frutos benéficos dos conhecimentos e das experiências hauridas pelos que, sob as fardas militares, têm exercido com alta proficiência, a medicina, em todos os pontos da Nação.

Eis, Senhores Acadêmicos, os motivos de minhas apreensões, ao entrar neste sodalício, vir conviver e trabalhar com tantas expressões de cultura e de dedicação, com minhas apoucadas experiências. Trago apenas, minha dedicação de brasileiro e de médico, de médico principalmente dedicado à cancerologia e

que conta com a benevolência daqueles que o receberão como igual.

A todos os que pelo voto, em julgamento imparcial, deram-me a oportunidade desta convivência agradável, meu particular e comovido agradecimento.

Meu especial e comovido agradecimento ao Dr. ANTÔNIO DA SILVA MELLO. Devo a esta espetacular figura de médico, de professor, de acadêmico, de homem de cultura sem rival, de homem de coração, não só minha formação médica, que foi moldada por seus conhecimentos no Ambulatório 27 e na 8.<sup>a</sup> Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia e na clínica particular, onde durante anos o assisti. Devo a SILVA MELLO, a restauração de minha saúde, quando, aos vinte anos, estive às portas da morte. Devo a SILVA MELLO, o início de minha vida profissional.

A MÁRIO KROEFF e ALBERTO COUTINHO, apresento, também, nessa hora, a homenagem simples mas amadurecida de minha gratidão, que se estende a JOHN S. LA DUE e a GEORGE T. PACK, meus grandes amigos norte-americanos. Dispensaram-me carinhoso afeto e tiveram grande influência em minha formação médico especializada.

Considero uma honra e um privilégio ingressar nesta Academia quando à sua frente está o Brigadeiro GERARDO MAJELLA BIJOS. Pelo convívio aprendi a admirá-lo e a respeitá-lo, respeito e

admiração, determinados pelos seus dotes de inteligência, de cultura e de atividade patriótica. Suas qualidades de amigo, seus méritos, seus feitos em prol da cultura e da ciência, são bem conhecidos dos membros desta Casa. A vida de GERARDO MAJELLA BIJOS é um exemplo. Um dos exemplos que almejo poder seguir.

A V. Excia., ilustre general-de-Exército, Dr. ARTHUR LUIZ AUGUSTO DE ALCÂNTARA, paraninfo de minha chegada: minhas singelas homenagens pelas palavras altamente elogiosas que proferiu, tradutoras da generosidade de sua alma bem formada, representativa da elite acadêmica, da qual, tão galhardamente, é o porta voz.

Sua vida, toda ela dedicada à medicina, é documentário vivo de suas elevadas qualidades intelectuais de homem de caráter adamantino e de educação esmerada, fino cavalheiro e enérgico chefe.

A benemerência gigantesca de sua atuação na Cruz Vermelha, a magia de sua habilidade cirúrgica, suas aulas cuidadosas em magistério continuado, a segurança e a honestidade de sua vida administrativa à frente de hospitais militares, as gestões planejadas de excelente chefe militar, seus trabalhos científicos, suas condecorações e suas viagens ao estrangeiro, em múltiplas representações oficiais, seu interesse pelos problemas atuais da medicina e da cirurgia, suas qualidades de amigo e companheiro, fizeram de V. Excia., Sr. General

Dr. ARTHUR DE ALCÂNTARA, nesta Academia, nos múltiplos cargos exercidos, um elemento indispensável, uma figura primordial, a reclamar de todos uma palavra de afeto, uma demonstração de respeito, e uma carinhosa admiração geral.

Por sua mão aqui chego, e também, no seu exemplo, no exemplo de tão gigantesca figura de médico militar, procurarei pautar minhas atitudes.

Muito obrigado, mais uma vez, por suas palavras confortadoras e generosas, Dr. ARTHUR DE ALCÂNTARA.

Nêste instante venho ocupar a Cadeira n.º 23, que está sob o patrocínio de ISMAEL DA ROCHA e que foi ocupada por CLEMENTINO FRAGA, transferido a membro emérito desta Academia, e, pelo saudoso CAPISTRANO PEREIRA.

As responsabilidades crescem, sobretudo, só na citação de tais nomes.

O General médico ISMAEL DA ROCHA, nasceu na Bahia, na cidade do Salvador, em 11 de maio de 1859.

Diplomou-se em medicina, com 20 anos de idade. No ano de sua formatura adoeceu gravemente com febre reumática, que desapiadadamente lhe "mordeu" o coração. TÔRRES HOMEM, seu médico, quando foi vê-lo, hospitalizado na enfermaria do Barão de PEDRO AFONSO, abanou a cabeça. ISMAEL DA ROCHA percebendo a dor

de seu amigo e protetor, o Barão de PEDRO AFONSO, diante do sombrio prognóstico, assegurou-lhe com firmeza, que não havia de morrer! Para lutar pela vida, que lhe parecia mais difícil na cidade, ISMAEL DA ROCHA aceitou um contrato de médico para servir no alto sertão do Paraná e Santa Catarina. Os dez anos passados no Território Contestado e na Comissão de Limites com a Argentina, no fóz do Iguassu, não só serviram para melhorar-lhe a saúde. Nêsses dez anos de profícua atuação como médico militar e de dedicação à população civil de Palmas e arredores, construiu reputação, que marcou com elogios, moções de gratidão e aprêço, sua fé de ofício. O Govêrno da nova República Brasileira teve notícia da atuação do Dr. ISMAEL DA ROCHA. De volta à Capital, em 1890, foi oficial de Gabinete do Dr. SOUZA DANTAS, Chefe dos Serviços de Saúde do Exército.

ISMAEL DA ROCHA foi um dos primeiros bacteriologistas do Brasil. Sua tese, "Septicemias"; defendida em 1879, na época em que a doutrina de Pasteur parecia matéria duvidosa, valeu-lhe esta posição. Eis porque foi escolhido, em 1891, para estudar na Alemanha, ao lado de Roberto Koch, a tuberculina, a grande promessa científica do ano de 1890.

ISMAEL ROCHA distinguiu-se em Berlim e em Paris. Conheceu Pasteur e tornou-se amigo de Roux.



Retornando ao Brasil, em 1892, publicou a memória "Tuberculina de Koch ou o Tratamento da Tuberculose", trabalho que marcou época e valeu o ingresso do ilustre autor na Academia Nacional de Medicina.

A personalidade de ISMAEL DA ROCHA como médico militar, foi recentemente retratada nesta Academia pela fulgurante inteligência do Marechal MARQUES PÔRTO. ANTÔNIO FERRARI e o Marechal BUENO DO PRADO em vivas páginas de comovida ternura e de elevada admiração, referiram-se também a esta figura de excepcional relêvo, ressaltando o papel que desempenhou para a evolução da medicina brasileira.

O Dr. VALDIR DA ROCHA, seu filho mais moço, e que nos honra aqui com sua presença, e que é também médico e personalidade marcante e envolvente, que nos faz logo desejar-lhe o convívio, disse do pai: — "Foi um pioneiro da medicina. Em pról dela, fêz doação total de seu tempo e de sua atividade".

A vida de ISMAEL DA ROCHA foi marcada por contrastes: saúde delicada e vontade férrea. Passando os dez primeiros anos de sua vida profissional no refúgio do sertão, volta à cidade, para em seguida, alcançar renome internacional e atingir a culminância da notoriedade no Brasil, ao ingressar para a Academia Nacional de Medicina, cuja tribuna honrou com seu preparo e com sua inteligência.

ISMAEL DA ROCHA foi um dos idealizadores do Hospital Central do Exército. Coube a êle discursar na presença de FLORIANO PEIXOTO no dia em que foi lançada a pedra fundamental dêsse Hospital, que estêve posteriormente sob sua direção.

O atual "Instituto de Biologia do Exército", que fundou com a colaboração do Dr. FRANCISCO DE PAULA GUIMARÃES e que na época foi chamado "Laboratório Militar de Bacteriologia e Microscopia Clínica", foi um dos primeiros centros onde se praticou, no Brasil, a medicina experimental e a pesquisa. Nesta Instituição, dirigida oito anos por ISMAEL DA ROCHA, estudaram CHAPOT PREVOST, MIGUEL COUTO, SNARELLI, ANTÔNIO FAJARDO e AFRÂNIO PEIXOTO.

Quando em 1899 o país foi ameaçado pela peste bubônica, o Barão de PEDRO AFONSO, encarregado de organizar um Instituto para fabricação de vacinas e de sôro anti-pestoso, convocou ISMAEL DA ROCHA, OSWALDO CRUZ e FIGUEIREDO DE VASCONCELLOS. O "Instituto Soroterápico Federal", da fazenda de Manguinhos, hoje "Instituto Oswaldo Cruz", surgido dessa necessidade, foi assim fundado, sendo ISMAEL DA ROCHA, um dos quatro primeiros homens de Manguinhos.

ISMAEL DA ROCHA deu mão forte a JOÃO MUNIZ BARRETO DE ARAGÃO para a efetivação do Serviço de

Veterinária do Exército, tendo ido à Paris para contratar técnicos a fim de organizá-lo em sólidas bases científicas. Apoiou ainda a fundação da Policlínica Militar, que muito passou também a dever ao Tenente-Coronel JOSÉ AUGUSTO MOREIRA GUIMARÃES. Representou o Brasil em conferências internacionais em Santiago do Chile e em Roma, tendo ao seu lado, como auxiliares, ANTÔNIO FERRARI, CARDOSO FONTES, CLEMENTE FERREIRA e OLIVEIRA BOTELHO. Nesta última representação, ISMAEL DA ROCHA saudou os congressistas na Sessão inaugural, perante a família real italiana. Entre 1911 e 1918, ano de sua reforma, foi Diretor-Geral de Saúde do Exército. Publicou numerosos trabalhos científicos em que estudou, principalmente, a febre amarela, a tuberculose, o beribéri e o mormo. Foi redator do "Brasil Médico" e da "Revista de Medicina Militar", colaborando, ainda, na imprensa leiga, através das colunas do "Jornal do Comércio".

Eis, meus senhores, em largos traços, o perfil do patrono da Cadeira n.º 23 — homem de inteligência e de excepcionais virtudes, que há de sempre inspirar tanto o médico militar, quanto o médico civil, tanto o que hoje é empossado quanto os eminentes acadêmicos que continuam a tradição de ISMAEL DA ROCHA, exemplo de dedicação à medicina e de amor à Pátria.

CLEMENTINO FRAGA, emérito desta cadeira, e seu primeiro ocupante,

professor emérito da Universidade do Brasil, emérito da Academia Nacional de Medicina, membro da Academia Brasileira de Letras, é figura ímpar da Medicina Brasileira, cujos exemplos todos os médicos brasileiros tentam seguir. Apresento ao renomado mestre CLEMENTINO FRAGA, neste momento, o preito da mais profunda admiração e respeito, que estou certo, representa o pensamento unânime da classe médica brasileira.

Ingresso nesta Academia para ocupar o lugar que pertenceu ao Prof. SEBASTIÃO CAPISTRANO PEREIRA, homem de excelsas qualidades, como médico, como chefe de família, como amigo e como cidadão.

O saudoso e ilustre Prof. ARNALDO DE MORAIS, que o recebeu em nome da Academia Nacional de Medicina, na memorável sessão solene realizada em 28 de novembro de 1957, que lhe conhecia a vida de perto, muito bem ressaltou suas primorosas virtudes de dedicação à família e aos filhos. Sua ilustre espôsa, que carinhosamente me acolheu, facilitando-me o conhecimento de detalhes da vida deste ilustre, que foi CAPISTRANO PEREIRA, filho de DELFIM MOREIRA, ex-Presidente da República, e os filhos do casal, muito contribuíram para a concretização da vida científica daquele que, já nos bancos escolares se havia distinguido entre os seus pares. A tese de doutoramento, "Contribuição ao Estudo da Higiene do Trabalho em Ar Comprimido", aprovada

com distinção em 1939, foi classificada por TANNER DE ABREU, "como o primeiro trabalho original e de pesquisa que encontrou em teses de doutoramento", por êle, até aquela época, examinadas. As notas obtidas no curso médico e a tese defendida, valeram-lhe a Medalha de Ouro que representava o prêmio MIGUEL PEREIRA que lhe foi conferido no ano de 1930 pela Congregação da Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil.

Sua vida de acadêmico de Medicina foi pontilhada de experiências em várias especialidades e marcada por vários concursos, num dos quais, para auxiliar acadêmico do Hospital Central da Marinha, quando cursava o 5.º ano médico, conseguiu 5 vezes a nota 10, dadas por 5 examinadores.

Seria impossível aqui enumerar sequer as atividades de CAPRISTANO PEREIRA como médico. Foi Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Antônio Pedro, em Niterói, durante 25 anos, serviço de onde saíram renomados especialistas, inclusive, um de seus filhos, o Dr. DELFIM MOREIRA DE CAPISTRANO. Foi Chefe de Serviço de Otorrinolaringologia do Centro de Saúde da Praça da Bandeira onde, também, preparava técnicos e aprimorava especialistas. Conviveu com mestres ilustres como RAUL DE DAVID SANSON, JÚLIO VIEIRA e FRANCISCO PIMENTEL. Trabalhou com o Prof. ÁLVARO OSÓRIO DE ALMEIDA durante 12 anos no Serviço de Pes-

quisas sobre o Câncer. Em concurso de títulos para chefes de Serviço do IAPC, realizado em 1942, obteve a nota máxima possível, classificando-se em 1.º lugar. Representou o Brasil em congressos da especialidade no estrangeiro; organizou vários serviços de otorrinolaringologia, principalmente no Estado do Rio de Janeiro. Pouco depois de formado em medicina, tornou-se livre docente da Faculdade Nacional de Medicina e da Faculdade Fluminense de Medicina, tendo realizado, sem pausa, durante mais de 20 anos, cursos equiparados.

Os alunos da Faculdade Fluminense de Medicina não foram indiferentes ao esforço, à competência e ao amor que lhes dedicava êste admirável professor. Homenagearam-no várias vezes e fizeram-no patrono de suas turmas, os doutorandos de 1957 e de 1960.

CAPISTRANO PEREIRA era um incansável estudioso. Fêz curso de Anatomia Patológica com o saudoso e inesquecível Prof. AMADEU FIALHO, mestre, que os médicos brasileiros de várias gerações, aprenderam a admirar como um dos pioneiros da medicina cientificamente fundamentada que se pratica hoje no Brasil. Os conhecimentos de anatomia, que tornaram famoso CAPISTRANO PEREIRA, foram adquiridos em longas horas de dissecação, no silêncio dos Institutos Anatômicos e em vários cursos especializados. Aperfeiçoou, ainda, seus conhecimentos nas Universidades da Alemanha, da França

e dos Estados Unidos. Aprendeu e ensinou também no Canadá, no Peru, no Chile, na Argentina e no Uruguai. No curso de sua profícua vida de médico e de especialista, CAPISTRANO, além do Prêmio "Miguel Pereira", da Faculdade de Medicina, conquistou ainda o prêmio de Otorrinolaringologia de 1940 e o de Cirurgia em 1941, da Sociedade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. Em 1954, com o trabalho "Quistos do Laringe", foi laureado com o prêmio "Eduardo de Moraes", da Academia Nacional de Medicina.

Em 1959 e 1960, CAPISTRANO PEREIRA fez memoráveis concursos para Professor Catedrático de Clínica Otorrinolaringológica, tendo, na Faculdade Fluminense de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, obtido 10 vezes a nota 10, conquistando a Cadeira.

Contam-se às dezenas seus trabalhos científicos, todos marcados pela honestidade, pela originalidade e pela inteligência do autor.

CAPISTRANO PEREIRA foi, também, membro titular da Academia Nacional de Medicina, do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, do "American College

of Surgeons" e de várias outras instituições e Sociedades Científicas Nacionais e Estrangeiras. Na Academia Brasileira de Medicina Militar CAPISTRANO foi empossado na Cadeira n.º 23 em 1954. Nesta, meus senhores, na mesma Cadeira que venho hoje ocupar. Para justificar o fato, valho-me aqui das palavras por êle usadas, citando ANATOLE FRANCE, em seu discurso de posse, na Academia Nacional de Medicina: — "uma companhia formada apenas de grandes homens, seria pouco numerosa e pareceria triste. Os pequenos deveriam misturar-se aos grandes. Êstes, os grandes, ganhariam pela comparação; aquêles, os pequenos, ainda mais pela vizinhança..."

CAPISTRANO PEREIRA era um dos grandes. Ao lado de CLEMENTINO FRAGA, emérito membro desta Casa, anterior ocupante desta Cadeira e de ISMAEL DA ROCHA, seu patrono, gigantes por sua ação no terreno acadêmico, eis que sou o bem pequeno entre os grandes, o que viverá inspirado pelos exemplos dos anteriores, o que lucrará ao lado dos atuais grandes Acadêmicos, que mantém viva, a tradição de cultura desta Casa.

Muito obrigado.

## EXPOSIÇÃO DA OFENSIVA CONTRA O CÂNCER



Foi inaugurada, no dia 15 de maio p.p., a Exposição Educativa Contra o Câncer, sob os auspícios do Serviço Nacional de Câncer, no Aeroporto Santos Dumont. Estiveram presentes o Sr. Ministro da Saúde, Dr. Raymundo de Moura Brito, os diretores do Serviço Nacional de Câncer e do Instituto Nacional de Câncer, respectivamente Dr. Moacyr dos Santos Silva e Prof. Francisco Fialho e, o Sr. Chefe da Seção de Organização e Contrôlo do S.N.C., Dr. Egberto Penido Burnier, vistos na foto, colhida na ocasião.

BOLSA DE ESTUDOS "ELEONOR ROOSEVELT"  
1965

A União Internacional Contra o Câncer, graças a uma subvenção da "Eleonor Roosevelt Cancer Foundation" oferece, cada ano, bolsas de estudo, sôbre câncer, a estudiosos que tenham experiência em pesquisa particular e queiram alargar o campo de seus conhecimentos, em outro país.

Estas bolsas se destinam apenas a pessoal de nível universitário, com prática em hospitais, laboratórios ou instituições similares e que se dedique ao estudo do câncer, seja no campo experimental, seja no clínico.

Sua duração será, de modo geral, de um ano, podendo ser ampliada ou diminuída, segundo as circunstâncias.

O valor da bolsa será fixado, levando-se em consideração o salário atual do candidato e o dos bolsistas de nível correspondente ao do candidato, na instituição onde êle deseja trabalhar. Está prevista, também, uma verba especial para cobrir despesas de ida e volta do candidato e das pessoas que o acompanharão à instituição onde irá trabalhar.

Em 1.º de março de 1965 será iniciada uma bolsa, com duração prevista de 12 meses. Os pedidos de inscrição para ela, devem ser enviados até 1.º de setembro de 1964.

As fórmulas de inscrição, assim como tôdas as informações complementares deverão ser pedidas à União Internacional Contra o Câncer, Caixa Postal 400 — Genebra 2 — Suíça.

## I CONVENÇÃO MÉDICO-SOCIAL EM CÂNCER

No período de 20 a 26 de setembro do ano em curso, será realizada a 1.<sup>a</sup> Convenção Médico-Social em Cancerologia.

O conclave será de âmbito nacional e dele poderão participar, como convencionistas, assistentes sociais que trabalhem em câncer e que venham representando algum Estado brasileiro. Alunos de serviço social, enfermeiros, médicos ou outras pessoas interessadas em assuntos de câncer, poderão participar como ouvintes.

As inscrições para a Convenção poderão ser feitas até o dia 25-8-64. Para inscrever-se ou obter maiores informações, os interessados poderão dirigir-se ao Serviço Social do I.N.C., Praça Cruz Vermelha, 23 - Rio, GB.

### DR. ATALIBA BELLIZZI

Após um ano e meio de permanência na Europa, regressou ao Brasil no dia 24 de maio, o Dr. Ataliba Macieira Bellizzi, 1.<sup>o</sup> Assistente da Seção de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional de Câncer. O médico esteve em Londres, como bolsista da Fundação da Casa do Brasil na Grã-Bretanha, trabalhando como Assistente no Royal Marsden Hospital e na Espanha, como bolsista do Instituto de Cultura Hispânica, colaborando no Instituto Barraquer.

