

vol. 23
número

35

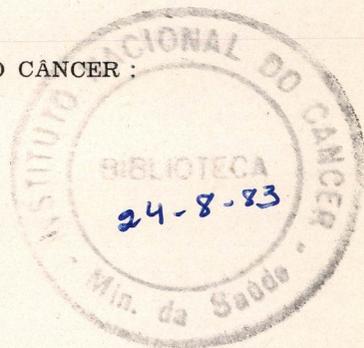
revista
brasileira
de
cancerologia

R

EX 1

revista brasileira de cancerologia

- I — FUNDADORES :
Mário Kroeff
Alberto Lima de Moraes Coutinho
Sérgio Lima de Barros Azevedo
Jorge Sampaio de Marsillac Motta
Moacyr Santos Silva
- II — DIRETOR DO SERVIÇO NACIONAL DO CÂNCER :
Adayr Eiras de Araújo
- III — DIRETOR RESPONSÁVEL :
Lourival Perri Chefaly
- IV — DIRETORES CIENTÍFICOS :
Ary Frauzino Pereira
Alexandre Campos
David Michalevitz
- V — REDAÇÃO :
A. Saul Gutman
Cesar Lima Santos
Hiram Silveira Lucas
Onofre de Castro
Jayme Brandão de Marsillac
- VI — CORRESPONDENTES :
Presidentes e Diretores das Associações Nacionais de Combate ao Câncer.
- VII — SECRETARIA DA REVISTA :
Helena Teixeira Manço
- VIII — DIAGRAMAÇÃO :
David Berditchevsky
- IX — COLABORAM NESTE NÚMERO :
Adonis R. L. de Carvalho, José Carlos do Valle, Hiram Silveira Lucas, Amaury Barbosa, José Ewerton do Amaral, H. C. Faria, Mauro C. Faria, F. G. Mello, P. Presa, C. A. Nepomuceno.
- X — CONSELHO CONSULTIVO :
Alberto Lima de Moraes Coutinho, Amaury Barbosa, Antônio Pinto Vieira, Ataliba M. Bellizzi, Aloísio José Almendra, Ary Frauzino Pereira, Edésio Maesse Neves, Egberto Moreira Penido Burnier, Evaristo Machado Netto Junior, Felix Horácio de Mello Gollo, Francisco Fialho, Georges da Silva, Hugo Caire Castro Faria, João Bancroft Vianna, João Carlos Cabral, Jorge Sampaio de Marsillac Motta (Diretor do INC), José Leonardo M. Vaz, Mário Kroeff, Moacyr Alves dos Santos Silva, Osolando Júdice Machado, Ronald Alonso da Costa, Sérgio Lima de Barros Azevedo, Severino Fonseca da Silva Júnior, Turíbio Braz, Walter Correa de Souza, Ugo Pinheiro Guimarães.



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

revista brasileira de cancerologia

SUMÁRIO

SUMMARY

Editorial	5	Report	7
-----------------	---	--------------	---

Tumores do aparelho digestivo e alcalose extracelular	7
--	---

José Carlos do Valle

Foi estudada a composição ácido-básica extracelular de 20 pacientes portadores de neoplasia do aparelho digestivo. A alcalose respiratória, mista e metabólica foram os distúrbios mais encontrados.

O autor apresenta estudo fisiopatológico da alcalose e preconiza a correção do distúrbio no pré e pós operatório.

Gastro Intestinal tract tumors and extracellular alkalosis	7
---	---

José Carlos do Valle

The extracellular acid-base composition of 20 patients with G.I. tract cancer is studied.

The most common findings were respiratory, mixed and metabolic alkalosis.

The author presents a detailed discussion of the alkalosis physiopathology and indicate a pre and post operative.

Úlceras Angiodérmicas e Câncer	39	Angiodermics Ulcers and Cancer	39
--------------------------------------	----	--------------------------------------	----

Hiram Lucas
Amaury Barbosa

Os autores estudam o diagnóstico, o tratamento e a evolução de 39 (trinta e nove) casos de úlceras angiodérmicas malignizadas, do INC, no quinquênio 1960/1965. Defendem nomenclatura especial para este processo, tendo em vista os seus fatores determinantes.

Hiram Lucas
Amaury Barbosa

The authors show a diagnostic, treatment and evolution study made of 39 cases of angiodermic ulcers with malignant degeneration seen at the National Institute of Cancer from 1960-1965.

They call it angiodermic due to the chronic venous insufficiency and the dermic factor (capillarites) which cause the disease.

Dois Casos de Câncer do Pênis em Indígenas	59	Penis Carcinoma among Brazilian Indians	59
---	----	--	----

José Ewerton do Amaral

O autor faz um estudo do carcinoma do pênis, apresentando dois casos comprovados histologicamente entre indígenas das tribos Gavião e Caiapó, ambos operados radicalmente e com sobrevivência em boas condições. É o primeiro relato feito, nessa circunstância, à Literatura Médica Nacional.

José Ewerton do Amaral

The author studied carcinoma of penis presenting cases with histological confirmation among the indians from the tribes Gavião and Caiapó. The patients underwent radical surgery with good survival rate up to the present moment.

The author recalls the circumstance of being the first report in Brazilian literature.

SUMARIO

Câncer como Problema de Medicina Tropical	65
--	----

Adonis R. L. de Carvalho

O autor faz uma revisão crítica sobre a ocorrência de neoplasias malignas nas regiões tropicais, comparando com os dados do seu material, obtidos na cidade tropical do Recife (8.º 3' S e 34.º 51 0), Pernambuco, Brasil.

SUMMARY

Cancer, a Tropical Medicine Problem	65
--	----

Adonis R. L. de Carvalho

The Author studies, from a critical standpoint, the occurrence of malignant neoplastic diseases in Tropical areas. He compares the data from different countries with his own data wich comes from the tropical town of Recife (8.º 3' S, 34.º 51' W), Pernambuco, Brazil.

SUPLEMENTO**SUPPLEMENT****PESQUISA**

Estudos sobre Regulação Metabólica	
Contrôle de Síntese de Proteína	91

H. C. Faria — Mauro C. Faria —
F. G. Mello — P. Preza —
C. A. Nepomuceno.

PESQUISE

Studies on Metabolic Regulation Control	
Mecanism of Protein Synthesis	91

H. C. Faria — Mauro C. Faria —
F. G. Mello — P. Preza —
C. A. Nepomuceno.

CONGRESSO

V Jornada Brasileira de	
Cancerologia	103
Mesas Redondas — Conclusões	

CONGRESS

V Jornada Brasileira de	
Cancerologia	103
Colected Papers — Conclusions.	

EDITORIAL

Modernizar a RBC foi uma das primeiras metas que nos propusemos ao assumirmos a Chefia da Seção de Organização e Contrôlo. Confiantes que estamos trilhando o caminho certo temos hoje a satisfação de lhes apresentar o n.º 35, o segundo da nova fase. No número anterior preocupamo-nos com as modificações de caráter técnico-estéticas, neste os distintos colegas já encontrarão alteração no planejamento e conteúdo.

Não podemos compreender a RBC sem um caráter eminentemente científico, com trabalhos de grande gabarito sobre assuntos oncológicos, garantindo aos seus leitores a qualidade dos artigos nela publicados. Só desta forma nos conceituaremos como publicação procurada e respeitada.

Em razão disto introduziremos a partir deste número o que chamamos de "Suplemento", Seção fixa, com matéria de interesse imediato e objetivo e de apresentação sintética,

Consta de :

Normas de Diagnóstico e Terapêutica do Câncer

Pesquisa

Leucemia e Linfomas

Câncer Infantil

Câncer Abdominal

Câncer Ginecológico

Câncer dos Tecidos Conectivos

Câncer Urológico

Câncer Pulmonar

Câncer Cabeça e Pescoço

Anestesiologia

incluirá, também, noticiário sobre Congressos, Simpósios, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Centro de Estudos e Ensino do INC, etc.

As sugestões que nos enviarem serão estudadas pela equipe responsável pela publicação da RBC e serão acatadas na medida da sua exequibilidade.

Temos a certeza que dois aspectos serão fundamentais para o bom atendimento futuro dos nossos leitores : a pontualidade e a qualidade.

Quanto a primeira, o trabalho planejado se encarregará de comprovar as nossas palavras. Quanto a qualidade técnico-científica a repercussão que por certo obteremos e nossa futura inclusão no Index Médico serão a confirmação da nossa vontade de acertar.

a direção

(INSTRUÇÕES PARA PUBLICAÇÕES)

NORMAS PARA OS COLABORADORES

A Redação se reserva o direito de devolver os trabalhos que não estiverem de acôrdo com as seguintes normas :

- 1) — Os trabalhos deverão ser inéditos, datilografados em espaço duplo, obedecendo à ortografia vigente no País, constando ainda título e resumo em inglês.
- 2) — As ilustrações poderão ser feitas a nanquim (desenho) ou fotografias. Não deverão ser coladas. As legendas constarão em folhas anexas, uma fôlha para cada ilustração.
- 3) — Quando a obra tem dois autores, mencionam-se ambos, na ordem em que aparecerem na publicação, sempre o sobrenome antecedendo o prenome, ligado por "&". Ex. Muret, Pierre & Sagnac, Philippe.
Quando a identificação da obra o exigir, mencionam-se todos os autores, separados por ":" Ex. Grabbe, Eugene M.; Romo, Simar; Woldridge, Dean E. Hondbrock of automation...
- 4) — Bibliografia em ordem alfabética rigorosa, devendo as citações no texto ter número de chamada correspondente.
- 5) — As citações de artigos publicados em revistas médicas consistirão em : sobrenome do (s) autor (es), seguindo-se após vírgula a inicial do (s) prenome (s); título do artigo; nome da revista; local; número de volume, número do fascículo entre parênteses ex. Rio de Janeiro, 8(4):235-43, Out. 1928, seguido de dois pontos; número da página inicial, n.º da página final seguido de vírgula; mês; finalmente, o ano.
- 6) — Sempre que existirem duas ou mais revistas com o mesmo nome, indica-se, entre parênteses, o local de sua publicação.
- 7) — A citação do suplemento de determinada revista far-se-á com a abreviação (supl.) após o nome da revista.
- 8) — A citação, na bibliografia, de um autor, cujo trabalho não foi consultado no original, mas cuja referência consta em outra obra consultada, deve ser assim feita : após o nome do autor que se deseja citar (sobrenome e inicial do prenome), coloca-se a preposição latina apud, seguindo-se a indicação completa do trabalho no qual a referência foi encontrada.
- 9) — A citação de livros deve constar de : autor (es), título do livro, n.º da edição, nome da cidade, casa editôra, ano de publicação, n.º do volume, página (vol., pg.).
- 10) — O capítulo de um livro será citado pelo seu (s) autor (es), seguido (s) do título do capítulo. A seguir vem a preposição latina in e a citação completa do livro de acôrdo com o item 9 menos o nome do (s) autor (es).
- 11) — Os trabalhos deverão ser apresentados em duas vias e sempre que possível resumidos.

1.º lugar "Prêmio Amadeu Fialho" do Centro de Estudos e Ensino do INC — 1967.

TUMÔRES DO APARELHO DIGESTIVO E ALCALOSE EXTRA CELULAR *

JOSÉ CARLOS DO VALE **

* — Trabalho apresentado ao IV Congresso Latinoamericano del Cancer - Buenos Aires - 1967.

** — Médico da Seção de Clínica Médica do INC.

R E S U M O

Foi estudada a composição ácido-básica extracelular de 20 pacientes portadores de neoplasia do aparelho digestivo, com um total de 37 determinações. Nove pacientes foram estudados no pré e pós-operatório, 4 no pós-operatório tardio e 7 considerados posteriormente inoperáveis.

A alcalose respiratória, mista e metabólica foram os distúrbios mais encontrados.

Após revisão histórica e dos conceitos atuais de equilíbrio ácido-básico, o método utilizado é descrito com minúcias.

São apresentados casos clínicos que ilustram o aparecimento da alcalose extracelular e seu tratamento.

A fisiopatologia desta alcalose é discutida com pormenores. Nossos achados parecem confirmar a hipótese já descrita em outras circunstâncias clínicas: a depleção de potássio corporal acarreta acidose intracelular, que estimula os centros respiratórios produzindo hiperventilação e conseqüente alcalose respiratória. A correção obtida por nós da alcalose respiratória e mista com soluções de cloreto de potássio parece corroborar esta teoria.

Deve-se ter o cuidado em não interpretar hiperventilação, acidúria e reserva alcalina baixa, em doentes com neoplasia do aparelho digestivo, como sendo acidose metabólica. Lembrar que a alcalose respiratória pode apresentar idênticas manifestações e é muito mais freqüente. Os erros desta interpretação podem conduzir a uma terapêutica errônea com soluções alcalinizantes.

Se o paciente for para a cirurgia com grande déficit de potássio e o meio intracelular acidificado, o stress cirúrgico agravará a alcalose.

A correção, pelo menos em parte, desta depleção e da composição corporal alterada é de fundamental importância para o bom êxito da cirurgia.

S U M M A R Y

The extracellular acid-base composition of 20 patients with G.I. tract cancer is studied.

The most common findings were respiratory, mixed and metabolic alkalosis.

The atual concept of acid-base balance is given and the method used is described. Case histories are presented illustrating extracellular alkalosis and its treatment.

The author presents a detailed discussion of the physiopathology of the alkalosis. And the principal conclusion is the confirmation already established for others clinical conditions: the depletion of corporal potassium induces intracellular acidosis, which stimulates the respiratory centers producing hyperventilation and, consequently respiratory alkalosis.

One must be careful not do diagnose hyperventilation, aciduria and low CO₂ in patients with G.I. tract cancer, as metabolic acidosis. It must be remembered that alkalosis can show the same manifestations and that it is more frequent. Mistakes can lead erroneous therapy with alkalizing agents.

If the patient goes to surgery with low potassium and a acid intracellular medium, surgical stress may aggravates alkalosis. Correction of this depletion is fundamental for the successful outcome of surgery.

TUMORES DO APARELHO DIGESTIVO E ALCALOSE EXTRA CELULAR

O perfeito conhecimento da composição ácido-básica, em face à doença, é um fator de êxito para a terapêutica empregada.

Norteados por êste princípio, resolvemos estudar o equilíbrio ácido-básico de um grupo de pacientes portadores de neoplasia do aparelho digestivo, antes e depois da cirurgia. Podemos observar então que, em sua maioria, se não fôssem possuidores de uma alcalose extracelular antes da cirurgia, ela surgiria no pós-operatório imediato. Na dinâmica do aparecimento desta alcalose, o potássio representa o elemento fundamental. Numerosas publicações apontam o deficit de potássio como o responsável pela produção da alcalose, nas mais diversas entidades clínicas (5, 6, 7, 9, 11, 32, 35, 36).

Julgamos oportuno fazer breve revisão dos conceitos atuais do equilíbrio ácido-básico. A nomenclatura empregada está de acôrdo com o Comitê ad-hoc de terminologia ácido-básica, realizado pela New York Academy of Sciences, em 23 e 24 de novembro de 1964 (2, 3).

HISTÓRICO

O primeiro dado de que temos notícia de equilíbrio ácido-básico, ao que parece, foi a carta de W. B. O'Shaughnessy ao editor de Lancet, dezembro 29, 1831, concernente às observações em um estado de acidose na cólera asiática que, naquela época, foi epidemia na Inglaterra (33). O teor da carta era o seguinte:

"Sir:

Having been able to complete the experimental inquiries on which I have sometime back been engaged in Newcastle-on-Tyne, I beg you will have kindness to give insertion to the annexed outlines of the results I have obtained:

1. Blood draw in the worst cases of the cholera is unchanged in its anatomical or globular structure.
2. It has lost a large proportion of its water, 1.000 parts of cholera serum having but an average of 860 parts of water.
3. It has also lost great proportion of its neutral saline ingredients.
4. Urea exists in the blood in cases where suppression of urine has been a marked symptom.
5. All the salts deficient in the blood, specially the carbonate of soda, are present in large quantities in the peculiar white dejected matter".

Êste pequeno relatório contém, nas palavras de Van Slyke, "extraordinária quantidade de informações". Identificou o "carbonato de soda" como um álcali, e mediu sua perda nas fezes. Notou a perda de "ingredientes salinos neutros" e mediu a quantidade de perda de água. Notou que a perda de carbonato foi relativamente maior do que a de água.

A aplicação imediata, em terapêutica, das observações de O'Shaughnessy foi relatada por Latta (25) durante a mesma epidemia:

"Case record of a cholera patient treated by Dr. Latta on the basis of Dr. O'Shaughnessy's observation. Report of the Central Board of Health of London in the Lancet, 1831/32:

"A woman, aged 50, very destitute, who not previously suffered from any grave disease, was seized on May 13, at 4:00 a.m. with symptoms of severe cholera. When she was attended by Dr. Latta at about half past ten (six hours later) her condition already seemed hopeless. The pulse was quite gone, even in the axillae, and the condition so reduced that Latta only with some hesitation decided to try treatment with an alkaline salt water injection. In the presence of four other phisi-

cians he quickly injected 120 ounces (3,5 liters) of saline solution. The effect of this, was like magic. The patient's consciousness returned, the cadaverous appearance of the body disappeared. Shortly after, however, diarrhea occurred and three hours later the condition was again low. Again 120 ounces were injected with the same good results. She did not yet seem to be out of danger, however, so another 90 ounces (2,7 liters) were administered so that in the course of the first 10 hours o total of 10 liters of fluid was given. The recovery now proceeded rapidly; already two days later the patient could enjoy her first pipe of tobacco. She was now transferred to the cholera hospital so as receive better care and was later discharged from there as well."

As soluções injetadas aparentemente continham cerca de 0,5% de NaCl e 0,1 a 0,25% de carbonato ou bicarbonato.

Após a citada epidemia, estas observações foram esquecidas. Em 1877, Walter descobriu, na intoxicação experimental por HCl em coelhos, que o dióxido de carbono no sangue, na intoxicação fatal, desaparecia quase completamente e havia grande hiperpnéia.

Em 1883, Stadelmann (43) notou grande aumento na excreção de amônia no coma diabético e encontrou ácidos orgânicos na urina.

Em 1884, Minkowsky (29) identificou o ácido como sendo o ácido hidroxibutírico. Em 1889, Magnus Levy (28) dosou 100 gramas de ácido betahidroxibutírico corporal após um coma diabético e notou que a quantidade era comparável, em equivalentes ácidos, à quantidade de ácido clorídrico por quilo de peso corporal, que Walter havia encontrado na intoxicação experimental em coelhos.

Em 1910, após 80 anos de esquecimento, as observações de O'Shaughnessy ressurgiram. Sellards (37), em Manila, notou que a urina dos pacientes com cólera era intensamente ácida e que a administração de grande quantidade de bicarbonato de sódio corrigia esta acidez urinária. Ele notou que

a uremia acompanhava a dessecação e choque fatal em muitos casos. Observou, também, que o choque podia ser corrigido pela infusão de uma solução de cloretos de sódio, potássio e cálcio, mas que em muitos casos a uremia persistia e resultava, após alguns dias, em morte renal. Sellards suspeitou uma relação entre a alta acidez da urina e a uremia e iniciou a administração intravenosa de bicarbonato. Com isto ele diminuiu o total de mortes de 63 para 41% e as mortes por uremia de 15 para 1%.

Em 1909, L. J. Henderson (20) publicou a famosa monografia "Equilibrium between bases and acids in the animal organism", onde mostrou o significado do bicarbonato como uma reserva de álcalis em excesso de ácidos e desenvolveu a "Equação de Henderson":

$$[H^+] = K \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

Em 1909, Sörensen (42) introduziu o eletrodo de hidrogênio em bioquímica e o uso do símbolo pH. Desenvolveu o significado de pH em relações enzimáticas e os princípios e técnicas da determinação colorimétrica do pH.

Em 1910, Hasselbach (17) estabeleceu que o eletrodo de hidrogênio podia ser usado na presença de dióxido de carbono e, em 1912, com este eletrodo, Lundsgaard (27) determinou o pH do sangue.

Em 1915, Hasselbach e Gammeltoft (19), estudando a "regulação da neutralidade no organismo grávido", demonstraram a influência da respiração no pH do sangue e introduziram o termo "acidose compensada" para indicar o estado na gravidez, na qual a concentração do bicarbonato no sangue diminui, mas a respiração aumenta, tanto que a tensão de CO₂ tem uma queda paralela e o pH do sangue permanece normal a 7,40.

Em 1916, Hasselbach (18) colocou a equação de Henderson em forma logarítmica agora conhecida como equação de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK - \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Em 1914, Christiansen, Douglas e Haldane (10) publicaram um trabalho no qual mostravam que uma mudança no sangue de

oxigenado para desoxigenado, sem modificar a tensão de CO₂, baixava a concentração total de CO₂ (combinado e livre) do sangue cerca de 7 volumes %, sendo esta modificação principalmente às expensas do bicarbonato. Este fenômeno tornou-se conhecido como "efeito Haldane".

Em 1923, Mrs. P. T. Kerridge (24) introduziu em bioquímica o uso do eletrodo de vidro para determinação do pH.

Em 1923, Brönsted (8), na Dinamarca, e Lowry (26), na Inglaterra, estabeleceram o conceito de ácido e base, definindo ácidos como doadores de prótons, e bases como aceptores de prótons.

Ainda em 1923, Van Slyke, Wu e Mc Lean (46), em Pequim, demonstraram que a teoria de Gibbs-Donnan para a distribuição de eletrólitos através de membranas, aplica-se ao sistema composto de plasma e hemácias. Mostraram eles que, quando o CO₂ entra nas hemácias e reage com o hemoglobinato alcalino para formar bicarbonato ($BHb + H_2CO_3 = HHb + BHCO_3$), os aníons bicarbonatos formados nas células passam para o plasma em troca de íons cloretos para fazer a relação $[Cl^-] / [HCO_3^-]$, igual nas células e no plasma, de acordo com a teoria de equilíbrio de membrana de Gibbs-Donnan.

Em 1928, Henriques (21) mostrou que a hemoglobina, por seu grupo amino, pode, como os aminoácidos, ligar-se ao CO₂ como carbaminos, $RNH_2 + CO_2 = RNH.CO_2H$.

Ferguson e Roughton (15) e Stadie e O'Brien (44) mediram as quantidades de CO₂ ligado como carbaminato de hemoglobina no sangue, reduzida e oxigenada, e mostraram que a hemoglobina reduzida forma, a um dado pH e pressão de CO₂, mais carbaminato que a hemoglobina oxigenada e que, quando o CO₂ entra no sangue pelo ciclo respiratório, cerca de 20% são ligados como carbaminato de hemoglobina.

Em 1921, Donald Dexter Van Slyke (45) apresentou nomograma para o estudo dos desequilíbrios ácido-básicos, com linhas isobáricas de CO₂ delimitadas, bem como as áreas normais e anormais (fig. 1).

Em 1935, Shock e Hastings (39) idealizaram outro diagrama mais completo, com eixo tri-axial (fig. 2).

Em 1960, Siggaard-Andersen e Engel (40, 41) propuseram um nomograma muito interessante, que dava por interpolação pH, PCO₂, bicarbonato **standard**, **buffer base** e **base excess**. Este nomograma é que utilizamos em nosso estudo (fig. 3).

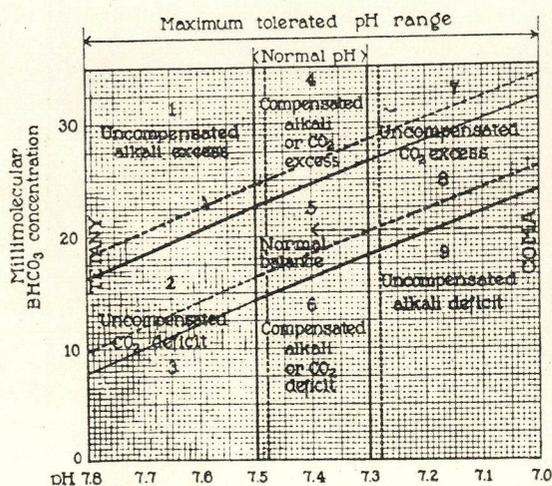


Figura 1 — Áreas ácido-básicas normais e anormais, como delimitadas por D.D. Van Slyke (J. Biol. Chem., 48:158, 1921).

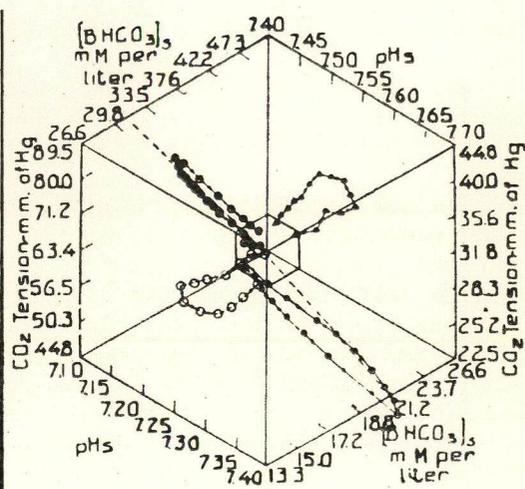


Figura 2 — Diagrama tri-axial de Shock e Hastings (J. Biol. Chem., 112:239, 1935). Dados experimentais obtidos de um mesmo paciente. Após CINH₄, 0-0 (acidose metabólica); após Na HCO₃, ▲-▲ (alcalose metabólica); durante e após respirar em atmosfera com uma concentração crescente de CO₂, 0-0 (acidose respiratória); durante e após hiperventilação voluntária, 0-0 (alcalose respiratória).

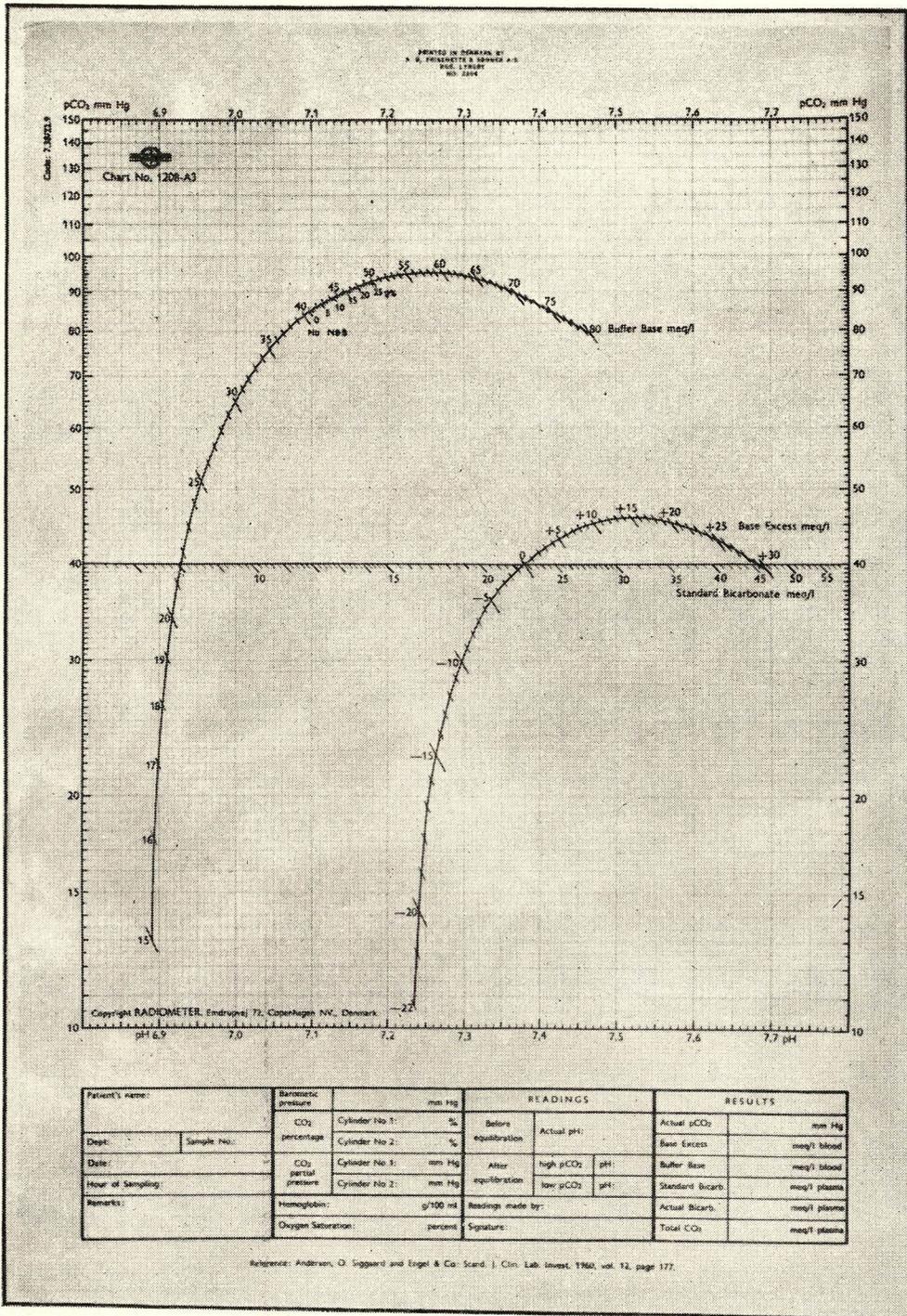


Figura 3 — Nomograma pH-log PCO2 para o sangue (Siggaard-Andersen e Engel, 1960).

CONCEITOS E DEFINIÇÕES EM EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Definimos como ácido toda substância quando, em solução, seja capaz de doar um próton (íon hidrogênio). Portanto, são doadores de prótons. Base é toda substância quando, em solução, é capaz de aceitar um próton (íon hidrogênio). São receptores de prótons (conceito de Brønsted e Lowry).

Tornou-se obsoleta a antiga concepção de Ostwald e Arrhenius que aceitavam os aníons como "substâncias ácidas" (Cl^-) e os cátions como bases (K^+ , Na^+ , Ca^{++}).

Conceito de Ácido e Base

(Segundo Brønsted e Lowry)

Ácido (doadores de H^+)	Base (receptor de H^+)
H_2CO_3	$-\text{HCO}_3$
NH_4	NH_3
H_2PO_4	HPO_4^-
ácido láctico	lactato

pH — É o inverso da concentração logarítmica do íon H^+ . $\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]}$.

Foi um conceito introduzido por Sørensen para tornar prática e operacional a medida da atividade do hidrogênio, visto que sua concentração no sangue é 0,0000399 mEq/l.

$$\begin{aligned}
 0,0000399 \text{ mEq/l} &= 10^{-8} \times 3,99 \\
 10^{-8} + \log 3,99 &= 10^{-8} + 0,60 \\
 10^{-7,40} &= -\log 10^{7,40} && \text{Mas,} \\
 \text{pH } n &= -\log 10^n && \text{então:} \\
 \text{pH} &= 7,40 && \text{ou} \\
 \text{pH } 7,40 &= 0,0000399
 \end{aligned}$$

Valores normais para o pH e $[\text{H}^+]$ c

$$\begin{aligned}
 \text{pH} &= 7,35 \text{ a } 7,45 && [\text{H}^+] \text{ c} = 45 \text{ a } 35 \text{ nM/l.} && (+) \\
 (+) \text{ nM/l} &&& \text{Número de moles por litro ou} && \\
 &&& \text{enésimo molar litro.} &&
 \end{aligned}$$

O Sistema Dióxido de Carbono

O CO_2 no sangue encontra-se sob diversas formas, dissociado como gás (CO_2 dissolvido), como ácido carbônico, como bicarbonato, íon carbonato, e ligado à hemoglobina como composto carbamínico (NHCOO-Hb) (fig. 4).

Medida como CO_2 total, a sua concentração normal varia entre 23 a 28 mEq/l.

Ele exerce no interior dos fluidos biológicos uma pressão; pressão parcial de CO_2 . O símbolo PCO_2 é adotado pela "Standardization of Definitions and Symbols in Respiratory Physiology" (Fed., Proc. 9:609, 1950) e medido em milímetros de mercúrio. PCO_2 normal = 35,5 a 41,5 mmHg.

Concentração de ácido carbônico

É desprezível em relação à concentração do CO_2 . Quando se efetua a medida do CO_2 dissolvido, o ácido carbônico é comumente incluído. A concentração de CO_2 dissolvido é dada pela fórmula:

$$\text{CO}_2 \text{ dissolvido} = S \times \text{PCO}_2, \text{ donde}$$

S — Coeficiente de solubilidade do CO_2

PCO_2 — Pressão parcial do CO_2 em mm de Hg.

O SISTEMA DIÓXIDO DE CARBONO

CO₂ Total = CO₂ dissolvido + ácido carbônico + bicarbonato carbonato + compostos carbamínicos.

TCO₂ = CO₂ dissolvido + H₂CO₃ + HCO₃⁻ + CO₃⁼ + NHCOO⁻ (Hb)

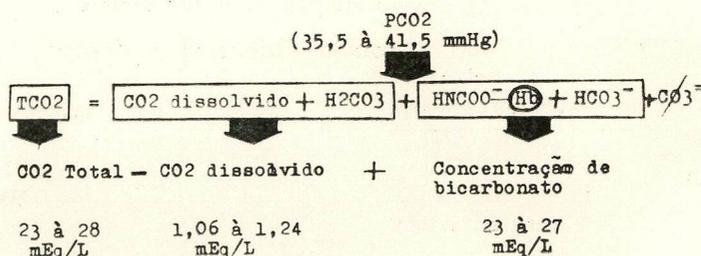


Figura 4

A determinação da concentração do ionte carbonato também é desprezível na prática clínica.

A concentração do ionte bicarbonato (HCO₃⁻) nos estudos fisiológicos é calculada como CO₂ total menos a concentração de CO₂ dissolvido (S x PCO₂). Medido em mMol/l ou mEq/l. Normal = 23 a 27 mEq/l.

No concenso atual utiliza-se a medida do bicarbonato **standard** no lugar do bicarbonato atual (reserva alcalina).

Bicarbonato **Standard** é a concentração do bicarbonato do plasma do sangue total que foi equilibrado a uma PCO₂ de 40 mm de Hg a 37°C. Medido em mEq/l. Normal — 21 a 27 mEq/l.

As variações do PCO₂ e TCO₂ estão diretamente ligadas às modificações respiratórias. Portanto, são índices de distúrbio no equilíbrio ácido-básico de natureza respiratória.

Utilizamos o bicarbonato **standard** como um índice de real valor para constatar alterações no equilíbrio ácido-básico de natureza metabólica. Não se altera na vigência de distúrbios respiratórios.

Para compreendermos a natureza do valor do bicarbonato **standard** quando comparado com a reserva alcalina, basta atentarmos para a seguinte demonstração realizada por Poul Astrup (4).

Tomamos uma amostra do sangue de pessoa normal em um frasco de Erlenmeyer. Misturamos bem até termos certeza de que a amostra é homogênea. Distribuímos a amostra em seis tubos (Fig. 5).

Nos tubos 1, 2 e 3 nós oxigenamos completamente a hemoglobina e nos tubos 4, 5 e 6 a reduzimos completamente. Em seguida equilibramos os tubos 1 e 4 a PCO₂ de 20 mmHg, os tubos 2 e 5 a PCO₂ de 40 mmHg, e 3 e 6 a PCO₂ de 80 mmHg. Produzimos, assim, as diferenças extremas que são induzidas pelas modificações na respiração. Se determinarmos agora o CO₂ total, a reserva alcalina e o bicarbonato **standard** de cada amostra, obteremos os resultados da Tabela 1. Podemos ver que tanto o CO₂ total como a reserva alcalina variam consideravelmente, ainda que o bicarbonato **standard** seja exatamente o mesmo de todas as amostras. Isto confirma que o bicarbonato **standard** é uma medida apropriada quando queremos determinar a influência da respiração e o componente metabólico de um distúrbio ácido-básico.

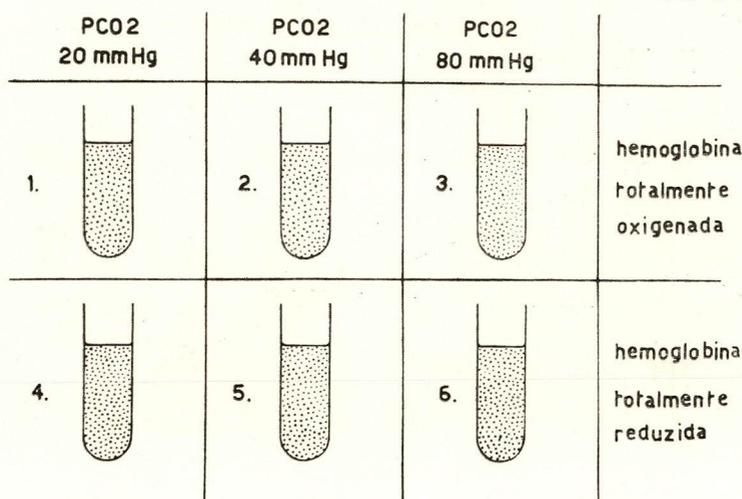


Figura 5

TABELA 1

Teor em CO₂ total, reserva alcalina e bicarbonato **standard** de uma amostra de sangue com PCO₂ e saturação de oxigênio variáveis (em mEq/l)

	PCO ₂ 20 mmHg.	PCO ₂ 40 mmHg.	PCO ₂ 80 mmHg.	
CO ₂ total	16,8	22,2	30,0	sangue
Reserva alcalina	18,0	22,2	27,5	totalmente
Bicarbonato standard	21,0	21,0	21,0	oxigenado
CO ₂ total	19,6	25,7	34,8	sangue
Reserva alcalina	21,0	25,7	31,9	totalmente
Bicarbonato standard	21,0	21,0	21,0	reduzido

Buffer Base e Base Excess

Buffer base (base tampão) é a soma dos aníons tampões do sangue total (bicarbonato + proteínas + hemoglobina + fosfatos). Normal: 45 a 55 mEq/l. Tampões, segundo Van Slyke, são substâncias que, por sua presença em solução, aumentam a quantidade de ácido ou álcali, que é preciso ser adicionado para causar uma modificação em 1 unidade de pH.

Os tampões existem em todo o corpo, ocupam o espaço extracelular e principalmente o intra-celular. Se uma certa quantidade de ácidos for adicionada a um determinado volume de sangue, haverá uma diminuição do pH, mas a um grau menor do que se não existissem os sistemas tampões. Se esta mesma quantidade for agregada a todo o corpo, a diminuição do pH será mínima, devido à ação dos tampões intracelulares.

Conceito de **Base Excess** — é a concentração de bases em mEq/l, do sangue total medido pela titulação com ácido forte a um pH 7,40, PCO₂ de 40 mmHg e a 37°C. Para os valores negativos do **base excess**, a titulação é feita com base forte (**base deficit**). Normal: + 2,5 a - 2,5 mEq/l.

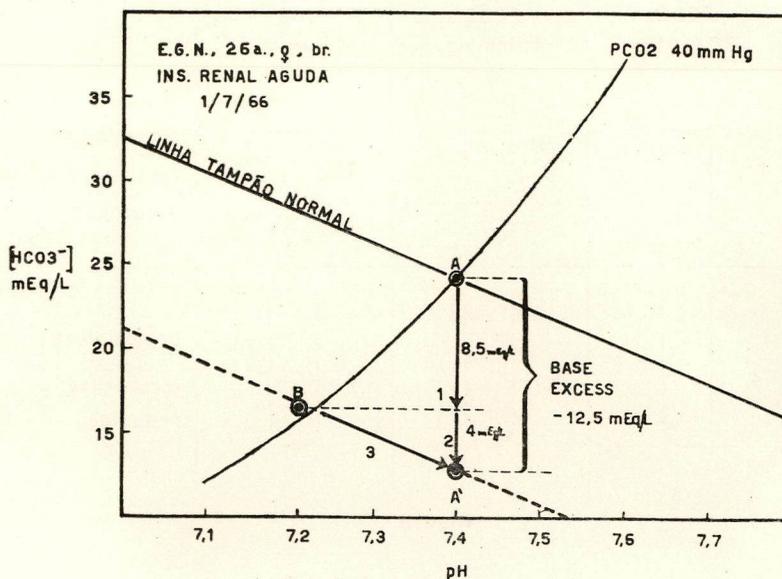


Figura 6

Para melhor compreensão do conceito de **base excess**, damos como exemplo os seguintes casos :

- a) Uma amostra de sangue de uma paciente em insuficiência renal aguda mostrou um pH 7,21 e uma concentração de bicarbonato 16,5 mEq/l. Qual o valor do **base excess**?

Para efeito de raciocínio empregamos o diagrama de Davenport (12) (Fig. 6). O ponto A é o provavelmente normal para a paciente. A distância vertical entre A e B, representada pela seta 1, é igual a 8,5 mEq/l. Esta distância representa a titulação de bicarbonato pelo ácido extrafixado no sangue. Mas, como o pH não se manteve normal, isto indica que os tampões do sangue também foram titulados pelo ácido extrafixado e, para o pH voltar ao normal (seta 3), nova quantidade de bicarbonato deverá ser titulada (seta 2). Esta quantidade é de cerca de 4 mEq/l. Então o valor do **base excess** será de - 12,5 mEq/l.

- b) Uma amostra de sangue de um paciente operado por adenocarcinoma da cabeça do pâncreas (colecisto-êntero anastomose) mostrou um pH de 7,52 e uma concentração de bicarbonato de 37,5 mEq/l. Qual o valor do **base-excess**? (Fig. 7).

O ponto A representa, provavelmente, o normal para o paciente. A distância vertical entre A e B, representada pela seta 1, corresponde a 14 mEq/l de bicarbonato em excesso no sangue, mas não é o total de bicarbonato em acréscimo, pois o ponto B, deslocado para a direita, significa que o pH aumentou e que os tampões cederam parte do seu hidrogênio para neutralizar uma parte da base extrafixada. Para o pH retornar à normalidade (ponto A') é necessário que mais hidrogênio ionte seja adicionado ao sangue, e esta quantidade é representada pela seta 2 (2 mEq/l). O **base excess** total, então, será 16 mEq/l.

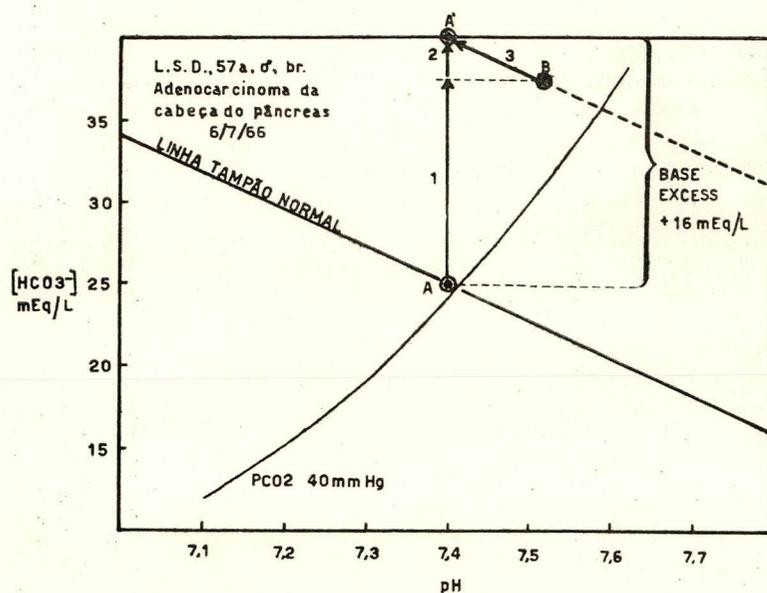


Figura 7

MATERIAL E MÉTODO

Para a determinação dos principais constituintes do equilíbrio ácido-básico do sangue, nós empregamos o método ultra-micro-métrico idealizado por Poul Astrup (40).

O aparelho utilizado nestas determinações é o Micro-Astrup da Radiometer (Copenhague — Dinamarca).

Os pacientes incluídos neste estudo pertencem à Seção de Cirurgia Abdominal e Seção de Tórax do Instituto Nacional de Câncer, no Rio de Janeiro. São portadores de neoplasia do aparelho digestivo.

Nossas observações incluíram 20 doentes no período de junho de 1966 a janeiro de 1967. Onze pacientes do sexo feminino e nove do sexo masculino.

A idade variou entre 36 e 80 anos.

Foram estudados, de acordo com o método anteriormente mencionado, 9 casos no pré e posoperatório, no posoperatório tardio 4 e 7 pacientes considerados, posteriormente, inoperáveis. (tipos de tumores no quadro 1).

A maioria não possuía indícios clínicos que nos levassem a uma suposição diagnós-

tica de desequilíbrio ácido-básico. Esta conduta por nós observada teve a finalidade de determinar o desvio produzido na composição ácido-básica extracelular pela neoplasia. Os pacientes não apresentavam evidências de doenças associadas que pudessem alterar os resultados.

Em todos foram realizadas provas de função respiratória, sendo os resultados, na maioria dos casos, dentro dos limites da normalidade.

Em nenhum caso ficou comprovada patologia renal significativa que pudesse interferir com a resposta renal em face a um desequilíbrio ácido-básico.

RESULTADOS

Vinte pacientes foram estudados, com um total de 37 determinações dos componentes ácido-básicos do sangue (Quadro 1).

Das 37 determinações realizadas, houve predominância da alcalose respiratória e mista, encontradas, respectivamente, em 12

e 11 vezes. A alcalose metabólica apareceu 6 vezes.

Em 3 determinações não foi possível afirmar se se tratava de alcalose respiratória ou acidose metabólica. Somente em um caso (n.º 1) registramos acidose metabólica, mas o desvio ácido-básico, no posoperatório, fez-se no sentido de uma alcalose mista.

Em 4 exames nada se encontrou de anormal (Quadro 2).

A figura 8 apresenta a projeção das 37 determinações no diagrama de Davenport mostrando nitidamente a predominância da alcalose. E as figuras 9 e 10 demonstram a análise separada de cada componente obtido pelo nomograma de Siggaard-Andersen.

Em 22 vezes (59,4%) encontramos o pH alto. O PCO_2 e TCO_2 estavam diminuídos, respectivamente, em 29 (78,3%) e 23 vezes (62,1%). A concentração do bicarbonato atual (reserva alcalina) foi baixa em 26 vezes (70,2%), ao passo que os outros índices de distúrbio metabólico estavam aumentados ou normais. O **base excess** aumentado em 19 vezes (51,3%) e o **buffer base** em 30

Figura 9 — Análise de 37 determinações ácido-básicas no sangue de 20 pacientes com neoplasia do aparelho digestivo — pH e índices metabólicos. As faixas estriadas representam as variações normais de cada componente. As setas unindo os pontos indicam determinações seguidas de um mesmo paciente. Notar a predominância do pH, **base excess** e **buffer base** aumentados. O bicarbonato standard, na maioria das vezes, é normal.

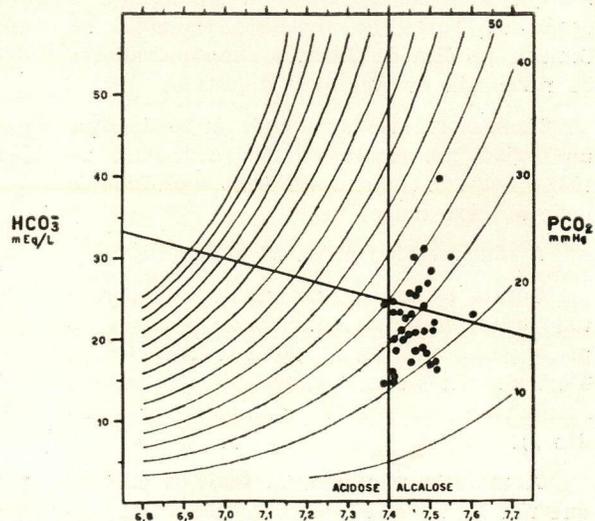


Figura 8 — Projeção de 37 determinações do equilíbrio ácido-básico de 20 pacientes portadores de neoplasia do aparelho digestivo. Notar a predominância da alcalose-respiratória ($pH > 7,40$ e $PCO_2 < 40$ mm Hg).

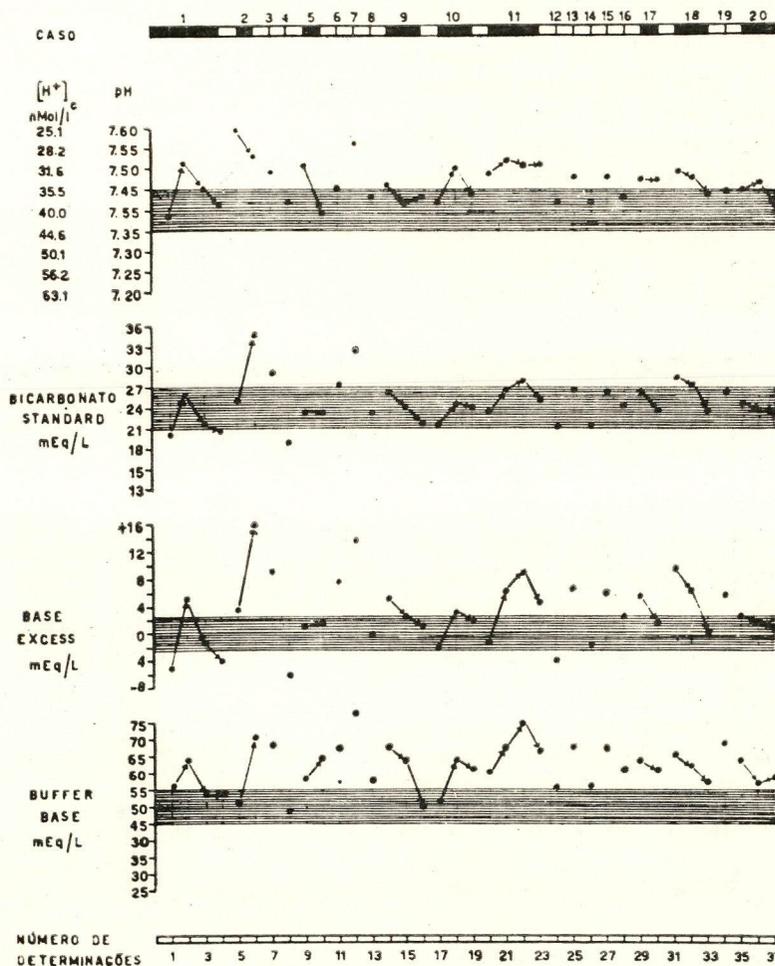


Figura 9

vêzes (81,0%). O bicarbonato standard permaneceu normal em 27 vêzes (72,9%) e em 7 (18,8%) foi aumentado.

Por êstes dados podemos observar que não existe relação muito estreita entre o buffer base, base excess e bicarbonato standard. Por êste motivo, quando tomamos como base a evolução de um caso, adotamos um ou dois índices comparativos. Êste ponto é discutido por inúmeros autores (1), uns que aceitam o base excess e o bicarbonato standard como medida adequada, e outros que preferem o buffer base. Em nosso caso, adotamos o base excess e bicarbonato standard.

Com relação ao bicarbonato atual fica demonstrado, mais uma vez, que é medida falha para a verificação de um distúrbio metabólico, isto porque é uma medida PCO₂ dependente: modifica-se em relação ao PCO₂. Logo, pode-se alterar em distúrbios metabólicos ou respiratórios. Não damos valor a êste parâmetro.

O achado de uma reserva alcalina baixa, no posoperatório de pacientes com câncer, deve fazer supor, em primeiro lugar, a existência de uma alcalose respiratória, ao invés de acidose metabólica.

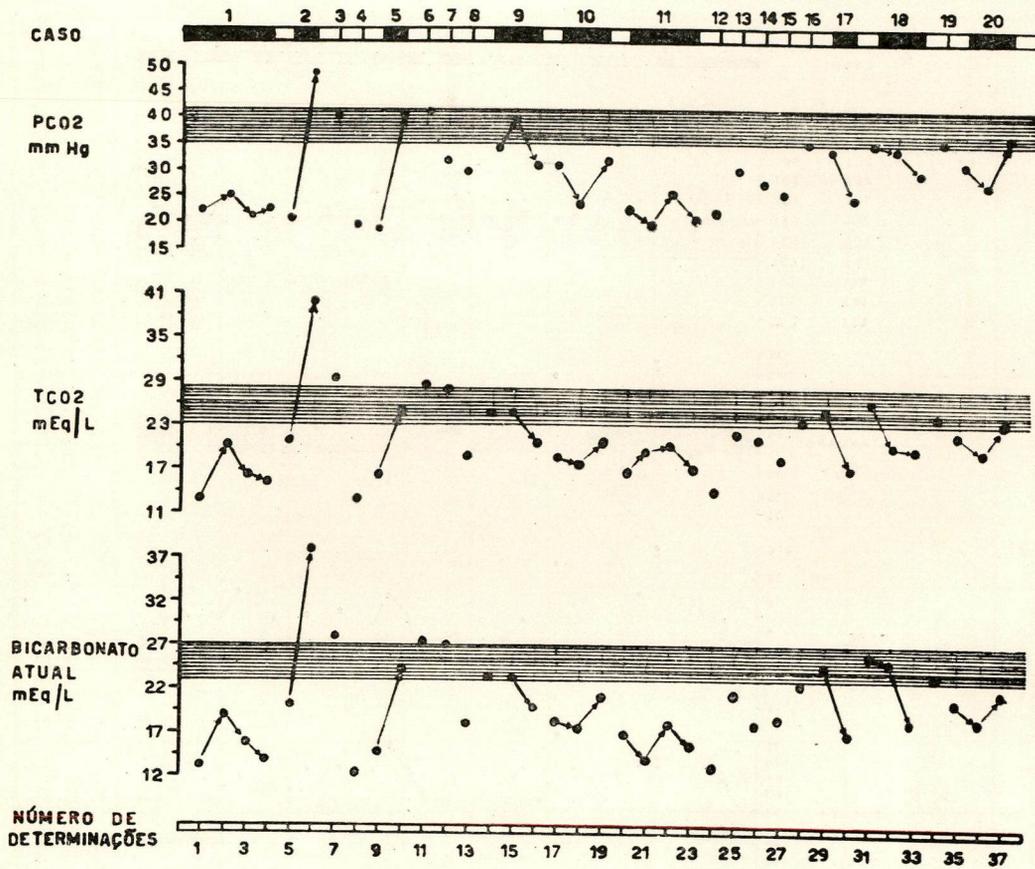


Figura 10 — Análise de 37 determinações ácido-básicas no sangue de 20 pacientes com neoplasia do aparelho digestivo — índices-respiratórios. O PCO₂ e TCO₂ estão predominantemente diminuídos. O bicarbonato atual (reserva alcalina) por ser uma medida PCO₂ dependente, também está diminuído, na maioria das vezes.

Caso	Nome Reg.	Sexo Idade	DIAGNÓSTICO	Dia de pré ou posop. em que foi realizado o exame	pH	[H ⁺] mEq/l	POO2 mmHg	POO2 mEq/l	HC03 ⁻ stand-ard mEq/l	HC03 ⁻ atual mEq/l	B.E. mEq/l	B.B. mEq/l	DISTÚRBIO ACIDO-BÁSICO	
1	M.F. 85422	Fem. 54	Adenocarcinoma metastático do estômago.	9ª dia preop. 1ª dia posop. 2ª dia posop. 5ª dia posop.	7,38 7,51 7,452 7,41	41,69 30,91 35,32 38,02	22,5 25 22 22,5	13,67 20,05 16,66 14,67	20,0 26,0 22,0 20,5	13,0 19,3 16,0 14,0	- + - -	5 5 1 4	56,3 64,5 54,3 54,3	Acidose metabólica compensada Alcalose mista Alcalose resp.parcialm.comp. Alcal.resp.ou acidose met. compensada
2	L.S.D. 84832	Masc. 61	Adenocarcinoma da cabeça do pâncreas.	Durante a cir. 1ª dia posop. 1ª dia posop. 3ª dia posop. 3ª dia posop.	7,60 7,52 7,36 7,49 7,38	25,12 30,20 43,66 44,67 41,69	21 47,5 - - -	20,33 38,92 - - -	25,0 34,5 - - -	19,7 37,5 - - -	+ + - - -	3 16 - - -	51,0 70,7	Alcalose respir. descompensada Alcal.metabol.parc.compensada (Corrigido c/sol HCl - - 0,022mEq/l -) Alcalose metabólica (Corrigido c/sol HCl - - 0,011mEq/l -)
3	D.M.G. 85098	Fem. 66	Adenocarcinoma do reto e adenocar. do ângulo hepático do colon.	Inoperável	7,48	33,12	40	29,7	28,5	28,5	+ -	9 6,2	69,0 49,0	Alcalose metabólica descompensada. Alcal.resp.ou acidose metab. compensada
4	A.F.S. 85505	Fem. 61	Adenocarcinoma do antro gástrico c/ estenose pilórica	16ª dia posop	7,41	38,91	20,5	12,6	19,0	12,0	-	6,2	49,0	Alcalose metabólica descompensada
5	S.V.G. 85729	Masc. 68	Adenocarcinoma do estômago	1ª dia posop. 5ª dia posop.	7,50 7,39	31,63 40,74	19,3 40	15,08 24,5	23,0 23,3	14,5 23,3	+ +	0,8 1	58,2 64,0	Alcalose respiratória descompensada Normal
6	M.C.J. 84201	Masc. 65	Carcinoma epidermoide do esôfago.	Inoperável	7,455	35,08	41	28,93	27,3	27,7	+ -	7 14	66,5 78,0	Alcal.metab.parcialmente compensada Alcalose mista
7	J.O. 86472	Fem. 80	Blastoma da cabeça do pâncreas.	Inoperável	7,55	28,19	32	27,96	32,0	27,0	+ -	14 0	78,0 57,5	Alcalose mista Alcalose respiratória compensada
8	S.P.L.	Fem.	Leiomioma invaginado do delgado	Posoperatório tardio	7,435	36,73	28	18,88	22,8	18,2	-	0	57,5	Alcalose respiratória compensada
9	A.M.J. 88077	Masc. 59	Adenocarcinoma da região gástrico-tuberositaria.	9ª dia preop. 5ª dia preop. 1ª dia posop.	7,46 7,41 7,43	34,68 38,02 37,16	34 39 30	24,52 24,67 20,40	26,0 24,0 22,0	23,5 23,5 19,5	+ + +	3 2,5 1,3	66,0 64,0 50,0	Alcalose mista Normal Alcalose resp. totalm.compens.
10	A.C.M. 87824	Masc. 62	Adenocarcinoma do antro-gástrico	7ª dia preop. 1ª dia posop. 6ª dia posop.	7,41 7,49 7,44	38,02 44,67 36,31	30 21 31	19,4 18,23 21,93	21,5 24,5 24,0	18,5 17,6 21,0	- + +	2 3 2	51,3 64,0 61,0	Alcalose resp. totalm.compens. Alcalose mista Alcalose resp. compensada.

• Dados obtidos do sangue capilar.

Caso	Nome Reg.	Sexo Idade	DIAGNÓSTICO	Dia do pré ou posop. em que foi realizado o exame	pH	[H ⁺] ^c mEq/l	PCO ₂ mmHg	TCO ₂ mEq/l	HCO ₃ ⁻ stand. mEq/l	HCO ₃ ⁻ atual mEq/l	B.E. mEq/l	B.B. mEq/l	DISTÚRBO ACIDO-BÁSICO
11	M.L.S 87676	Fem. 74	Adenocarcinoma da vesícula, propaga- do pelas vias biliares.	32 dia preop. Durante cirurg 12 dia posop. 88 dia posop.	7,48 7,52 7,51 7,51	33,12 30,20 30,91 30,91	22 18,5 25 19	16,24 19,05 19,75 15,57	23,5 26,0 28,0 25,3	15,6 14,6 19,0 15,0	+ 1,5 + 6 + 9 + 4	60,5 69,0 74,0 66,0	Alcalose respirat.descompens. Alcalose mista Alcalose mista Alcalose mista
12	E.V. 85500	Fem. 53	Carcinoma epider- moide do esôfago.	2 meses posop.	7,42	36,02	21	13,63	21,0	13,0	- 3,5	55,5	Alcalose resp.ou acidose metab. compensada
13	I.J. 87678	Fem. 60	Carcinoma epider- moide do esôfago.	Inoperável	7,48	33,12	30	22,4	26,5	21,5	+ 6,5	69,0	Alcalose mista
14	M.T.S 85928	Fem. 63	Carcinoma epider- moide do esôfago.	Inoperável	7,42	36,02	27	22,21	21,7	17,0	- 1,8	56,0	Alcalose respiratória com- pensada.
15	F.A.L 86642	Masc. 63	Adenocarcinoma me- tástático do es- tomago.	Posop.tardio	7,49	44,67	25	18,35	26,3	17,6	+ 6	69,0	Alcalose mista
16	J.S. 86575	Masc. 80	Carcinoma epider- moide do esôfago.	Inoperável	7,43	37,16	35	23,55	24,5	22,5	+ 2,5	60,5	Normal
17	N.M.M 88226	Fem. 65	Adenocarcinoma do antro Gástrico.	Preoperatório 3 dias depois	7,47 7,47	33,89 33,89	34 23	25,0 17,0	26,5 23,5	24,0 16,2	+ 5,5 + 1,5	63,5 61,0	Alcalose mista Alcalose respirat.descompens.
18	M.L.S 88142	Fem. 64	Adenocarc.do reto Adenocarc.do estô- mago, metástases peritoniais.	32 dia preop. 12 dia posop. 132 dia posop.	7,50 7,49 7,44	31,63 44,67 36,31	35 34 28	26,52 19,52 19,34	28,5 27,2 23,0	25,5 24,7 18,5	+ 9 + 6,5 0	66,0 61,5 57,0	Alcalose metab.descompensada Alcalose metab.descompensada Alcalose respirat.compensada
19	E.P. 88203	Masc. 45	Blastoma infil- trante do estô- mago.	Inoperável	7,45	35,32	35,5	24,56	26,0	23,5	+ 5,5	68,5	Alcalose metabólica compens.
20	S.B.R 88010	Masc. 56	Carcinoma epider- moide do esôfago.	42 dia preop. 12 dia posop. 32 dia posop.	7,45 7,465 7,41	35,32 34,28 38,02	31 27,5 36	21,93 19,82 23,08	24,6 23,8 23,5	21,0 19,0 22,0	+ 3,5 + 1,5 + 1	63,0 57,0 58,5	Alcalose mista Alcalose respirat.descompens. Normal

QUADRO N.º 2

Distúrbio Acido-Básico	Frequência do Aparecimento
Alcalose Respiratória	12 vezes
Alcalose Mista	11 vezes
Alcalose Metabólica	6 vezes
Alcalose Respiratória ou Acidose Metabólica	3 vezes
Acidose Metabólica	1 vez
Normal	4 vezes
TOTAL	37 vezes

CASOS CLÍNICOS

CASO N.º 1 — M. P.

Trata-se de uma paciente internada em 30-6-66, com queixas de dor no hipocôndrio direito e esquerdo. Iniciou oito meses antes com dispepsia. Cinco meses depois palpou-se uma tumoração no epigástrico e uma serigrafia de estômago revelou imagem compatível com neoplasia maligna do antro gástrico. Na laparotomia foi encontrado volumoso tumor gástrico que o cirurgião considerou inoperável, encaminhando a paciente ao Instituto Nacional de Câncer.

Na internação a paciente foi reavaliada clinicamente e considerada em boas condições para uma nova cirurgia. Uma amostra de sangue para estudo ácido-básico mostrou os seguintes resultados:

pH	7,38	Bicarbonato standard	20,0 mEq/1
PCO ₂	22,5 mmHg	Base excess	-5 mEq/1
TCO ₂	13,67 mEq/1		

Estes resultados indicavam uma acidose metabólica totalmente compensada.

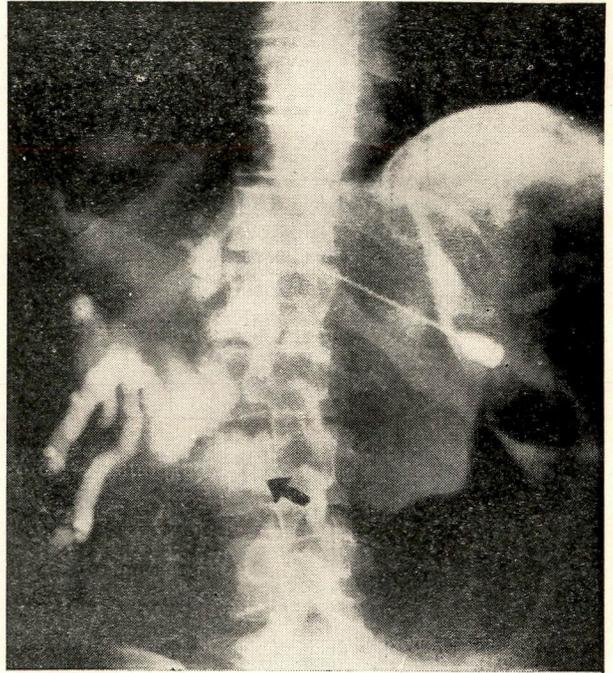
Na cirurgia encontrou-se um tumor do antro gástrico invadindo todas as camadas do órgão e pequena curvatura, aderente ao mesocólon transverso e vesícula biliar, que se encontrava com empiema e múltiplos calculos. Metástases volumosas no tronco celiaco fazendo corpo com a cabeça do pâncreas. Foi praticada a gastrectomia sub-total com colecistectomia, ressecção do cólon transverso e retirada da metástase aderente ao tronco celiaco.

No primeiro dia pós-operatório a paciente encontrava-se astênica e hiperventilando. Nova amostra de sangue colhida na artéria femoral mostrou uma alcalose mista:

pH	7,51	Bicarbonato standard	26,0 mEq/1
PCO ₂	25 mmHg	Base excess	+ 5 mEq/1
TCO ₂	20,05 mEq/1		

Iniciou-se uma terapêutica enérgica com cloreto de potássio.

No segundo dia a paciente sentia-se melhor, mas persistia a hiperpnéia (PCO₂ 22 mmHg). O cloreto de potássio foi aumentado. Três dias depois a paciente sentia-se perfeitamente bem e novo estudo ácido-básico



Figuras 11-12-13

indicava normalização do pH, embora continuasse com um PCO₂ baixo. O **base excess** e bicarbonato **standard** diminuídos indicavam uma acidose metabólica associada ou compensação renal :

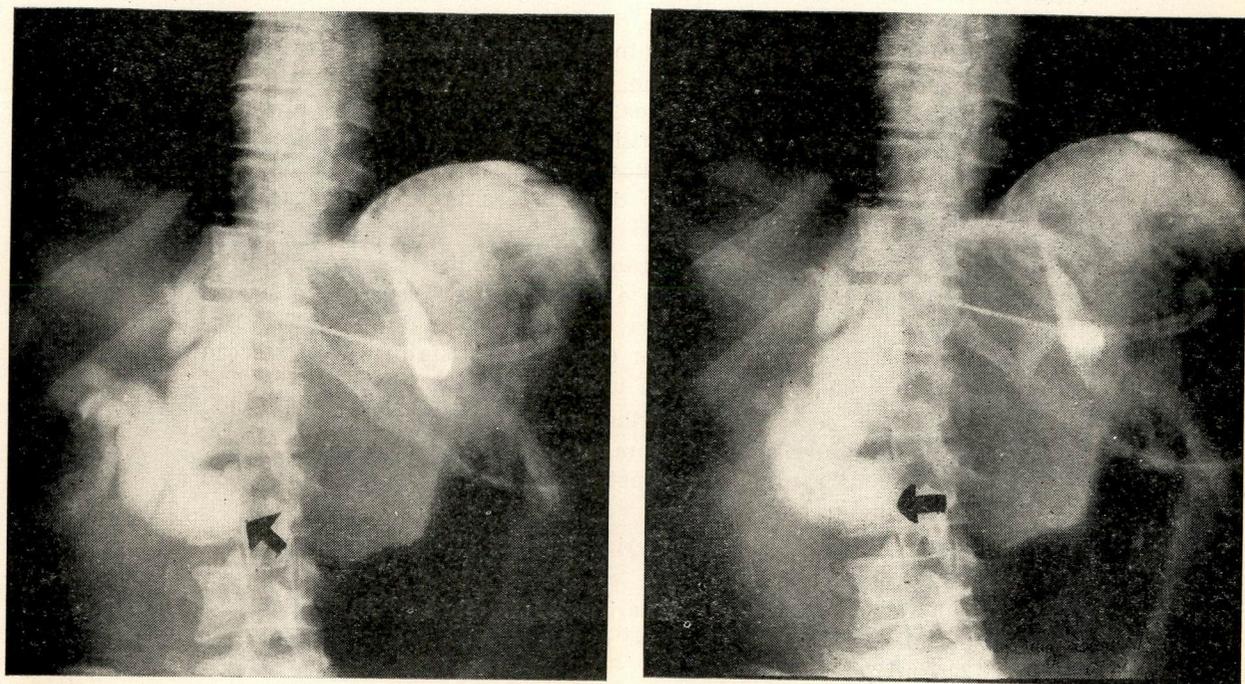
pH	7,41	Bicarbonato standard	20,5 mEq/l
PCO ₂	22,5 mmHg	Base excess	— 4 mEq/l
TCO ₂	14,67 mEq/l		

Esta hiperventilação persistente podia correr por conta de depleção de potássio com acidose intracelular. O cloreto de potássio foi mantido e a paciente teve alta dias depois, em bom estado.

CASO N.º 2 — L. S. D.

Este paciente procurou o I. N. C., em 24-6-66, queixando-se de uma tumoração dolorosa no hipocôndrio direito, com 5 meses de duração. Estava intensamente icterico. Referia-se, ainda, à acolia, colúria e emagrecimento de aproximadamente 10 kg. Os exames de laboratório mostraram : V.G. 36%, Bil. total 23,76 mg%, Bil. direta 15,84 mg%, Bil. indireta 8,92 mg%, cefalina colesterol +++, Fosf. alcalina 42,1 u. Bodansky, colesterol total 423 mg%, leucócitos 14 600, Fig. biliares na urina +++. Uma colangiografia percutânea (figs. 11, 12 e 13) revelou grande dilatação do colédoco e sistema biliar intra-hepático com obstrução localizada ao nível do colédoco terminal.

Na cirurgia foi encontrado volumoso tumor da cabeça do pâncreas, de superfície irregular, com áreas císticas, invadindo a região antro-pilórica e vasos mesentéricos. O aspecto do fígado era de cirrose biliar e apresentava implantes metastáticos. A microscopia diagnosticou adenocarcinoma muciparo.



Durante a operação, uma amostra de sangue da artéria femoral, para estudo ácido-básico, revelou :

pH	7,60
PCO ₂	21 mmHg
TCO ₂	20,33 mEq/l
Bicarbonato standard	25,0 mEq/l
	+ 3 mEq/l

Base excess

Estes resultados indicavam que o paciente estava com alcalose respiratória descompensada.

Verificou-se então que a válvula do respirador TAKAOKA estava com uma pressão positiva de 22 cm de H₂O que, para o peso do paciente (55 kg), representava muito. Impôs-se uma correção para 16 cm de H₂O.

No posoperatório imediato, novo estudo ácido-básico mostrou:

pH	7,52	Bicarbonato standard	34,5 mEq/l
TCO ₂	38,92 mEq/l	Base excess	+ 16 mEq/l
PCO ₂	47,5 mm Hg		

A composição ácido-básica extracelular mudou de uma alcalose respiratória para uma alcalose metabólica parcialmente compensada. O paciente estava com adinamia e indiferente ao meio ambiente. Após meia hora de uma infusão de HCl a 1/10.000 N, o pH capilar era de 7,38. No dia seguinte o pH capilar era de 7,49 e nova infusão de HCl a 1/10.000 N foi instituída, ao lado de 6 g de CIK, restaurando o pH à normalidade. O paciente faleceu 15 dias depois, com peritonite.

CASO N.º 3 — D. M. G.

Mulher de 66 anos procurou o Instituto Nacional de Câncer queixando-se de dores abdominais-difusas, sensação de plenitude gástrica, constipação intestinal e retorragia ocasional. O exame proctológico revelou blastoma do terço inferior do reto. O exame físico mostrou diminuição da expansibilidade pulmonar e estertores médios nas bases. As provas funcionais respiratórias davam uma diminuição de 30% das taxas dinâmicas, mas em equilíbrio ventilatório, em repouso.

A cirurgia revelou, além da tumoração do reto, outro tumor vegetante, ulcerado do ângulo hepático do cólon e uma metástase isolada no fígado. Processou-se a hemicolecotomia direita com colostomia do sigmóide. Devido à paciente não se encontrar em condições satisfatórias e ressecção abdômino-perineal do reto ficou para um segundo tempo.

Após 30 dias de um posoperatório atribulado, foi reconsiderada a possibilidade de segunda cirurgia. A paciente estava com acentuada adinamia. As provas funcionais respiratórias repetiram-se, indicando diminuição de 50% das taxas dinâmicas.

O estudo ácido-básico do sangue arterial dava os resultados seguintes:

pH	7,48	Bicarbonato standard	28,5 mEq/l
PCO ₂	40 mm Hg	Base excess	+ 9 mEq/l
TCO ₂	29,7 mEq/l		

O pH, bicarbonato **standard** e **base excess** aumentados significavam alcalose metabólica. Por outro lado, o PCO₂ e TCO₂ normais indicavam que não havia resposta compensatória pelos pulmões, o que representava uma alcalose metabólica descompensada. A paciente, considerada sem possibilidades cirúrgicas, foi encaminhada à radioterapia.

CASO N.º 5 — S. V. G.

Doente de 68 anos internou-se no Instituto Nacional de Câncer apresentando dor epigástrica, vômitos e emagrecimento de 5 kg.

Exame físico essencialmente negativo. A seriografia do estômago revelou lesão vegetante interessando todo o antro gástrico.

No preoperatório realizaram-se provas de função respiratória que indicavam diminuição de 25% das taxas dinâmicas, mas dentro dos limites da normalidade; o E. C. G. mostrou isquemia ântero-lateral.

Os dados de laboratório foram: V.G. 21%; Leoc. 11.000; Prot. totais 5,6 g%; Serina 3,9 g%; Globulina 1,7 g%; Uréia 15 mg%; Na 145 mEq/l; K 6,2 mEq/l; Cl 102,8 mEq/l. Urina — Normal.

Submetido o paciente à cirurgia encontrou-se volumoso tumor no antro gástrico e metástase isolada no lobo esquerdo do fígado. Dada a inoperabilidade do caso, praticou-se uma gastro-enteroanastomose.

A anatomia patológica identificou o tumor como adenocarcinoma papilífero.

No primeiro dia posoperatório estava astênico e hiperventilava. Registramos os seguintes dados arteriais ácido-básicos:

pH	7,50	Bicarbonato standard	23,0 mEq/l
PCO ₂	19,3 mm Hg	Base excess	+ 0,8 mEq/l
TCO ₂	15,08 mEq/l		

Os resultados representavam alcalose respiratória descompensada, pois nenhuma resposta renal de compensação se evidenciou (bicarbonato **standard** e **base excess** normais).

Como o paciente não tivesse uma patologia que pudesse justificar a hiperventilação, nem se queixasse de dores, interpretamos como provável depleção de potássio com acidose intracelular. Suspensa a aspiração gástrica, instituímos terapêutica vigorosa com cloreto de potássio.

Quatro dias depois o estudo ácido-básico arterial indicava completa normalização:

pH	7,39		
TCO ₂	24,5 mEq/l	Bicarbonato standard	23,3 mEq/l
PCO ₂	40 mm Hg	Base excess	+ 1 mEq/l

O paciente teve alta dias depois, em bom estado geral,

CASO N.º 9 — A. M. N.

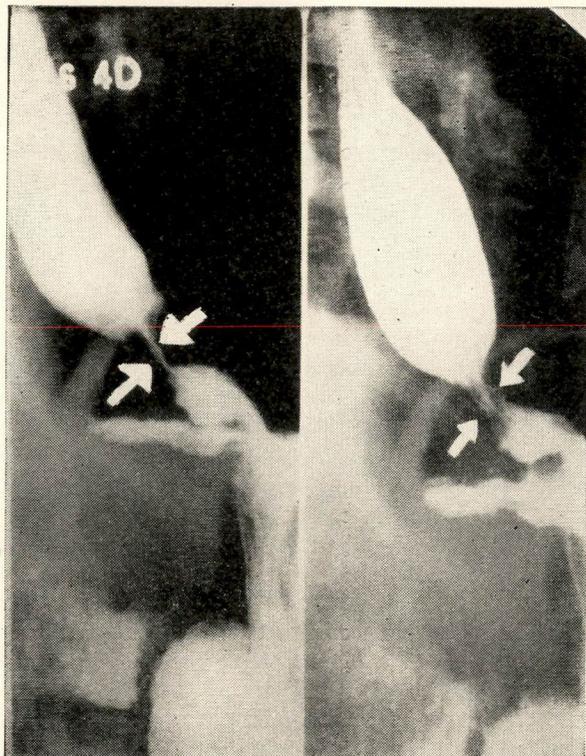


Figura 14

Homem de 59 anos procurou o Instituto Nacional de Câncer apresentando disfagia com regurgitação dos alimentos e emagrecimento acentuado. Exame físico inteiramente negativo. A seriografia do estômago (fig. 14) mostrou imagem compatível com neoplasia da região cárdio-tuberositária. Exames de laboratório normais, exceto o V.G. 32% e hipocromia das hemácias ++.

Os dados ácido-básicos preoperatórios foram:

pH	7,46	Base excess	+ 5 mEq/l
TCO ₂	24,52 mEq/l	Bicarbonato standard	26,0 mEq/l
PCO ₂	34 mm Hg		

Estes resultados indicavam alcalose mista. Foi iniciado um esquema de 4 dias, com glicose hipertônica, insulina, cloreto de potássio por via parenteral e transfusões de papa de hemácias, em dias alternados (31).

O paciente sentia-se melhor e novo estudo ácido-básico indicava completa normalização:

pH	7,41		
PCO ₂	39 mm Hg	Base excess	+ 2,5 mEq/l
TCO ₂	24,67 mEq/l	Bicarbonato standard	24,0 mEq/l

Na cirurgia encontrou-se um tumor na região cárdio-tuberositária sem comprometimento do esôfago. Procedeu-se à gastrectomia total com anastomose esôfago-jejunal e vagectomia anterior.

No primeiro dia posoperatório o paciente estava bem, sem queixas, apenas com hiperpnéia moderada. Um terceiro estudo arterial ácido-básico mostrou:

pH	7,43	Base excess	+ 1,3 mEq/l
PCO ₂	30 mm Hg	Bicarbonato standard	22,0 mEq/l
TCO ₂	20,4 mEq/l		

Sòmente o PCO₂ e o TCO₂ estavam diminuídos, devido à hiperventilação moderada. Manteve-se o cloreto de potássio na dose de 6 a 7 g diários e o paciente prosseguiu com um posoperatório tranquilo, sem complicações.

CASO N.º 10 — A. G. M.

Este paciente, homem de 62 anos, foi encaminhado ao Instituto Nacional de Câncer para tratamento de neoplasia do estômago. Evolução de 10 meses com dor epigástrica e emagrecimento. A seriografia mostrava uma imagem de processo infiltrativo do antro gástrico.

Exames físico e laboratorial essencialmente negativos. E. C. G. revelava alterações inespecíficas da repolarização ventricular. Anotamos os seguintes dados ácido-básicos do sangue arterial:

pH	7,41	Base excess	— 2 mEq/l
PCO ₂	30 mm Hg	Bicarbonato standard	21,5 mEq/l
TCO ₂	19,4 mEq/l		

Significava alcalose respiratória totalmente compensada.

Uma semana depois, submeteu-se à laparotomia exploradora, sendo encontrado volumoso tumor comprometendo o antro e pequena curvatura do estômago, bordo do lobo esquerdo do fígado e diafragma. Tronco celiaco e pedículo hepático invadidos. Metástases hepáticas e na cadeia gangliionar paraórtica. Foi processada a gastro-enteroanastomose paliativa.

A aspiração gástrica não funcionou no posoperatório imediato e ocorreram vômitos fecalóides. Queixava-se de dôres abdominais. Estava apático e hiperventilando.

O estudo ácido-básico mostrou:

pH	7,49	Base excess	+ 3 mEq/l
PCO ₂	21 mm Hg	Bicarbonato standard	24,5 mEq/l
TCO ₂	18,23 mEq/l		

O diagnóstico é alcalose mista com predominância do componente respiratório.

Ministrou-se ao paciente, durante 5 dias, vigorosa terapêutica parenteral, sendo incluído cloreto de potássio na dose de 85 a 105 mEq por dia, com o seguinte resultado:

pH	7,44	Base excess	+ 2 mEq/1
PCO ₂	31 mm Hg	Bicarbonato standard	24 mEq/1
TCO ₂	21,93 mEq/1		

Estes dados significavam que ele mudara o seu equilíbrio ácido-básico para uma alcalose respiratória compensada.

Sentia-se bem. O cloreto de potássio mantido, processou-se a recuperação posoperatória imediata.

Após alguns dias, recebeu alta em boas condições.

CASO N.º 11 — M. L. S.

Trata-se de uma paciente branca, de 74 anos, internada na Seção de Cirurgia Abdominal do Instituto Nacional de Câncer, por apresentar icterícia intensa, prurido, emagrecimento de 5 kg em 40 dias.

O fígado era palpável a 5 dedos do r.c.e., duro, bordo rombo e superfície lisa. O exame físico nada mais revelou de importante.

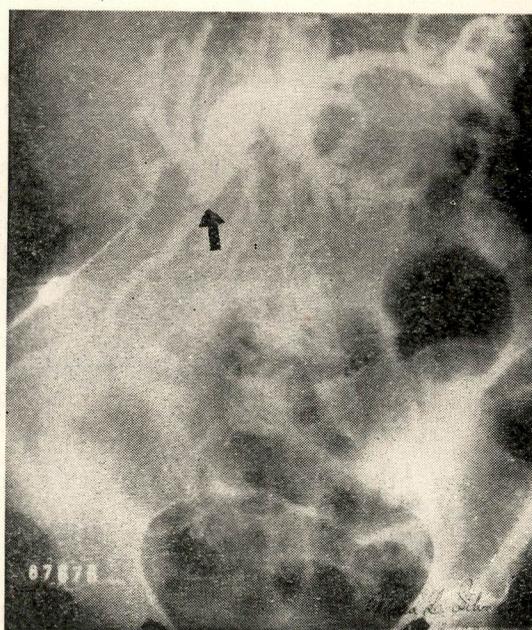
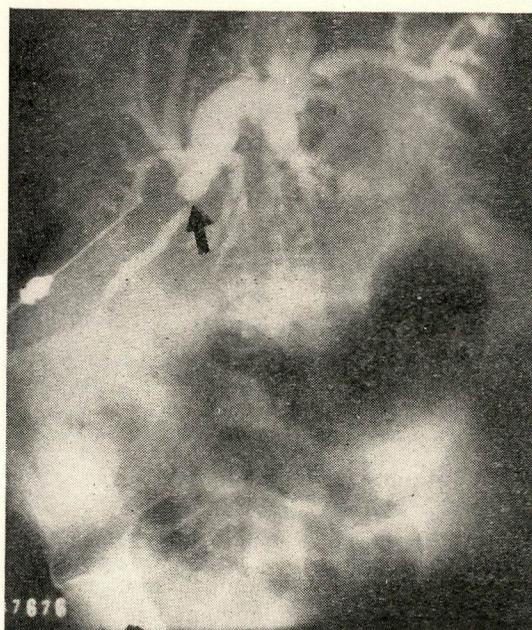
Os exames na admissão indicavam etiologia obstrutiva: Bil. total 16,3; Bil. direta 12,9; e Bil. indireta 3,4 mg%, cefalina colesterol neg., transaminase pirúvica 25,0 u K., fosfatase alcalina 19,5 u. Bodansky.

Os dados ácidos-básicos, nessa ocasião, revelavam:

pH	7,48	Base excess	+ 1,5 mEq/1
PCO ₂	22 mm Hg	Bicarbonato standard	23,5 mEq/1
TCO ₂	16,26 mEq/1		

Tratava-se de alcalose respiratória descompensada.

A icterícia progrediu e, dois dias antes da cirurgia a bilirrubina total era de 21,6 mg %. Realizada a colangiografia percutânea, ela mostrou um obstáculo ao nível da junção dos hepáticos direito e esquerdo, com grande dilatação dos canalículos biliares intra-hepáticos. O colédoco não era visualizado. (Figs. 15 e 16).



Com diagnóstico de neoplasia das vias biliares, a paciente foi operada, sendo encontrado um tumor da vesícula que se propagava pelo hepático comum e vias biliares intra-hepáticas. Realizou-se colecistectomia, ressecção hepática atípica direita com hépato-jejunosomia e jejuno-jejunosomia. A histopatologia identificou o tumor como sendo adenocarcinoma. Durante a operação novo estudo ácido-básico mostrou:

pH	7,52	Bicarbonato standard	26,0 mEq/l
PCO ₂	18,5 mEq/l	Base excess	+ 6 mEq/l
TCO ₂	19,05 mEq/l		

Êstes dados indicavam alcalose mista. O componente de alcalose respiratória, durante a cirurgia, era normal, pois uma anestesia bem conduzida deve desviar o equilíbrio ácido-básico neste sentido. Todavia a alcalose metabólica presente indicava uma depleção de potássio ou retenção de bilirrubinas e fosfatase alcalina, ou, ainda, a associação destes três fatores.

No primeiro dia posoperatório a paciente estava com intensa astenia, discreta taquipnéia e os dados ácido-básicos agora mostravam:

pH	7,51	Bicarbonato standard	28,0 mEq/l
PCO ₂	25 mm Hg	Base excess	+ 9 mEq/l
TCO ₂	19,75 mEq/l		

Apesar da hipocapnia ter diminuído (hiperventilação durante a cirurgia), havia se intensificado o componente metabólico. Sete gramas de cloreto de potássio foram administrados por dia (94,5 mEq/dia).

No 8.º dia posoperatório continuava com intensa astenia, hiperpnéia, torpor e nenhuma melhora se evidenciou em seu equilíbrio ácido-básico:

pH	7,51	Bicarbonato standard	25,3 mEq/l
PCO ₂	19 mm Hg	Base excess	+ 4 mEq/l
TCO ₂	15,57 mEq/l		

Havia regredido, em parte, a alcalose metabólica, mas a respiratória persistia. A paciente faleceu dois dias depois.

CASO N.º 18 — M. L. S.

Mulher de 64 anos, admitida em dezembro de 1966, com queixas de desintéria, dor umbilical e perda de sangue nas fezes. Emagrecimento de 10 kg em 3 meses.

O exame físico indicava precário estado geral, mucosas descoradas, nódulo de 4 cm. de diâmetro palpável na região umbilical, duro e aderente aos planos profundos. A retossigmoidoscopia realizada mostrou uma tumoração mais ou menos 5 cm. da margem do ânus. O exame histopatológico do fragmento colhido por biópsia o identificou como carcinoma epidermóide moderadamente diferenciado.

Apresentava intensa astenia e hiperventilação moderada. Os exames laboratoriais de importância revelaram: V.G. 32%; Leocócitos 18.000; Prot. totais 5,6; Serina 3,2; e Globulina 2,0 g%.

Estudo ácido-básico do sangue arterial forneceu os seguintes dados:

pH	7,50	Bicarbonato standard	28,5 mEq/l
PCO ₂	35 mm Hg	Base excess	+ 9 mEq/l
TCO ₂	26,52 mEq/l		

Dados êstes compatíveis com uma alcalose metabólica descompensada. Administraram-se 94,5 mEq de cloreto de potássio diários, submetendo-se,

5 dias depois, à amputação abdômino-perineal do reto. Volumosa tumoração, situada no terço médio do reto, invadia o útero e anexos. Metástases disseminadas no peritônio parietal, alças intestinais e região umbilical. Metástase volumosa obstruindo o jejuno. Tumor do antro e parte do corpo gástrico. Processou-se a gastro-enteroanastomose, entero-anastomose látero-lateral e colostomia paliativa.

No primeiro dia posoperatório, a paciente apresentava intensa adinamia, e repetiu-se o estudo ácido-básico:

pH	7,49	Bicarbonato standard	27,2 mEq/l
PCO ₂	34 mm Hg	Base excess	+ 6,5 mEq/l
TCO ₂	19,34 mEq/l		

A alcalose metabólica descompensada persistia. Restituída a terapêutica com 81 a 94 mEq/dia de cloreto de potássio durante o posoperatório, o melhoramento clínico ficou justificado 12 dias depois com o seguinte estudo ácido-básico:

pH	7,44	Bicarbonato standard	23,0 mEq/l
PCO ₂	28 mm Hg	Base excess	0
TCO ₂	19,34 mEq/l		

Somente hipocapnia em grau moderado se fez presente.

CASO N.º 20 — S. B. R.

Trata-se de um homem de 56 anos, admitido em novembro de 1966 no Instituto Nacional de Câncer, por apresentar disfagia progressiva com 5 meses de duração, dor no epigástrico e emagrecimento. Um esofagograma revelou lesão neoplásica vegetante, invadindo o terço inferior do órgão (Fig. 17).

Exame físico inteiramente negativo. Exames preoperatórios de rotina nada revelaram de anormal,

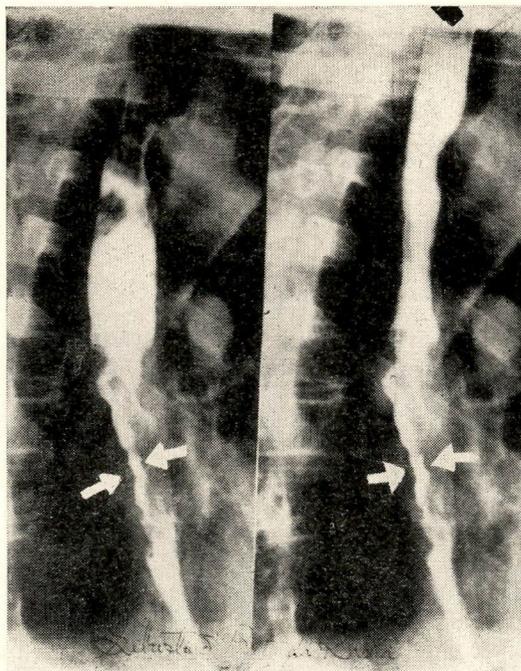


Figura 17

O sangue arterial, estudado em sua composição ácido-básica, registrou:

pH	7,45	Bicarbonato standard	24,6 mEq/l
PCO ₂	31 mm Hg	Base excess	+ 3,5 mEq/l
TCO ₂	21,93 mm Hg		

O PCO₂ e TCO₂, diminuídos, significavam alcalose respiratória, e o **base excess** aumentado, apesar do bicarbonato **standard** normal, representava alcalose metabólica. Por outro lado, o pH ainda dentro da normalidade, mostrava que se tratava de alcalose mista compensada.

O pH da urina era 5,5, o que poderia ser interpretado como acidúria paradoxal da alcalose metabólica.

Instituímos esquema com glicose hipertônica, insulina, potássio por via parenteral e transfusões de papa de hemácias, em dias alternados. Após 2 horas com esta medicação, o paciente continuava com astemia, hiper-ventilando e, segundo estudo ácido-básico, mostrou os seguintes resultados:

pH	7,465	Bicarbonato standard	23,8 mEq/l
PCO ₂	27,5 mm Hg	Base excess	+ 1,5 mEq/l
TCO ₂	19,82 mEq/l		

Esta alcalose respiratória significava que, provavelmente, a quantidade de cloreto de potássio administrado havia sido insuficiente para retornar seu equilíbrio ácido-básico à normalidade.

Ficou decidido se procesar a cirurgia, apesar a resposta, insatisfatória do paciente ao esquema. E um tumor à aorta é considerado inoperável.

No terceiro dia posoperatório estava bem e o equilíbrio ácido-básico era:

pH	7,41	Bicarbonato standard	23,5 mEq/l
PCO ₂	36 mm Hg	Base excess	+ 1 mEq/l
TCO ₂	23,08 mEq/l		

Isto representava a normalização dos parâmetros ácido-básicos. O paciente continuou bem, durante o posoperatório tardio.

DISCUSSÃO

Os tumores do aparelho digestivo interferem diretamente com a nutrição do paciente, promovendo, ao fim de algum tempo de jejum calórico crônico, quadros metabólicos e ácido-básicos acentuados e graves.

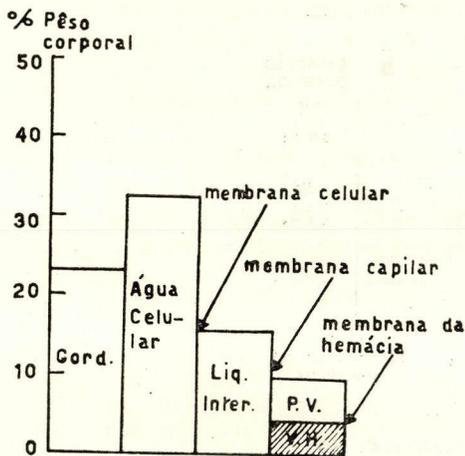
Estes doentes portadores de câncer do esôfago, estômago, fígado ou pâncreas, quase em sua totalidade, apresentam um quadro metabólico de hiponatremia por diluição. A carência energética dita o comportamento metabólico destes pacientes:

1 — O paciente encontra-se com a água corporal aumentada proporcionalmente ao seu peso, devido a dois mecanismos:

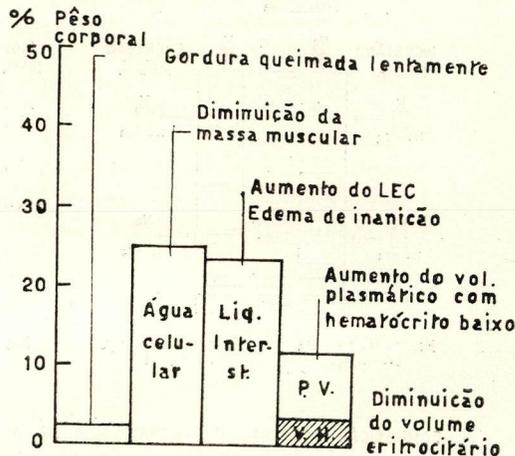
- a) a carência energética da alimentação faz com que o organismo lance mão de suas reservas. Inicialmente há combustão das gorduras; 1 quilo de gordura produz 1.030 ml. de água endógena livre de sódio. Nem toda gordura do corpo é consumida, restando pequena quantidade que é poupada, mas logo a seguir são as proteínas, principalmente através da massa muscular, que sofrem o processo de combustão. Um quilo de proteína produz 730 ml. de água endógena livre de sódio (31). Esta água oriunda da combustão do tecido adiposo e muscular, que deveria ser eliminada, não o é, provavelmente por efeito do hormônio anti-diurético e aldosterona nos túbulos renais; deste modo existe um estado de hipotonicidade, principalmente no espaço extracelular (fig. 18).

Figura 18 — Composição corporal normal e no câncer (modificado de F. D. Moore).

COMPOSIÇÃO CORPORAL



Normal



Câncer

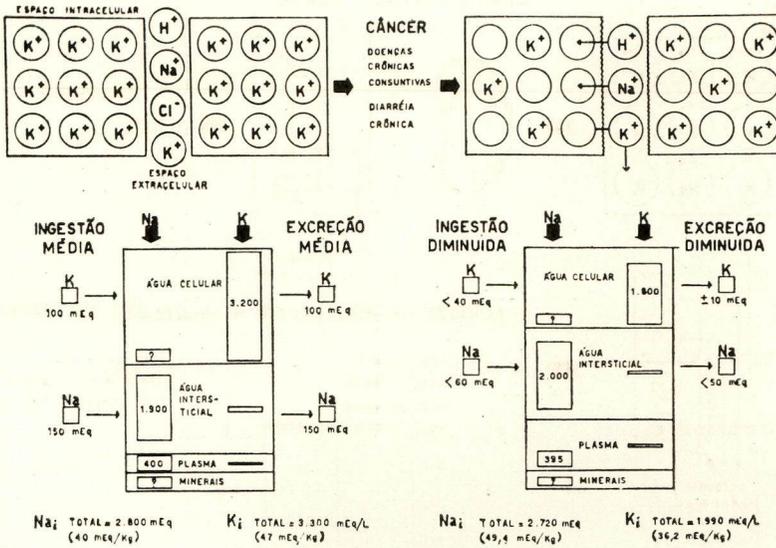
b) a presença de sódio intercambiável ou metabolicamente ativo aumentado, que não se elimina devidos aos mesmos mecanismos hormonais, eleva a osmolaridade e expande o espaço extracelular. O sódio encontra-se comumente entre 120 e 135 mEq/l, com o potássio normal, normal alto ou mesmo aumentado. É um erro querer corrigir este “**deficit de sódio**”, pois realmente ele representa uma concentração corporal aumentada. O que se pode conseguir com este erro de terapêutica é piorar as condições metabólicas do paciente e expandir ainda mais o espaço extracelular.

O paciente pode apresentar edemas que, em grande parte, são decorrência do aumento do sódio intercambiável. A hipoproteïnemia observada também decorre por diluição. Somente em casos avançados, com caquexia, é que o organismo não mais sintetiza proteína.

nante, necessita de energia. Esta energia é proveniente principalmente da glicose da alimentação, e atua fazendo com que a concentração do potássio intracelular seja, em média, 30 vezes maior do que o extracelular (150 : 5 mEq/l).

Do mesmo modo, o sódio é mantido no espaço extracelular em uma concentração em média de 143 mEq/l contra uma pequena concentração intracelular. Com a falta de glicose, de energia portanto, a membrana celular perde sua polaridade normal, perde assim a capacidade de “bomba de sódio”. Desta maneira “permite” a entrada de sódio para a célula, ao mesmo tempo que o potássio sai da célula, à medida que o potássio vai deixando a célula e passando para o espaço extracelular, formam-se “vácuos de potássio”, que são preenchidos por sódio e hidrogênio. O potássio vai paulatinamente diminuindo sua concentração corporal. Mas não somente esta perda de polarização é responsável pela depleção de potássio, senão também o próprio catabolismo protéico com diminuição de nitrogênio pro-

2 — A membrana celular, para manter um mecanismo de bomba de sódio funcio-



COMPOSIÇÃO CORPORAL E FISIOPATOLOGIA DA ALCALOSE EXTRACELULAR NO CÂNCER E DOENÇAS CRÔNICAS CONSUNTIVAS (1)

Figuras 19 e 20

téico intracelular. Esta perda de potássio se faz na relação de 3 mEq/1 de potássio para 1 g de nitrogênio.

Ao final de algum tempo o indivíduo encontra-se emagrecido, com diminuição de potássio e nitrogênio, guardando nesta perda a sua relação fisiológica de 3 : 1.

O hidrogênio e o sódio penetram na célula em substituição ao potássio, acidificando o meio intracelular, ao mesmo tempo em que tende a alcalinizar, ou alcaliniza, o espaço extracelular (fig. 19).

Esta acidose intracelular pode continuar a estimular o centro respiratório, diminuindo o PCO₂ e a concentração do CO₂ total do sangue. Este fato, se bem que ainda permaneça em base teórica, devido às dificuldades existentes em se determinar o pH intracelular, está de acordo com as evidências, pois o aumento do pH e bicarbonato no sangue não consegue inibir a hiperventilação e excreção de CO₂ nos pacientes com depleção de potássio (1, 14, 22, 31).

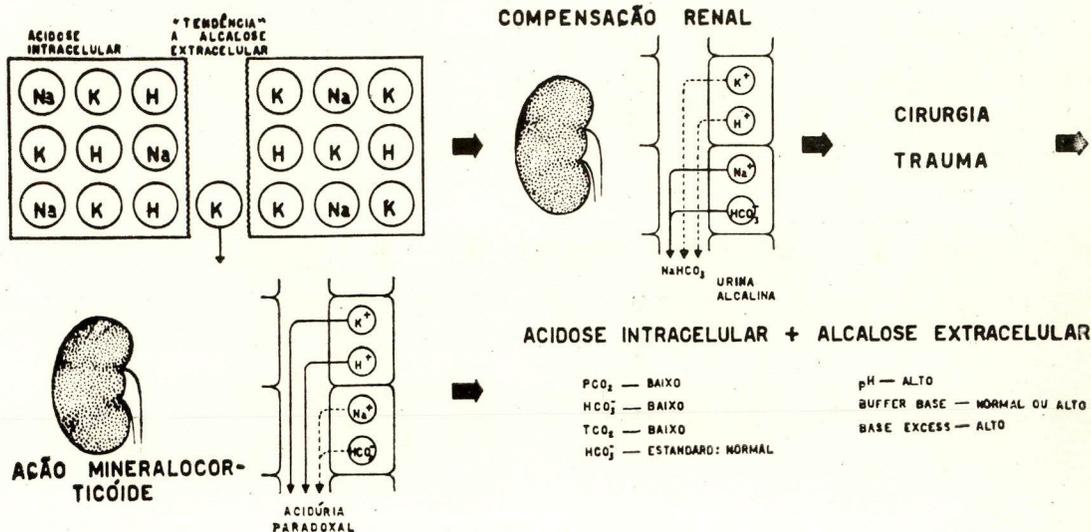
A correção da alcalose respiratória nos nossos pacientes com soluções de cloreto de potássio, parece confirmar esta hipótese.

A rigor não se observa nestes doentes alcalose metabólica, como observou MOORE mas a alcalose respiratória é muito frequente como demonstramos. Se eles perderem valências ácidas (vômitos, aspiração gástrica) ou potássio (diarréia, fistulas, corticoesteróides, diuréticos) desenvolve-se, então, alcalose metabólica.

Scheiner, Isaacs e Vanamee (38) em revisão recente no Memorial Hospital, encontraram a alcalose respiratória como sendo o distúrbio mais frequente em pacientes com câncer, mas não atribuíram a causa à depleção corporal de potássio.

MOORE, (30), Elkinton (13) e Huth (22) encontraram em seus estudos que a depleção de potássio produzia no homem um grau significativo de alcalose metabólica extracelular (fenômeno de Darrow).

Esta depleção pode estar associada não somente à hiperatividade adrenocortical (stress), mas também à depleção de cloretos (perda de suco gástrico). Kassier e Schwartz (23) demonstraram este último fator experimentalmente.



COMPOSIÇÃO CORPORAL E FISIOPATOLOGIA DA ALCALOSE EXTRACELULAR NO CÂNCER E DOENÇAS CRÔNICAS CONSUNTIVAS (2)

Por outro lado, se o indivíduo vai para a cirurgia com grande deficit de potássio, com o meio intracelular acidificado, o stress cirúrgico atua de maneira que torna evidente a alcalose extracelular, devido aos seguintes motivos:

- 1 — o efeito mineralocorticoide (aldosterona) nos túbulos renais, absorvendo o sódio e eliminando hidrogênio e potássio, aumenta a perda de potássio e piora a alcalose;
- 2 — se a alcalose vinha se mantendo compensada por eliminação tubular de NaHCO_3 e troca seletiva do potássio por hidrogênio, este equilíbrio é rompido pelo efeito mineralocorticoide;
- 3 — a cirurgia promove destruição tissular e maior perda de potássio;
- 4 — a urina eliminada é ácida (acidúria paradoxal da alcalose hipopotassêmica), agravando a alcalose;
- 5 — a alcalose favorece a hipopotassemia (fig. 21).

O diagnóstico desta condição, alcalose extracelular, será firmado quando, pela determinação dos componentes ácido-básicos do sangue, encontrarmos um pH normal ou aumentado, PCO_2 e TCO_2 diminuídos, bicar-

bonato standard, buffer base e base excess normais ou aumentados. Consideramos seu reconhecimento de extrema importância, pois a tentativa de se corrigir uma acidose metabólica inexistente, com base em uma reserva alcalina baixa, acidúria e hiperpnéia, pode levar a resultados nefastos, com agravamento da alcalose extracelular.

Um outro aspecto que deve ser levado em conta é que nem sempre se encontra o potássio diminuído no soro, ou um eletrocardiograma sugestivo de hipopotassemia. É preciso também não confundir hipopotassemia com depleção corporal de potássio. O potássio do plasma representa somente 2% do potássio total e é, portanto, uma medida falha para a avaliação desta depleção; é possível coexistir alcalose metabólica sem que os níveis de potássio, no plasma, sejam baixos.

Nos casos em que ocorre icterícia, a alcalose extracelular se faz mais intensa. É provável que a explicação resida na associação da depleção de potássio mais hiperbilirrubinemia e aumento da fosfatase alcalina. A correção da alcalose se processa, em parte, com a diminuição dos níveis destes últimos fatores.

FISIOPATOLOGIA DA ALCALOSE EXTRACELULAR NO CÂNCER E OUTRAS DOENÇAS

CRÔNICAS CONSUNTIVAS

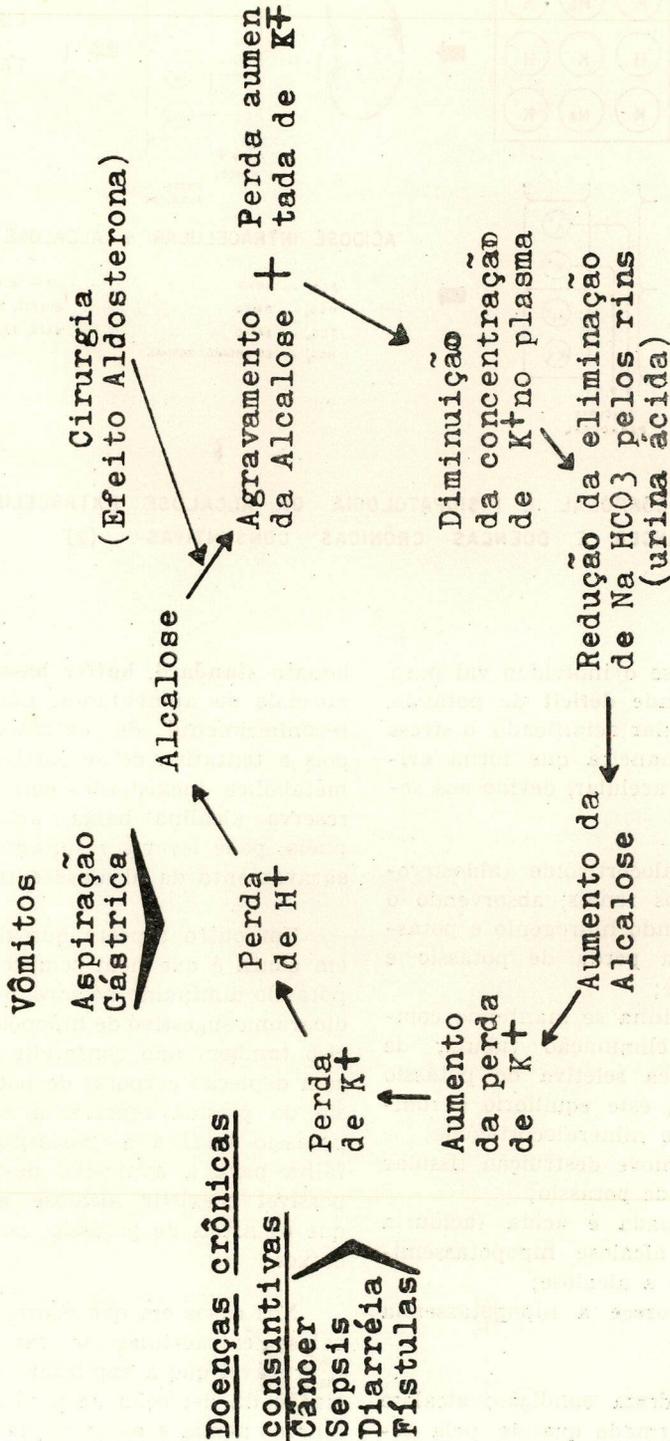


Figura 21

C O N C L U S Õ E S

- 1) Em 20 pacientes portadores de neoplasia do aparelho digestivo encontramos alcalose extracelular como complicação muito freqüente.
- 2) Acreditamos ser a depleção do potássio corporal o fator de maior importância na gênese desta alcalose.
- 3) Recentemente vem sendo descrita na literatura a existência de possível acidose intracelular, proveniente da depleção do potássio, nas mais diversas entidades clínicas. Esta acidose estimularia os centros respiratórios produzindo hiperventilação com conseqüente alcalose respiratória (PCO₂ e TCO₂ diminuídos). Nossos achados parecem indicar que o mesmo mecanismo deve se processar nos doentes com neoplasia do tubo digestivo.
- 4) É nossa contribuição a correção da alcalose respiratória e mista com soluções de cloreto de potássio, no pré e pós-operatório destes pacientes. A terapêutica da alcalose metabólica com o emprêgo do potássio já era conhecida.
- 5) A não restituição, pelo menos parcial, desta depleção implicará em aparecimento ou agravamento desta alcalose.
- 6) Tanto a administração exclusiva de cloreto de potássio, em doses de 67 a 108 mEq por dia, ou associados a 1.000 ml da solução de glicose hipertônica 20 ou 30% e insulina regular, são efetivos para correção da alcalose nestes casos. Transfusões de papa de hemácias em dias alternados e diuréticos, quando indicados, devem acompanhar esta terapêutica.
- 7) É preciso ter-se cuidado, quando não se dispõe de aparelhamento que permita a determinação do equilíbrio ácido-básico, na interpretação de uma reserva alcalina baixa, hiperpnéia e urina ácida, como sendo uma acidose metabólica. Lembrar que a alcalose respiratória é mais freqüente do que a acidose metabólica, no paciente com câncer do aparelho digestivo, e pode manifestar-se do mesmo modo.
- 8) A tentativa de corrigir uma acidose metabólica inexistente, com soluções alcalinas, pode levar a resultados nefastos com agravamento de uma alcalose.
- 9) A alcalose extracelular que acompanha a icterícia não tem sido estudada convenientemente na literatura. Nossas observações parecem indicar que ela é decorrente não só da depleção de potássio, senão também do aumento da bilirrubina e fosfatase alcalina.
- 10) O reconhecimento da alcalose e sua correção são importantes no preparo pré-operatório ou no pós-operatório. O bom êxito da cirurgia depende fundamentalmente destes fatores. Pacientes idosos podem suportar uma cirurgia, mas certamente não suportarão suas complicações.

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

- 1 — Acid-Base Conference: Currents Concepts of Acid-Base Measurement. — Ann. New York Acad. Sci. 133: 1, 1966.
- 2 — Acid-Base Terminology: Report of the ad hoc Committee of the New York Academy of Sciences Conference, Nov. 23-24, 1964. — Ann. Intern. Med. 63: 885, 1965.
- 3 — Ibid: Lancet 2: 1010, 1965.
- 4 — ASTRUP, P. — Ultra-micro metod for determining pH, PCO₂ and standard bicarbonate in capillary Blood. A symposium on pH and blood gas measurement. Edited by R. F. Woolmer J. & A. Churchill Ltd. London, 1959.
- 5 — BAUN, G. L., DICK, M. M.; BLUM, A., KHAUPE, A.; CARBALLO, J. — Total body exchangeable potassium and sodium and extracellular fluid in chronic pulmonary insufficiency. Amer. Heart J. 58: 53-58, 1959.
- 6 — BLACK, D. A., K. & MILNE, M. D. — Experimental potassium depletion in man. — Clin. Sci. 11: 397-415, 1952.

- 7 — BLAHD, W. H. & BASSET, S. H. — Potassium deficiency in man. — *Metabolism* 2: 218-224, 1953.
- 8 — BRONSTED, J. N. — *Rec. Trav. Chim.* 42: 718, 1923.
- 9 — BURNELL, J. M., VILLAMIL, M. F., UYENO, B. T., SCRIEBNER, B. H. — Effect in humans of extracellular pH change on relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. — *J. Clin. Invest.* — 35: 935-939, 1956.
- 10 — CHRISTIANSEN, J.; DOUGLAS, C. G., HALDANE, J. S. — *J. Physiol.* 48: 244, 1914.
- 11 — COCHRAN, R. T. Jr. — Pulmonary Insufficiency and hypercapnia complicated by potassium responsive alkalosis. *The New Engl. J. Med.* — 268: 521-525, 1963.
- 12 — DAVENPORT, H. W. — *The ABC of acid-base chemistry.* 4th Ed. Univ. Chicago. Press. Chicago, 111, 1958.
- 13 — ELKINTON, J. R. SQUIERE, R. D. CROSLY, A. P. Jr. — Intracellular cation exchange in metabolic alkalosis. *J. Clin. Invest.* 30: 369, 1951.
- 14 — ELKINTON, J. R. — Clinical Disorders of Acid-Base regulation. A survey of seventeen year's Diagnostic Experience. *The Med. Clin. of Ncr. Amer.* 50: 1.325-1.350, 1966.
- 15 — FERGUSON, J. K. W.; ROUGHTON, F. J. W. — *J. Physiol.* — 83, 68, 87, 1934.
- 16 — FERGUSON, J. K. W. — *J. Physiol.* — 88: 40, 1936.
- 17 — HASSELBALCH, K. A. — *Biochem. Z.* 30: 317, 1910.
- 18 — HASSELBACH, K. A. — *Biochem. Z.* 78: 112, 1916.
- 19 — HASSELBACH, K. A. & GAMMELTOFT — *Biochem. Z.* 68: 206, 1915.
- 20 — HENDERSON, L. J. — *Ergebn. Physiol.* 8: 254, 1909.
- 21 — HENRIQUES, D. M. — *Biochem. Z.* 200: 1, 5, 10, 18, 22, 1928.
- 22 — HUTH, E. J.; SQUIERS, R. D.; ELKINTON, J. R. — Experimental potassium depletion in normal human subjects. II. Renal and hormonal factors in the development of extracellular alkalosis during depletion. *J. Clin. — Invest.* 38: 1149, 1959.
- 23 — KASSIER, J. P. & SCHWAKFZ, W. B. — Response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid, factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. — *Am. J. Med.* 40: 10, 1966.
- 24 — KERRIDGE, P. T. — *Biochem. J.* — 19: 611, 1923.
- 25 — LATTA, T. — *Lancet.* 2: 274, 1831-32.
- 26 — LOWRY, T. M. — *Chem. Ind. (London) 1923: Trans. Faraday Soc.* 20: 13, 1924.
- 27 — LUNDSSGAARD, C. — *Biochem. Z.* 41: 247, 1912.
- 28 — MAGNUS LEVY, O. — *Arch. Exper. Path. Pharm.* 42: 149, 1899.
- 29 — MINKOWSKY, O. — *Arch. Exper. Path. Pharm.* 18: 5, 1884.
- 30 — MOORE, F. D.; BOLINF, E. A.; DITMORE, H. B. Jr.; SICULAR, A.; TETERICK, J. E.; ELLISON, A. E.; HOYLE, S. J.; BAALL, J. R. — Body sodium and potassium. V. Relationship of alkalosis Potassium. V. Relationship of alkalosis, potassium deficiency and surgical stress to acute hypokalemia in man. *Metabolism*, 4: 379, 1955.
- 31 — MOORE, F. D. — *Metabolic care of the surgical Patient.* Ed. N. B. Saunders Co. — Philadelphia and London, 1960.
- 32 — MOORE, F. D.; Mc MURREY, J. D.; PARKER, H. V.; MAGNOS, I. C. — Symposium: water and electrolytes: body composition: total body and electrolytes: intravascular and extravascular phase volumes. *Metabolism*. 5: 447-467, 1956.
- 33 — O'SHAUGHNESSY, W. B. — *Lancet*, 1: 490, 1831-32.
- 34 — ROBERTS, K. E.; POPPEL, J. W.; VANAMEE, P.; BEALS, A.; SANOALL, H. T. — Evaluation of respiratory compensation in metabolic alkalosis. — *J. Clin. Invest.* 35: 261, 1956.
- 35 — SCRIEBNER, B. H.; FREMONT-SMITH, K.; BURNELL, J. M. — Effect of acute respiratory acidosis in internal equilibrium of potassium — *J. Clin. Invest.* 34: 1276-1285, 1955.
- 36 — SCRIEBNER, B. A. & BURNEID, J. M. — Symposium water and electrolytes: interpretation of serum potassium concentration. *Metabolism* 5: 468-479, 1956.
- 37 — SELLARDS, A. W. — *Philippine J. Sci.* Sec. B. 5: 263, 1910.
- 38 — SCHEINER, E.; ISAACS, M.; VANAMEE, P. — Water and electrolyte disturbances in cancer patients. *Med. Clin. North Amer.* 50 (3): 711-732, May, 1966.
- 39 — SHOCK, N. W. and HASTINGS, A. B. — *J. Biol. Chem.* 104: 585; 112: 239, 1934.
- 40 — SIGGAARD-ANDERSEN, O.; ENGEL, K.; JORGENSEN, K.; ASTRUP, P. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 12: 172, 1960.
- 41 — SIGGAARD-ANDERSEN, O. — *The acid-base status of the blood.* — Munksgaard Copenhagen, Denmark, 1964.
- 42 — SØRENSEN, S. P. L. — *Biochem. Z.* 21: 301; 352, 1909.
- 43 — STADELMANN, E. — *Arch. Exper. Path. Pharm.* 18: 5, 1884.
- 44 — STADIE, W. C. & O'BRIEN, H. — *J. Biol. Chem.* 117: 439, 1937.
- 45 — VAN SLYKE, D. D. — *J. Biol. Chem.* — 48: 153, 1921.
- 46 — VAN SLYKE, D. D., Wu, H.; Mc. LEAN, F. C. J. — *Biol. Chem.* 78: 765.

2.º lugar "Prêmio Amadeu Fialho", do Centro de Estudos e Ensino do INC — 1967

ÚLCERAS ANGIODÉRMICAS E CÂNCER *

HIRAM LUCAS **

AMAURY BARBOSA ***

(*) Aprovado para apresentação no "Ninth International Cancer Congress" — Tóquio — Japão — 1966.

(**) Cirurgião do Instituto Nacional de Câncer.

(***) Chefe da Seção de Tecidos Conectivos do Instituto Nacional de Câncer.



Figura 1 — Caso n.º 1: AP “Hiperpl. epit. papilomatosa. Sinais de malignidade”.

Observar sinais clássicos de insuficiência venosa crônica”.

RESUMO

Os AA. estudam 39 (trinta e nove) casos de Úlceras Angiodérmicas malignizadas, constando de material do Instituto Nacional de Câncer no quinquênio 1960/65. Defendem a nomenclatura especial para este processo, tendo em vista estarem já perfeitamente marcados os seus fatores determinantes, alicerçados sobre o binômio insuficiência venosa crônica — componente dérmico (capillarite). Descrevem, a partir daqui, como se constitui, os fatores que influem em sua evolução, discutindo como se processa a invasão do plano ósseo. Detém-se na transformação maligna do processo, com suas características macroscópicas e as sutilezas histopatológicas.

Discutem depois a casuística apresentada, prendendo-se em especial, a dados de diagnóstico e tratamento. Por fim, referem-se à evolução dos casos, a despeito do curto espaço de tempo que transcorreu.

SUMMARY

The authors show a study made of 39 cases of Angiodermic Ulcers with malignant degeneration seen at the National Institute of Cancer from 1960-65. They call it.

Angiodermic due to the chronic venous insufficiency and the dermic factor (capillaritis) which cause the disease.

The evolution constitution of the disease and bone invasion due described. A detailed account of the malignization of the process and its gross and microscopic characteristics is given.

The cases are discussed in detail and about diagnosis, treatment and evolution.

ÚLCERAS ANGIODÉRMICAS E CANCER

I — INTRODUÇÃO :

O presente trabalho constitui uma complementação de nossa comunicação à III Jornada Brasileira de Cancerologia, RECIFE — 1963, e publicada em 1955, BARBOSA e colaborador (1).

O material fez ainda parte da apresentação de FRAGA (2) ao IV Congresso IBERO-LATINO-AMERICANO, Buenos Aires, 1963.

II — MATERIAL DE ESTUDO — Quadro número 1

Baseamo-nos em trinta e nove (39) pacientes tratados no Instituto Nacional de Câncer, entre 1960-1965, com as mais diversas procedências; sendo sete (7) originários da Santa Casa de Misericórdia da Guanabara. Todavia, todos nos chegaram obedecendo a uma orientação médica que já datava de algum tempo. Isto adquire interesse, por atestar a responsabilidade profissional na correta conduta terapêutica nestes casos.

III — CRITÉRIO DE SELEÇÃO — CONCEITOS :

O estudo dos processos ulcerosos dos membros pélvicos assume aspectos divergentes, que se iniciam na nomenclatura, atingindo seu clímax na conduta terapêutica.

Em nosso estudo selecionamos casos de ulcerações em pernas nas quais a insuficiência venosa crônica foi uma constante, participando ativamente da evolução do processo.

Assim é que conceituamos **Úlcera Angiodérmica**, ou seja: como um processo de localização característica (em geral na face ântero-interna no terço inferior da perna), com particularidades locais bem comuns de modo a não se poder dissociar, a partir de certo ponto, em seu mecanismo de formação, a existência de uma complicação vascular da pele dos problemas da estase venosa, seja isolada, seja acompanhando o cortejo do síndrome pós-flebítico.

A êstes fatores principais, somam-se desordens orgânicas (cardiopatas, doenças renais, diabete, anemias, entre outras) e tóda sorte de carência nutritivas.

A sinonímia é vasta, a tal ponto de dispensarmos a sua enumeração, citando apenas o critério de RABELLO (3) pelo que oferece de curioso pois, denomina tais processos de "úlceras de perna", rotulando as ulcerações causadas pela leishmaniose, tuberculose, ectima, sífilis, etc... como úlceras na perna". Creditamo-lhe o esforço em combater a multiplicidade de nomes com a qual, usualmente, todos se debatem. Entretanto, entendemos que um processo de tão alta freqüência como as Úlceras Angiodérmicas, onde os fatores constituintes estejam já perfeitamente marcados, mereça uma nomenclatura própria, diferenciando-o assim de outros processos dos membros pélvicos, como sejam as Úlceras de Marjolin ou ulcerações originadas em cicatrizes outras, entidades estas igualmente relatadas em nosso serviço, BARBOSA e colaboradores (4).

QUADRO N.º 1

Caso	Nome	Sexo	Côr	Idade
1	J.P.M. - 48.269	Masculino	Leuc.	63 anos
2	I.O. - 53.308	Feminino	Melan.	45 anos
3	J.P.L. - 53.563	Feminino	Faiod.	28 anos
4	O.A.S. - 55.861	Masculino	Melan.	58 anos
5	H.L.G. - 57.644	Masculino	Faiod.	56 anos
6	L.H. - 57.704	Masculino	Leuc.	69 anos
7	A.V.S. - 58.611	Feminino	Melan.	50 anos
8	D.M.J. - 59.611	Feminino	Leuc.	50 anos
9	M.G.C. - 61.198	Feminino	Faiod.	30 anos
10	H.M.S. - 63.250	Feminino	Leuc.	56 anos
11	C.R.L. - 64.097	Feminino	Faiod.	70 anos
12	M.J.C. - 64.267	Masculino	Melan.	77 anos
13	A.S.F. - 64.765	Feminino	Leuc.	49 anos
14	J.R.S. - 65.587	Masculino	Leuc.	63 anos
15	V.M. - 65.763	Masculino	Leuc.	72 anos
16	J.J.B. - 67.021	Feminino	Leuc.	45 anos
17	A.L.N. - 67.922	Feminino	Leuc.	38 anos
18	J.R.B. - 68.562	Masculino	Leuc.	47 anos
19	J.A.S. - 68.618	Masculino	Faiod.	46 anos
20	A.S.P. - 67.266	Feminino	Faiod.	45 anos
21	J.O. - 68.936	Feminino	Melan.	52 anos
22	O.M. - 68.364	Feminino	Faiod.	40 anos
23	F.F.C. - 70.584	Feminino	Leuc.	55 anos
24	O.G.C. - 72.299	Masculino	Leuc.	43 anos
25	A.M.C. - 72.405	Feminino	Faiod.	85 anos
26	A.A. - 73.502	Masculino	Faiod.	56 anos
27	L.R.F. - 73.542	Masculino	Leuc.	63 anos
28	J.C.C. - 73.933	Masculino	Leuc.	50 anos
29	V.L.S. - 74.989	Masculino	Melan.	50 anos
30	M.P.B. - 76.259	Feminino	Leuc.	54 anos
31	J.F. - 77.822	Masculino	Leuc.	39 anos
32	O.S.O. - 77.920	Masculino	Melan.	44 anos
33	C.S.O. - 77.555	Feminino	Leuc.	57 anos
34	J.V. - 78.498	Masculino	Leuc.	82 anos
35	M.P.R. - 79.169	Feminino	Leuc.	40 anos
36	M.P.A. - 79.720	Feminino	Leuc.	65 anos
37	J.G. - 80.327	Masculino	Melan.	60 anos
38	O.P.S. - 81.554	Feminino	Leuc.	40 anos
39	J.C.R. - 81.555	Feminino	Leuc.	43 anos

Figura 2 — (Fóra da casuística) — Anglodermite pigmentar e purpúrica.

Figura 3 — Processo cicatrizado e preparado para cirurgia de varizes.
Notar espessamento e hipocromia da pele com atrofia dos anexos.

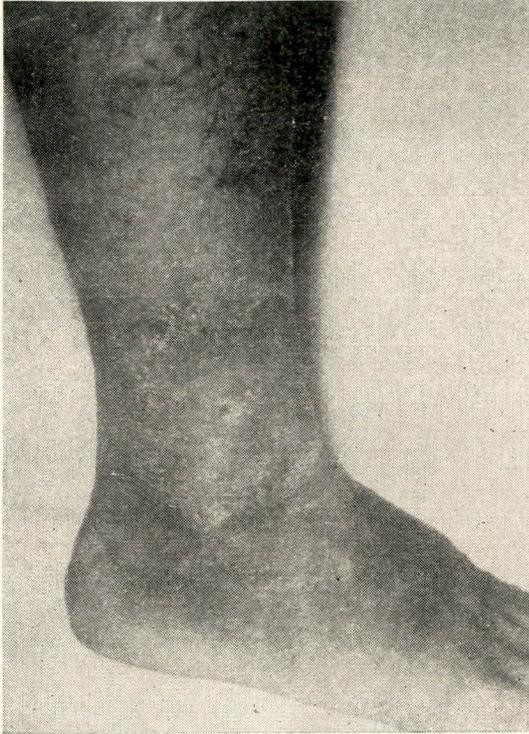
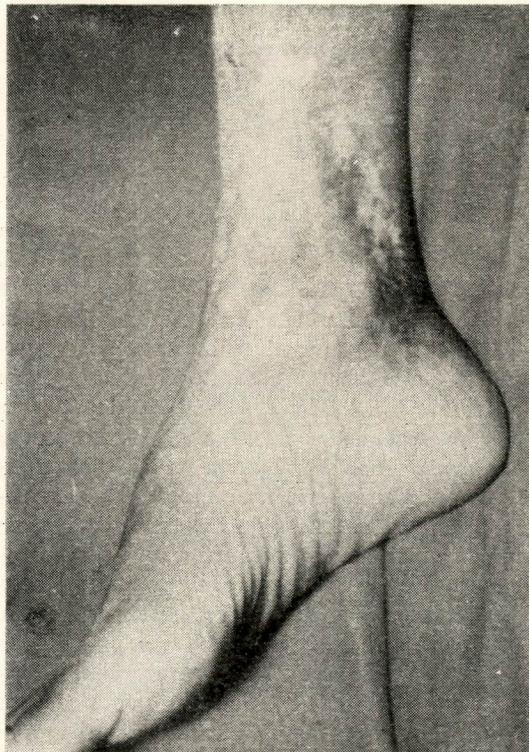


Figura 2

Figura 3



IV — FORMAÇÃO DA ÚLCERA :

Procuraremos não mais do que esquemmatizar o que nos tem sido dado observar, ordenando assim as opiniões emitidas neste capítulo: mecanismo de formação das úlceras angiodérmicas.

Usualmente, a primeira condição a existir é o estabelecimento do edema, tendo sua origem em alteração hemodinâmica caracterizada pela insuficiência venosa, seja tal insuficiência por varizes essenciais, seja compondo o cortejo pós-flebítico (figura 1). É importante que o edema esteja intimamente ligado ao distúrbio hemodinâmico, isto porque, fenômenos edematosos causados por cardiopatia, doenças renais e mesmo linfedema, ainda que de longa duração, por si só não levam à úlcera, como bem refere HINES (5). Prevê-se, então, um componente dérmico, formando-se o vocábulo Angio-dérmico, que julgamos bem aplicado.

As alterações de pele, que podem mesmo anteceder às hemodinâmicas, são traduzidas por uma "capilarite". Tal processo inflamatório, agindo sobre os planos dérmicos de maneira intermitente, porém, progressiva, imprimiria nesta área sua marca, traduzida pelas formas: purpúrica, trombosante e necrosante. Seria constituída assim a Angiodermite pigmentar e purpúrica (figura 2).

Como conseqüência, surgiria a hipotrofia cutânea, preferencialmente assentada sobre a zona maleolar. As reações dérmicas seriam representadas pelo espessamento da pele, atrofia dos anexos e mesmo hipocromia (figura 3).

Em outros casos, a pele reagiria adquirindo coloração castanho-sépia, recoberta por "escamas", constituindo o chamado eczema varicoso (figura 4).

A interposição e evolução destas fases são bastantes ligadas aos traumatismos repetidos a que está exposto o terço distal da perna que, contra si tem o fato de, sendo área de pronunciada mobilidade, anatomicamente é pouco protegida. Recordemos ser o plano ósseo da zona maleolar recoberto por pele que deslisa sobre lâmina fibrosa, que, sendo pouco nutrida, pouco proteje.

Estabelecidas as modificações de textura da pele, sucedem-se, imediatamente, perturbações de diapedesis. Tais alterações, traduzidas pela passagem de elementos figura-

dos e de plasma da corrente sanguínea para os tecidos, conforme WARD, acarretam a secreção intensa que se observa em muitos destes quadros, quando na fase aguda (figura 2).

Estas vascularites periféricas progressivas levam não somente à alterações dos anexos, como ao desaparecimento de pêlos, alterações da sensibilidade e de coloração da pele, mas também, à perturbação da extremidade dos pés, como distúrbios ungueais, (figura 5). Freqüentemente, nota-se um processo de anquilose tibio-társica (figura 4).

Neste ponto, estamos a um passo da ulceração. Ainda que HINES (6) opine que mais de 40 doenças ou condições possam produzir tais úlceras, certos fatores são relacionados como importantes agentes coadjuvantes, como cardiopatias, anemias, doenças renais, diabetes, obesidade, e, sobressaindo-se, as carências orgânicas (hipoproteïnemias e hipovitaminose). Tais fatos foram bem estudados por BOLGERT e colaboradores (7) que, relacionando o regime alimentar de 64 portadores de úlceras de perna, constatou uma carência, especialmente de proteínas e vitamina C, em 69,6%. Esta afirmação foi combatida por HURIEZ e colaboradores (8), que pretendem ser a hipoproteïnemia uma conseqüência de tais úlceras, seja pela infecção crônica, seja pela perda de albumina plasmática. Ainda que pese o estudo de HURIEZ (8) ser baseado em 2.173 casos, não se pode desprezar a carência alimentar como importante fator coadjuvante. Isto foi confirmado em nossos casos, onde o baixo nível sócio-econômico foi uma constante.

Este fator foi ainda bem referido por PENINGTON (9). No desencadear destes fenômenos pró-ulcerosos, é importante observarmos como seriam afetados os segmentos ósseos de tais zonas. As múltiplas e cíclicas agressões, sejam traumáticas, sejam inflamatórias [(HURIEZ 8), realizou Antibiogramas nos casos que estudou, concluindo pela presença de estafilococos em 3/4 dos casos e de estreptococos em 52%], agem sobre a estrutura óssea, defendendo-se esta com uma reação periostal, vulgarmente considerada como "periostite" (Fig. 6). WARD (6) empresta grande importância aos "depósitos de corpos estranhos sob forma de cálcio", como fatores que dificultam a cicatri-



Figura 4 — Caso n.º 10: 56 anos de idade. Pé equino. Eczema varicoso.

zação das úlceras. Estudando 19 casos, afirma este Autor não ser a "periostite" uma simples conseqüência, mas sim fator causal das úlceras, baseando-se em que reações periostais podem ser localizadas em sítios diferentes da zona ulcerada (reação do perônio, enquanto a úlcera assente-se sobre a tibia) e mais que, as referidas reações ultrapassam, em certos casos as dimensões da úlcera, inclusive envolvendo a diáfise tibial e a membrana inter-óssea. É ainda referido por WARD (6) o fato de surgirem reações periostais em zonas ainda não ulceradas. Com o processo, é vencida a barreira periostal e atingida a estrutura óssea, com o aparecimento de lesões osteolíticas (Figs. 6, 7, 8, 9, 10 e 28) e futuramente, fratura óssea (Figs. 4, 11 e 12) que pode ser total (Figs. 13 e 14).

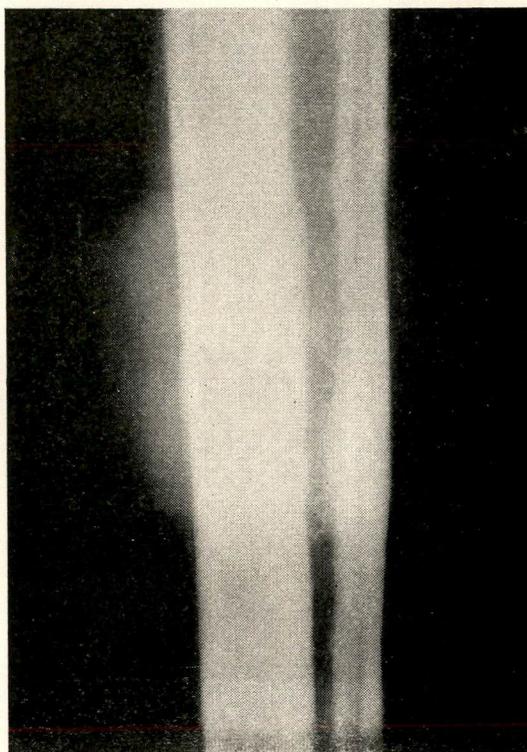


Figura 5 — Caso n.º 9: Evolução de "mais de 20 anos".

AP: "Hiperpl. epit. papil. áreas sugestivas de carnimas". Observar distúrbios ungueais.

Figura 6 — Caso n.º 12: Observar imagem de partes moles e reação do perônio ("periostite").

V — TRANSFORMAÇÃO MALÍGNA :

LEU (10) cita textualmente "cancerus degeneration of venous ulcers is frequently seen, and these are not highly malignant".

Ainda que a extensa revisão bibliográfica que procedemos mostrasse a relativa pobreza em publicações sobre esta entidade, não podemos endossar tal afirmação. De nossa casuística, 32 pacientes foram matriculados entre 1960-1964; neste período, o Instituto Nacional de Câncer, recebeu 24.788 doentes, sendo que tiveram laudo histopatológicos comprovadamente malignos 9.546 (28,5%). Dêstes 1.802 eram carcinomas de pele; concluímos, então que as úlceras angiodérmicas degeneradas atingiram 1,8%.

Em estudo realizado em 8.378 pacientes do Serviço de Dermatologia do I.A.P.I.,

Guanabara, por especial deferência de seu chefe, DR. DEMÉTRIO PERYASSÚ, coletamos 334 casos de úlceras angiodérmicas. Dêstes, em 5 pacientes, foi surpreendido carcinoma espino-celular, atingindo o índice de 1,5%.

Este quadro foi estudado, já em 1912, por GOTTHEL (11), ao relatar os 3 casos que encontrou. Minuciosa revisão realizada por KNOX (12) ao estudar dois casos do St. LUKES HOSPITAL, catalogando 59 casos até 1925.

Ao estudar 6.766 casos de câncer da pele das mais diferentes localizações, DE ASIS (13) em 1926, catalogou 29 casos de neoplasias das extremidades inferiores. TENOPYR (14) cita 12 casos de degeneração (0,6%) em 2.000 úlceras angiodérmicas estudadas na

Figura 7 — Caso n.º 9: Invasão da tibia com zonas osteolíticas. Periostite.

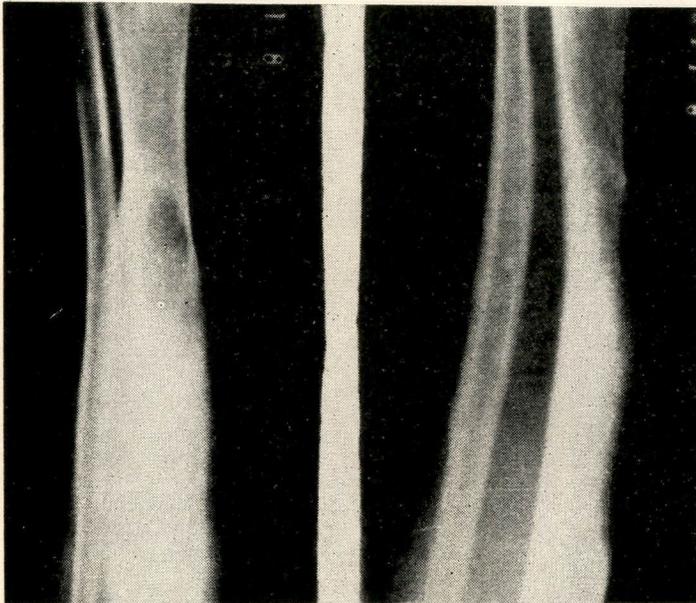


Figura 8 — Caso n.º 9: Aspecto posterior à ressecção cirúrgica ampla (inclusive plano ósseo). "Periostite" do perônio.

Figura 9 — Caso n.º 16: Evolução de 10 anos. AP.: Ca. esp. cel. difer.

Figura 8

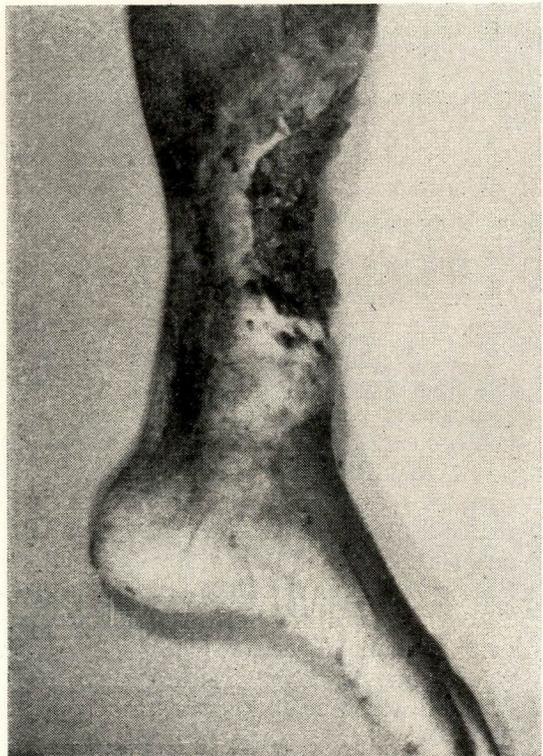
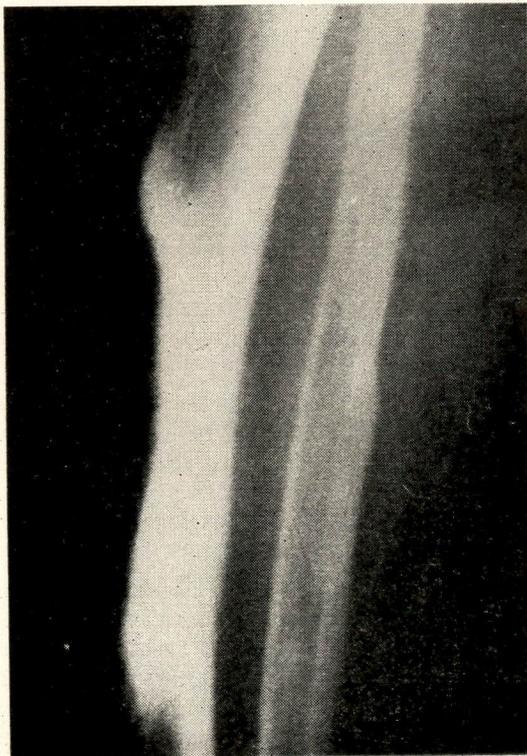
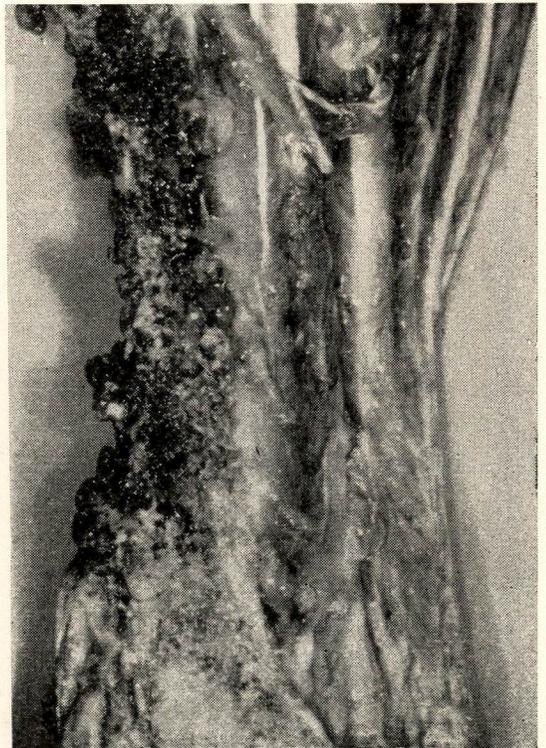
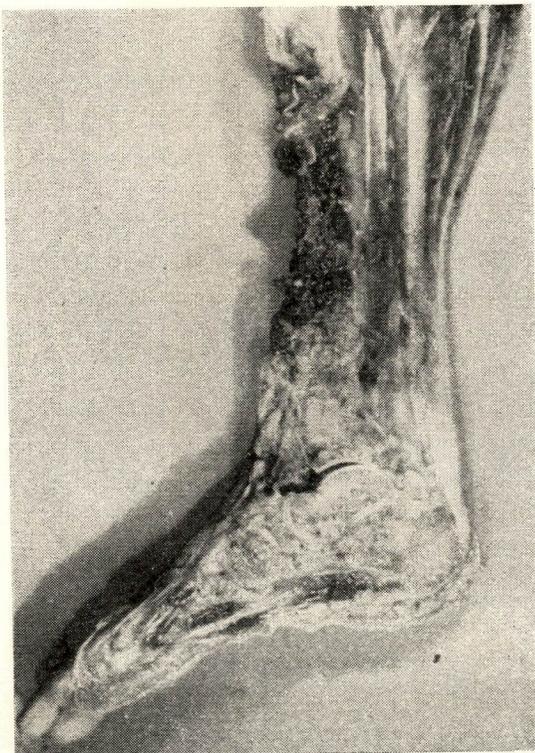
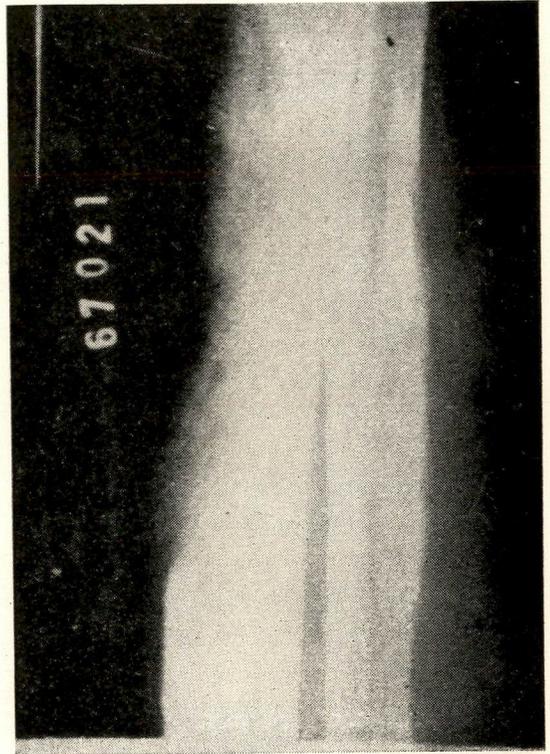


Figura 10 — Caso n.º 16: Lesões osteolíticas da tíbia e reação periosteal do perônio.

Figura 11 — Caso n.º 16: Secção longitudinal da perna.
Fratura de tíbia.

Figura 12 — Caso 16: "Close".
Observar destruição do plano ósseo e invasão de partes moles.



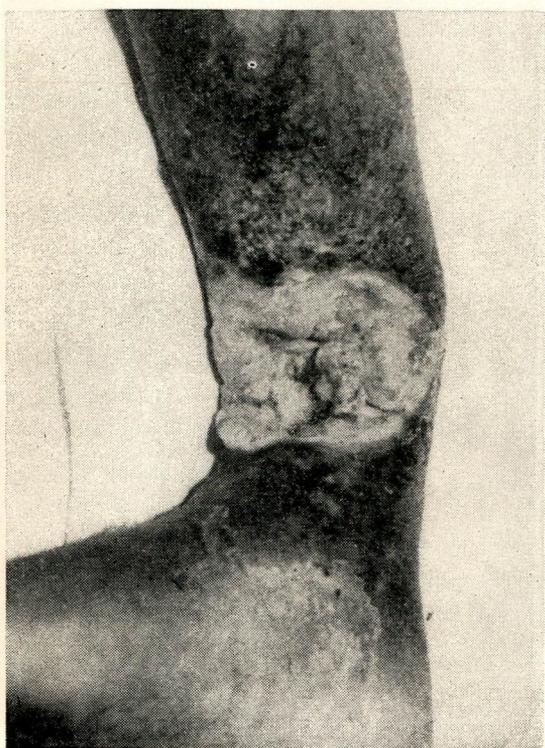


Figura 13

Figura 14

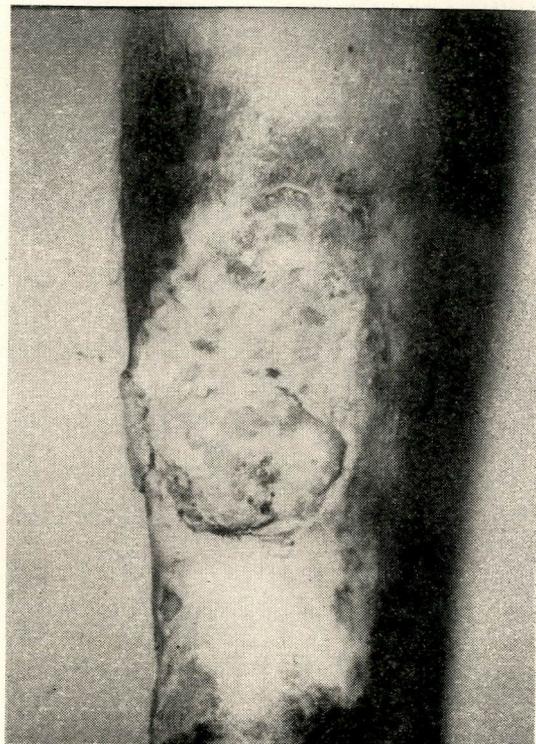
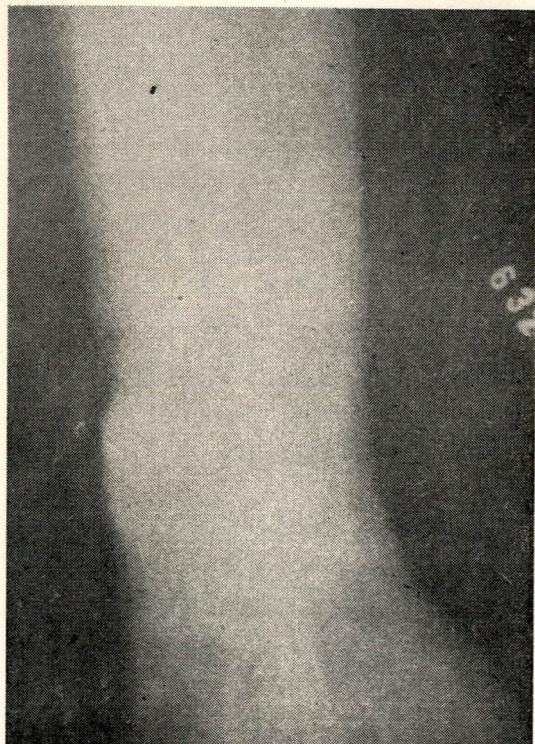


Figura 15

Figura 16



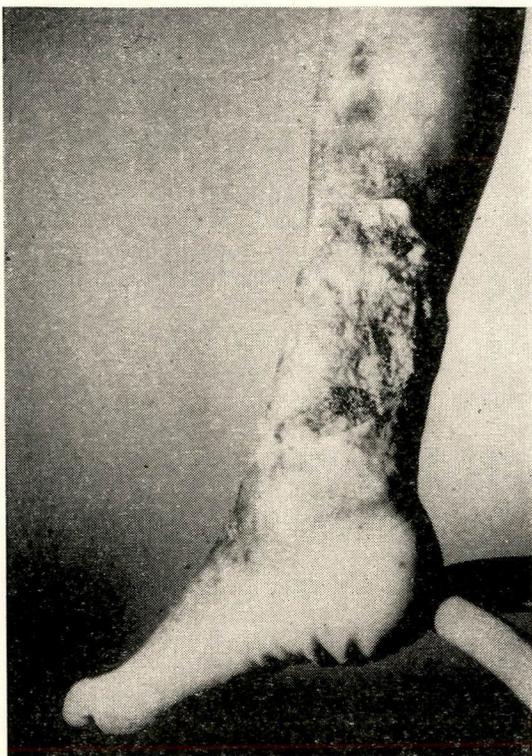


Figura 13 — Caso n.º 25: Evolução de 17 anos. AP. "Ca. esp. cel. diferenc. com invasão óssea e fratura.

Figura 14 — Caso n.º 10: Destruição 1/3 inferior tibia. Periostite perônio.

Figura 15 — (fóra de casuística). Tumoração vegetante. Notar extensão da cicatriz antiga.

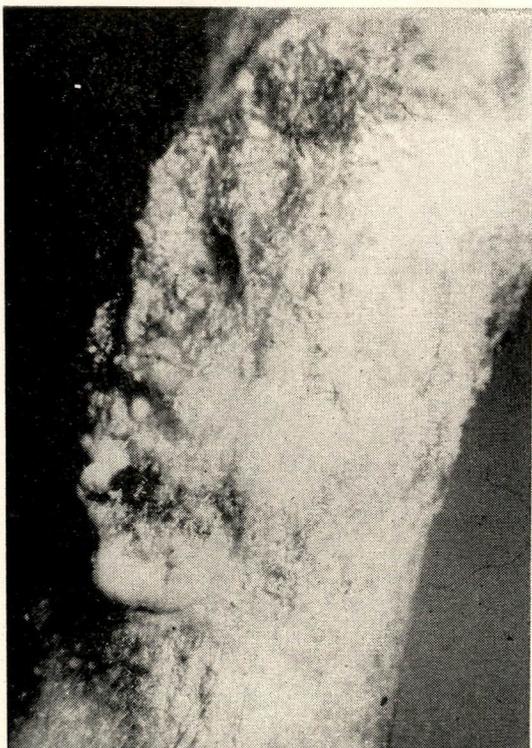


Figura 16 — Caso n.º 12: Evolução de 10 anos. AP. "Ca. esp. cel. moderada/dif." Notar progressão proximal da tumoração.

Figura 17 — Caso n.º 20 "Evolução de 37 anos. AP. (3.ª biópsia): Ca. esp. cel. moderada/dif.

Figura 18 — Caso n.º 20: "Close". Observar aspecto irregular, especialmente, bordas calosas.

"THE MAYO CLINIC".

Na revisão levada a efeito por HEIDEMANN (15) foram relacionados 73 casos até 1935. Este autor cita a opinião de VON SIGG, afirmando ser de 1/1000 o índice de malignização das úlceras de perna.

MONSERRAT (16) estudou 2.634 úlceras de origem venosa no Departamento de Angiologia do Instituto Policlínico de Barcelona, encontrando somente 2 casos de degeneração maligna (0.076%).

FATORES QUE AGEM NA TRANSFORMAÇÃO MALÍGNA :

Os fatores dissecados no capítulo 4 funcionam sincronicamente neste mecanismo. É reconhecida pacificamente a ação dos agentes irritativos na gênese do carcinoma de pele. Este fato, já relatado em 1912 por GOTTHEIL (11) é aceito por KNOX (12), LEU (10), HINES (6), PENINGTON (9), WARD (6), entre outros. BLOGERT (7), empresta especial atenção às más condições de higiene local nestes processos ulcerosos. REID (17) examinando os aspectos cirúrgicos das ulcerações da perna no Simpósio de Dermatologia da Austrália, em 1959, opina serem as degenerações bastante raras, admitindo, no entanto, o mecanismo formador citado.

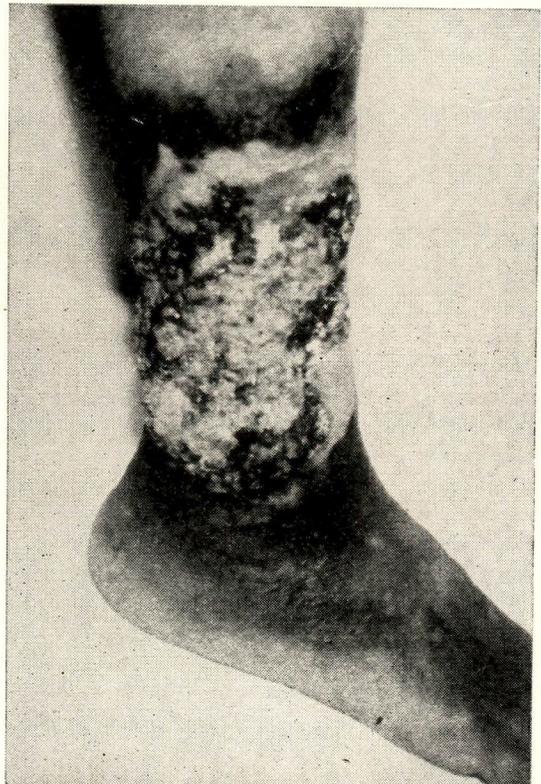
KNOX (12) chama a atenção dos agentes terapêuticos, sempre variados em número e usados em longos períodos por estes pacientes, que agiriam como "estimulantes da proliferação epitelial".

A ação conjugada de traumatismos repetidos, facilitando a penetração de microorganismos patogênicos em um processo sempre de longa duração, assentado sobre terreno "Predisposto", em determinado momento, conduziria à transformação maligna da úlcera. Clinicamente, tal situação traduz-se pela mudança de aspecto referida por todos nossos pacientes e representada freqüentemente por uma vegetação irregular (figuras 4, 15 e 16). Outras vezes surge o crescimento a partir da configuração de bordos calosos (figuras 13, 17, 18 e 19), aos quais HEIDEMANN (15) considera como importante sinal precoce de malignidade. Evidentemente, há dúvidas a esclarecer. Antes mesmo de se indagar porque tôdas as úlceras angiodérmicas de longa duração não sofrem uma transformação maligna, é importante considerarmos que muitas delas expe-

rimentam um processo de crescimento uniforme (figuras 1, 5, 21 e 22), representando, ao estudo histopatológico, o quadro de hiperplasia epitelial papilomatosa, neste permanecem por muito tempo, definitivamente mesmo, ou até que, em certa ocasião, podem apresentar, ao microscópio, atiplias celulares, que tornam o diagnóstico e a orientação terapêutica bastante complexos. Em nossos casos esta eventualidade ocorreu 10 vezes (casos números 1, 2, 9, 11, 18, 19 e 21, 27, 30 e 39). Em três casos, os de número 11, 27 e 39, os laudos histopatológicos iniciais, emitidos com o diagnóstico de hiperplasia epitelial simples, foram, em exames posteriores, substituídos por outros, afirmando a existência de indiscutível carcinoma espinocelular.

Não sabemos como explicar o momento em que ocorrem tais transformações. As teorias sobre a etiologia do câncer, infelizmente, estão aí em entrecosques constantes. Insistimos que não se podem omitir, em qualquer explicação, as condições locais, os traumatismos, os microorganismos e a longa duração dos processos ulcerosos.

Figura 19 — Caso n.º 20: antes da cirurgia.



CAPÍTULO IV: MECANISMO DE FORMAÇÃO (Esquema)

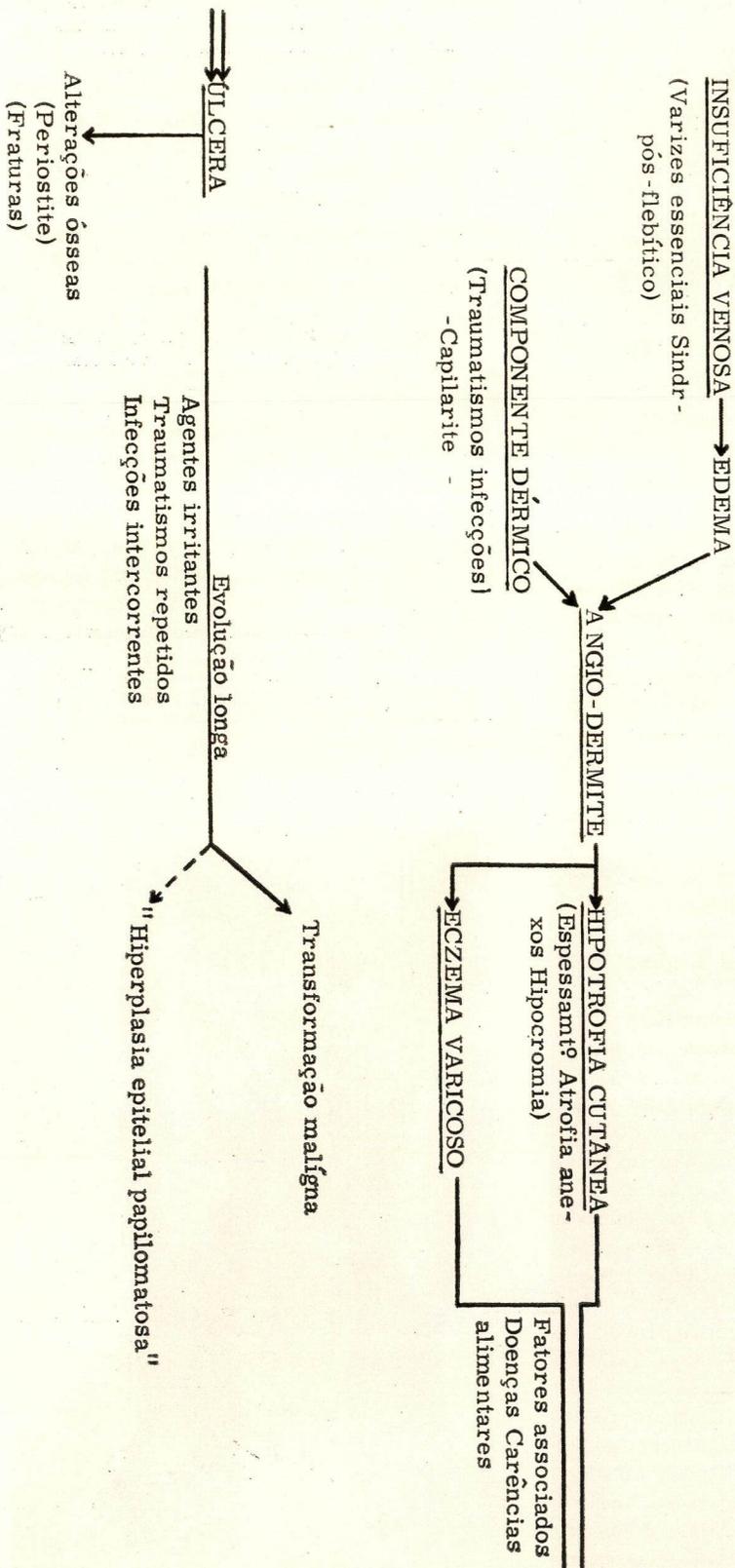




Figura 21

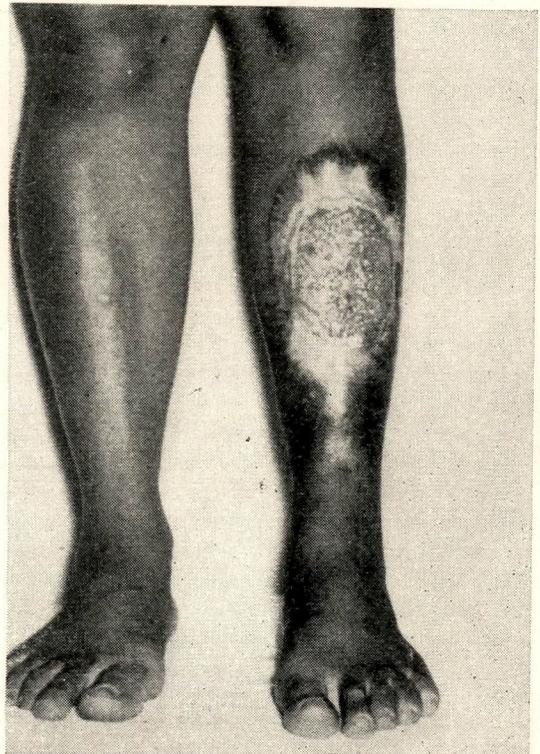
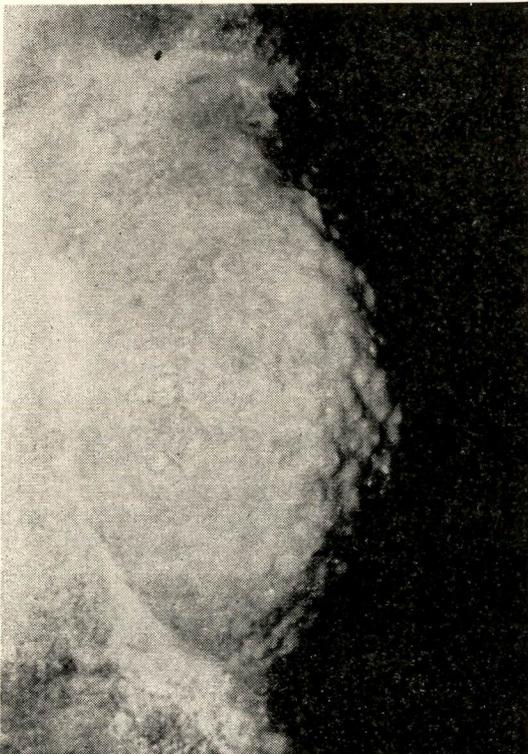
Figura 22

Figura 20 — Caso n.º 20: 8 meses após à 1.ª cirurgia conservadora. Foi submetida a amputação. Contrôlo atual 3 anos.

Figura 21 — Caso n.º 9: "Close" observar aspecto regular na formação tumerosa.

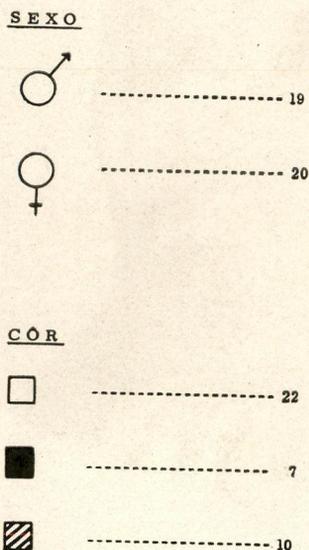
Figura 22 — Caso 28: (fóra da casuística) AP. hiperpl. epit. papil.

Notar a extensa zona de cicatrização espontânea. Oportunidade ótima para autoplastia cutânea.





QUADRO Nº 2



VI — SOBRE OS 39 CASOS-DADOS :

(a) Sexo e côr — quadro número 2.

(b) Idade — a maior incidência ocorreu sobre a década 41-50 anos (13 casos), imediatamente após, com 9 casos, situou-se a faixa etária dos 51-60 anos. O paciente mais idoso tinha 85 anos e o de menor idade, 28 anos.

(c) Tempo de doença — quadro número 3: nos 30 casos em que foi possível colhêr este dado, vemos predomínio de mais de 30 anos de evolução. O menor tempo computado foi de 8 anos.

(d) “MUDANÇA DE ASPECTO”

Dos 28 casos em que foi relatado este importante elemento, concluímos que o tempo variou de 3 meses a “cêrca de 3 anos” (tempo máximo).

(e) DIAGNÓSTICO

Além da grande importância que adquirem os dados clínicos, é substancial a realização da biópsia. GRASSBERGER (18) pretende que a Arteriografia possa substituir a biópsia. Este autor preconiza o emprego dêste método semiológico especialmente para o contrôlê das respostas ao tratamento das úlceras pelas irradiações. Refere êle que os vasos sanguíneos, na degenera-

ção maligna das ulcerações, torna-se-iam mais tortuosos e de contôrnos irregulares. A úlcera seria alimentada por um vaso mais calibroso, surgindo, em sua periferia, numerosos vasos atípicos, como “uma cêrca”.

Realizamos biópsia em todos os casos :

Trinta e seis acusaram diagnóstico definitivo de carcinoma espino celular, 1 de hiperplasia epitelial “com áreas sugestivas de malignidade”.

Todos os pacientes estudados apresentavam, de acôrdo com o hemograma feito quando da internação, quadro de anemia.

Em 11 casos não foi possível, por motivos diversos, fazer radiografias da perna lesada. O estudo dos 28 restantes mostra : Reação periostal: 10 (figuras 6, 7, 8, 10). Lesões osteolíticas: 8 (figuras 7, 10). Osteólise + reação periostal: 5 (figuras 7, 8, 28). Fraturas: 4 (figuras 4, 11, 12, 13, 14). Anquiose túbio-társica: 1 (figura 4).

TRATAMENTO

Foi eminentemente cirúrgico (quadro número 4).

É interessante deixar claro que a cirurgia, embora pautada no laudo histopatológico e limitada pelo aspecto radiográfico, é indicada pelo aspecto da lesão e, obviamente, segundo a vivência do cirurgião.

Assim é que pudemos realizar, com bom resultado, cirurgias conservadoras em 10 casos com diagnóstico firmado em carcinoma espino-celular (figuras 23, 26 e 27). Em casos de exéreses ganglionares posteriores a amputações, julgamos aconselhável o emprego da linfangioadenografia para disciplinar a técnica cirúrgica, e que fazemos valendo-nos de modificação do método clássico (LUCAS - 19) — Quadro n.º 5.

As cirurgias conservadoras devem ser sempre completadas pela correção da insuficiência venosa crônica.

Citamos os trabalhos de GRINFELD (20), MENDEZ (21) e DEHAAN (22), sobre este aspecto do problema.

EVOLUÇÃO

Relatamos 4 (quatro) óbitos: três pela presença posterior de nódulos pulmonares metastáticos (casos 7, 22 e 31) — (figuras 24 e 25); e um por carcinomatose generalizada (caso número 17). Não podemos, pois, concordar com a opinião de LEU (10), quando afirma que tais tumores “não são altamente malignos”.



Figura 23

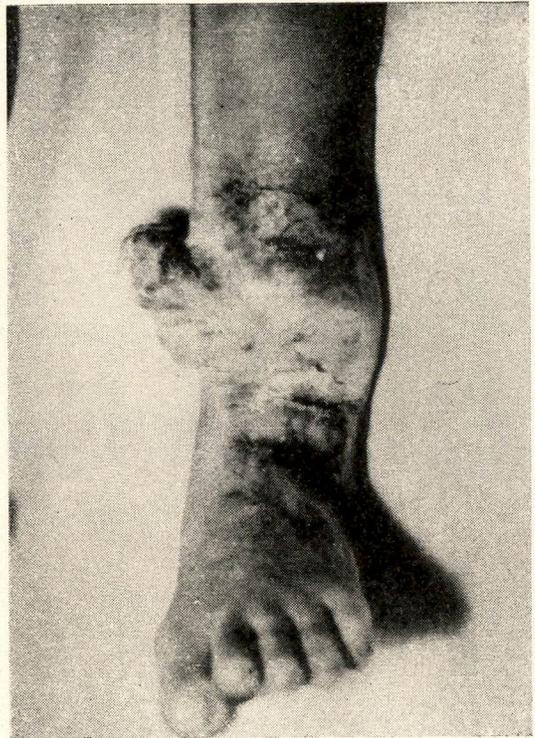


Figura 24

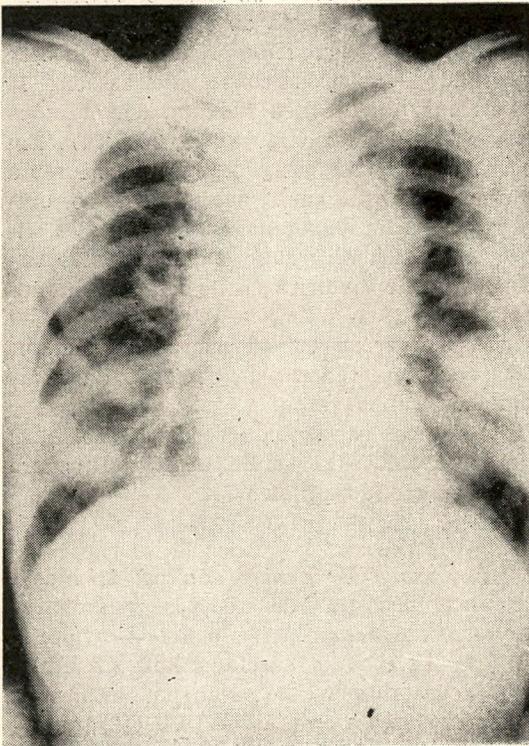


Figura 25

Figura 23 — Caso 28: Evolução de 30 anos.AP..
Ca. esp. cel. dif. Cirurgia conservadora. Con-
trôle de 16 meses.

Figura 24 — Caso n.º 22: 40 anos de idade. AP.:
Ca. esp. cel. moder. dif.

Figura 25 — Caso 22: 3 meses após amputação.
Disseminação nod. metast. em ambos os pulmões.
Óbito.

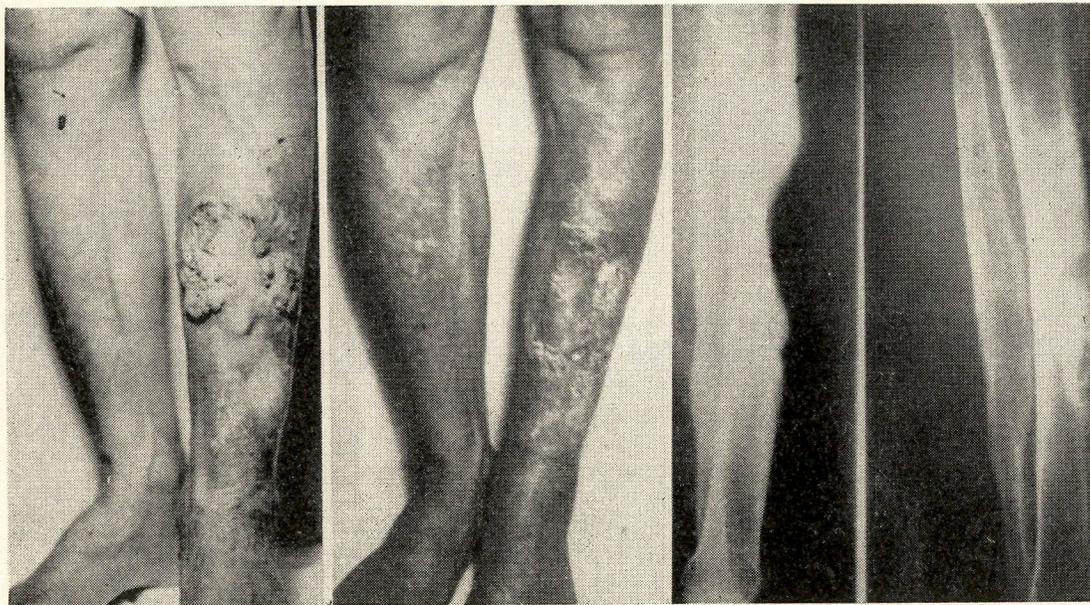
QUADRO N.º 3

Caso	Tempo de Doença	Mudança do aspecto
1	?	12 meses
2	?	336 meses
3	8 anos	?
4	30 anos	8 meses
5	20 anos	4 meses
6	?	?
7	22 anos	36 meses
8	30 anos	?
9	20 anos	3 meses
10	?	9 meses
11	30 anos	?
12	10 anos	?
13	37 anos	?
14	?	5 meses
15	22 anos	12 meses
16	10 anos	6 meses
17	31 anos	5 meses
18	8 anos	?
19	?	4 meses
20	37 anos	6 meses
21	8 anos	4 meses
22	?	3 meses
23	22 anos	8 meses
24	35 anos	?
25	17 anos	6 meses
26	39 anos	12 meses
27	8 anos	24 meses
28	30 anos	?
29	20 anos	3 meses
30	7 anos	6 meses
31	20 anos	3 meses
32	?	6 meses
33	35 anos	12 meses
34	65 anos	?
35	30 anos	12 meses
36	?	2 meses
37	30 anos	24 meses
38	30 anos	?
39	32 anos	12 meses

QUADRO N.º 4

CIRURGIAS REALIZADAS	
AMPUTAÇÕES	24
RESSECÇÕES	
AMPLAS	19
AMPLAS COM AUTOPLASTIA CUTÂNEA IMEDIATA	7
AUTOPLASTIA CUTÂNEA	10
EXERESE GANGLIONAR ILÍACO-INGUINAL	5
SAFENECTOMIAS	2
RESSECÇÃO DE RECIDIVAS EM CICATRIZES	2
OUTRAS CIRURGIAS (INCLUSIVE TORACOTOMIA)	5
TOTAL	74

- Figura 26 — Caso n.º 14: AP. "Ca. esp. cel. dif. Cirurgia conservadora.
 Figura 27 — Caso n.º 14: 4 meses após cirurgia.
 Figura 28 — Caso n.º 14: antes e após cirurgia, interessando inclusive plano ósseo.
 Notar lesões osteolíticas e periostite.



CONCLUSÕES

- 1 — A responsabilidade profissional na correta condução terapêutica desta entidade patológica, firma-se pelo fato de estarem todos os (39) trinta e nove pacientes, estudados sob tratamento médico há longo tempo.
- 2 — O período etário que prevaleceu foi a década 41-50 anos (13 casos), o que é explicado pela longa evolução que experimentam estes processos. No que se refere a sexo e cor, a rigor, nenhum dado prático se pode extrair.
- 3 — O estabelecimento de tais úlceras se baseia na existência de insuficiência venosa sobre um terreno cêrmico predisposto; esta pele sofrerá seja pelos sinais de hipotrofia cutânea (fig. 3), seja pela instalação do eczema varicoso (fig. 4). Fatores intercorrentes precipitarão o aparecimento da úlcera. Dêstes fatores, destacam-se as carências nutritivas, assinaladas em nossa estatística onde o baixo nível sócio-econômico foi uma constante.
- 4 — A úlcera em si poderá permanecer estacionária, apresentando fases de exacerbação ligadas aos agentes irritantes (medicações tópicas usadas com freqüência), aos traumatismos eventuais ou às infecções intercorrentes. O certo é que sua evolução longa é uma constante, sendo em nossos casos marcada por um predomínio superior a 30 anos. Há, portanto, suficiente tempo para uma terapêutica eficaz, que forçosamente corrigisse não só o processo ulceroso como, e principalmente, a insuficiência venosa. Isto, entretanto, não é visto na prática médica, onde estes pacientes perambulam pelos ambulatórios sem que tenham seu problema solucionado.
- 5 — A partir de certo momento, na história natural do processo, os doentes podem acusar uma mudança de aspecto da lesão. Em nossos casos, entre esta observação e virem a nosso Serviço, transcorreu um tempo que variou entre três meses a "cêrca de 3 anos". Tais transformações tanto podem marcar a malignização por configurar uma vegetação irregular (Figs. 4,

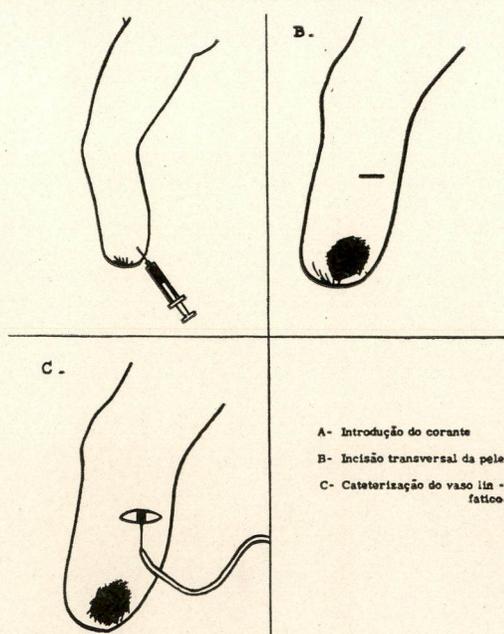


Figura 29

15, 16) ou por surgir bordas callosas (Figs. 13, 17, 18 e 19). Um número menor experimenta um crescimento uniforme (Figs. 1, 5, 21 e 22), caracterizando o quadro histopatológico da hiperplasia epitelial papilomatosa.

- 6 — O comprometimento ósseo foi notado nos 28 casos onde se fizeram estudos radiológicos. As lesões variaram entre: reação periosteal (figuras 6, 7, 8 e 10), osteólise (Figs. 7, 10), fraturas (Figs. 4, 11, 12, 13, 14) e anquilose tibio-társica (Fig. 4).
- 7 — O tratamento, eminentemente cirúrgico, em 10 (dez) casos foi conservador ainda que o laudo histopatológico fôsse firmado como Carcinoma espino celular. Isto pode ser explicado por um crescimento lateral, pouco infiltrativo, destes processos, dando inclusive limitada lesão óssea.
- 8 — A longa evolução do processo explica a predominância da faixa etária de 51-60 anos encontrada. Nenhum dado conclusivo pode ser extraído do levantamento de sexo e cor.
- 9 — Há de modo geral, um momento no qual é acusada a “mudança de aspecto” da lesão.
- 10 — A linfangioadenografia, pela variação do método clássico (LUCAS - 19), é útil para a disciplinaçãõ da técnica cirúrgica nos casos de exérese ganglionar ilíaco inguinal.
- 11 — Nos casos de cirurgia conservadora é importante a correção da insuficiência venosa crônica, o que se entende por uma relação de causa efeito. O número baixo de tais cirurgias em nossa estatística, é explicado por havermos orientado tais pacientes no sentido de procurar um serviço de cirurgia vascular periférica. Isto, evidentemente pelas próprias características do I.N.C., onde o movimento incessante das cirurgias faz com que limitemos nossa cirurgia ao câncer.
- 12 — Os 4 (quatro) óbitos (10,25%) relatados confirmam a malignidade do processo, a despeito das afirmações de LEU (10).

ÚLCERAS ANGIODÉRMICAS E CANCER

(*) BIBLIOGRAFIA

- 1 — BARBOSA A. LUCAS H.: Úlceras de Perna e Câncer. Arquivos do Oncologia vol. VI 2:52-3, 1965.
- 2 — FRAGA S.: Úlcera de Perna. Journ. Bras. Medic. vol. VIII 9:1077-81, 1964.
- 3 — RABELLO F. E.: comunicação pessoal a FRAGA (2) — 1964.
- 4 — BARBOSA A., SANTOS SILVA M., FIALHO F., LUCAS H.: Úlceras de Cicatrização. Comunicação à II Jornada Brasileira de Cancerologia. Recife PE, Out.º 6-10-1963.
- 5 — HINES E. A. Jr.: The differential diagnosis of chronic ulcer of the leg. *Circulation* 27:989-96, May 63.
- 6 — WARD W. H.: Leg ulcers. *Australian Journ. Dermat.* 5:145-7, June 1960.
- 7 — BOLGERT M., HODARA M., PAGLIUCHI O.: (Importance de certains facteurs etiologiques trop méconnus des ulcères de jambe. *Bull. Soc. Franc. Dermat. Syphil.* 68:540-4, Aout Octobre 1961.
- 8 — HURIEZ C., DESMONS F., AGACHE P.: Les facteurs généraux au cours des ulcères de jambe d'après 2. 137 Observations. *Bull. Soc. Franc. Dermat. Syphil.* 68:327-32, Nov. Dec. 61.
- 9 — PENINGTON G. A.: Ulcers of the leg: medical aspects. *Australian Journ. Dermatol.* 5:141-4, June 60.
- 10 — LEU H. J.: Differential diagnosis of chronic leg ulcers. *Angiology* 14:288-96, Jun 63.
- 11 — GOTHEIL W. S.: Cancerous degeneration in chronic leg ulcer. *JAWA* 59:14-6, July 1912.
- 12 — KNOX L. C.: Epithelioma and the chronic varicos ulcer. *JAWA* 85:1046-50, Octb. 1925.
- 13 — DE ASIS C.: Cutaneous carcinoma of the lower extremities. *Annals of Surgery* 83:663-81, Jan. June 1926.
- 14 — TENOPYR J., SILVERMAN J.: The relation of chronic varicose ulcer to epithelioma. *Annals of Surgery* 95:754-58; Jan. 1932.
- 15 — HEIDEMANN K. J.: (Über maligne Unterchekegeschwüre Beitrag zur Differential diagnose des Ulcus crucis) *Zentralblatt Für Chirurgie* 85-Heft 38-1914-8, Sept. 60.
- 16 — MONSERRAT J.: (Varicose ulcer with neoplastic degeneration). *Angiologia* 14:190-3, Jul. August 62.
- 17 — REID S. F.: Chronic ulceration of the leg: surgical aspects. *Australian Journ. Dermat.* 5:123-40, June 60.
- 18 — GRASSBERGER A., SEYSS R.: Zur Röntgendiagnostik des maligne entarteten Ulcus crucis varicosum. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 103:1477-8, 4 August 1961.
- 19 — LUCAS H.: Linfangioadenografia — variação do método clássico. *Tribuna Médica* 312:36, 1966.
- 20 — GRINFELD D., FLORES E.: Síndrome Post Flebitico. *Angiopatas* 4:42-8, 1964.
- 21 — MENDEZ H. Q.: La Denudacion de la Perna en la Insuficiéncia Venosa. *Angiopatas* 3:197-217, 1963
- 22 — DEHAAM C. R., SAUNDERS D. E.: Sickle cell trait producing ulceration of the leg. *Plastic and Reconstr. Sugery* 31:467-71, May 63.

3.º Lugar "Prêmio Amadeu Fialho" do Centro de Estudos e Ensino do INC — 1967

**DOIS CASOS DE
CÂNCER DO PÊNIS
EM INDÍGENAS ***

JOSÉ EWERTON DO AMARAL **

* Trabalho do Departamento de Câncer do Instituto "Ofir Lóiola" (Belém — Pará).

** Urologista do Departamento de Câncer do Instituto "Ofir Lóiola".

SUMÁRIO

O autor faz um estudo do carcinoma do pênis, apresentando dois casos comprovados histologicamente entre indígenas das tribos Gavião e Caiapó, que foram atendidos no Departamento de Câncer do Instituto "Ofir Loiola" em Belém, Pará, em 1964 e em 1965, ambos operados radicalmente e com sobrevida em boas condições até esta data.

Fixa a circunstância de que é o primeiro relato feito à Literatura Médica Nacional, terminando por sugerir e encarecer uma série de medidas de caráter médico-social, visando um melhor conhecimento do assunto.

SUMMARY

The author studied carcinoma of penis presenting cases with histological confirmation among the indians from the tribes Gavião and Caiapó. Both cases were admitted at the Department of Cancer — Institute Ofir Loiola — 1964-1965. The patients underwent radical surgery with good survival rate up to the present moment.

The author recalls the circumstance of being the first report in the Brazilian literature and emphasizes the necessity of several measures from the medical and social stand point of view and thereby a better knowledge on the subject.

DOIS CASOS DE CÂNCER DO PÊNIS EM INDÍGENAS

O problema do câncer do pênis parece estar ligado a condições de higiene local, considerando-se a fimose como uma das causas predisponentes, visto que, além das dificuldades naturais de asseio, acrescenta-se o processo irritativo da pele, produzido pela secreção esmegmática e pelo acúmulo dos produtos de decomposição da urina no saco prepucial.

A validade desta observação confirma-se ao aparecer esta neoplasia com maior freqüência nas classes menos abastadas, não recebedoras de uma suficiente ilustração de higiene. Cremos ser estreita esta ligação com a fimose, pois entre os judeus, praticantes da circuncisão no sétimo dia após o nascimento, como ritual religioso, desconhece-se qualquer manifestação dessa doença; também entre os maometanos, onde a circuncisão é realizada entre o sétimo e oitavo anos de vida, existe uma pequena percentagem de câncer do pênis. Já entre os católicos, a freqüência toma índice mais elevado, uma vez que referida prática é desconsiderada em seus hábitos religiosos. Outro registro interessante é a resistência da raça negra a esta moléstia, com predominância acentuada na branca, constatação feita em épocas sucessivas por Melicow, Gaven, Lenowit e Graham, e reiterada em 1961, pelo Dr. João Viana (3) do S.N.C.

Os estudos, pesquisas e conseqüentes estatísticas que envolvem o problema entre a raça mongólica ameríndea, são escassos e se restringem, apenas, ao que sabemos, a um trabalho meritôriamente pioneiro, embora incompleto, com citação de alguns casos sem comprovação histopatológica, apresentado na I CONFERÊNCIA LATINO AMERICANA, realizada em 1960, na cidade de Bogotá, de autoria do Dr. Sebastião da Silva Campos, que intitulou-se "ESTUDOS SOBRE O CÂNCER NOS ÍNDIOS DO BRASIL".

A conclusão obtida pelo autor, após estudar várias tribos indígenas do Brasil, é de que a doença não foi encontrada entre as tribos visitadas.

Nessa ocasião relata o Dr. Silva Campos ter sabido através informações, de uma dezena de casos de pseudo tumores, os quais, examinados e tratados em clínicas das proximidades, tiveram negada a procedência cancerosa.

Apenas dois casos foram diagnosticados clinicamente, entretanto sem comprovação histológica.

APRESENTAÇÃO

Acreditando na validade dos resultados das investigações realizadas e sabendo-se do controle e da assistência sobre mais de cem mil (100.000) indígenas, efetivado pelo S.P.I., e que, apesar desta ação, não se tinha notícias de ter sido encontrado entre os silvícolas câncer do pênis, nos animou o propósito de trazer a êste conclave dois casos comprovações do carcinoma do pênis em indígenas do Brasil, os quais foram operados no Departamento de Câncer do Instituto "Ofir Loiola" (Seção de Urologia), um, em 1964 e outro, em 1965.

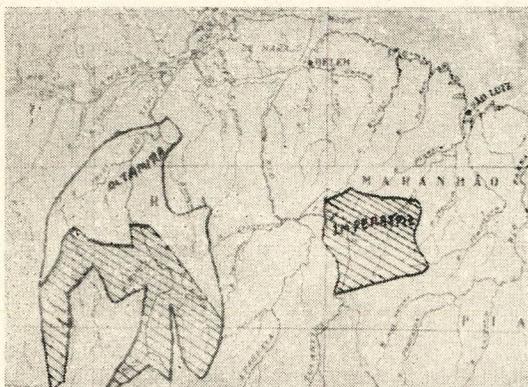


Figura 1 — As duas áreas assinaladas indicam as regiões habitadas pelos índios Gaviões e Calapós.

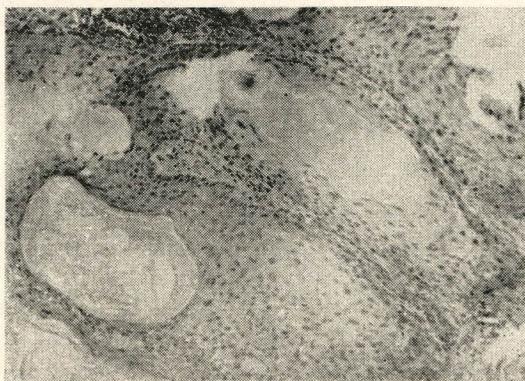


Figura 2 — (Caso 1). Área diferenciada do neoplasma em que existem características epidermóides brancas e queratinização.

CASO I

Em fevereiro de 1964, conduzido por um missionário protestante, apresentou-se na Seção de Urologia do Departamento de Câncer do Instituto "Ofir Loiola", o índio F. S. J., guerreiro da tribo Gavião, localizada em uma aldeia no interior do Maranhão (Fig. 1).

Vale salientar que o referido paciente não tinha contato com os centros urbanos, nada falando da língua portuguesa, desconhecendo os mais rudimentares hábitos do homem civilizado.

Após examinado, foi matriculado no D.C. do I.O.L., tomando o registro número 67/64.

Aparentava cinquenta (50) anos de idade, sendo de cor parda e casado.

Pelo intérprete nos foi informado de que há um (1) ano aproximadamente apareceu com uma lesão ulcerada na glândula, que aos poucos tomou conta de todo o órgão.

A lesão se iniciou pelo freio, invadindo a face interna do prepúcio, a glândula propriamente dita e a união do meato urinário com a glândula.

O paciente era forte e robusto, não apresentando qualquer outro problema físico além do acima citado.

Pela inspeção notava-se a glândula destruída e transformada em uma grande massa fungosa, em forma de couve-flor. O tumor era irregularmente lobulado, de coloração branco acinzentada, ulcerado na superfície e recoberto por um exsudato purulento e pútrido. Observamos enfartamen-



Figura 3 — (Caso 1). Gânglio linfático. Corte de linfonódo com metástases do carcinoma preenchendo o seio marginal.

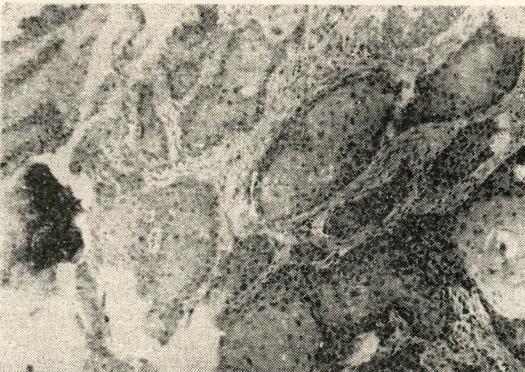


Figura 4 — (Caso II). Carcinoma epidermóide espino-celular. Observe-se a intensa queratinização existente.

to ganglionar da cadeira inguino-crural, bilateralmente. O paciente foi submetido a amputação radical do pênis com implantação da urétra no períneo, bem como ao esvaziamento ganglionar das cadeias inguino-crurais.

Após o ato cirúrgico, o exame histopatológico da peça, estabeleceu o seguinte resultado: CARCINOMA EPIDERMÓIDE (D) Fig. 2.

Decorridos trinta dias, o paciente teve alta hospitalar em boas condições.

Em setembro deste ano soubemos, através do S.P.I., que o índio apresentava boa saúde.

CASO II

Em 25 de julho do ano findante, procurou-nos o índio da tribo Mecrenôti, grupo Caiapó, B.M., conduzido pelo enfermeiro do S.P.I., Afonso Silva. Aparentava o silvícola quarenta e seis (46) anos, vivendo com companheira e possuindo três filhos. Habita a referida tribo em região bem separada dos Gaviões (Fig. 1) no Município de Altamira, Xingú.

Somente no Pôsto J.K. do S.P.I., localizado às margens do rio Curuá, afluente do Iriri, ficou este paciente oito meses doente, acrescidos de mais cinco em que permaneceu nas selvas.

A inspeção, a glândula apresentava-se destruída por volumosa tumoração exofítica, tipo couve-flor, brancacenta e dura, recoberta por secreção purulenta. Homem forte e robusto, tipo indígena genuíno, mostrando os lóbulos das orelhas lacerados (adorno denominado "amacrecacô"). No lábio inferior, notava-se um orifício elástico arredondado (adorno chamado "cacacôa").

Depois de matriculado no Departamento de Câncer do Instituto "Ofir Loiola", foi internado na Seção de Urologia e operado em cinco (5) de Agosto de 1965. Foi adotado o mesmo critério terapêutico do caso ante-

rior. Encaminhada a peça retirada ao Serviço de Anatomia Patológica, tomou a mesma o número 4181, estabelecendo o seguinte resultado: CARCINOMA EPIDERMÓIDE ESPINO-CELULAR (M).

O post-operatório decorreu sem complicações e a alta hospitalar foi dada vinte e três (23) dias depois do ato cirúrgico.

Contou-nos o enfermeiro, Afonso Silva que a tribo Mecrenôti (Caiapó) é constituída aproximadamente de quinhentos (500) indígenas. Durante o tempo que manteve contato com essa tribo desconheceu qualquer tumor genital entre os silvícolas; entretando, o índio, arguido pelo intérprete, nos informou que vários companheiros seus haviam morrido com lesões semelhantes.

O diagnóstico destes casos de neoplasia do pênis em selvagens leva-nos a especular, com mais profundidade o tema e nos imbuí de uma curiosidade científica, aliada a um natural sentimento de humanidade e patriotismo.

O que se sabe realmente do problema de câncer entre os índios?

Indubitavelmente, os resultados até hoje apresentados da inexistência do câncer entre os índios, estão obsoletos.

A fimose, reconhecida como causa predisponente primária desta neoplasia, não foi algaritimada entre os índios. Um complexo de circunstâncias sociais e mesológicas — endemias, epidemias, alimentação, hábitos, vícios, etc., precisa ser especificamente estudado, buscando-se, então, um detalhado paralelismo com a doença em si.

O Serviço de Proteção aos Índios e as Missões ocupam-se mais do aspecto social e do religioso e somente executam uma trivial assistência médica. Sabemos contudo que tal deficiência é uma decorrência da conjuntura nacional.

O inarredável é que temos obrigação de zelar pela integridade de uma gente autenticamente nossa, que, infelizmente se esvai,

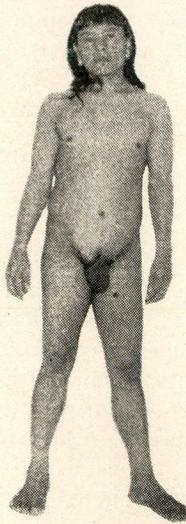


Figura 5 — Foto do índio B. M. vinte dias após a operação. Observe-se seus caracteres e condições físicas.

não pela simbiose com as outras raças na formação étnica brasileira, porém consumida pelas doenças trazidas pelo branco colonizador.

Uma plêiade de estudiosos concluiu pela maior resistência da raça negra a doença. Em confronto, desconhece-se qual o comportamento da raça indígena.

COMENTÁRIOS

Parece-nos que, com ineditismo, conseguimos comprovar a presença do carcinoma do pênis entre os nossos silvícolas. As pesquisas, informações e estatísticas sobre o problema, são superficiais e não permitem que se avalie, sequer uma aproximação, a extensão da doença entre os índios.

Sugerimos que a Sociedade Brasileira de Urologia dê conhecimento do assunto ao Serviço Nacional de Câncer e ao Serviço de Proteção aos Índios. Outrossim, lembramos, também, que a S.B.U. formule questionários próprios e específicos (v.g., incidência da fimose, ritos religiosos atuantes sobre o pênis, higienização do órgão, sífilis, etc.)

com a anuência do Serviço Nacional de Câncer, remetendo-os ao S.P.I. para encaminhamento aos seus diversos postos, a fim de que sejam preenchidos por elementos categorizados disponíveis.

Que se divulgue os resultados obtidos pelo preenchimento dos formulários, para que em um futuro próximo, se possa fazer novos trabalhos, mais substanciais e de melhor padrão.

Sabendo-se que o Serviço Nacional de Tuberculose mantém o Serviço de Unidades Aéreas (SUSA), no levantamento do cadastro torácico das populações interioranas, incluindo os silvícolas, terminamos por sugerir e solicitar que em relação ao câncer se tome as mesmas providências.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — AFIZ SALI — Urologia Clínica e Cirúrgica, 1965.
- 2 — HUGH CABOT — Tratado de Urologia, 1941.
- 3 — JOÃO B. VIANA — Tratamento do Câncer do Pênis — Revista Brasileira de Cirurgia. Julho de 1961.
- 4 — PETER H. HERBUT — Patologia Urológica, 1959.
- 5 — ROGER C. Graves — Cirurgia Urológica, 1957.
- 6 — SEBASTIÃO SILVA CAMPOS — Estudos sobre o Câncer nos índios do Brasil — Revista Brasileira de Cancerologia. Junho de 1960.
- 7 — TURÍBIO BRAZ — Profilaxia do Câncer do Pênis — Circunscrição — Medicina, Cirurgia e Farmácia, 1945.

CÂNCER COMO PROBLEMA DE MEDICINA TROPICAL *

ADONIS R. L. DE CARVALHO **

(*) Parte do material aqui publicado foi apresentado as III e IV Jornadas Brasileiras de Cancerologia (1963 e 1965) em relatórios do autor sobre Patologia Geográfica no Brasil.

(**) Professor Adjunto, Cadeira de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Fac. Med. U. F. Pe. (Serviço do Prof. R. de Barros Coelho); Patologista-Chefe da Clínica de Câncer do Recife - Pernambuco.

RESUMO

O autor faz uma revisão crítica sobre a ocorrência de neoplasias malignas nas **regiões tropicais**, comparando com os dados do seu material, obtidos na cidade tropical do Recife (8.º 3' S e 34.º 51' 0), Pernambuco, Brasil. Chegam às seguintes conclusões:

1) As neoplasias malignas são freqüentes nos Trópicos e regiões sub-desenvolvidas do mundo.

2) Algumas formas de neoplasia maligna são mais freqüentes nas regiões Tropicais de que nas de clima temperado. Isso ocorre principalmente com os carcinomas epidermóides, particularmente os do colo uterino, boca, pênis e os carcinomas epidermóide e baso-celular da pele.

3) Na África e Ásia Tropical é alta a incidência de carcinoma primitivo do fígado, o que não parece ocorrer na América Tropical.

4) Na África Tropical tem sido relatada uma alta freqüência de linfomas malignos, particularmente em crianças. Para o autor essa é uma questão provavelmente sujeita à revisão.

5) O coriocarcinoma e o carcinoma do naso-faringe têm sido encontrados com alta freqüência na Ásia, particularmente na Ásia Tropical.

6) Chamam a atenção para o fato de que a maioria dos cânceres prevalentes nos Trópicos, são de fácil diagnóstico, fácil prevenção e fácil cura (dentro de certos limites de avanço da doença). São formas de câncer que tendem a diminuir ou desaparecer nos países desenvolvidos.

7) A persistência dessas formas, nos Trópicos, deve-se a situação econômico-social precária prevalente nessas áreas.

ABSTRACT

The Author studies, from a critical standpoint, the occurrence of malignant neoplastic diseases in Tropical areas. He compares the data from different countries with his own data which comes from the tropical town of Recife (8.º 3' S, 34.º 51' W), Pernambuco, Brazil. He found that:

1) Malignant neoplastic diseases are frequently seen in tropical countries.

2) Some forms of cancer has a higher incidence in tropical areas than in temperate ones. This is what happens with epidermoid (squamous-cell) carcinoma, mainly the ones localized in the cervix uteri, mouth, skin and penis.

3) In Tropical Africa and Tropical Asia the incidence of primary liver carcinoma is high. That does not seem to occur in Tropical America.

4) It has been reported a high frequency of malignant lymphomas in Tropical Africa, particularly in children. The Author thinks this point is far from settled.

5) Naso-pharyngeal carcinoma and choriocarcinoma has been found in a high frequency in Asia, particularly Tropical Asia.

6) The writer emphasizes the fact that most of the cancer types that are prevalent in the Tropics are of easy prevention, prone to early diagnosis and gave a high rate of cure (if they are properly cared of). Such cancer types tends to decrease and to disappear in developed countries.

7) Persistence of such forms of neoplastic diseases in Tropical countries is part of the picture of poor conditions of living and medical care in that countries.

CANCER COMO PROBLEMA DE MEDICINA TROPICAL

1. INTRODUÇÃO

Há alguns anos atrás, pareceria absurdo um artigo sobre câncer, como problema da Medicina Tropical. Esse absurdo deriva do fato de que os tradicionais centros de ensino médico localizam-se na Europa. A patologia "normal" desses centros é a patologia das doenças comumente vistas por lá. A maioria desses países colonialistas tinha interesse no conhecimento das doenças que grassavam nas colônias, principalmente visando a proteção dos seus colonos. Em verdade as afecções encontradas nas populações nativas, como sabemos hoje, dependem muito mais de condições precárias de vida, em ambientes hostis não dominados pelo homem, do que de circunstâncias outras climáticas ou ligadas à geografia da região. Muitas dessas entidades patológicas, senão a maioria — malária, pelagra, amebíase, micoses e muitas outras — eram, na realidade, doenças universais existentes tanto na metrópole européia como nas colônias de ultra-mar. Todavia, muitas delas — particularmente as mais diretamente relacionadas com as baixas condições de vida, como a pelagra, por exemplo — apresentavam uma frequência maior nas colônias que nas metrópoles. Só umas poucas, como a esquistossomose mansônica, ocorrem tipicamente em regiões tropicais por requererem não somente os fatores relacionados com o subdesenvolvimento, como fatores especiais estes, sim, em relação direta e na dependência de fatores geográficos.

As doenças que se encontravam mais nas colônias que nas metrópoles passaram a ser batizadas com expressões tais como **doenças tropicais** ou **doenças exóticas** (há mesmo uma Société de Pathologie Exotique), termos mais ou menos pitorescos para designar as doenças que existem com menor frequência no lugar em que o observador mora. É curioso chamar a atenção para o fato de a designação de doenças tropicais ter sido já aplicada à entidades nosológicas não prevalentes nos trópicos e até a doenças de clima temperado e frio, só porque eram elas "exóticas" aos olhos de quem as estudou. É que nesse caso tratavam-se de doenças de colônias localizadas em regiões não tropicais.

Um grande número de entidades patológicas está ligado estritamente às condições sócio-econômicas precárias (tais como as salmoneloses e malária, a esquistossomose, as doenças venéreas), enquanto que outras parecem independê-lo, até certo ponto, desses fatores (doenças cardiovasculares, mentais, câncer). Se compararmos as frequências relativas de ambos os grupos de doenças numa comunidade, claro está que a proporção das do primeiro grupo tenderá a cair conforme melhorem as condições de vida, de saneamento, de alimentação etc., enquanto que as do segundo grupo tenderão a aumentar, ainda mais porque sem o peso da enorme mortalidade infantil dos países subdesenvolvidos a vida média chega quase a duplicar nas regiões mais favorecidas. Aumenta, portanto, a percentagem de indivíduos maduros e velhos, isto é, daquela parcela da população mais sujeita às doenças cardiovasculares e ao câncer.

A falsidade do conceito de Medicina Tropical tem sido compreendida muito bem por vários estudiosos entre os quais salientamos MARQUES (1956) e o então Ministro da Saúde do Brasil, WILSON FADUL (1963), quando propôs que ao invés de doenças tropicais se falasse em doenças dos países subdesenvolvidos.

2. CÂNCER DOS TRÓPICOS

Nessa ordem de idéias, está claro, que o problema das doenças neoplásicas seria esquecido pelos colonizadores. Os seus médicos que emigravam para as colônias eram educados em Institutos de Medicina Tropical, muitos dos quais famosos como os de Hamburgo, Lisboa, Liverpool. Eles não procurariam câncer, nem doenças cardiovasculares, nem doenças mentais nos trópicos; procurariam sim aquela patologia "exótica" que haviam aprendido nos grandes institutos da metrópole. Por isso os livros mais antigos de Medicina Colonial só eventualmente referem-se à câncer.

Todavia, tratados mais recentes ou as edições mais novas de alguns dos livros clássicos, não puderam continuar ignorando a tremenda carga que representa para as regiões subdesenvolvidas, as doenças neoplásicas. Algumas delas, como veremos adiante, são até mais freqüentes nessas regiões que na Europa. O velho tratado de Medicina Tropical de MANSON-BAHR nas suas edições mais novas (1960) dedica capítulo especial às neoplasias malignas, enquanto que GELFAND (1957) também num tratado de Medicina Tropical procura chamar a atenção para o grave problema do câncer no continente africano. Determinadas formas de câncer são mais freqüentes do fígado, câncer do pênis, câncer do colo uterino e muitos outros. Em regiões tipicamente tropicais como a Jamaica a incidência do câncer é comparável à da Dinamarca e dos E. U. A. (WALTER, BRAS e BROCKS, 1962). Monografias com dimensões quase de tratados já têm sido publicações sobre câncer nos Trópicos como as de MONTPELLIER e MONTPELLIER (1947) e de MONTPELLIER e MUSSINI-MONTPELLIER (1950). A patologia "exótica" não necessariamente tropical, aparece com freqüência em Cancerologia: a alta prevalência no Oriente de raros tumores no Ocidente como o coriocarcinoma e os tumores do cavum; a alta percentagem de câncer da margem do ânus, no Nordeste Brasileiro (CARVALHO, 1930, CARVALHO e SOARES, 1965), etc. O'CONNOR e DAVIES (1960) afirmam que, na África, se acredita que o câncer é tão comum ou talvez mais comum que em outros países. CAMAIN (1963) refere que todos os tipos de câncer têm sido encontrados nos Trópicos.

Nas linhas que se seguem tentaremos passar em revista alguns dados sobre a ocorrência de neoplasias malignas dentro do escopo da chamada Medicina Tropical. Acreditamos definidamente que se é legítimo falar-se de uma Medicina Tropical em relação às doenças infecto-contagiosas e nutricionais será também legítimo falar-se de uma Cancerologia Tropical, com a mesma conotação. Até estranhamos que os tropicalistas brasileiros não se tenham dado conta disso. Procuraremos comparar dados relativos à outros países e regiões, com dados brasileiros particularmente do Nordeste. Estes últimos são resultantes de uma análise de cerca de 8.000 casos de neoplasias malignas encontradas em 30.299 espécimes cirúrgicos coletados de 1951 à Julho de 1963 no Recife e estudados na Cadeira de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade do Recife, no Departamento de Patologia da Clínica de Câncer do Recife, em serviço de patologia de Clínica privada, além de material necroscópico da citada cadeira e dados de mortalidade do Departamento de Saúde Pública de Pernambuco. O nosso material anátomo-patológico será referido, daqui em diante, como **material do Recife** embora os pacientes provenham em grande parte de todo o resto do Estado de Pernambuco e de Estados vizinhos, particularmente da Paraíba e Alagoas. Representa cerca de 80% de todo o material anátomo-patológico estudado em Pernambuco, sendo de esperar pois, seja o mesmo razoavelmente representativo.

Em uma versão mais resumida o presente material foi, antes, por nós analisado (CARVALHO, 1967 b).

2.1 — Freqüência de câncer nos Trópicos; seus fatores condicionantes; dificuldades no seu estudo. — Verificar a incidência de neoplasias malignas constitui um dos mais difíceis problemas de Epidemiologia. Mais do que em qualquer outro setor as dificuldades são inúmeras. Os dados variam muito conforme a fonte de material. Os números referentes à mortalidade muito úteis em grande número de doenças, perdem da importância em Cancerologia devido à dois fatores: a) muitas formas de câncer, i. e., pele, não conduzem ao óbito, sendo compatíveis com longa sobrevivência. Os pacientes morrem de outras doenças, não entrando nos registros como câncer. b) Muitas

formas de câncer não levam diretamente ao óbito, mas sim de modo indireto. Como exemplo, temos o caso de câncer do colo uterino em que a morte sobrevém geralmente por complicação renal (pielonefrite, hidronefrose) conseqüente à compressão dos ureteres pelo tumor. Nas estatísticas de mortalidade tais casos entram como doença renal embora, na realidade, o mecanismo básico tenha sido de neoplasia maligna. É uma situação muito semelhante às doenças mentais que apesar de freqüentes, quase não aparecem em estatísticas de mortalidade: êsses pacientes morrem de emaciação, infecções, suicídio, etc. Êsse fenômeno explica o número baixo de óbitos registados no Recife, por câncer de colo uterino (4,9 por 100.000 habitantes em 1963) apesar de ser essa forma de câncer a mais freqüente da região, como veremos mais adiante. Quando se analisam estatísticas de mortalidade, mesmo com necrópsias como a de MONTENEGRO, DUARTE e LION (1953) realizadas em S. Paulo com material hospitalar se observa que cânceres freqüentes, como os de pele, aparecem em percentagem baixa (1,981%), enquanto que formas menos freqüentes como os de esôfago e pulmões aparecem com índices proporcionalmente altos (9,832% e 7,164% respectivamente). Nota-se que as estatísticas de necrópsia baseadas em material hospitalar tendem a enfatizar as formas de câncer em que se pratica cirurgia grande (como estômago, esôfago, pulmões) a que segue, com mais freqüência, óbito no período de internamento. As séries de hospitais gerais — como as acima referidas — tendem a ser reais quanto aos cânceres de vísceras internas, não dando conta daquelas que se localizam em mucosas de revestimento ou pele. Estas últimas tendem a serem enfatizadas em material de hospitais de câncer.

WILLIS (1953) discute detalhadamente êsse tipo de dificuldade, mostrando que mesmo nos países como a Inglaterra, em que são das melhores do mundo as estatísticas de mortalidade, o problema é também difícil de resolver. A dificuldade aumenta pelo fato de que a maior parte dos dados de mortalidade são baseados em certidão de óbito, sem exame anátomo-patológico. Nos 1.000 casos de câncer necropsiados por aquêle autor, apenas 69% tinham sido diagnosticados corretamente pela clínica. Assim

sendo, os dados de morbidade parecem ser mais fiéis, desde que se tenha comprovação anátomo-patológica, como acontece nos nossos dados sobre o Recife. Contudo, existem circunstâncias especiais (p. ex. câncer do estômago) em que são aceitáveis casos sem comprovação anátomo-patológica, mas com estudo radiológico e clínico adequados. Provavelmente a afirmativa também é verdadeira para o câncer cutâneo.

A dificuldade na obtenção de dados concretos sobre incidência de câncer levou à fundação dos chamados Registros de Tumores, entidades destinadas a coletar dados sobre a incidência de neoplasias. Êles existem sobretudo em países desenvolvidos, não tropicais. A falta ou escassez dêsses Registros nos países tropicais tem contribuído para a errônea idéia de que seriam as neoplasias malignas pouco freqüentes nessas áreas.

A grande dificuldade na obtenção de dados estatísticos de incidência de câncer, mesmo nos países desenvolvidos, levou a utilização crescente de dados de freqüência relativa, isto é, comparam-se as freqüências relativas de diferentes formas de câncer. Embora seja um método imperfeito, tem levado à descobertas importantes. Por isso o seu uso tem sido largamente recomendado. No Brasil em grande passo foi dado nas investigações sobre Epidemiologia do câncer pela Comissão Organizadora da III Jornada Brasileira de Cancerologia, realizada no Recife, em 1963 ao fazer realizar uma Mesa Redonda sobre Patologia Geográfica do Câncer no Brasil, a primeira no gênero realizada em nosso país. Êsse assunto passou a ser tema oficial obrigatório dos congressos brasileiros de Cancerologia, sendo de nôvo debatido na IV Jornada em Porto Alegre em Outubro de 1965. É de esperar a abertura de novos horizontes para o conhecimento efetivo do problema do câncer no Brasil, com tais estudos de grupos.

Chamamos a atenção, ainda para o fato de que tem havido modificações na freqüência com que aparecem certos tumores malignos, através dos tempos. Algumas formas de câncer têm subido à níveis alarmantes em alguns países, como acontece com o carcinoma broncogênico, na Grã Bretanha (61,7 por 100.000 em 1951-53 no sexo masculino — CASE e HARLEY, 1958). Velhos tratados como de BLAND-SUTTON (1894) dão pouca importância ao câncer do

pulmão naquele país, ao contrário do que acontece agora. Outras formas de câncer, e essa nos interessa de perto por ser uma das formas de câncer "tropical", como o câncer do colo uterino tem experimentado diminuição nos países desenvolvidos chegando à 51% o percentual dessa diminuição no período de 1949-61 (Ruth et al, 1964). DENOIX e LEGUÉRINAIS (1958) numa análise das tendências da mortalidade por câncer do útero e da mama, mostram um declínio da frequência do primeiro em relação aos outros tumores em diversos países principalmente na Inglaterra e Gales, Dinamarca, Escócia, Austrália e Suíça, enquanto que c inverso ocorre no câncer mamário.

Há um outro ponto que queremos enfatizar. Trata-se da importância dos fatores sócio-econômicos (CARVALHO, LIMA e CASTELO BRANCO, 1963) na gênese do câncer, desde que esses fatores parecem os mais importantes na determinação das formas "tropicais" do câncer. A esse respeito cumpre citar dados da Inglaterra e País de Gales citados por GRAHAM, LEVIN e LI-LIENFELD (1960) em que se analisa a incidência de diferentes formas de câncer de acordo com o nível sócio-econômico. A maior parte das formas de câncer (lábio, língua, boca, faringe, esôfago, estômago, laringe, útero e pele) incidem mais em indivíduos de nível sócio-econômico baixo, enquanto umas poucas (colons, intestino delgado, mama e ovário) ocorrem mais em indivíduos economicamente diferenciados. Outras formas de câncer (reto, pulmões e próstata) não parecem estar ligados aos níveis econômicos. Se na Inglaterra os indivíduos pobres estão mais sujeitos a câncer que os ricos, parece possível extrapolar que em países pobres a incidência de câncer seja maior que nos países ricos. Se isso não é verificado com clareza, deve-se à baixa média de vida das populações pobres, o que, essencialmente, não muda a situação. Para citar um país tropical a respeito da distribuição de câncer por níveis sociais, MARCIAL (1964) mostrou que, em Porto Rico, o câncer da cérvix, esôfago e pênis são prevalentes no grupo de baixa renda, enquanto que o da mama, endométrio e próstata ocorrem mais nos bem de vida. É, portanto, impossível no trópico diferenciar o que depende da Geografia do que dependa da Economia.

O extenso estudo de STEINER (1954) em que se analisa a incidência de cânceres em diferentes grupos raciais de Los Angeles, mostra que muitas das diferenças, em certas áreas geográficas, que poderiam ser atribuídas à raça, desaparecem quando indivíduos dessas raças e regiões passam a viver em ambientes diferentes. Outras diferenças persistem mostrando estarem ligadas diretamente a problemas raciais ou culturais ligados à raça. Como exemplo desse último caso está a alta incidência do câncer do estômago em japoneses, que se mantém alta, mesmo quando emigram para outros países, como foi notado por MCCLANAHAN (citado por STEINER, 1954) estudando em 1948 japoneses do Hawai, e pelo próprio STEINER em japoneses de Los Angeles. O fato foi confirmado, em japoneses emigrados para o Brasil, por PRUDENTE e MIRRA (1961).

No Brasil, de acordo com elementos publicados pelo saudoso patologista TRAMUJAS (1948), referentes às 10 principais capitais brasileiras, os dados oficiais mostram que a mortalidade por câncer variou de 102,3 por 100.000 em Porto Alegre para 23,9 para Fortaleza (dados de 1940/42). Os números publicados por MERCHED e MARSILLAC (1954) e MARSILLAC e MERCHED (1954) referentes aos anos de 1942 à 1952, e relativos às capitais dos Estados brasileiros (com exclusão de S. Paulo), mostram ter havido aumento da mortalidade do câncer, sendo excessões apenas S. Luiz, João Pessoa e Cuiabá, que mostraram decréscimo. Nessa análise, Curitiba, Porto Alegre e Vitória atingiram índices muito elevados em 1952 (respectivamente 128,3, 113,9 e 111,4 p/100.000), comparáveis a dados norte-americanos (139,4 em 1951). SCORZELLI JR. (1956) faz um estudo similar, mas fornece os dados para S. Paulo que são de 94,4 em 1952. Esse autor mostra com dados de 1955 que o câncer é a terceira causa de morte em S. Paulo e na Guanabara, ficando inferior apenas às doenças cardio-vasculares e às gastro-enterites. Podemos, contudo, observar de acordo com a nossa tabela 1 (preparada com dados dos autores citados) que, de modo geral, as capitais que apresentaram menores índices de mortalidade por câncer foram também as que mostraram os maiores índices de causa de morte mal definidas e não especificadas, o que indica as falhas na coleta de material nessas cidades. Parece

TABELA 1

MORTALIDADE POR CÂNCER E POR CAUSAS IGNORADAS
NAS PRINCIPAIS CAPITAIS BRASILEIRAS

(dados de 1954 para 100.000 habitantes)

Cidades	Câncer	Causa ignorada
Manáus	38,5	0,9
Belém	69,2	2,0
S. Luís	63,4	27,2
Teresina	44,6	6,1
Fortaleza	39,4	29,2
Natal	61,4	12,4
João Pessoa	83,5	50,7
Recife	62,4	7,3
Maceio	71,1	3,4
Aracajú	51,0	38,0
Salvador	68,9	5,7
Vitória	124,0	5,6
Niterói	84,3	1,8
Guanabara	91,6	1,2
S. Paulo	103,6	...
Curitiba	109,8	4,8
Florianópolis	58,7	20,2
Pôrto Alegre	123,7	6,9
Belo Horizonte	101,4	6,7
Goiana	76,0	20,0
Cuiabá	108,8	0,4

que, desde que se disponham de boas estatísticas aumenta o percentual de casos de câncer. A tabela 2 mostra as formas de câncer de maior prevalência em algumas zonas tropicais.

No Recife, conforme mostra a fig. 1, pode-se constatar um aumento constante da mortalidade por câncer. Como a da tuberculose vem caindo, resulta que, no momento presente, nesta cidade tropical os dados de mortalidade por câncer e por tuberculose já se equivalem (72,4 e 80,6 por 100.000 habitantes em 1962, respectivamente) (vêr CARVALHO, 1964). Quanto à morbidade relativa das várias formas de câncer, o exame da tabela 3, mostra os resultados obtidos do exame do material do Recife.

Estudaremos, em seguida, algumas peculiaridades das doenças neoplásicas em regiões tropicais.

2.2 Carcinoma Epidermóide do Colo Uterino

Embora seja uma forma de câncer universal, o câncer do colo uterino, mais especificamente o carcinoma epidermóide (es-

pino-celular) do colo uterino apresenta uma definida relação com grupos sócio-econômicos. Porisso é prevalente nos Trópicos. A tabela 4 dá uma idéia da frequência relativa do câncer da cérvix em vários países tropicais e subdesenvolvidos.

Entre nós, como se pode observar na tabela 3, esse tipo de lesão é responsável por 26,55% de todos os tipos de neoplasias malignas, ou tomando-se somente o sexo feminino 43,63%. Isso significa que, virtualmente, metade dos cânceres da mulher são, entre nós, cânceres do colo uterino. MENEZES e MAGALHÃES (1945/46) mostraram que, no material do Recife, o carcinoma do colo uterino representa 28,7% de tôdas as biópsias tomadas a êsse órgão.

Números semelhantes são dados, para Alagoas, por FALCÃO e JACKSON (1963) quando referem que 44,3% dos cânceres do sexo feminino são do colo uterino. Esse tumor representou, na experiência dos citados autôres, 2,2% de tôdas as formas de neoplasia maligna tomando os dois sexos em conjunto. No material da Bahia, examinado

TABELA 2

OS CINCO TIPOS DE CÂNCER MAIS FREQUENTES EM ALGUNS PAÍSES TROPICAIS (DADOS DE MORBIDADE).

(Os números entre parênteses, na coluna central expressam percentagens em relação aos outros tumores malignos).

Região	Tipos de Cânceres	Fonte
Ceilão	Bôca, pênis, cérvix, pele, mama.	Cowdry (1955)
Colômbia	Gen. fem. (25), tubo digestivo (24), pele (21), mama (7), linfomas e leucemias (5).	Gaitan-Yanguas (1963)
Cuba	Pele, útero, bôca, mama, laringe.	Cowdry (1955)
Filipinas	Útero, mama, bôca, pele, linfomas.	Patangco et. al. (1963)
Haiti	Mama, cérvix, bexiga, próstata, reto.	Cowdry (1955)
Índia (Bombaim)	Bôca, laringe, útero, mama, esôfago.	Cowdry (1955)
Iran	Pele, faringe, laringe, bôca, útero.	Cowdry (1955)
Kenia	Pele (22), linfomas (14), sarcomas (7), cérvix (6), mama (4).	Linsell e Martyn (1963)
Malásia	Estômago, nasofaringe, mama, intestino grosso, esôfago.	Cowdry (1955)
Nigéria	Pele, gen. fem., fígado, mama, gen. masc.	Cowdry (1955)
Rodesia Sul	Fígado (11), cérvix (8), bexiga (7), esôfago (7).	Skinner et al. (1963)
Singapura	Cérvix, estômago, pulmão, bôca, esôfago.	Cohen e Hoe (1961)
Tanganica	Pele (23), linfomas (11), sarcomas (10), cérvix (8), mama (3).	Linsell e Martyn (1963)
Tailândia	Mama (12, bôca (11), pele (10), v. resp. sup. (5), estômago (5).	Vellios et al. (1953)
Uganda	Útero (11), pele (10), linfomas (9), hepatomas (7), pênis (7).	Davies (1963)
Vietnam do Norte	Masc.: pênis (22), estômago (17), faringe (12), bôca (10), fígado-vesic. (4). Fem.: cérvix (29), mama (18), bôca (8), estômago (6), faringe (5).	Cam-Cong (1963)

por NEVES (1956) a frequência do câncer do colo uterino, em relação aos outros cânceres, do sexo feminino foi de 55%. PRUDENTE (1963) com dados obtidos por inquérito hospitalar dá as seguintes frequências relativas para o carcinoma do colo uterino respectivamente para Salvador, Recife, Macaé, Rio de Janeiro, S. Paulo, Curitiba, Pôrto Alegre: 53,8 — 60,0 — 22,6 — 29,4 — 28,7 — 31,4 — 41,8. Isso demonstra que é realmente alarmante a frequência do carcinoma do colo uterino em nosso país, particularmente em Salvador e Recife.

No material do Recife, a distribuição etária é similar à vista na Europa e nos Estados Unidos, atingindo mulheres principalmente entre os 31 e os 60 anos de idade, conforme se vê na tabela 5 (CARVALHO, SILVA e MARQUES, 1956).

O câncer do colo uterino, embora como dissemos seja universal, é uma forma prevalente nos países subdesenvolvidos tropicais ou não. O nosso material é ilustrativo dêsse ponto: embora a frequência do carcinoma epidermóide do colo uterino em relação ao número de biópsias fôsse de 7,39%

TABELA 3

FREQÜÊNCIA RELATIVA DAS DEZ NEOPLASIAS MALÍGNAS
MAIS COMUNS NO MATERIAL DO RECIFE

(Em por cento relativamente às demais neoplasias malignas)

AMBOS OS SEXOS:

1. Colo uterino (carcinoma epidermóide)	26,55
2. Pele (c. baso-celular e epidermóide)	20,38
3. Bôca (carcinoma epidermóide)	11,93
4. Mama	6,60
5. Pênis	4,92
6. Linfomas malignos	3,38
7. Intestino grosso e ânus	2,31
8. Sarcomas de partes moles	1,83
9. Glândulas salivares	1,83
10. Laringe	1,55

SEXO MASCULINO:

1. Pele (c. baso-celular e epidermóide)	32,73
2. Bôca (carcinoma epidermóide)	18,89
3. Pênis	12,59
4. Linfomas malignos	5,17
5. Laringe	3,19
6. Sarcomas de partes moles	2,84
7. Glândulas salivares	2,23
8. Estômago	2,23
9. Sarcomas ósseos	2,17
10. Conjuntiva	2,01

SEXO FEMININO:

1. Colo uterino (carcinoma epidermóide)	43,63
2. Pele (c. baso-celular e epidermóide)	12,46
3. Mama	10,84
4. Bôca (carcinoma epidermóide)	7,47
5. Linfomas malignos	2,36
6. Intestino grosso e ânus	2,28
7. Vulva	1,99
8. Glândulas salivares	1,58
9. Conjuntiva	1,19
10. Sarcomas de partes moles	1,19

(CARVALHO, 1964), se considerarmos somente o material de clínica privada constituído por pacientes de classe média e alta, a proporção dessa neoplasia foi de apenas 2,3% das biópsias, isto é menos de 1/3 da proporção geral.

O assunto, sob êsse ângulo, é analisado por MAASS e SACHS (1963) que afirmam ser a incidência do câncer da cérvix maior nas regiões tropicais (África e Ásia sobretudo) do que na Europa e Norte-América. As maiores incidências se encontrariam na América Central e na China. Ilustra o seu

ponto de vista com o fato de que, enquanto a proporção do carcinoma do colo/carcinoma do corpo (esta uma forma aparentemente sem relação com problemas "tropicais") é de 2/4 para o na Europa, Estados Unidos e Austrália chega nas regiões tropicais, até à 50 para 1 como acontece na Indonésia. No Texas, no condado de Travis, MACDONALD (1961) demonstrou que a percentagem de carcinoma de cérvix em mulheres latino-americanas, negras e anglo-americanas era respectivamente de 36,65 de 31,07 e de 8,7% dos carcinomas, notando-se por-

tanto uma brutal discrepância entre 3 grupos raciais vivendo na mesma região. Se levarmos em conta que no Texas, pretos e latino-americanos (na sua maioria mexicanos) têm um padrão de vida extremamente baixo, teremos uma explicação para as diferenças de incidência e da coincidência de grupos étnicos tão diferentes, como mexicanos e negros, terem os mesmos índices de frequência. Em outras palavras, ao emigrarem ou serem levados a força para o Texas, mexicanos e pretos levaram o "trópico" consigo.

Caen, que é uma das regiões mais pobres da França, apresenta uma frequência de carcinoma do útero comparável à das regiões subdesenvolvidas e tropicais: 41,2% contrastando com a proporção geral para aquele país que é de 18,3% (JACOB, RABILLARD e ABBATUCI, 1963). Fora dos Trópicos, os dados de GRAHAM, LEVIN e LILLIENFELD (1960) referentes à área do Buffalo, nos E.U.A. e os da Inglaterra e Gales, citados por esses autores, mostram aumento da mortalidade por carcinoma cervical com a baixa do nível sócio-econômico.

Outro elemento importante para mostrar a relação com problemas sócio-econômicos é dado pelos trabalhos desenvolvidos na Macedônia (Iugoslávia) por STUCIN et al. (1963). Nessa região a incidência de câncer

da cérvix é significativamente menor em grupos Moslen que observam estritos hábitos de higiene genital (incluindo a circuncisão) ao contrário de grupos não-Moslen, sem esses hábitos, vivendo na mesma região. Outro fator ligado à alta prevalência do câncer cervical, em certas regiões, é representado pelo número de filhos. Segundo MALIPHANT (1949) a probabilidade de novos casos de câncer do colo por ano é de 1 para 21.000 para as mulheres solteiras e de 1 para 1.500 para as mulheres com filhos. Só esse dado justificaria a alta frequência da forma de carcinoma em referência nas regiões tropicais, sabido ser muito alta a paridade nessas áreas. A sífilis que já foi citada como elemento importante na gênese do carcinoma cervical, perdeu de importância depois dos trabalhos de ROJEL (1953) que estudou o problema em prostitutas dinamarquezas. Esse autor conclue dizendo ser razoável supor que a exagerada atividade sexual seria um fator "sine qua non", para o desenvolvimento do carcinoma cervical. WYNDER et al. (1954) mostraram que a idade do 1.º coito ou do primeiro casamento era mais baixa nas mulheres com carcinoma da cérvix do que nos controles; a mesma relação se dá quanto à casamentos múltiplos. Por outro lado, foi mais comum a exposição à indivíduos não circuncidados nas mulheres com câncer do colo do que nos con-

TABELA 4

FREQUÊNCIA DO CANCERES DO COLO UTERINO (MORBIDADE)
EM RELAÇÃO A OUTROS CANCERES, EM PAÍSES TROPICAIS.

Região	% de câncer cervical	Fonte
África do Sul (Bantus)	54 dos concêres femininos	Higginson, 1951
África do Sul (rural)	41,5 " "	Higginson e Oetlé, 1960
Johannesburg		
Costa Rica	23,4 " "	Cowdry (1955)
El Salvador	56 " "	Diaz-Bazan (1962)
Índia	31,21 de todos os cânceres	Wahi, 1963
Singapura	20,05 " " " "	
Vietnam do Norte	29,8 dos cânceres femininos	Cam-Cong, 1963

troles. Esses autores aliás, disordam da idéia de que o número de partos tenha relação com câncer do colo. JONES, MAC DONALD e BRESLOW (1958) por meio de inquéritos econômicos (429 casos e 429 controles) verificaram que a freqüência do câncer cervical está relacionada com a pobreza, maturação sexual rápida e atividade sexual precoce. Lembramos, nêsse ponto, que todos êsses fatores ocorrem nos Trópicos, i, e, em zonas subdesenvolvidas.

Outro dado significativo é pertinente à higiene genital masculina, desde que se sabe quão excepcional é o câncer peniano em judeus circuncidados sendo, por outro lado, raridade o encontro de carcinoma cervical em mulheres judias. Conforme veremos mais adiante, o câncer do pênis é muito freqüente em nosso país, particularmente no Nordeste, assim como em outros países pobres. O possível papel do esmegma na carcinogênese cervical ficou demonstrado por PRATT-THOMAS et al. (1956) quando obtiveram tumores do colo uterino no camundongo mediante uso do esmegma. TERRIS (1962) em excelente revisão sôbre a epidemiologia do câncer cervical mostrou ser essa forma de neoplasia relacionada também com o coito e com problemas higiênicos. BOYD e DOLL (1964) na área de Londres, estudando 297 portadores de câncer cervical e 1.353 controles, mostraram que os fatores mais freqüentemente associados à essa forma de câncer foram: 1) ser casada; 2) casamento em idade precoce; 3) casamentos múltiplos e mal sucedidos. Em menor proporção encontraram: 4) alta freqüência de relações sexuais; e 5) falta de uso de contraceptivos. Êsses autores concordam com a opinião de que a gênese do câncer do colo está relacionada com algum fator ligado ao coito, antes que à paridade. A maior parte dos fatores citados por BOYD e DOLL são prevalentes nos Trópicos.

2.3 Carcinoma Epidermóide do Pênis

Em nosso material o câncer do pênis representa 12,59% de todos os cânceres no sexo masculino (vide tabela 3) e 4,92% de todos os tumores malignos nos dois sexos. NEVES (1956) em Salvador relata uma freqüência de 22% em relação aos cânceres do sexo masculino, enquanto FALCÃO (1961) em Maceió, demonstra igualmente uma alta prevalência dessa lesão. PRUDENTE (1963,

com dados obtidos em inquérito hospitalar refere freqüências de 11,4 — 16,3 — 24,6 — 3,9 — 3,0 — 1,7% para essa forma de câncer, respectivamente para Salvador, Recife, Maceió, Rio de Janeiro, S. Paulo, Curitiba e Pôrto Alegre. Se, em todo o país a incidência é alta, no Nordeste Brasileiro as proporções são catastróficas. De novo chamamos a atenção para a disparidade apresentada pelas estatísticas de mortalidade: com a alta morbidade acima referida, tivemos no Recife, em 1963, apenas 8 óbitos registrados por câncer do pênis, isto é, 0,9 p/100.000 habitantes. Isso é estranhável quando sabemos que, se bem que se trate de tumor curável, a maior parte dos casos vem à tratamento em fases irrecuperáveis o que leva o paciente à uma certa e dolorosa morte. É bem verdade que a grande maioria dêsses pacientes são residentes no interior do Estado, não entrando nos cômputos de mortalidade que estamos citando, que referem-se unicamente aos residentes no Recife o que, pelo menos em parte, explica a discrepância.

Os dados brasileiros sôbre câncer do pênis, mesmo os da Guanabara, S. Paulo, Curitiba e Pôrto Alegre (os mais baixos) expressam uma alta freqüência se compararmos com outros países. Na Inglaterra e Gales, de 1930/32 registram-se 496 mortes por câncer do pênis, para 18.876 para o câncer gástrico, 3.225 para o câncer lingual e 2.668 para o câncer vesical (WILLIS 1953). As condições de higiene peniana da qual faz parte a circuncisão, tem papel relevante na gênese dessa forma de câncer, sendo, fato conhecido a extrema raridade em judeus circuncisos. De modo geral, onde é alta a incidência de neoplasia maligna do colo uterino é também alta a do carcinoma peninano, pois, como acentua STEINER (1954, pág. 129) as taxas para os carcinomas do útero e pênis tendem à permanecer paralelas tanto geogrâficamente, como etnologicamente.

Na África é comum o câncer de pênis, sendo fato referido por BOWESMAN (1960) o qual registra ser essa forma de tumor muito mais comum nos Trópicos do que nos países temperados ocorrendo, aliás, em idades mais baixas. Entre muitos outros trabalhos, citaremos o de LINSELL e MARTYN (1963) que, estudando material de 1957-1963 da Tanganica e da Kenia, encontraram uma percen-

TABELA 5

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO COLO UTERINO NO MATERIAL DO RECIFE (CARVALHO, SILVA e SANTOS, 1956) COMPARATIVAMENTE A OUTROS PAÍSES.

Idade	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71
Recife (Carvalho, Silva e Santos, 1956)	0,6	5,1	28,8	29,8	26,7	6,7	2,0
Argentina (Ahuamada, 1954)	0,1	5,1	25,7	34,2	24,2	8,9	2,1
Europa e E.U.A. (Lane-Claypon, cit. por Willis, 1954)	0	4	25	39	24	7	1

TABELA 6

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO PÊNIS, NO MATERIAL DA CLÍNICA DE CÂNCER DO RECIFE (1951-1964).

TOTAL 355 CASOS

Idade	Percentual
21 — 30	4,22
31 — 40	14,36
41 — 50	23,94
51 — 60	29,02
61 — 70	20,00
71	8,45

TABELA 7

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DA BÓCA NO MATERIAL DO RECIFE (CARVALHO, MOREL e FALCÃO, 1960)

(Em por cento).

Idade	Masc.	Fem.	Total
11 — 20	0	0	0
21 — 30	4	2	3
31 — 40	4	9	6,5
41 — 50	14	19	16,5
51 — 60	35	29	32
61 — 70	26	28	27
71 —	12	10	11

tagem respectivamente de 3 e 1 dentre os tumores malignos. DAVIES (1963) registra no Mengo Hospital e no Kampala Câncer Registry, ambos na Uganda, uma proporção de 14,9 e 12,2% para o carcinoma do pênis. DODGE e LINSELL (1963) comparam a frequência de câncer do pênis na Uganda e Kenia. Na primeira, como já vimos, é de 12,2% dos cânceres do sexo masculino, enquanto que na Kenia é de apenas 1,9%. A diferença é dada pelo fato de que na Kenia a circuncisão é largamente praticada enquanto que na Uganda esse ritual é feito por uma minoria.

No Oriente Tropical, também se registra uma alta frequência de tumores penianos. TRUONG e LIEN (1962) observaram uma porcentagem de 16% em relação aos tumores malignos do sexo masculino, no Vietnã do Norte, onde a frequência dessas neoplasias é tão alta a ponto de permitir à um único autor o estudo de grandes séries, como os 700 casos descritos por CHU e TAM (1954). Os achados desses autores, inclusive as fotografias que publicam mostrando o avançado estágio da doença nos seus casos, são inteiramente superponíveis ao material do Recife. Na vizinha Tailândia é também alta a porcentagem do câncer do pênis (7,7% dos tumores malignos do sexo masculino, segundo VELLIOS et al., 1953).

Na América Latina, de modo geral, a ocorrência dessa forma de câncer é frequente, como é demonstrado por RIVEROS e LEBRÓN (1963). Eles estudaram particularmente o Paraguai, onde tal forma de lesão vem em 4.º ou 5.º lugar entre todas as neoplasias malignas do sexo masculino. No seu material 85,72% dos casos tratavam-se de rurícolas, estando ligado à condição de pobreza e precária higiene. No material mexicano, estudado por WOOLRICH (1963), 45% dos pacientes com câncer de pênis vinham de ambiente rural, sendo a maior parte dos restantes em indivíduos de profissão humilde. As seguintes frequências de câncer do pênis sobre todas as formas de câncer em países tropicais são fornecidas por COWDRY (1955): Malásia (2.38%), Índia (Bombaim) (1,5%), Cuba (0,86), Vietnã do Sul (17% sobre os cânceres do sexo masculino).

O nosso material é na sua quase totalidade constituído por indivíduos em condições de vida extremamente precárias: no mate-

rial da Clínica de Câncer do Recife, constituído por pessoas com baixo padrão de vida o percentual de casos de carcinoma do pênis é de 1,4% das biópsias. Em material de Clínica Privada constituído por indivíduos de classe média e alta a porcentagem do carcinoma do pênis, em relação ao número de biópsias, é de apenas 0,2%, i. e., 7 vezes menor.

A distribuição etária dos nossos casos é vista na tabela 6, notando-se que o grupo modal é o de 51-60 anos. Isso representa uma classe mais baixa do que o material do Paraguai (RIVEROS e LEBRÓN, 1963), porém idêntica à encontrada no México (WOOLRICH, 1963).

2.4 Carcinoma Epidermóide da Bôca

Essa é uma forma de câncer muito comum nas regiões tropicais e/ou subdesenvolvidas. A morbidade é consideravelmente maior do que a mortalidade, pois muitas das suas formas — particularmente a de lábios — têm alta porcentagem de cura. Todavia, em nosso meio, e acreditamos que isso é verdade para os Trópicos em geral, a regra é o recebimento do doente em estágios muito avançados de doença. No tocante particularmente à língua (a forma mais comum entre nós para o câncer da bôca) e ao assoalho da bôca, gengiva e palato há necessidade de diagnóstico muito precoce para que se obtenha uma cifra boa de curas.

O carcinoma epidermóide da bôca é universal, sendo uma lesão tipicamente do sexo masculino nos E. U. A. e na Europa. WILLIS (1953) cita seus dados e os de outros autores para mostrar que, nesses países, a relação homem/mulher é de 14/1 para o câncer do lábio, de 9/1 para o câncer da língua; 10/1 para o câncer jugal, palato e assoalho; 20/7 para o câncer da amígdala e faringe.

Nos países subdesenvolvidos o câncer da bôca é, possivelmente, mais frequente. Além disso, a marcada diferença na distribuição sexual desaparece, mais uma vez, por fatores não tropicais. LEPP e WENGER (1955) registam em Maracaibo (Venezuela) nada menos de 104 casos em mulheres dentre um total de 161 pacientes. A maior parte é carcinoma do palato, que relaciona com o hábito, prevalente nessa região no sexo feminino, de fumar com o cigarro invertido, isto é, com a brasa para dentro da bôca. Achados em tudo semelhantes são relatados

por REDDY, REDDY e RAO (1960) em Vizapatam, na Índia. Que essa peculiaridade não depende do Trópico, está o fato de que o mesmo fenômeno ocorre na ardenha, sendo referido por RACUGNO (1958) que registra uma grande freqüência de câncer do palato, dessa vez, em ambos os sexos, relacionada com o mesmo estranho modo de fumar lá usado por homens e mulheres. Ainda na Índia (Bombaim), PAYMASTER (1956) achou uma proporção de 5 homens para 3 mulheres num total de 650 casos de câncer bucal. Ele valoriza as condições carenciais prevalentes e o hábito de mascar betel e fumo. SHANTA E KRISHNAMURTHI (1959), investigaram o problema em Madras, na Índia, encontrando relação etiológica com o mascar fumo e com condições precárias de higiene oral.

O hábito de mascar betel só ou com tabaco, segundo MUIR e KIRK (1960), vem da antiguidade sendo muito difundido no Oriente: Ceilão, Índia, Burma, Siam, Indochina, Malásia, Singapura, Indonésia, Filipinas, Nova Guiné, Nova Bretanha, Nova Irlanda, Formosa e China. A evidência clínica e epidemiológica encontrada por vários autores, que citam, é fortemente indicativa de uma relação causal entre câncer da boca e betel. A presunção é robustecida pelos achados de MUIR e KIRK, que conseguiram a produção de câncer experimental no camundongo por pincelagem prolongada com um extrato de betel e tabaco.

A freqüência de câncer da boca (e faringe) em ao total de cânceres é de 3,3% para os E.U.A. (dados de Connecticut), de 4,2% para a Inglaterra e Gales, sendo em Singapura, segundo MUIR (1962) de 8%. No Vietnã do Norte a proporção é também elevada: 10% segundo CAM-CONG (1963). Na África Tropical, por excessão, os números mostram proporções relativamente baixas, inferiores mesmo aos dados europeus e norte-americanos. Assim LINSELL e MARTYN (1963) encontram proporções relativas de apenas 2,1% para a Kenia e 0,4% para a Tanganica, enquanto que DAVIES (1963) encontrou 1,1% na Uganda.

O contraste entre a alta freqüência do câncer da boca em países tropicais da América Latina e da Ásia e a freqüência baixa na África, encontra, talvez, a sua explicação nas pesquisas de KELLER (1963) que analisando 2.177 casos no sexo masculino, nos

Hospitais de Veteranos dos E.U.A. mostrou que o câncer labial é extremamente raro em nêgros, embora não hajam diferenças quanto às outras localizações na boca.

No material do Recife, constatamos uma alta freqüência de carcinoma da boca, conforme se pode observar do exame da tabela 3. Essa forma de neoplasia vem em 3.º lugar entre todas as outras neoplasias malignas. Ela aparece em 2.º lugar no sexo masculino com uma percentagem de 18,89% e em 4.º lugar no sexo feminino com uma proporção de 7,47%. A proporção entre homens e mulheres é quase a mesma ou seja 1,6 homens para 1 mulher. Em outras palavradas, há uma percentagem muito alta em mulheres comparativamente ao que se observa na Europa e E.U.A. Quanto à localização, predomina em ambos os sexos a lingual, como mostra a tabela 8. Não existem diferenças significativas entre os dois sexos no que tange à localização das lesões. Quanto à idade, o grupo mais atingido é do de 51-60 anos em ambos os sexos (tabela 7), como demonstramos antes (CARVALHO, MOREL e FALCÃO, 1960).

Em nosso material, estamos, no momento, investigando dados sócio-econômicos. Parte dessa investigação foi anteriormente apresentada (VALENÇA, CARVALHO e MOREL, 1963, CARVALHO, FALCÃO e VIEIRA, 1963), e refere-se a relação do câncer oral existente entre nós com o hábito de fumo. Utilizamos um grupo de 80 portadores de carcinoma epidermóide da boca e 62 controles do mesmo nível sócio-econômico. No grupo com câncer da boca apenas 1% não era fumante, enquanto que nos controles essa percentagem foi 44%. Nos cancerosos 34% fumavam cigarros e 65% fumavam charutos. Nos controles, essas percentagens foram de 27 e 29. Não houve diferenças significativas em relação ao hábito de mascar fumo. Esses dados apontam, fortemente, para o papel do fumo, particularmente de cachimbo na gênese do carcinoma epidermóide da boca, no material do Recife, sobretudo porque sabemos que essa relação tem sido encontrada em material de outros autores. Note-se que o fumo utilizado pelas nossas populações pobres (de onde vem a nossa amostra) é uma forma grosseira de tabaco. As condições de higiene, salário, habitação e alimentação são

extremamente precárias no nosso material. Todavia a mesma precariedade foi vista tanto nos casos de câncer da boca como nos controles, pelo que nada conseguimos inferir nesse particular.

O carcinoma epidermóide da boca representou em nosso material 3,46% do total de biópsias feitas (CARVALHO, 1964), enquanto que em material de clínica privada a percentagem dessa neoplasia foi de apenas 0,5% o que, de novo, mostra a importância dos fatores sócio-econômicos na gênese dos cânceres "tropicais".

Uma vez mais, chamamos a atenção para a falta de correspondência entre tão expressiva morbidade e os dados de mortalidade. Em 1963, registraram-se apenas 7 óbitos por câncer da boca, em residentes no Recife, o que dá um coeficiente de mortalidade de 0,8% por 100.000. Em parte, isso é devido ao fato de que a maioria dos nossos casos provém do interior do Estado, mas há certamente um subdiagnóstico de câncer nas rossas certidões de óbito.

2.5 Carcinoma Primitivo do Fígado

Essa é uma forma de câncer, de modo geral, pouco freqüente na Europa e E. U. A., mas, com taxa elevada em alguns países da África e Ásia. O seu estudo quanto à esse aspecto foi detalhadamente feito por BERMAN (1951) que registra freqüência alta não somente na África e na Índia, como ainda, em regiões não tropicais da Ásia, tais como o Norte da China e o Japão.

Na verdade a expressão carcinoma primitivo do fígado, engloba pelo menos três doenças diferentes: o hepatoblastoma, visto na infância e que não parece estar relacionado com fatores geográficos, o colangiocarcinoma prevalente nos países orientais — segundo alguns autores, talvez relacionado com a infestação pelo *Clonorchis sinensis* — e o hepatocarcinoma o mais encontrado na África Tropical.

Tratando-se de uma forma de tumor maligno, invariavelmente fatal, as estatísticas de mortalidade, quando baseadas em certidões de óbitos, como são a maioria, sofrem possivelmente de superdiagnose, pois, sendo o fígado um órgão muito atingido por tumores metastáticos, é muito fácil um tumor secundário ser tomado na clínica por um primitivo. Pela mesma razão os dados

baseados em biópsia são extremamente precários.

A incidência de carcinoma primitivo do fígado (CPF), nos E. U. A. é, segundo WEBB (1945) de 6,7% dos tumores malignos e segundo HALL e SUN (1951) de 4%. Na Ásia, Denoix, citado por QUENUN e RICHER (1963) dá o CPF como representando até 41,6% dos tumores malignos. YUEH-YING et al. (1963), na China, referem 107 casos de CPF dentre um total de 567 tumores malignos encontrados à necrópsia (18,9%), sendo de 5/1 a proporção homens/mulheres. A cirrose esteve associada com o câncer em 89 casos. TOLENTINO JR. (1963) nas Filipinas encontrou CPF em 3,2% nas necrópsias em adultos (cifra para os E. U. A. 1%). Na Tailândia (Siam) os dados de VELLIOS et al. (1953) mostram uma freqüência relativa de 4,3%.

Na África Negra a incidência do CPF é muito alta. Os dados reunidos por QUENUN e RICHER (1963) mostram que a percentagem desse tumor em relação a todas as outras neoplasias malignas chega à níveis de 53,9% - 42,3% - 32,3% - 26,4% - 20% - 17,9% - 16,6% e 14% respectivamente em Vali, Senegal, Niger, Congo, Leopoldville, Cameroun, Angola, Mauritània, Haute-Volta. São expressões de uma freqüência absurdamente alta, só comparável à freqüência do carcinoma do colo uterino no material do Recife. Representa, segundo aqueles autores, 15 à 100 vezes mais do que o encontrado na Europa. A repartição dos casos é caprichosa, variando de localidade à localidade no mesmo país. São Quénun e Richir, ainda, que registam variações de 0,04 p/1000 habitantes à 27,4, no mesmo país (Senegal).

A associação do CPF com a cirrose hepática é freqüente. Numa compilação feita por HERXHEIMER, citado por ALBERTINI (1955) a cirrose hepática ocorreu numa percentagem de 74,75 à 90 dos casos de carcinoma hepato-celular e de apenas 46,7 à 62 nos colangiocarcinomas. O material de EGGEL e o de WALTHER, citados pelo mesmo autor mostra que no sexo masculino a maior parte dos casos de CPF acompanha-se de cirrose (81 à 86%) enquanto que no feminino a proporção se inverte, pois apenas 12,5 à 19% se acompanha dessa forma de fibrose. STEINER (1960) comparou o material da África trans-sahariana com o dos E. U. A., mostrando que a maior parte dos

TABELA 8

DISTRIBUIÇÃO (PERCENTUAL) DOS CASOS DE CARCINOMA EPIDERMÓIDE DA BÓCA EM MATERIAL DA CLÍNICA DE CâNCER DO RECIFE, POR LOCALIZAÇÃO E SEXO.

Localização	Masculino	Feminino	Total
Língua	27,9	31,4	29,2
Lábio inf.	17,6	12,9	15,8
Lábio sup.	4,4	4,0	4,2
Lábio, não espec.	1,6	1,1	1,4
Comissura labial	0,5	0,5	0,5
Gengivas	9,8	12,3	10,7
Pálato	13,1	13,5	13,3
Assoalho	8,5	12,1	9,9
R. jugal	7,8	6,6	7,4
R. tonsilar	8,3	5,1	7,1
Úvula	0,1	0,0	0,1

TABELA 9

ESTADIAMENTO CLÍNICO DE 100 CASOS DE CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO COLO UTERINO AO TEMPO DA ADMISSÃO

(Material da Clínica de Câncer do Recife)

Estário	Número de casos
I	15
II	34
III	34
IV	17

figados cirróticos nos nativos africanos é de tipo pós-necrótico e portal. As áreas com maior freqüência de cirrose, são também as que apresentaram o maior número de casos de CPF.

HALLEN e KROOK (1963) mostraram que a freqüência de CPF é a mesma tanto na cirrose de tipo alcoólico, como na da hemocromatose e na de etiologia criptogênica.

A etiologia do CPF tem sido discutida. Ela pode ser experimentalmente induzida por numerosos agentes químicos, dos quais, possivelmente, o mais utilizado como modelo experimental é o "butter-yellow" (para-di-metil-amino-azo-benzeno), que foi usado na Inglaterra como aditivo de margarina até que a sua propriedade carcinogênica fôsse descoberta (citado por COWDRY, 1955). O ácido tânico, contido no vinho é também carcinogênico para o fígado (KORPASSY, 1950, KORPASSY e MOSO-NYL, 1951).

Em material humano é difícil uma idéia definida. Por exemplo, é comum nos Bantus, mas a sua incidência varia nesse povo largamente conforme a área que habite, sendo o fato citado entre outros, por MOULANIER e RICHIR (1963) e por CROS et al. (1963). O papel de um possível fator alimentar, tem sido sempre lembrado, mas STEINER (1960) no seu detalhado e extenso trabalho, atribui a etiologia da cirrose e do CPF em africanos, principalmente à hepatite infecciosa, afastando a possibilidade de causa relacionada com o uso de substâncias tóxicas na alimentação.

Recentemente, apareceu evidência que contraria inteiramente as afirmativas de STEINER. Essa evidência é de que a ocorrência de contaminação do amendoim, usado na alimentação, por um fungo, o *Aspergillus flavus* seria o fator determinante da cirrose e do CPF como se vê na África. Experimentalmente foi possível à NEW-

BERNE e CARLTON (1963) obter hiperplasia nodular do fígado e proliferação de ductos, em patos, com administração por 30 dias de dieta contendo amendoim como ingrediente básico. O efeito seria devido à uma substância tóxica — a aflatoxina — produzida pelo *A. flavus*. A utilização em ratos de dietas contendo essa substância resultou em alta percentagem de hepatocarcinoma além de tumores primários em outros órgãos (Butler e Barnes, 1963).

No momento, pode-se dizer que a evidência epidemiológica e experimental aponta para essa contaminante do amendoim como responsável pela alta freqüência do CPF na África.

Entre nós, como excessão, pode-se dizer que o CPF é pouco comum equivalendo em freqüência ao que se encontra na Europa e E. U. A., apesar da alta prevalência da cirrose hepática em nosso meio. Nesse particular o material do Recife foi estudado por Menezes (1947) e por nós próprios (CARVALHO, 1954). Demonstramos (CARVALHO, 1954) no material necroscópico da Cátedra de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade do Recife, que a incidência de CPF é de 16/2797 das necropsias ou seja 0,57%, que é uma cifra semelhante à observada na Europa e E.U.A. O grupo etário mais atingido foi o de 40-49 anos representando uma idade mais baixa do que o que ocorreu no material europeu e norte-americano. Havia cirrose hepática em 15 dos 16 casos, sendo a distribuição por sexo de 13 casos para o masculino e 3 para o feminino. Não foi demonstrada relação com infestação pelo *Schistosoma mansoni* tão prevalente em nossa área de estudo.

Parece-nos que a América Latina não se comporta como região tropical no tocante ao CPF.

2.6 Linfomas malignos. O linfoma de Burkitt

É difícil ter uma idéia da freqüência dos linfomas malignos (LM) nas estatísticas publicadas porque, na sua maior parte, essas estatísticas referem-se antes às localizações de tumores do que a tipos histológicos. Todavia, de modo geral não é particularmente grande a freqüência de LM nas estatísticas européias e norte-americanas.

Na África têm sido relatadas proporções altas desse tipo de neoplasia. Assim LIN-

SELL e MARTYN (1963) disseram que a percentagem dos LM em relação a todas as formas de cânceres é de 11,9 e 14,9 respectivamente na Tanganica e na Kenia, enquanto que DAVIES (1963) refere uma taxa de 11% na Uganda. São, todas, freqüências altas e comparadas, por exemplo, com a que ocorreu no nosso material que foi de 3,38% (vide tabela 3).

Em parte a alta freqüência na África está relacionada com o chamado linfoma de Burkitt descrito por esse autor e seus colaboradores (BURKITT, 1958, BURKITT e O'CONNOR, 1961 e O'CONNOR, 1961). Tratar-se-ia de uma forma especial de LM, atingindo principalmente crianças e com especial tendência a atingir o maxilar. Foi descrito originalmente na Uganda, por BURKITT, estando relacionado com certas regiões da África Tropical. Essas áreas formam um cinturão que vai do Senegal à Kenia e Tanganica. BURKITT (1962), por meio de um "tumor safari" que percorreu a África, mostrou que a entidade aparece em qualquer parte da Uganda, Kenia e Tanganica, exceto nas regiões que ficam acima de 1500 metros de altura; na Federação das Rodésias e Niasilândia encontra-se, somente, nos vales e às margens de lagos; surge na planície central de Moçambique, sendo praticamente desconhecida na África do Sul e na Ruanda-Urundi. BURKITT, conclui que é tumor dependente da altitude mas, só no que esta representa em relação à temperatura. Para ele, o fator limitante da afecção seria uma temperatura mínima de 60° F. Esse elemento levou-o a sugerir a possibilidade de doença virótica transmitida por um vetôr.

EPSTEIN e HERDSON (1963) estudando o linfoma de Burkitt por meio da microscopia eletrônica não encontraram nada que sugerisse a presença de agente viral.

Por outro lado, BENNETT e ANSTEY (1963) descreveram 43 casos em Capetown, na África do Sul, área em que, ao que constava, a condição era virtualmente desconhecida. Ainda na África do Sul — em Natal — CHAPMAN e JENKINS (1963) descreveram 5 casos em regiões em que os dados climáticos coincidem com os descritos por BURKITT.

Do ponto de vista histológico O'CONNOR e DAVIES (1960), O'CONNOR (1960) e BURKITT (1963) descrevem o tumor como um

linfossarcoma linfocítico mal diferenciado. A célula predominante é similar à um linfoblasto, mas a citologia inclui grandes células que chegam a assemelhar-se às células de Reed (grafada erradamente Rieder, no trabalho de O'CONNOR, 1961). Há todavia, alguns pontos obscuros sobre o linfoma de Burkitt para os quais queremos chamar a atenção. O primeiro refere-se a provável heterogeneidade do material. O próprio O'CONNOR (1961) refere que 83% dos casos correspondem ao tipo que descreve sendo, o restante, de outros tipos histológicos.

Por outro lado, a ênfase dada pelos autores africanos à localização no maxilar, deixa a dúvida se esses autores estão estudando mesmo uma entidade patológica homogênea ou se não estão de fato, pondo o mesmo rótulo em casos basicamente dissimilares, que se parecem, tão somente, pela localização maxilar. Mesmo O'CONNOR e DAVIES (1960) mencionam que tais casos são variadamente diagnosticados em bases clínicas como osteomielite e adamantinomas e em bases histológicas como sarcoma osteogênico e sarcoma de células redondas.

O'CONNOR (1963) registra um percentual de 40% de comprometimento maxilar o que é, sem dúvida, uma percentagem muito alta, mesmo se houver uma certa confusão de diagnóstico. Esse autor clama por um melhor conhecimento da doença sugerindo especial atenção para as alterações não-neoplásicas do tecido linfo-reticular.

Seja como for, a ocorrência do chamado linfoma de Burkitt na África Tropical resulta em aumento da proporção de linfomas nessa região, particularmente em crianças. Posteriormente autores em vários países, inclusive não tropicais, têm descrito casos similares (DORFMANN, 1965). O problema se complica quando autores como WRIGHT (1964) pretendem que haja um quadro histológico característico e diagnóstico da condição, deslocando assim a conceituação do linfoma de Burkitt do campo epidemiológico e clínico (topográfico) para o anátomo-patológico. Seria o encontro do aspecto em "starry-sky", isto é, grandes células fagocitárias no seio de células linfoblásticas o tipo que permitiria o diagnóstico histológico de uma condição definitiva. Acontece que, numerosos autores mostraram ser esse padrão encontrado em linfomas que nada têm a ver com o síndrome de Bur-

kitt, particularmente em linfomas da infância, exatamente onde tal síndrome é mais freqüente (O'CONNOR, 1963, O'CONNOR, RAPPAPORT e SMITH, 1965 e DIAMONDO-POULOS e SMITH, 1964). Mesmo a visceralização encontrada no "linfoma de Burkitt" não é particularidade dele, pois é a regra em linfomas da infância.

No Brasil claramente não há o síndrome epidemiológico do linfoma de Burkitt. Há casos isolados na literatura de linfomas de localização maxilar alguns dos quais por extensão têm sido chamados de "linfoma africano" ou "linfoma de Burkitt", extensão essa que achamos discutível. Há o caso descrito por MICHALANY e GOMES (1962); LUISI et al. (1965) publicaram 9 casos, seguido do caso de DIAS, ALVARENGA e DIAS (1966) e de dois casos de CHAVES (1966).

Em nosso material do Recife há apenas um caso com alguma similitude topográfica ao que ocorre na África. É uma observação muito semelhante ao caso 1 de CHAVES e será objeto de estudo em outro trabalho.

Parece-nos que o conceito de linfoma de Burkitt deve ser tomado num sentido muito restrito, eminentemente estatístico, referente a alta freqüência de lesões maxilares nos linfomas africanos, não se justificando, no nosso entender, a sua conceituação como entidade distinta.

COUTINHO-ABATH et al. (1961), examinando material do Recife, referente aos tumores da infância encontraram 14 casos de linfomas que representou 20,2% das neoplasias malignas em crianças. Comparam esse dado com o de ANDERSEN (1951) em material de Nova York (onde achou 10,9%) e com os de O'CONNOR e DAVIES (1960), obtidos na Uganda (onde encontrou uma freqüência de 48%). COUTINHO-ABATH et al., concluem que o tipo de distribuição dos casos do Recife, se aproxima mais do padrão africano que do norte-americano. O nosso material não confirma essa opinião conforme já demonstramos em uma outra ocasião (CARVALHO, 1967 a).

2.7 Câncer da Pele

Os carcinomas da pele são encontrados universalmente sobretudo em indivíduos de pele clara, representando a pigmentação da raça negra uma provável adaptação à vida em condições de luz solar abundante.

De modo geral, ocorre em população que, além da pele clara, vive no campo em

direto contato com a luz solar. Isso é muito bem demonstrado, entre outros, por trabalhos tais como o de KRAMCHANINOV (1962) que demonstrou nítidas diferenças de incidência do câncer cutâneo conforme a latitude, exposição ao sol, população rural ou urbana, assim como adaptação à luz solar. Nessa mesma região (Khazakistan), SMIRNOV (1962) observou aumento da incidência de câncer da pele na população urbana devido à imigração de camponeses para a cidade. SEGI (1963) analisando índices de mortalidade por câncer cutâneo em 24 países, registrou incidências altas na África do Sul (3,61), Austrália (3,88), Nova-Zelandia (2,71) e Irlanda (2,75), todos, com excessão do último, em zonas tropicais. As cifras mais baixas foram para o Japão (0,97) e para os não-brancos norte-americanos (1,15). SELDOM (1963) mostra na Austrália, altos índices de mortalidade por melanoma maligno (19,1) e por cânceres da pele em geral (34,5). Ele atribui essa alta prevalência à forte luz solar e à tendência para as atividades ao ar livre. Ainda na Austrália, SILVERSTONE et al. (1963), por meio de inquérito, verificaram que a queratose e câncer da pele ocorrem 2-3 vezes mais em homens com vida ao ar livre do que nos que vivem abrigados, indicando uma definida correlação entre carcinoma cutâneo e exposição à luz solar. LANCASTER e NELSON (citados por MACDONALD, 1963) sugeriram em 1957, que o melanoma maligno estaria também relacionado com a luz solar; todavia MACDONALD, verificou, nos E. U. A. que a mais alta freqüência correspondia às áreas de intensidade de luz solar intermediária. Ela encontrou uma incidência de melanoma maligno em indivíduos de pele escura, na mesma proporção que nos de pele clara.

KEELER (1963) chama a atenção para o alto risco que têm os albinos, que vivem no ambiente tropical, para desenvolverem o câncer cutâneo o que está, aliás, de acordo com a nossa própria experiência. WINKLER (1963) em Rhode Island e Nova Inglaterra, encontrou uma alta percentagem de câncer cutâneo em indivíduos de olhos azuis, pele clara que ao se exporem ao sol queimam a pele ao invés de ficarem bronzeados.

Assim, pode-se ver que os Trópicos representam uma área particularmente adequada ao aparecimento do câncer da pele

pela grande luminosidade solar que apresentam, sendo esse um dos poucos exemplos de verdadeira influência tropical na gênese de cânceres. Note-se porém, que ao mesmo tempo que isso acontece, a grande percentagem de pessoas de pele pigmentada que habita os Trópicos — particularmente na África — atuaria como fator limitante dessa carcinogênese ambiental. Todavia, mesmo na África, com toda a proteção pigmentar, é alta a taxa de carcinoma da pele. DAVIES (1963) dá, para a Uganda, uma percentagem de 10,6 em relação aos outros cânceres (dados de 1952-1960) que lhe confere o 2.º lugar entre todas as neoplasias malignas.

Entre nós, em que a maior parte da população tem a pele clara é de esperar uma incidência alta de câncer da pele, o que realmente acontece; o carcinoma epidermóide e o carcinoma baso-celular da pele, em nosso material, são a forma mais freqüente de câncer no sexo masculino (32,73% dos tumores malignos nesse sexo) vindo em 2.º lugar no sexo feminino (12,46%), conforme se pode ver na tabela 3.

Assim sendo, ocorre nos Trópicos uma curiosa combinação de fatores climáticos (portanto realmente tropicais) e fatores raciais, o primeiro tendendo a aumentar a incidência de câncer de pele e o segundo tendendo à contrabalançar o primeiro pois, a adaptação e o jogo da seleção natural fizeram predominar indivíduos de pele protegida pela pigmentação nas zonas particularmente sujeitas à carcinogênese pela luz solar. Isso significa que a ambiência tropical é um alto risco para câncer da pele, em indivíduos pigmentados e não adaptados. É o que acontece com a população branca da Austrália e Nova Zelândia que, como vimos, paga um alto tributo à essa forma de neoplasia.

2.8 Outras formas de neoplasias malignas.

Outras formas de câncer certamente mostrarão, por uma análise cuidadosa, determinadas relações com a ambiência tropical. Todavia as principais foram já mostradas, restando apenas uma ligeira menção a outros problemas.

Numa série de 173 casos, de carcinoma do intestino grosso e ânus por nós estudada, no material do Recife (CARVALHO, 1960, CARVALHO e SOARES, 1965) constatamos uma alta proporção de carcinoma

epidérmico (35,2%) que, na sua maior parte, localizava-se na margem do ânus, canal anal e reto. Essa proporção é extremamente alta se considerarmos que tal forma de carcinoma, na referida região, representa apenas de 1 à 4,7% nas estatísticas européias e norte-americanas (CARVALHO e SOARES, 1965). A maior parte dos casos ocorreu em mulheres numa proporção de 3,3 para 1 homem. O nosso material sugere, ainda, que no carcinoma epidermóide há diferenças de agente carcinogênico ou de tempo de exposição ao carcinógeno em relação ao adenocarcinoma, que ocorre em idades bem mais avançadas que o carcinoma epidermóide.

Um outro tipo de tumor que poderia ser incluído como freqüente em certas áreas tropicais é o coriocarcinoma, que tem sido descrito com percentagens altas na Ásia, particularmente na Ásia Tropical. O assunto está sendo investigado por um Joint Project for Study of Choriocarcinoma and Hydatidiform Mole in Asia (1959). Esse grupo encontrou freqüências de mola hidatidiforme que atinge até 1 caso para 200 à 250 gestações e freqüências de coriocarcinoma até de 1 para 250 à 1 para 3708 gestações, que são cifras incrivelmente altas para tumor tão raro, bastando referir que a incidência do coriocarcinoma nos E.U.A. é de 1 caso para 40.000 gestações, seg. HERTIG (1956).

O material do Recife, não evidencia qualquer aumento de freqüência dos tumores coriais, relativamente ao que ocorre na Europa e E.U.A. (CARVALHO, 1962), não tendo sido, tampouco, encontradas diferenças em material de várias partes do Brasil apresentados na Mesa Redonda sobre "Mola e Coriocarcinoma" realizada sob o patrocínio da Maternidade de S. Paulo (S. Paulo, abril de 1962). Nessa reunião aliás, foi fundado oficialmente o Comité de Registro de Tumores Coriais Aristides Maltez, com sede em Salvador.

Os carcinomas do naso-faringe têm sido relatados como muito freqüentes em alguns países da Ásia, tropicais ou não. VELLIOS et al. (1953) encontraram uma percentagem de 6 em relação aos outros tumores malignos em seu material da Tailândia. YEH e COWDRY (1954) encontraram uma freqüência relativa de 13,32% para os tumores naso-faríngeanos em uma série de 1869 tumores malignos estudados em Formosa. Esse autor reafirma, citando trabalhos de

outros autores, a alta prevalência em chineses. A grande proporção que esses autores acharam é enfatizada pelo fato de que a freqüência relativa dos tumores de todo o faringe é de 0,953% nos E.U.A. É interessante notar que DUNLAP (citado por Steiner, 1954) encontrou uma alta percentagem de tumores malignos do nasofaringe em Shangai e Peiping, mas somente na população chinesa. MARTINEZ (também citado por Steiner 1954) encontrou uma alta percentagem em imigrantes chineses em Cuba. Ao que sabemos não existe ainda evidência segura quanto à etiologia dessa forma de câncer, nem até que ponto seria verdadeira ou falsa a sua relação com fatô racial propriamente dito.

3. COMENTÁRIOS.

Pelo visto as doenças neoplásicas malignas são comuns nas regiões tropicais e / ou subdesenvolvidas. Ainda mais, algumas formas de câncer são mais freqüentes nessas áreas do que nas de clima temperado. Assim justifica-se, plenamente, uma Cancerologia Tropical no mesmo sentido em que se aceita uma Medicina Tropical.

É de notar-se, ainda, uma interessante particularidade à respeito dos "cânceres tropicais". É que são representados, sobretudo, por carcinomas epidermóides, isto é que ocorrem em tecidos de revestimento. O câncer do colo uterino, da bôca, do pênis são carcinomas epidermóides na sua quase totalidade, o mesmo se dando com boa parte dos cânceres da pele. Em oposição a isso, fora dos Trópicos, predominam os cânceres de vísceras internas, na sua maior parte de natureza glandular, isto é, adenocarcinomas (estômago, mama, próstata, intestino grosso, etc.). O carcinoma primitivo do fígado é a única forma de adenocarcinoma característica das regiões tropicais, embora como vimos somente de alguns dêles.

Poder-se-ia dizer que os carcinomas epidermóides em certas localizações (cérvix, bôca, pele, pênis) são doenças de "massa" nos Trópicos.

Um outro ponto que merece especial atenção é o fato de que essas formas de neoplasias malignas prevalentes nos Trópicos são exatamente as mais fáceis de diagnosticar precocemente, portanto, de curar pois localizam-se em tecidos de revestimento, facilmente visíveis. Essa é provavelmente a razão pela qual essas formas estão perdendo

a importância que tinham em países desenvolvidos, como vimos, no ítem sobre colo uterino, pois sendo formas que permitem a prevenção e o diagnóstico precoce vão, pouco à pouco, sendo riscadas das estatísticas de mortalidade desses países. Sobram aquelas formas de câncer em que são precárias as possibilidades de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento eficaz (de modo geral os adenocarcinomas de vísceras internas, os sarcomas, as leucemias). Note-se que essas formas de câncer são freqüentes entre nós, só que a sua proporção — face ao aumento das outras formas — é bastante menor.

Entre nós — e acreditamos que isso acontece nas outras regiões Tropicais — a maioria dos doentes vem a tratamento em

fases demasiado avançadas de doença (CARVALHO, LIMA e CASTELO BRANCO, 1963). Isso pode ser demonstrado pelo exame da tabela 9, baseada em 100 casos consecutivos de carcinoma epidermóide do colo uterino atendido sem 1963 na Clínica de Câncer do Recife. Pode-se observar que apenas 15% dos doentes vem a tratamento em estágio I, isto é, que oferece tôdas as possibilidades de cura. Nada menos de 51% chegam em estágio III e IV, praticamente incuráveis. Esses dados ilustram, claramente, o drama de miséria, ignorância e desamparo social que tornam a Patologia Tropical u'a mera expressão descritiva da Patologia do subdesenvolvimento.

APÊNDICE

PATOLOGIA GEOGRÁFICA DO CÂNCER NO BRASIL

A Comissão Executiva da III Jornada Brasileira de Cancerologia, realizada no Recife, em Outubro de 1963, programou e realizou uma Mesa Redonda sobre "Patologia Geográfica do Câncer no Brasil" a primeira no gênero. Para isso convidou para presidir a o Prof. Antônio Prudente (S. Paulo), tendo sido os seguintes os componentes da mesa que compareceram: Drs. Ronaldo Araújo (Belém), Roberto Cabral Ferreira (Fortaleza), Adonis R. L. de Carvalho (Recife), Anibal Silvano Filho (Salvador), Jorge de Marsillac (Rio de Janeiro), Edgar Diefenthaler (Porto Alegre) e Jairo dos Doles (Goiânia), este último representado pelo Dr. Alberto Araújo Jorge. As conclusões a que chegou essa Mesa, reunida em 7 de Outubro de 1963, foram as seguintes:

1) Da necessidade do aprimoramento das estatísticas de mortalidade e morbidade do câncer no Brasil, a fim de:

- a) obter um quadro mais exato do problema no país;
- b) fornecer elementos para o controle da doença em condições de maior eficiência;
- c) prover material e bases para pesquisas de âmbito regional, nacional ou internacional.

2) Em face do material apresentado, apesar de algumas deficiências existentes, ficou claro ser possível, já no momento atual em nosso país, estudos sistematizados de Patologia Geográfica do Câncer. Registraram-se variações das diferentes taxas de mortalidade e freqüência geral de câncer, bem como distribuições peculiares de câncer nas várias regiões geográficas estudadas:

- a) ESÔFAGO — alta taxa de mortalidade e freqüência relativa no Rio Grande do Sul;
- b) PÊNIS — alta freqüência relativa no Pará, Ceará, Pernambuco, Alagoas, Bahia e Goiás;
- c) COLO UTERINO — alta freqüência relativa em tôdas as regiões estudadas, mais acentuada no Pará, Ceará, Pernambuco, Bahia e Guanabara;
- d) ESTÔMAGO — parece haver maior freqüência nos Estados do Sul e na Guanabara do que nos do Norte-Leste. Nos japoneses de São Paulo, tanto a mortalidade como o morbidade são equivalentes as encontradas no Japão, correspondendo à mais do dobro da freqüência geral em São Paulo;
- e) PELE — alta freqüência no Norte-Leste;
- f) BOCA — alta freqüência nas regiões estudadas no sexo masculino;
- g) LARINGE — alta freqüência na Guanabara.

RECOMENDAÇÕES:

- 1) Deve ser estimulada a criação de Registro de Tumores em regiões geográficas onde existam condições para tal, ou, na sua impossibilidade, a realização de inquéritos;
- 2) Propôr à Sociedade Brasileira de Cancerologia a criação de um Comitê permanente de Patologia Geográfica e que conste da IV Jornada Brasileira de Cancerologia, nova mesa redonda sobre o assunto;
- 3) Que a Sociedade Brasileira de Cancerologia se dirija ao Serviço Nacional do Câncer e ao Serviço Federal de Bioestatística, encarecendo o indispensável concurso de ambas as entidades governamentais para o Desenvolvimento da Patologia Geográfica do Câncer em nosso meio.

BIBLIOGRAFIA

- ACKERMAN, L. V. & REGATO, J. A. — 1954 — Cancer: diagnosis, treatment and prognosis — C. V. Morby Co., S. Louis, pag. 20.
- AHUAMADA, J. C. — 1954 — El Cancer Ginecológico — El Ateneu, Bs. Aires.
- ALBERTINI, A. V. — 1955 — Histologische Geschwulstdiagnostik — Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pags. 142-143.
- ANDERSEN, D. H. — 1951 — Tumors of infancy and childhood *Cancer* 4: 890.
- BENNETT, M. B. n Anstey, L. — 1963 — Burkitt — type lymphosarcoma *S. Afr. Med. J.* — 37: 476. In *Carcinogenesis Abstract* 1: 174. 1963.
- BERMAN, C. — 1951 — Primary carcinoma of the liver. A study in incidence, clinical manifestations, pathology and aetiology — H. K. Lewis & Co., Londres.
- BLAND-SUTTON, J. — 1894 — Tumours Innocent and malignant — Cassel & Co., Londres.
- BOYD, J. T. & DOLL, R. — 1964 — A study of the aetiology of carcinoma of the cervix uteri *Brit. J. Cancer* 18: 419.
- BURKITT, D. — 1958 — A sarcoma involving the jaws in African children *Brit. J. Surg* 46: 218.
- BURKITT, D. — 1962 — A "tumour safari" in East and Central Africa *Brit. J. Cancer* 16: 379.
- BURKITT, D. — 1963 — A lymphoma syndrome in Tropical Africa with a note on histology, cytology and histochemistry *Internatl. Rev. Exp. Path.* 2: 67. In *Carcinogenesis Abstracts* 1: 467, 1964.
- BURKITT, D. & O'CONNOR, G. T. — 1961 — Malignant Lymphoma in African children. A. A Clinical syndrome *Cancer* 14: 258.
- BUTLER, W. H. & BARNES, J. M. — 1963 — Toxic effects of groundnut meal containing aflatoxin to rats and guinea pigs *Brit. J. Cancer* 17: 699.
- CAMAIN, R. — 1963 — Le problème du cancer en régions tropicales - 7 th. International Congress on Tropical Medicine and Malaria. Abstracts, Rio de Janeiro, pag. 395.
- CAM-CONG, T. — 1963 — Tumor incidence in North Vietnam *Deutsch. Gesundh.* 18: 157. In *Carcinogenesis Abstracts* 1: 127, 1963.
- CARVALHO, A. R. L. — 1954 — A incidência do câncer primitivo do fígado em Pernambuco. *Brasil An. Fac. Med. Univ. Recife* 12: 3.
- CARVALHO, A. R. L. — 1960 — Tumores do intestino grosso — Mesa Redonda — Congresso Médico-Estadual de Pernambuco, Garanhuns.
- CARVALHO, A. R. L. — 1962 — Mola hidatidiforme e coriocarcinoma em Pernambuco — Mesa Redonda sobre "Contribuição nacional a Anatomia Patológica da Mola e do Coriocarcinoma" — Simpósios Gineco-Obstétricos da Maternidade de S. Paulo — S. Paulo.
- CARVALHO, A. R. L. — 1964 — Câncer como problema de saúde pública *Bol. Inform. Clin. Câncer do Recife*, 3: 6.
- CARVALHO, A. R. L. — 1967 b — Patterns of cancer in the tropical area of Northeastern Brazil *Internatl. Path.* 8: 50-54.
- CARVALHO, A. R. L. — 1967 a — Linfoma de Burkitt (linfoma africano) — Aula proferida no X Curso de Câncer, Hospital Aristides Maltez, alvador, Ba. Em publicação nos Arquivos Brasileiros de Oncologia.
- CARVALHO, A. R. L., FALCÃO, R. & VIEIRA, A. — 1963 — Alguns aspectos da patologia Geográfica do carcinoma epidermóide da boca em Pernambuco — Estudo de 1.200 casos — III Jornada Brasileira de Cancerologia, Recife.
- CARVALHO, A. R. L., LIMA, J. Q. & CASTELO BRANCO, N. — 1963 — Câncer e subdesenvolvimento sócio-econômico — III Jornada Brasileira de Cancerologia, Recife.
- CARVALHO, A. R. L., MOREL, S. & FALCÃO, R. — 1960 — Particularidades da distribuição do carcinoma epidermóide da boca em Pernambuco — Estudo de 631 casos *An. Fac. Med. Recife*, 20: 393.
- CARVALHO, A. R. L., SILVA, V. B. & SANTOS, F. M. — 1956 — Conduta biológica do carcinoma epidermóide do colo uterino em relação à idade (análise de 385 casos). *An. Fac. Med. Univ. Recife* 16: 203.
- CARVALHO, A. R. L. & SOARES, H. A. — 1965 — Peculiaridades do carcinoma epidermóide ano-retal em Pernambuco, Brasil *O Hospital* 67: 365.
- CASE, R. A. M. & HARLEY, J. L. — 1958 — Cancer death rate by site, age and sex — Chester Beatty Research Institute, Londres.
- CHAPMAN, D. S. & JENKINS, T. — 1963 — The Burkitt lymphoma in Natal. A significant medical tall. *Med. Proc.* 9: 320. In *Carcinogenesis Abstracts* 1: 352, 1963.
- CHAVES, E. — 1966 — Tumor de Burkitt (linfoma africano) no Estado da Paraíba — *Rev. Brasil. Cir.* 52: 231-237.
- CHU, N. X. & TAM, P. B. — 1954 — Le cancer de la verge chez les Vietnamiens *Presse Médicale* 62: 125.
- COHEN, Y & HOE, S. — 1961 — Cancer of the oesophagus in Singapore *Brit. J. Cancer* 15: 226.
- COUTINHO-ABATH, E., MEIRA-LINS, F., LIRA, V. & RIBEIRO, — 1961 — Tumores na infância *Pediat. Prát.* 6: 203.
- COWDRY, E. V. — 1955 — Cancer Cells — W. B. Saunders Co., Philadelphia e Londres.

- CROS, J., DUPIN, H., TOURY, J. & RICHIR, C. — 1963 — Etiologie spéciale: essai d'analyse des facteurs nutritionnels — In Les Tumeurs malignes du foie — Masson & Cie., Paris, pag. 109.
- DAVIES, J. N. P. — 1963 — Some aspects of the cancer situation in Uganda *Proc. Roy. Soc. Med.* 56: 532.
- DENOIX, P. F. & LEGUÉRINAIS, J. — 1958 — Evolution comparée de la mortalité attribué aux cancers de l'utérus et du sein dans divers pays *Bull. du Cancer* 45: 301.
- DIAMANDOPOULOS, G. T. e SMITH, E. B. — 1964 — Phagocytosis in reticulum cell sarcoma — *Cancer* 17: 329-337.
- DIAS, R. P., ALVARENGA, R. J. e DIAS, C. B. — 1966 — Linfoma africano de Burkitt (relato do primeiro caso assinalado em Minas Gerais) *O Hospital* 70: 625-634.
- DIAZ-BAZAN, N. — 1962 — Geographical cancer pathology in El Salvador — VIII International Cancer Congress, Abstract of Papers, Moscou, pag. 251.
- DODGE, O. G. & LINSELL, C. A. — 1963 — Carcinoma of the penis in Uganda and Kenia Africans *Cancer* 16: 1255.
- DORFMAN, R. F. — 1965 — Childhood Limphosarcoma in St. Louis, Missouri, clinically and histological resembling Burkitt's tumor — *Cancer* 18: 418-430.
- EPSTEIN, M. A. & HERDSON, P. B. — 1963 — Cellular degeneration associated with characteristic nuclear fine structural changes in the cells from two cases of Burkitt's malignant lymphoma syndrome *Brit. J. Cancer* 17: 56.
- FADUL, W. — 1963 — Discurso Vth. International Congress on Tropical Medicine and Malaria, Abstract, Rio de Janeiro.
- FALCÃO, D. — 1961 — Câncer do pênis *Arq. Oncol.* 4: 66.
- FALCÃO, D. & JACKSON, R. — 1963 — Incidência de câncer do colo do útero *Arq. Oncol.* 5: 123.
- GAITAN-YANGUAS, N. — 1963 — Cancer of digestive tract in Colombia. Statistic of the National Cancer Registry for 1961. *Unidia* 10: 63. In *Carcinogenesis Abstracts* 2: 195, 1964.
- GELFAND, M. — 1957 — The Sick African — JUTA & Co. Ltd., Cape Town, pag. 237.
- GRAHAM, S., LEVIN, M. & LILLENFELD, A. M. — 1960 — The socioeconomic distribution of cancer of various sites in Bufalo, N. Y. (1948-1952) *Cancer* 13: 180.
- HALL, J. & SUN, S. — 1951 — Effect of portal cirrhosis on the development of carcinomas *Cancer* 4: 131.
- HALLEN, J. & KROOK, H. — 1963 — Follow-up studies on an unselected ten-year material of 360 patients with liver cirrhosis in one community *Acta Med. Scand.* 173: 479.
- HERTIG, A. T. & MANSELL, H. — 1956 — Atlas of Tumor Pathology. Hidatidiform mole and choriocarcinoma — AFIP, Washington.
- HIGGINSON, J. — 1951 — Malignant neoplastic disease in the South African Bantu *Cancer* 4: 1224.
- HIGGINSON, J. & OETLEE, A. G. — 1960 — Cancer incidence in the Bantu and "Cape Colored" races of South Africa: report of a cancer survey in the Transvaal (1953-55) *J. Nat. Cancer Inst.* 24: 589.
- JACOB, P., ROBILLARD, J. & ABBATUCI, J. S. — 1963 — Cancer in lower Normandy — *Canad. J. Publ. Health* 54: 43. In *carcinogenesis Abstracts* 1: 231, 1963.
- Joint Project for Study of Choriocarcinoma and Hydatiform Mole in Asia — (1959) — Geographic variation in the occurrence of hydatidiform mole and choriocarcinoma *Am. N. Y. Acad. Sc.* 80: 178.
- JONES, E. G., MACDONALD, L. & BRESLOW, L. — 1958 — Study of epidemiologic factors in carcinoma of uterine cervix *Am. J. Obst. Gyn.* 76: 1.
- KEEKER, C. E. — 1963 — Albinism, xeroderma pigmentosum and skin cancer *Nat. Cancer Inst. Monograph.* 10: 349.
- KEELER, A. Z. — 1963 — The epidemiology of lip, oral and pharyngeal cancers, and the association with selected systemic diseases *Am. J. Publ. Health* 53: 1214. In *Carcinogenesis Abstracts* 1: 312, 1963.
- KORPASSY, B. — 1950 — Hépatomes et cholangiomes provoqués chez le rat par administration sous-cutané d'acide tannique *Bull. Cancer* 37: 52.
- KORPASSY, B. & MOSNYL, M. — 1951 — The carcinogenic action of tannic acid. Effect of casein on the development of liver tumours *Acta Morphol.* 1: 37.
- KRAMCHANINOV, N. F. — 1962 — Data on incidence of skin cancer the population of Kazkhstan — *Tr. Inst. Klin. Eksp., Akad. Nauk Kaz. SSR* — 8: 73. In *Carcinogenesis Abstracts* 1: 133, 1963.
- LEPP, H. & WENGER, F. — 1955 — Leucoplasias y cancer bucal por el habito de fumar com el cigarillo investido *Bol. Soc. Venez. Cirurg.* 9: 471. In *Excerta Med., sec. V,* 5: 220, 1960.
- LINSELL, C. A. & MARTYN, R. — 1963 — Report of the medical research laboratory, Nairobi, Kenya *Brit. Empire Cancer Campaign, part. 2: Scientific Report.* In *Carcinogenesis Abstracts* 2: 193, 1964.
- LUISE, A., BERTELLI, A. P., MACHADO, J. C. e FREITAS, J. P. A. — 1965 — "Linfoma Africano" em crianças brasileiras — *Rev. Brasil. Cir.* 52: 231-237.

- MAASS, H. & SACHS, H. — 1963 — The geographic distribution of cervical carcinoma Arch. Gynack. 198: 619. In Carcinogenesis Abstracts 1:274.
- MACDONALD, J. — 1961 — Epidemiology of cancer of the cervix in three ethnic groups — M. D. Andersen Hospital Research Report. pag. 129.
- MACDONALD, E. J. — 1963 — The epidemiology of melanoma An. N. Y. Acad. Sc. 100:4.
- MALIPHANT, R. G. — 1949 — Incidence of cancer of uterine cervix Brit. Med. J. 1: 978.
- MANSON-BAHR, P. H. — 1960 — Manson's Tropical Diseases, — Cassel, Londres.
- MARCIAL, V. A. — 1964 — Cancer control in Puerto Rico Radiol. Clin. 33:39. In Carcinogenesis Abstract 2:147, 1964.
- MARQUES, R. J. — 1956 — Medicina e Regionalismo — Discurso de posse na Cátedra de Doenças Tropicais e Infecciosas na Faculdade de Medicina da Universidade do Recife, Recife.
- MARSILLAC, J. & MERCHED, N. — 1954 — Posição do câncer nas capitais brasileiras em relação a outras causas de morte, nos anos de 1950/1951/1952 Rev. Brasil. Cancerol. 11: 65.
- MENEZES, H. — 1947 — Carcinoma primitivo do fígado Rev. Brasil. Méd. 4:599.
- MENEZES, H. & MAGALHÃES F.^o, A. — 1945/46 — Achados patológicos em 656 biópsias do colo uterino com referencia especial às neoplasias An. Fac. Med. Univ. Recife 10/11: 17.
- MERCHED, N. & MARSILLAC, J. — 1954 — Mortalidade por câncer nas capitais brasileiras no decurso de 1943 a 1952; mortalidade por câncer no Distrito Federal por grupos de idade, sexo e cor, no quinquênio 1948 a 1952 Rev. Brasil. Cancerol. 11:40.
- MICHALANY, J. e GOMES, G. R. — 1932 — Reticulosarcoma (linioma maligno) primitivo da mandíbula An. Santa Casa Santos 2:43-46.
- MONTENEGRO, M. R., DUARTE, G. G. & LION, M. F. — 1953 — Incidência de neoplasias malignas em 30.016 necrópsias An. Fac. Med. Univ. S. Paulo, 27: 151.
- MONTPELLIER, J. M. & MONTPELLIER, J. — 1947 — Le Cancer en France d'Outre Mer — Libr. Ferraris, Algiers.
- MONTPELLIER, J. M. & MUSSINI-MONTPELLIER, J. — 1950 — Le cancer en Afrique du Nord Française — Liv. Maloine, Paris.
- MOULANIER, M. & RICHIR, C. — 1963 — Etiologie general du cancer primitif du foie em milieu Africain (region de Dakar) — In Les Tumeurs Malignes du Foie — Masson & Cie., Paris, pag. 103.
- MUIR, C. S. — 1962 — Cancer of the buccal cavity and nasopharynx in Singapore Br. J. Cancer 16: 583.
- MUIR, C. S. & KIRK, R. — 1960 — Betel, tobacco and cancer of the mouth Brit. J. Cancer 14: 597.
- NEVES, L. O. — 1956 — Aspectos epidemiológicos do câncer no Hospital Aristides Maltez Arq. Oncol. 1:102.
- W. — 1963 — Hepatic changes in ducklings after feeding NEWBERNE, P. M. & CARLTON, W. certain peanut meals Fed. Proc. 22: 262.
- O'CONNOR, G. T. & DAVIES, J. N. P. — 1960 — Malignant tumors in African children J. Pediatrics 56:526.
- O'CONNOR, G. T. — 1961 — Malignant lymphoma in African children. II. A pathological entity Cancer 14:270.
- O'CONNOR, G. T. — 1963 — Significant aspects of childhood lymphoma in Africa Cancer Res. 23:1514.
- O'CONNOR, G. T., RAPPAPORT, H. e SMITH, E. B. — 1965 — Childhood lymphoma resembling "Burkitt tumor" in the United States Cancer 18:411-417.
- PANTANGCO, E. E., CANBAS, M., ROSA, G. & SIN, R. — 1963 — Observations on the incidence, biology and pathology os skin cancer among Filipinos J. Philipp. Med. Assn. 39: 259. In Carcinogenesis Abstracts 1:307, 1963.
- PRATT-THOMAS, H. R., HEINS, H. C., LATHAM, E., DENNIS, E. J. & MCVER, F. A. — 1956 — Carcinogenic effect of human smegura; experimental study; I — Preliminary report Cancer 9: 671.
- PAYMASTER, J. C. — 1956 — Cancer of the buccal mucosa — A clinical study of 650 cases in Indian patients Cancer 9:431.
- PRUDENTE, A. — 1963 — Patologia Geográfica do Câncer no Brasil Rev. Brasil. Cir. 46: 281.
- PRUDENTE, A. & MIRRA, A. P. — 1961 — Gastric cancer in Japanese people living in Brasil Acta Unio. Int. Cancer 17:851.
- QUÉNUM, C. & RICHIR, C. — 1963 — Repartition géographique du cancer primitif du foie en Afrique Noire. — In Les Tumeurs malignes du foie — Masson & Cie., Paris, pag. 98.
- RACUGNO, V. — 1958 — Carcinoma del palato nei fumatori a "fogu à intru". Radioter. Radiobiol. Fis. Med. 13:321. In Excerpta Med., sec. XVI, 8:463, 1960.
- REDDY, D. G., REDDY, D. B. & RAO, P. R. — 1960 — Experimental production of cancer with tobacco and heat Cancer 13: 233.
- RIVEROS, M. & LEBRÓN, R. F. — 1963 — Geographical Pathology of cancer of the penis Cancer 16: 798.

- ROJEL, J. — 1953 — Interrelation between uterine cancer and syphilis *Acta path. micr. Scand. suppl.* 97.
- RUCH, R. M., BRAKE, C., ABOU, A., LADO, M. & RUCH, W. A. — 1964 — The changing incidence of cervical carcinoma *Am. J. Obst. Gyn.* 89:727.
- SCORZELLI Jr., A. — 1956 — Câncer como causa da morte. *Rev. Brasil. Cancerol.* 13:71.
- SEGI, M. — 1963 — World incidence and distribution of skin cancer. *Nat. Cancer Inst. Monograph.* 10:245.
- SELDAM, R. E. J. — 1963 — Skin cancer in Australia *Nat. Cancer Inst. Monograph.* 10:153.
- SHANTA, V. & KRISHNAMURTHI, S. — 1959 — A study of actiological factors in oral squamous-cell carcinoma *Brit. J. Cancer* 13:281. In *Excerpta Med.*, sec. XVI, 8:619, 1960.
- SILVERSTONE, H., CAMPBELL, C. B., HOSKING, C. S., LANG, L. P. & RICHARDSON, R. G. — 1963 — Regional studies in skin cancer. First report: North Western Queensland *Med. J. Aust.* 1:312. In *Carcinogenesis Abstracts* 1:125, 1963.
- SKINNER, M. E. G., ROSS, W. F., MITCHELL, H. — 1963 — Report of the Cancer Research Unit of Mpilo Central Hospital, Bulawayo, Southern Rhodesia *Brit. Emp. Cancer Campaign*, pag. 550-551. In *Carcinogenesis Abstracts* 2:192, 1964.
- SMIRNOV, V. A. — 1962 — Skin cancer in Kazakhstan from the point of view of regional pathology *Tr. Inst. Eksp. Akad. Nauk. Kaz. SSR.* — 8:80. In *Carcinogenesis Abstracts* 1:133, 1963.
- STEINER, P. E. — 1954 — Cancer: race and geography — Williams & Wilkins Co., Baltimore.
- STEINER, P. E. — 1960 — Cancer of the liver and cirrhosis in Trans-Saharam Africa and in the U. S. A. *Cancer* 13:1086.
- STUCIN, M., BONTA, S., KOVACIC, J., HRIBAR, F. & DAMJANOVSKI, L. — 1963 — Circumcision and carcinoma colli uteri in Macedonia, Yugoslavia. Results from a field study. II. Colposcopic, cytological and histological findings *Brit. J. Cancer* 17:400.
- TERRIS, M. — 1962 — Epidemiology of cervical cancer *Am. N. Y. Acad. Sc.* 97:808.
- TOLENTINO Jr., A. D. — 1963 — Primary carcinoma of the liver: observations in North General Hospital Philipp. *J. Cancer* 5:423. In *Carcinogenesis Abstracts* 2:27, 1964.
- TRAMUJAS, A. — 1948 — Aspectos estatísticos da mortalidade por câncer em Curitiba. *Rev. Brasil. Cancerol.* 2:69.
- TRUONG, L. T. & LIEN, P. T. — 1962 — Le cancer au Nord Vietnam — VIII International Cancer Congress, Abstracts, Moscou, pag. 253.
- VALENÇA, T., CARVALHO, A. R. L. & MOREL, S. — 1963 — Aspectos sócio-econômicos do carcinoma epidermóide da boca em Pernambuco — III Jornada Brasileira de Cancerologia, Recife.
- VELLIOS, F., GOONCHORN, S. G. & SUVANATEMIYA, P. — 1953 — The relative frequency of tumors in Thailand (Siam) *Cancer* 6:188.
- WAHI, P. N. — 1963 — Geographic pathology of cancer in India with special reference to cancer cervix in Indian women — VII International Congress on Trop. Med. and Malaria — Abstracts of Papers, Rio de Janeiro.
- WATLER, D. C., BRAS, G. & BROOKS, S. E. H. — 1962 — Incidence of malignant neoplasms in Jamaica — VIII International Cancer Congress, — Abstracts, Moscou, pag. 249.
- WERB, A. — 1945 — Primary carcinoma of the liver *Arch. Path.* 40:382.
- WILLIS, R. A. — 1953 — Pathology of Tumours — Butterworth & Co., Londres.
- WINKLER, M. — 1963 — The sun factor in skin cancer in Rhode Island and nearby New England *Rhode Inland Med. J.* 46:370. In *Carcinogenesis Abstracts* 1:273, 1963.
- WOOLRICH, J. — 1963 — Cancer of the penis. A tentative survey of the problem on a national scale *Rev. Confed. Med. Pnam.* 10:191. In *Carcinogenesis Abstracts* 1:472, 1964.
- WRIGHT, D. N. — 1964 — Burkitt's tumour — A postmortem study of 50 cases — *Brit. J. Surg.* 51:245-251.
- WYNDER, E. L., CORNFIELD, J., SCHROFF, P. D. & DORAISWAMI, K. R. — 1954 — Study of environmental factors in carcinoma of cervix *Am. F. Obst. Gyn.* 68:1016.
- YUEH-YING, Y., CHENG-CHUNG, M., YUAN-TING, H., HSU EH-HSI, L., SHU-FENG, L., CH' IEN-HSIN, L. & CHING-YEN, K. — 1963 — Primary carcinoma of the liver with special reference to histogenesis and its relationship to liver cirrhosis *Chinese Med. J.* 82:279. In *Carcinogenesis Abstracts* 1:225, 1963.
- YEH, S. & COWDRY, E. V. — 1954 — Incidence of malignant tumors in chinese specially in Formosa *Cancer* 7:425.

PESQUISA

**estudos sôbre
regulação metabólica**
- contrôle de síntese de proteína(*)

H. C. FARIA
F. G. MELLO
M. C. FARIA
P. PRESA
C. A. NEPOMUCENO

ESTUDOS SÓBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

I — Introdução

Admite-se hoje que a célula cancerosa é aquela que perdeu a sensibilidade aos controles que regulam a reprodução de tecido normal. As mitoses se sucedendo umas imediatamente após outras, fazem crescer rapidamente, de modo exponencial, o número de células. Sob o aspecto morfológico é previsível a desorganização do tecido daí resultante. Sob o aspecto bioquímico nada de novo é encontrado; as mesmas enzimas, os mesmos substratos, os mesmos processos metabólicos estão presentes, apenas a velocidade com que se passam está aumentada.

Com os trabalhos de LURIA (1958), VON POTTER (1958-1960-1962-1964), WEBER (1963), MUNBLOCK (1964), PITOT e HEIDELBERG (1963), os conceitos de "Feedback Deletion" e "RNA Template Deletion" parecem dominar o problema da carcinogênese, isto é, esta seria devida à modificação nos sistemas reguladores do metabolismo celular ao nível molecular.

Os problemas de controles de indução enzimática, desrepressão, repressão e inibição de enzimas, atualmente tão pouco conhecidos, embora muito estudados, dominam o aspecto bioquímico da carcinogênese.

Conceituando-se o problema de câncer da maneira exposta impõe-se estudar o controle de síntese de macromoléculas — proteínas e nucleoproteínas, substâncias indispensáveis à reprodução celular.

É, sem dúvida, o estudo do controle de síntese de nucleoproteína a nossa meta. Antes, porém, nos é necessário elucidar processo mais simples, que nos servirão como modelos básicos para futuras comparações.

O entendimento da regulação de síntese de proteínas-enzimas adaptativas em fígado, é, com certeza, o caminho mais fácil para se introduzir no complexo processo de homeostasia dos sistemas metabólicos em animais, cuja desregulação talvez pudesse ter, como uma das consequências, a anárquica reprodução celular característica do câncer.

Estudaremos o controle da proteína enzima alfa ceto glutarato transaminase como nosso primeiro modelo experimental, e apresentaremos nos trabalhos que se seguem a esta introdução, a nossa contribuição original à elucidação do controle de síntese protéica.

Por vezes, as experimentações em fígado de animal "in vivo" são substituídas por fígado "in vitro", em perfusão contínua extracorpórea, para que possamos eliminar o efeito pluri-hormonal do animal vivo e nos situarmos em melhor condição de concluir a relação causa-efeito no sistema em observação.

ESTUDOS SÔBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

II — Indução e repressão da enzima tirosina alfa-ceto-glutarato transaminase em fígado de camundongo.

II — Induction and repression of tyrosine alpha-keto-glutarate transaminase in mouse liver.

H. C. FARIA, F. G. MELLO, M. C. FARIA, P. PRESA

Laboratório de Bioquímica do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — GB

Numerosos autores já demonstraram a indução de síntese de proteína-enzima dependente de síntese de ácido ribonucléico em fígado de animais tratados pela cortisona (1, 2, 3, 4, 6, 8). Todavia, o mecanismo controlador desta indução não é ainda bem conhecido.

Garren et al. (4), trabalhando na indução por cortisona de Triptofano Pirrolase e Tirosina Transaminase em fígado de rato, sugerem a existência de um "repressor" agindo ao nível da transcrição do mensageiro RNA produtor da enzima. Este "repressor" é bloqueado por Actinomicina D e 5-Fluorouracil permitindo, quando ausente, o reaparecimento das enzimas que, embora sob a ação do estímulo indutor, estavam reprimidas.

Recentemente foi sugerido por Kenney (7) a existência de um polipeptídeo que degrada especificamente a T.T. (Tirosina Transaminase).

O presente trabalho mostra que o fígado de camundongo submetido a ação de cortisona, apresenta uma segunda elevação entre 10 e 16 hs (Fig. I), além de conhecida indução de T.T. que é máxima cêrca de 6 hs após a administração do corticóide.

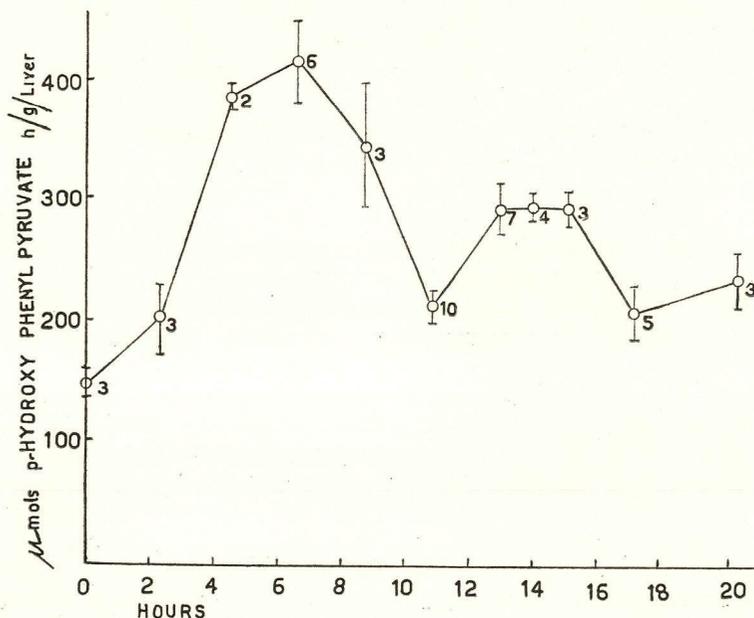


Figura 1 — Indução em fígado de camundongo da tirosina alfa-ceto-glutarato transaminase.

Em camundongos C57 BL machos foi injetado acetato de Cortisona intraperitonealmente (1 mg/20 g de peso corporal) no tempo zero; os animais foram sacrificados em intervalos de 2 horas ou 4 horas num período de 19 horas. Os fígados foram removidos e a tirosina transaminase foi dosada de acordo com Rosen et al. (9). A atividade é expressa em micro M de ácido p-hidroxifenilpiruvico/h/g fígado. Cada ponto representa a atividade da TT \pm erro padrão da média (linha vertical) ou números pertos de cada ponto mostram o n.º de animais que foram utilizados para determiná-los.

Figure 1 — Induction of mouse liver tyrosine alpha-keto-glutarate transaminase in male C57 BL mice by cortisone acetate. Cortisone acetate (1 mg per 20 g mouse weight) was injected intraperitoneally at zero time; mice were sacrificed at intervals of 2 hrs or 4 hrs, for the succeeding 19 hrs. Livers were removed and assayed for tyrosine transaminase as described by Rosen et al. (9). Activity is expressed as micro M p-hydroxyphenyl pyruvate/hr/g liver. Each point represents TT activity \pm standard error of the mean (vertical lines). The numbers seen near each point show how many animals were used to determine the point.

ESTUDOS SÔBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

A Fig. 2 mostra que um bloqueador de síntese de ácido ribonuclêico mensageiro (Actinomicina D), embora bloqueie a indução inicial H de atividade enzimática, é ineficaz quando administrado no início da segunda ascensão, sugerindo que, neste momento, o aumento da enzima é independente de síntese de seu m-RNA. Porém, um inibidor de síntese de proteína a nível de ribossoma (etionina) bloqueia completamente esta segunda fase da indução, o que parece indicar que este aumento é devido à síntese "de novo" da T.T., a partir de um mensageiro já existente mas inativo.

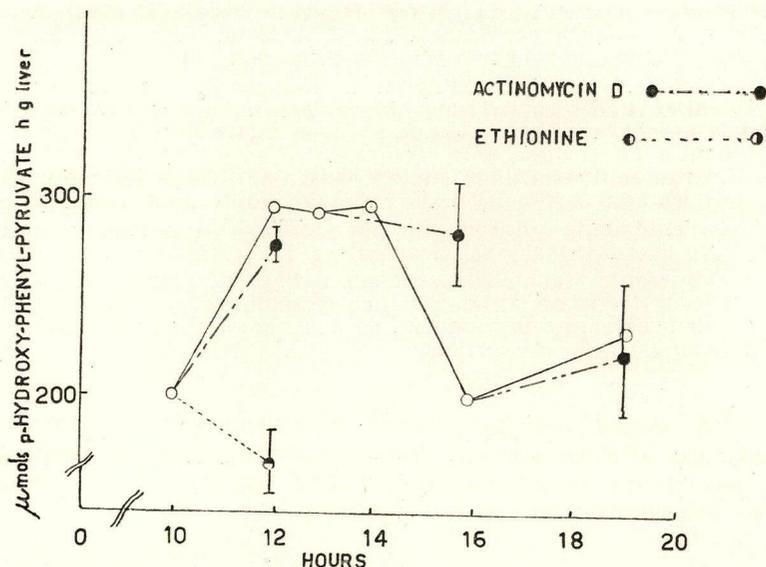


Figura 2 — Efeitos da Actinomicina D e DL etionina sôbre a atividade da Tirosina Transaminase 10 h após a injeção de cortisona. Actinomicina D (110 micro-g por 20 g de pêso corporal) foi administrada 10, 13 e 16 horas após o tratamento por cortisona (1 mg por 20 g pêso corporal) no tempo zero. Os camundongos foram sacrificados 2 e 3 horas mais tarde. O DL-Etionina (20 mg por 20 g de pêso corporal) foi injetada 10 hs após a injeção de cortisona, e os animais foram sacrificados 2 hs após. Cada ponto representa a media da atividade enzimática (micro M de ácido p-hidroxifenilpiruvico/h/g de fígado) de pelo menos 3 camundongos \pm o erro padrão da media.

Os círculos claros (O) representam a atividade enzimática em fígados de camundongos tratados exclusivamente com cortisona (no tempo zero).

Figure 2 — Effect of actinomycin D and DL ethionine administrations on tyrosine transaminase activity after the 10th hour from cortisone injection. Actinomycin D (110 microg per 20 g mouse weight) was administered 10 hrs, 13 hrs and 16 hrs following cortisone injection (1 mg per 20 g mouse weight) (zero time); mice were sacrificed 2 hrs, 3 hrs later. DL Ethyonine (20 mg per 20 g mouse weight) was administered 10 hrs after the cortisone injection, animals being sacrificed two horus later. Each point represents the average of TT activities (micro M p-hydroxyphenyl pyruvate acid/hr/g liver) of, at least, 3 mice \pm standard error of the mean.

White circles (O) represent enzyme activities in livers of mice treated exclusively with cortisone (at zero time).

Essa hipótese concordaria perfeitamente com a sugestão de Garren (4), isto é, com a indução da enzima se formaria um "repressor" de vida média curta atuando na síntese da T.T. ao nível de ribossoma. Com a subsequente queda da atividade enzimática, haveria o desaparecimento do estímulo à produção do "repressor" e a conseqüente reativação do m-RNA preexistente, o qual reiniciaria o processo de síntese da enzima.

ESTUDOS SÔBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

No entanto, a evidência da existência de um polipeptídeo que é especificamente responsável pela degradação da T.T. (7), poderia explicar também os resultados por nós obtidos. O processo de repressão não seria ao nível de ribossoma (segundo Garren), mas sim devido ao aumento da destruição enzimática: mantendo-se a síntese constante e aumentando-se a degradação, o nível da enzima baixaria. Portanto, apenas o local da repressão seria trocado, os mecanismos que destravariam estes fenômenos seriam os mesmos. Tais mecanismos constituem, no momento, um dos pontos de estudo em nosso laboratório, dada a possibilidade de que numerosas enzimas possam apresentar processos de regulação similares.

SUMARIO

Uma segunda subida na atividade da tirosina alfa-ceto-glutarato transaminase foi verificada entre 12 e 14 horas após administração de cortisona, este fato é possivelmente devido a uma reativação de seu m-RNA ou mudança no processo degradativo da enzima.

SUMMARY

A second rise in tyrosine alpha-keto-glutarate transaminase activity was detected between 12 to 14 hours after cortisone administration, possibly due to the reactivation of its respective m-RNA, or changes in the degradative process of the enzyme.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BARNABEI, O. and SERENEI, F. — *Biochim. Biophys., Acta*, 91, 239 (1934).
- 2 — GREENGARD, O., SMITH, M. A. and A. C. S. G. — *Biochim. Biophys., Acta*, 61, 658 (1962).
- 3 — GREENGARD, O., SMITH, and A. C. S. G. — *J. Biol. Chem.*, 238, 1548 (1963).
- 4 — GARREN, L. D., HOWELL, R. R., TOMKINS, G. M. and GROCCO, R. M. — *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 52, 1121 (1964).
- 5 — JERVELL, K. F. and OSNES, J. B. — *Life Sciences*, 12, 975 (1963).
- 6 — KENNEY, F. T. — *J. Biol. Chem.*, 237, 3495 (1962).
- 7 — KENNEY, F. T. — *Science*, 156, 525 (1967).
- 8 — SEGAL, H. L. and KIM, Y. S. — *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 50, 912 (1963).
- 9 — ROSEN, F., HARDING, H. R., MILHOLLAND, R. J. and NICHOL, C. A. — *J. Biol. Chem.*, 238, 3725 (1963).

ESTUDOS SÓBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

III — Efeito de inibidores de síntese de proteína sôbre a indução da enzima tirosina alfa-ceto-glutarato transaminase em fígado de camundongo.

III — Effect of inhibitors of protein synthesis on the induction and repression of tyrosine alpha-keto-glutarate transaminase.

MAURO C. FARIA, F. G. MELLO, P. PREZA, H. C. FARIA

Laboratório de Bioquímica do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — GB

Numerosas enzimas adaptativas, quando induzidas, sofrem processo de repressão característico. Assim acontece com a tirosina transaminase (TT) que, induzida no fígado por injeção de cortisona, após atingir nível elevado sofre um fenômeno de "repressão". Este fato seria devido à formação de um repressor específico bloqueador de sua síntese (1), ou então a um aumento de seu processo degradativo (2), o que já foi discutido em em trabalho anterior.

Inibidores de síntese de proteína a nível de ribossoma como a DL Etionina e Actidione (3) bloqueiam o aumento da atividade de tirosina alfa-ceto glutarato transaminase no fígado de camundongo que recebeu cortisona como o indutor da enzima. Os referidos inibidores não bloqueiam a formação do m-RNA específico da enzima.

O presente trabalho tem por finalidade tentar demonstrar que o efeito repressivo sôbre a citada enzima está intimamente ligado ao aumento da sua atividade.

Foi por nosso Laboratório verificado que camundongos recebendo simultaneamente uma única dose de corticóide e etionina apresentam atraso de 6 horas no aparecimento da atividade máxima da enzima (e também da repressão) em relação aos animais contrôles que apenas foram tratados com corticóides. (Fig. 1)

Administrando-se 2 doses do inibidor (à 0 hora e às 3 horas) consegue-se defasar de 12 hs o início do aparecimento da enzima, sendo o ponto máximo da atividade enzimática às 18 hs, verificando-se daí por diante o fenômeno de "repressão". (Fig. 1)

Outros inibidores de síntese de proteína a nível de ribossoma como o Actidione (Ciclohexamida) demonstram ter efeito semelhante a DL Etionina.

A comparação das curvas de indução de TT obtidas em camundongos injetados com cortisona e mais inibidor de síntese de proteína ao nível de ribossoma (etionina) sugerem a hipótese de que, cessado o efeito do inibidor (por injeção de metionina ou por sua metabolização), o m-RNA induzido por cortisona, até então inativo, passa a funcionar traduzindo-se como proteína Tirosina transaminase.

O mecanismo de "repressão" da referida enzima parece ser dependente do aumento da atividade enzimática não tendo relação direta com o indutor (cortisona) ou com o m-RNA formador da enzima.

Também sugerem os nossos dados a possibilidade de ser a vida-média do m-RNA formador de tirosina transaminase, em fígado de camundongo, bastante longa (mais de 18hs), ou ainda, que o m-RNA, não tendo funcionado como modelo na síntese protéica (bloqueada pela etionina), não se destrua, ficando por longo tempo ativo no citoplasma.

ESTUDOS SÓBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

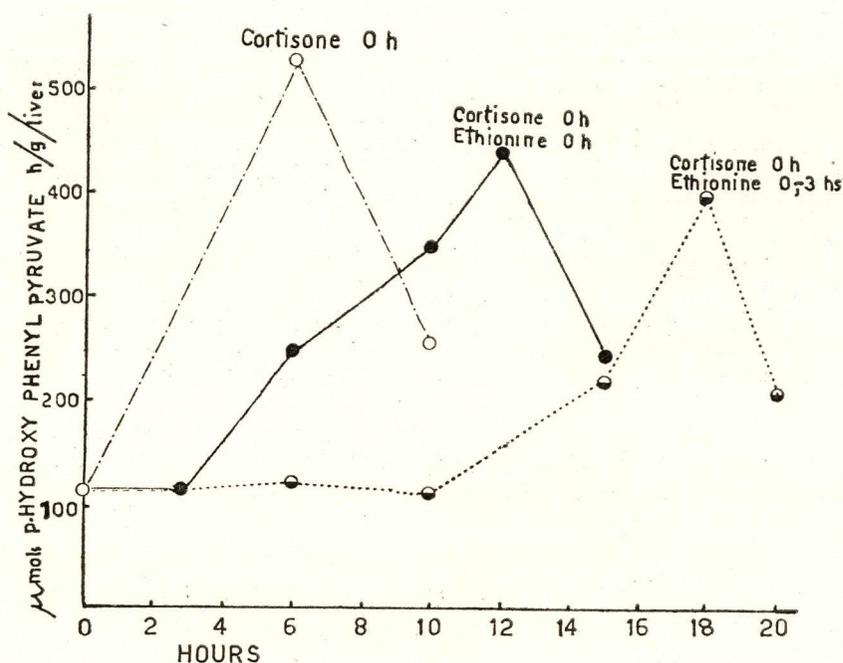


Figura 1 — Efeito de etionina sobre a indução de tirosina transaminase por cortisona.

Solu-Cortef (1 mg/20 g de peso) foi injetado intraperitoneal a zero hora em um grupo de camundongos C57 BL com 20 g de peso. Os animais foram mortos em intervalos de 3 a 4 horas. Alguns receberam etionina (20 mg/20 g de peso) a zero hora conjuntamente com cortisona (linha cheia); outros receberam 2 doses de etionina a zero hora e 3 horas (linha pontilhada). Os restantes receberam apenas cortisona.

Cada ponto representa a média da atividade de tirosina transaminase (micro mols de ácido para-hidroxi-fenil piruvico por hora e grama de fígado) em fígado de no mínimo 4 camundongos.

Tirosina Transaminase foi dosada pelo método de Rosen et al. (4)

Figure 1 — Effect of ethionine on the induction of tyrosine alpha-keto-glutarate Transaminase by cortisone.

Solu-Cortef (1 mg/20 g of body weight) was injected intraperitoneally at zero hour in a group of C57 BL mice weighting about 20 g. Animals were killed at intervals of 3 or 4 hours. Some received ethionine (20 mg/20 g body weight) together with cortisone at 0 hr (Solid Line); others received two doses of ethionine at 0 hr and 3 hr (dotted line).

The broken-dotted line represents the control cortisone treated animals.

Each point indicates the average of Tyrosine Transaminase activities (micro mols of p-hydroxy phenyl pyruvate/h/g liver) in livers of at least 4 mice.

Tyrosine Transaminase was assayed by the method of Rosen et al. (4).

ESTUDOS SOBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA**RESUMO**

É sugerido que bloqueadores de síntese de proteína ao nível de ribossoma (Etionina, Actidione) retardam o aumento da tirosina transaminase no fígado de camundongo quando injetada simultaneamente com cortisona.

Parece existir íntima relação entre o aumento de enzima (ou de sua atividade) e o mecanismo responsável pelo fenômeno de "repressão".

SUMMARY

Blokers of protein synthesis at ribosomal level (Ethyoinine, Actidione) are reported to delay the increase in tyrosine alphe-keto glutarate transaminase activity in mice livers when injected simultaneously with cortisone.

It is suggested a close relationship between the increase in the amount of the enzyme (or the enhancement of its activity) and the mechanism responsible for the "repression" phenomenon.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — GARREN, L. D., HOWELL, R. R., TOMKIS, G. M. and GROCCO, R. M. — Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 52, 1121 (1964).
- 2 — KENNEY, F. T. — Science, 156, 525 (1967).
- 3 — ENNIS, H. L. and LUBIN, M. — Science, 146, 1474 (1964).
- 4 — ROSEN, F., HARDING, H. R., MILHOLLAND, R. J. and NICHOL, C. A. — J. Biol. Chem., 238, 3725 (1963).

ESTUDOS SOBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

IV — Ação da 5-Fluorouracil sobre a indução e repressão de tirosina alfa-ceto-glutarato transaminase em fígado de rato.

IV — Effect of 5-Fluoruracil on the induction an repression of Tyrosine alpha-keto-glutarate transaminase in rate liver.

MAURO C. FARIA, C. A. NEPOMUCENO, P. PREZA, F. G. MELLO e HUGO C. FARIA

Laboratório de Bioquímica do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — GB

A ação do 5-Fluorouracil (5-FU) sobre a síntese de ácido desoxirribonuclêico tem sido objeto de numerosas publicações (1), (2), (3), (4), etc. A sua atividade sobre a síntese de ácido ribonuclêico é pequena, só se fazendo sentir em doses elevadas (1), (3), (4), (5). No sistema de síntese de proteína foi visto que o poli-Fluorouracil não difere sensivelmente do poli-uracil na incorporação de fenil alanina em proteína (6).

Os trabalhos de Horowitz (7) e Willen (8) vieram esclarecer que certos sistemas enzimáticos não eram sensíveis ao 5-FU.

Estudando a indução de T.T. (Tirosina Transaminase) em fígado de rato, Garren et al (9) verificaram o chamado "efeito paradoxal" do 5-FU, isto é, que o referido citostático evitava a queda natural da enzima T.T., previamente induzida por cortizona.

Nosso Laboratório, trabalhando com pequenas doses de 5-FU (4mg/100g de animal), verificou que o 5-FU (Fig. I), administrado a ratos juntamente com cortizona, não impede a indução da enzima T.T. no fígado, e, se repetido a cada 3 hs, evita a queda da enzima depois de induzida pelo corticóide.

Estes achados parecem demonstrar uma possível diferença de sensibilidade de 2 sistemas biológicos, indução e degradação (esta última demonstrada recentemente por Kenney) (10), à ação de um mesmo citostático. O 5-FU não impedindo a síntese da enzima T.T. evitaria contudo a sua degradação normal, isto é, bloquearia a síntese do degradador específico da enzima.

Se o 5-FU tem efeito preferencial sobre a inibição do sistema que degrada a enzima T.T., pode ser previsto teoricamente que o referido citostático, por si só, deveria aumentar a atividade da enzima no fígado, sem ser necessária a ação de cortizona. Sua ação seria aumentar a vida média da enzima, por evitar a produção do degradador específico.

A (fig. 2), confirmando nossas previsões, mostra que ratos adrenalectomizados recebendo 5-FU (4mg/100g de peso) a cada 3 hs, durante 9 horas, apresentam nítido aumento de T.T. 6, 8 e 10 hs após o início da experiência.

Se verdadeira a hipótese acima, fica evidenciado que o nível basal normal da enzima no fígado poderia ser controlado pelo seu "degradador" específico, variando a vida média as moléculas enzimáticas. O 5-FU evitaria a ação do sistema degradador.

O efeito da glicose e produtos que bloqueiam a síntese de glicogênio, assim como verificação imunológica da indução de T.T. juntamente com o efeito da 5-FU, estão sendo objeto de estudo como complemento do presente trabalho.

ESTUDOS SÔBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

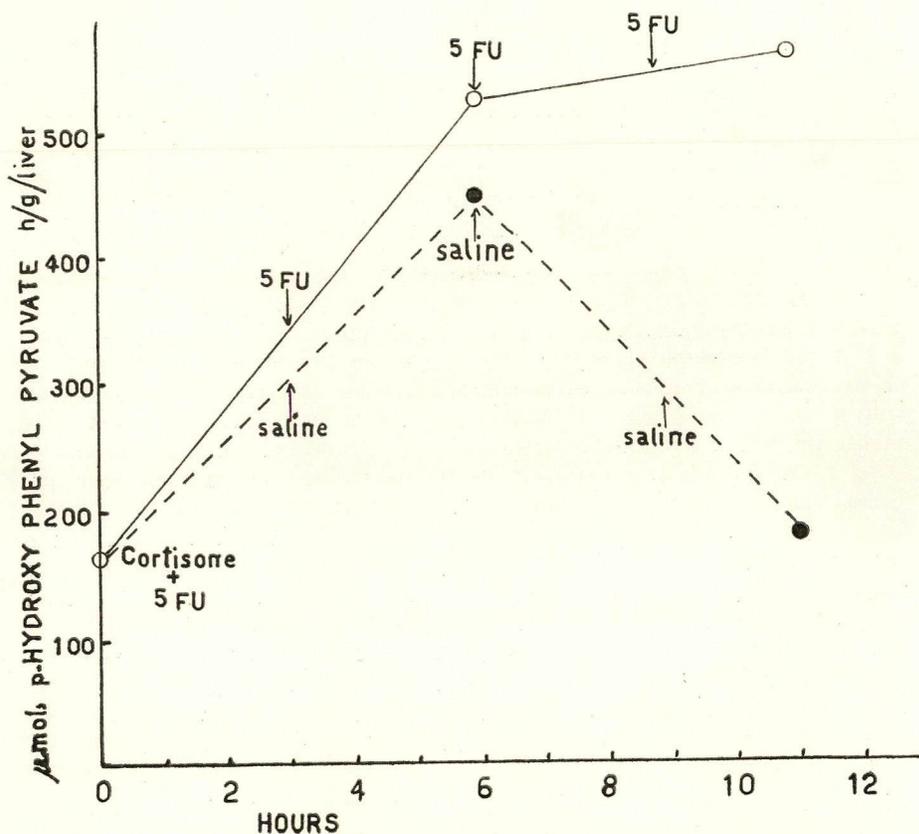


Figura 1 — Efeito do 5-fluorouracil na indução da tirosina alfa-ceto-glutarato transaminase pela cortisona.

Ratos U machcs, adrenalectomizados pesando cerca de 150 g foram em jejum durante 24 horas antes da experiência. No tempo zero injetou-se cortisona intraperitonealmente em todos os animais (solu-cortef 5 mg/100 g). Os animais foram divididos em 2 grupos; o 1.º grupo recebeu injeções de salina a 0, 3, 6 e 9 horas (linha tracejada). O outro grupo recebeu tratamento de 5-fluorouracil (4 mg/100 g) intraperitonealmente a 0, 3, 6 e 9 horas (linha cheia). Cada ponto representa a medida da atividade da tirosina transaminase de pelo menos 4 fígados. Tirosina transaminase foi dosada de acordo com Rosen et al. (11).

Figure 1 — Effect of 5-fluorouracil on the induction of tyrosine alpha-keto-glutarate transaminase by cortisone.

Male adrenalectomized U rats weighting about 150 g were fasted for 24 hours prior to the experiment. At zero time cortisone (solu-cortef — 5 mg/100 g) was administered intraperitoneally to all animals. Animals were, then, divided in two groups. First group received intraperitoneal injection of saline at 0 h, 3 hrs, 6 hrs and 9 hrs (broken line). The other group was treated with 5-fluorouracil (4 mg/100 g — intraperitoneally) at 0 h, 3 hrs, 6 hrs and 9 hrs (solid line). Each point is the average of tyrosine transaminase activities of at least four livers. Tyrosine transaminase was assayed according to the method of Rosen et al. (11).

ESTUDOS SOBRE REGULAÇÃO METABÓLICA. CONTRÔLE DE SÍNTESE DE PROTEÍNA

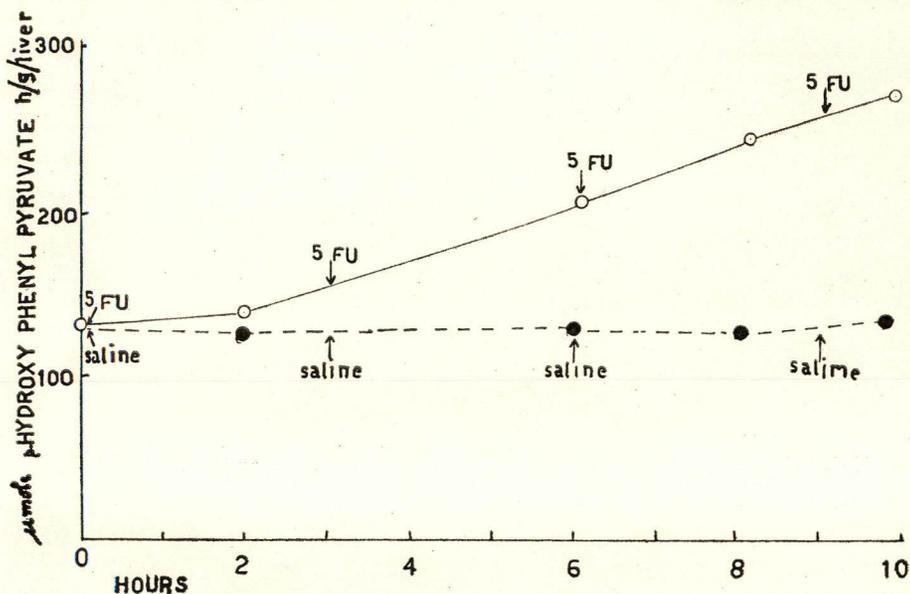


Figura 2 — "Indução" de tirosina transaminase por 5-fluorouracil.

As condições foram essencialmente as mesmas da fig. 1, exceto que os ratos não foram tratados com cortisona.

Figure 2 — "Induction" of tyrosine transaminase by 5-fluorouracil.

Conditions are essentially the same as in fig. 1, except that rats were not treated with cortisone.

RESUMO

Os autores sugerem que 5-fluorouracil não bloqueia a indução de tirosina transaminase por cortisona. Todavia é apresentada evidência de que este derivado de piridina age eletivamente no mecanismo de degradação, bloqueando-o.

SUMMARY

The authors suggest the possibility that 5-fluorouracil does not block the induction of the enzyme tyrosine alpha-keto glutarate transaminase by cortisone. However, they present some evidence that the enzyme's specific degradation mechanism is electively blocked by this fluorinated pyrimidine.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BOSH, L., HARBERS, E. and HEIDELBERG, C. — *Cancer Res.*, 18, 335 (1958).
- 2 — COHEN, S. S., FLAKS, J. G., BARNER, H. D., LOEB, M. R. and LICHTENSTEIN, J. — *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 44, 1004 (1958).
- 3 — DANNEBERG, P. B., MONTAG, B. J. and HEIDELBERG, C. — *Cancer Res.*, 18, 329 (1958).
- 4 — HARBERS, E., CHAUDHURI, N. K. and HEIDELBERG, C. — *J. Biol. Chem.*, 234, 1255 (1959).
- 5 — ACKERMANN, W. W. — *Bacteriol. Rev.*, 22, 71 (1958).
- 6 — LENGYEL, P., SPEGER, J. F. and OCHOA, S. — *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 47, 1936 (1961).
- 7 — HOROWITZ, J. and KOHLMEIER, V. — *Bioch. Biophys. Acta*, 142, 208 (1967).
- 8 — WILLEN, R. and STENRAM, U. — *Arch. Biochem. Biophys.*, 119, 501 (1967).
- 9 — GARREN, L. D., HOWELL, R. R., TOMKINS, G. M. and GROCCO, R. M. — *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 52, 1121 (1964).
- 10 — KENNEY, F. T. — *Science*, 156, 525 (1967).
- 11 — ROSEN, F., HARDING, H. R., MILHOLLAND, R. J. and NICHOL, C. A. — *J. Biol. Chem.*, 238, 3725 (1963).

m e s a s redondas	conclusões	5^a jornada brasileira de cancerologia^(*)
-----------------------	------------	---

* Realizada em Belo Horizonte — de 2 a 7 de Julho de 1967.

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

“ASPECTOS DO TRATAMENTO DO CÂNCER AVANÇADO” TEMA OFICIAL

Relator: Prof. JOSE RAMOS JUNIOR (SP)

Co-Relatores: Prof. BINDO GUIDA FILHO (SP) — (QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DO PULMÃO)
Dr. A. C. CAMPOS JUNQUEIRA (SP) — (INDICAÇÕES DA QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO)
Dr. LOURIVAL PERRI CHEFALY (GB) — (CONCEITO ATUAL DO TRATAMENTO DO TUMOR DE WILMS)

I — Conceito da expressão ou conceito clínico de “Câncer avançado”

Foi discutido entre os membros da mesa, chegando-se às seguintes conclusões :

1 — Não existe ainda um conceito definido e definitivo sobre como considerar clinicamente o que é “Câncer avançado”.

2 — Foi proposto que se considerassem :

a) — **“Câncer avançado”** — aquêle câncer que tivesse metástase regional e/ou à distância (componente anatômico) e alterações funcionais (nutrição, caquexia, alterações metabólicas — anemias, hipoproteinemias, hipossoroalbuminemia, hiperglobulinemias — alfa 1 e alfa 2, hipercalemias e outras), **QUE AINDA APRESENTASSE ALGUMA POSSIBILIDADE TERAPEUTICA.**

b) — **“Câncer terminal”** — aquêle com o componente anatômico de metástases regionais e/ou à distância e alterações funcionais, **QUE NÃO APRESENTAM POSSIBILIDADE TERAPEUTICA.**

II — Relatório do Prof. Bindo Guida Filho, sobre a Quimioterapia do Câncer do pulmão

Resumidamente, a quimioterapia poderá prolongar por período médio de 6 meses, porém, com desaparecimento de sintomas muito incomodativos (síndrome de compressão da veia cava superior, compressões nervosas, disseminação e desaparecimento dos derrames pleurais, etc.). Recomenda a quimioterapia e aponta os alquilantes (NH₂, Ciclofosfamidas, VLB e outros) para a sua aplicação.

III — Relatório do Dr. A. C. Campos Junqueira, sobre as Indicações gerais da quimioterapia no Câncer avançado

A quimioterapia tem papel de grande importância no tratamento do câncer avançado. Apesar de não se poder estabelecer, com segurança, a priori, qual será o resultado do tratamento, é pos-

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

sível classificar os diversos tumores de acordo com sua sensibilidade em 3 grupos :

- a) — **Tumores quimio-sensíveis** — nos quais resultados satisfatórios são freqüentes. Entre eles se encontram as leucemias, linfomas, tumores de Wilms, de mama, ovário, pulmão, seminomas e corioepitelomas.
- b) — **Tumores quimio-resistentes** — nos quais só excepcionalmente se obtêm resultados favoráveis. São os tumores do sistema ósseo, sacromas (digo: sarcomas) de partes moles, tumores de esôfago, do sistema nervoso em geral.
- c) — **Tumores de um grupo intermediário** — em que existem resultados satisfatórios em proporção razoável de casos. Entre estes estão os tumores de estômago, cólons, colo e corpo de útero, rins e bexiga, melanomas e outros.

A quimioterapia indicada em condições adequadas, levando-se em conta os fatores próprios de cada caso, pode produzir remissões prolongadas em cerca de 60 a 70% dos casos avançados.

IV — Relatório do Dr. Lourival Perri Chefaly : conclusões sobre o tema "Conceito atual do tratamento do tumor de Wilms"

- 1 — A nefrectomia radical é uma etapa importante no tratamento do tumor de Wilms.
- 2 — A radioterapia pós-operatória melhora o prognóstico da afecção.
- 3 — A experiência indica radioterapia pré-operatória para tumor de Wilms irressecável, pelo seu grande volume.
- 4 — O tratamento de escolha tem sido a associação terapêutica: Actinomicina D, pré, per e pós-nefrectomia e complementação radioterápica.
- 5 — O uso profilático de quimioterápicos não tem evitado o aparecimento de metástases.
- 6 — Tratamento preferencial das metástases pulmonares: indica-se radioterapia para a metástase única ou regional e quimioterapia, com a Actinomicina D, para as metástases múltiplas.

- V — O Prof. José Ramos Júnior deu ênfase no tratamento do paciente com câncer avançado, ao diagnóstico **completo**, compreendendo os comprometimentos anatômicos além do local do tumor de origem e as freqüentes alterações e seu tratamento adequado e obrigatório, provocados pelo câncer (\pm 50% a 70%), como : o estado de sub-nutrição (perda de peso e sua importância, a hipossoroalbuminemia, o valor das globulinas alfa 1 e alfa 2, o teor das gama-globulinas, a classificação das anemias em mielopática, mielocítica e leucocítica, os distúrbios eletrolíticos e principalmente o síndrome provocado pela hipercalecemia, o síndrome hemorrágico — o estado psicológico do paciente sabedor ou não do seu diagnóstico.

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES**LINFOGRAFIA EM CANCEROLOGIA**

COORDENADOR: J. CAETANO CANÇADO — (MG.)
RELADORES: CARLOS OSÓRIO LOPES — (RS.)
OSWALDO DICK — (RS.)
ALTAIR CÂMARA — (SP.)
HIRAM SILVEIRA LUCAS — (GB.)
GEORGES BRULÉ — (França)

Foram distribuídas com antecedência, pelo Coordenador, vinte e duas perguntas ao Relatores.

São as seguintes, as conclusões dessa Mesa Redonda:

1) A linfografia (linfângio-adenografia), importante método de exame radiológico do Sistema Linfático, cujo advento significa destacada contribuição da Radiologia ao progresso da investigação cancerológica, não logrou ser até agora um processo eclético em decorrência dos vários embaraços de ordem técnica, dos diversos impecilhos de natureza anatômica da rede vascular linfática e das diferentes dificuldades relacionadas com a própria fisiologia do Sistema Linfático. No futuro, no entanto, poderá aperfeiçoar-se mais, desde que variantes outras sejam introduzidas na técnica atual por modo a simplificá-la, novos contrastes de absorção seletiva linfática, de ampla disseminação, de aplicação mais fácil apareçam e tornem o método menos cruento, de execução menos trabalhosa para o operador e menos penosa para o paciente. Considere-se ademais que, do ponto de vista teórico, o exame linfográfico é exequível em qualquer território anatômico, é de esperar-se que essa circunstância e essas novas aquisições abram-lhe outros e mais longos horizontes e disto muito venha a beneficiar-se a Cancerologia.

2) Importa muito a quantidade do contraste oleoso a injetar-se: a dose máxima é de 20 cm³ para os membros inferiores (10 cm³ para cada membro) e, para o membro superior de 5 a 7 cm³. Igualmente, a velocidade da injeção do contraste deve ser observada, já que as injeções mais lentas proporcionam melhor impregnação linfática, dão imagens radiológicas mais nítidas e são menores os riscos de complicação. Atenção especial dar-se-á à pressão de injeção, que será mínima e constante, de maneira a se obviarem os sérios inconvenientes do aparecimento de alterações do calibre dos vasos, de dilatações vasculares locais, de roturas vasculares e de aumento volumétrico dos linfonodos que são decorrências de pressão excessiva.

3) Não sendo o método isento de complicações, como roturas vasculares, dores na incisão cirúrgica, ou ao longo do trajeto vascular ou em linfonodos distendidos, embolia oleosa pulmonar (pode surgir durante ou logo após o término da injeção do contraste ou horas depois), infecção no local da incisão, linfangite (por sensibilidade vascular ao contraste ou por pressão e velocidade excessivas) e necrose tecidual nos pontos de

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

extravasamento do contraste, recomendamos cuidados rigorosos de antisepsia, de anestesia, de quantidade, de velocidade e de pressão de injeção de contraste, os quais visam a impedir ou a diminuir os riscos de complicações.

4) Destaque especial é dado às alterações vasculares linfáticas: dilatações localizadas ou generalizadas, tortuosidades, extases, interrupções súbitas no trajeto, anastomoses entre vasos de maior calibre e entre estes e os de tela subcutânea ou os da rede profunda sempre traduzem comprometimento maligno de linfonodos.

5) Conquanto as chapas radiológicas imediatas possam revelar alterações vâsculo-nodais que são subsídios valiosos, é indispensável se façam radiografias tardias, as quais fornecem elementos muito mais seguros, objetivos e concretos à interpretação. A análise decisiva de uma linfografia depende das posições de tomada das chapas radiográficas. Eis porque é recomendável sejam as mesmas feitas não só em A.P., como em laterais e, em certos casos, também na posição oblíqua.

6) Cautela e rigor serão observados na interpretação do chamado aumento numérico e volumétrico de linfonodos. Não há, na realidade, aumento numérico, já que se trata de linfonodos de ordinário pequenos, não visualizados em condições normais, mas — se aumentados de tamanho —, tornam-se contrastáveis e, conseqüentemente, visíveis. Sabe-se, de outra parte, que pressão e velocidade maiores de injeção, que a fibrose residual, que a idade podem aumentar o volume do linfonodo, advertimos sobre a importância e cuidadosa análise de tais encontros radiográficos. Os linfonodos das cadeias inguinais, em virtude das agressões repetidas que sofrem os membros inferiores no decorrer da vida do indivíduo, exigem ainda maior ponderação e especial atenção na interpretação de seu aumento volumétrico.

7) Se bem seja clássico admitir-se que as imagens lacunares no parênquima nodal, as de roedura central ou marginal sejam evidências de acometimento metastático do linfonodo, a experiência tem demonstrado que nem sempre isto é verdadeiro. Face a tais imagens, será de bom alvitre tirar também chapas radiológicas laterais, oblíquas, tomadas em dias diferentes, com variação de penetração para que o diagnóstico se faça com exação.

8) As indicações primordiais da linfografia em Cancerologia até agora são nos casos de leucemias, de linfomas, de tumores uterinos, ovarianos, testiculares e do pênis, nos quais o comprometimento dos linfonodos inguino-ilíco-pélvicos e da cadeia para-aórtica é contraditório.

9) Não há imagens radiológicas típicas de linfonodos acometidos por leucemias e linfomas. Uma vez que a biópsia de nodo linfático é mais factível e do ponto de vista prático, oferece resultados mais seguros e concretos que a linfografia, é de toda conveniência não se esquecer de que a primazia diagnóstica continua cabendo à biópsia de linfonodos em casos de linfomas e às análises sanguínea e medular óssea nas leucoses.

10) Ainda que, vez por outra, a literatura corrente refira-se a casos de linfomas ou de metástases em linfonodos beneficiados com medicamen-

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

tos introduzidos por via linfática, deve a mesma ser proscrita se se empregam substâncias antineoplásicas hidrossolúveis. A injeção intra-linfática é, em última análise, uma injeção venosa com tôdas as suas pertinências, mas com os sérios inconvenientes de que a parede vascular linfática é muito mais sensível que a venosa, do que resultam efeitos indesejáveis, como as linfangites, as adenites, o linfo-edema e até infecção secundária, causadas por injeções linfáticas de medicamentos antineoplásticos. Com relação a isótopos radio-ativos incorporados à molécula de contraste oleoso e introduzidos por via linfática com finalidade terapêutica, além das deficiências relacionadas com as próprias falhas da linfografia, é processo ainda nôvo e que demanda maiores experiências para que possa ser adotado em definitivo.

11) O grande mérito da linfografia é contrastar e tornar, pois, visível a cadeia nodal retro-peritoneal que, de ordinário, é inacessível aos meios ortodoxos de propedêutica clínica. Assim, em casos de linfomas clinicamente estadiados como **localizados** ou **regionais**, pode êsse exame mostrar comprometimento da cadeia para-aórtica, revelando, destarte, doença sistêmica ou generalizada. Infira-se daí o relevante papel que a linfografia exercerá, em tais circunstâncias, na programação da tática e da técnica a desenvolver-se na terapêutica.

12) Do linfonodo reter o contraste oleoso por tempo mais ou menos longo, resulta que a linfografia comporta como valios o orientador para que o cirurgião efetue com segurança a exérese de nodos porventura acometidos, ao mesmo tempo que propicia ao roentgenterapêuta e ao quimioterapêuta um paradigma para que possam acompanhar e avaliar o resultado do tratamento pelas irradiações ou pela quimioterapia antineoplásica.

13) Passado o entusiasmo inicial que a linfografia despertou, adquirida já agora maior vivência com o método, a conquista de novas experiências resultantes de maior número de exames efetuados, as comparações entre os diferentes dados radiológicos do mesmo grupo ou entre os de grupos diferentes de pesquisadores, a aferição entre os encontros radiológicos e os aspectos histopatológicos sugerem se tenha a maior prudência e tôda ponderação na análise dos dados linfográficos e que a interpretação dos mesmos seja cuidada e meticulosa.

14) Propõem reuniões de interessados para que se realizem debates, efetuem-se trocas de informes, estabeleçam análise serena. Colocar-se-ia assim a linfografia dentro de suas reais dimensões como método complementar. Essas reuniões poderiam efetuar-se durante os Congressos Brasileiros de CanceroLOGIA ou durante os Simpósios Brasileiros de Quimioterapia Antineoplásica

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

**“ESTADO ATUAL DO TRATAMENTO DOS TUMORES DAS EXTREMI-
DADES”**

MODERADOR: DR. SILVIO CAVALCANTI — (SP.)
RELATORES: DR. OSWALDO BORGES DA COSTA — (BH.)
DR. L. C. MATTOSINHO FRANÇA — (SP.)
DR. M. P. ROXO NOBRE — (SP.)
DR. ALFREDO ABRÃO — (SP.)
DR. AMAURY BARBOSA — (GB.)

Foi aberta a sessão pelo moderador, que fez a apresentação dos participantes e deu a palavra ao Dr. Oswaldo Borges da Costa. O Dr. Borges da Costa deu a experiência do seu serviço e sua experiência pessoal, enaltecendo o valor da terapêutica enérgica agressiva em tumores extensos, advogando o uso delas mesmo em extremo, pois há realmente algum número de pacientes que se beneficiam com o tratamento. Mostrou vários casos operados, de tumores avançados, em que foram usadas grandes amputações e desarticulações com resultados animadores. Em seguida falou o Dr. L. C. Mattosinho França, Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital dos Servidores Públicos do Estado de São Paulo, que teceu considerações sobre a classificação dos tumores das extremidades deteve-se nos mais frequentes e estabeleceu bases anátomo-patológicas para as ressecções desses tumores, chamando a atenção para as ressecções econômicas tão em moda no nosso meio. O Dr. Roxo Nobre, logo a seguir, expôs dando ênfase à associação Roentgenterapia + Cirurgia, cada vez agora mais atraente no tratamento desses tumores. Teceu considerações sobre o que se tem feito no Instituto de Câncer Hospital A. C. Camargo, em São Paulo, estudando uma terapêutica combinada:

Perfusão quimioterápica — radioterápica
Perfusão + perfusão quimioterápica
Radioterapia (telecobalto) — cirurgia.

Em seguida o Dr. Alfredo Abrão deu a experiência do 2.º Serviço Cirúrgico do Hospital A. C. Camargo, chefiado pelo Dr. Dino Bandiera, sobre tumores de pele das extremidades, seu tratamento e resultados.

O Dr. Amaury Barbosa foi o seguinte, dando a sua conduta, orientação terapêutica e resultados dos casos tratados em seu serviço no Hospital do Instituto Nacional do Câncer na Guanabara, do qual é chefe. Enfatizou a conduta radical nos casos avançados e advogou a necessidade de reuniões constantes dos diversos centros para estudo dos resultados das diversas condutas.

Encerrando, o Dr. Silvio Cavalcanti, moderador da mesa, deu a conduta, experiência e resultados dos casos tratados no 2.º Serviço Cirúrgico do Hospital A. C. Camargo de São Paulo, chefiados pelo Dr. Fernando Gentil. Teceu considerações sobre a importância da decisão cirúrgica na maioria desses casos, pois geralmente implicam na mutilação de membro. Deu a

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

experiência e resultados dos casos tratados no II.º Serviço Cirúrgico do comentou sobre o uso das infusões intra-arteriais e teceu comentários sobre o uso das radiações em certos casos, pré-operatória e pós-operatória que vem fazendo no seu setor no Hospital dos Servidores Públicos do Estado de São Paulo.

Fêz os comentários finais de fechamento da mesa, apresentou seus agradecimentos aos presentes e encerrou a sessão, após debates em torno de perguntas franqueadas à assistência.

BELO HORIZONTE — JULHO DE 1967

TUMOR DE BURKITT

MODERADOR: Professor ROBERTO J. ALVARENGA — (MG.)

RELADORES: RENATO L. AMARAL — (RS.)

JESUS C. MACHADO — (SP.)

ANTÔNIO PADUA BERTELLI — (SP.)

ALOIS BIANCHI — (SP.)

Durante o desenrolar da Mesa Redonda foram apresentados e discutidos casos da experiência pessoal dos componentes, tendo sido enfatizados os aspectos clínicos e histológicos do "tumor de Burkitt", inclusive a microscopia eletrônica.

Os componentes dessa Mesa Redonda foram acordes em que casos superponíveis aos descritos como "tumor de Burkitt" têm sido observados no Brasil.

Consideram que tais casos devam ser minuciosamente estudados com a finalidade de se estabelecer um critério mais seguro que permita a distinção de tais linfomas.

Sugerem que sejam enviados ao Dr. Jesus C. Machado (Instituto Central A. C. Camargo) relatórios, lâminas e/ou blocos de parafina dos casos observados no Brasil, a fim de que o mesmo possa fornecer à Organização Mundial de Saúde (OMS) um levantamento brasileiro que mais se aproxime da realidade.

BELO HORIZONTE — JULHO DE 1967

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

TUMORES ABDOMINAIS NA INFANCIA

Coordenador: Dr. LOURIVAL PERRI CHEFALY
Componentes: Profs. Dr. ADONIS DE CARVALHO
Dr. VIRGILIO CARVALHO PINTO
Dr. JOSE RAMOS JUNIOR
Drs. ANTONIO CARLOS CAMPOS
JUNQUEIRA
ALLOIS BIANCHI
SAUL ANTONIO GUTMAN
ALVARO GUERRA

- 1 — Os tumores abdominais mais freqüentes, pela ordem decrescente, são: TUMOR DE WILMS, LINFOMAS, NEUROBLASTOMAS, HEPATOMAS E TERATOMAS.
- 2 — O anatomopatologista, geralmente, não encontra dificuldades para diagnosticar um tumor abdominal, exceção feita à encontrada para diferenciar, às vezes, os linfossarcomas dos neuroblastomas.
- 3 — Como não há estadiamento estabelecido pela União Internacional Contra o Câncer, para tumores abdominais na infância, propõe-se seja seguido o estadiamento de VERA PETERS, modificado por KAPLAN, para os Linfomas e adotado o sistema TNM para os demais tumores.
- 4 — A rotina diagnóstica de todo tumor abdominal, deve ser executada com a maior brevidade, como se segue:
 - 4.1 — Anamnese e exame físico rigorosos
 - 4.2 — Estudo radiológico simples do abdome
 - 4.3 — Urografia
 - 4.4 — Estudo radiológico do tórax
 - 4.5 — Estudo radiológico dos ossos longos e crânio
 - 4.6 — Biópsia ganglionar ou óssea
 - 4.7 — Exames citológicos
 - 4.8 — Dosagens urinárias do ácido vanilil mandélico e homacetil mandélico
 - 4.9 — Linfoangiadenografia
 - 4.10 — Exame de fundo de olho
 - 4.11 — Trânsito intestinal
- 5 — Casos especiais poderão necessitar de outros exames tais como:
 - 5.1 — Estudo radiológico do estômago e duodeno
 - 5.2 — Cavagrama
 - 5.3 — Tomografia
 - 5.4 — Mielograma
 - 5.5 — Estudo cromatográfico dos esteróides suprarrenais
 - 5.6 — Dosagem da dopamina
 - 5.7 — Mapeamento: Renal, hepático, cerebral e pancreático

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

- 6 — Os quadros clínicos têm como fator constante o tumor abdominal palpável.
- 7 — Inúmeras são as dificuldades diagnósticas :
 - 7.1 — Familiares que resistem às indicações.
 - 7.2 — Grande número de pacientes que chegam para diagnóstico em estadiamentos avançados.
 - 7.3 — Acompanhantes que nada informam.
 - 7.4 — Pacientes apenas laparotomizados em outros hospitais, que permanecem sem diagnóstico definitivo.
- 8 — A laparotomia exploradora está indicada para acelerar a feitura do diagnóstico e do tratamento.
- 9 — A cirurgia radical se constitui no método terapêutico principal para o tratamento dos tumores abdominais.
- 10 — As maiores dificuldades cirúrgicas encontradas dizem respeito :
 - 10.1 — À tentativa de evitar o manuseio do tumor.
 - 10.2 — À tentativa de ligar o pedículo vascular precocemente.
- 11 — Os tumores abdominais na infância radiosensíveis são : TUMOR DE WILMS, NEUROBLASTOMA, LEUCOSES PARAMIELOCÍTICAS, HEPATOBLASTOMA, SEMINOMA e DIGERMINOMA.
- 12 — A radioterapia é um ótimo método complementar da cirurgia.
- 13 — A radioterapia exclusiva só deve ser indicada para o grupo dos linfomas.
- 14 — Indica-se radioterapia pré-operatória para os tumores volumosos e pós-operatória para os tumores menores.
- 15 — Novos tratamentos radioterápicos podem ser indicados para outras áreas.
- 16 — O tratamento das recidivas deve ser eminentemente cirúrgico ou através terapêutica associada.
- 17 — Como os tumores abdominais geralmente são químio e radiosensíveis, os melhores resultados se obtêm com a associação dos dois, após a cirurgia.
- 18 — Critério para a escolha da associação :
 - 18.1 — Aplicar em primeiro lugar o método mais eficiente para o caso.
 - 18.2 — Completar o tratamento com o outro método.
 - 18.3 — Em dúvida, guiar-se pelo seguinte critério :
 - 18.3.1 — Após a cirurgia radical, preferir a quimioterapia e radioterapia posterior.
 - 18.3.2 — Após a cirurgia incompleta, proceder a radioterapia, completando o tratamento depois com a quimioterapia.
 - 18.3.3 — Para tumores menos sensíveis, a quimioterapia poderá ser usada como "potencializadora" da radioterapia.
 - 18.3.4 — Novas séries de quimioterapia deverão ser repetidas em intervalos variáveis.
- 19 — A experiência tem demonstrado que os quimioterápicos de escolha são : Actinomicina-D para o Tumor de Wilms; Ciclofosfamida para o linfossarcoma; mustarda nitrogenada e ciclofosfamida para a Doença de Hodgkin; Vin-Cristina e ciclofosfamida para o neuro-

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

- blastoma; tiotepa e ciclofosfamida para os tumores de ovário; e estrógenos para os tumores da próstata.
- 20 — As crianças suportam muito melhor a administração de quimioterápico, do que os adultos.
- 21 — O prognóstico dos tumores abdominais melhora com :
- 21.1 — Diagnóstico precoce
 - 21.2 — Pacientes com menos de 2 anos
 - 21.3 — Estadiamento I
 - 21.4 — Menor manuseio do tumor
 - 21.5 — Menor indiferenciação celular
- 22 — O período de risco de Collins, serve como método de avaliação de prognóstico.
- 23 — As melhores estatísticas de sobrevivência foram obtidas com casos em estadiamento I, pacientes com menos de 2 anos de idade, tratadas em um único Hospital, através um plano de tratamento de associação bem planejado.
- 24 — Incentivar a preservação de casos, com a criação de Registro de Tumores Infantis regionais, tendo como órgão coordenador o Serviço Nacional de Câncer, conservando-se a atual sede em São Paulo.

BELO HORIZONTE — JULHO DE 1967

CAMPANHA CONTRA CHARLATANISMO DENTRO DA CANCEROLOGIA

Moderador: ANTONIO CARLOS CAMPOS JUNQUEIRA — São Paulo
Relatores: LUIZ TAVARES DE BARROS — Pernambuco
ANTONIO SADI PIZZATO — Paraná
JORGE MARSILLAC — Guanabara
ANIBAL SILVANY FILHO — Bahia
OSORIO LOPES — Rio Grande do Sul
FRANCISCO JOSE NEVES — Minas Gerais
JOSE DE SOUZA MACEDO — Pará

RECOMENDAÇÕES DA MESA REDONDA

A importância do problema Charlatanismo é reconhecido por todos devido a sua grande difusão e aos inconvenientes sérios que traz à comunidade. Suas causas são várias, complexas e sua eliminação completa praticamente impossível no momento. Entretanto, algumas medidas são aconselháveis no sentido de reduzir a gravidade do problema, ainda que alguns de seus resultados só possam ser observados a longo prazo. Três aspectos principais são considerados :

V JORNADA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA — MESAS REDONDAS — CONCLUSÕES

1 — **Investigação** : O aparecimento de substâncias, drogas, medicamentos ou processos de tratamento tidos como úteis na terapêutica do câncer seguido do encaminhamento a uma Instituição em condições de realizar as provas preliminares. Desde que estas provas justifiquem o prosseguimento com experiências mais minuciosas, estas deverão ser feitas em órgãos de maiores recursos técnicos. O encaminhamento final a estes órgãos poderá ser feito através da Comissão de "Processos não Comprovados do Tratamento do Câncer" da União Internacional de Combate ao Câncer.

2 — **Educação** : Recomenda-se a intensificação da educação sobre câncer em seus dois aspectos fundamentais : popular e profissional. A educação do povo por meio dos processos mais adequados à região, através de campanhas organizadas pelas entidades de luta contra o câncer. A profissional visando a intensificação do ensino da cancerologia tanto para médicos em geral como para estudantes de medicina. Este ensino deverá ser estendido às atividades para-médicas., como odontologia, farmácia, enfermagem, etc.

3 — **Legislação** : Recomenda-se o cumprimento rigoroso das leis existentes. Se necessário, estudar a reformulação da legislação em vigor.

Uma menção especial é feita no sentido de **se evitar ao máximo toda espécie de sensacionalismo pelos meios ordinários de divulgação**. Entendimentos com esta finalidade deverão ser estabelecidos entre os órgãos responsáveis (Associação Médica Brasileira, Conselhos Regionais de Medicina, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Serviço Nacional do Câncer) e a Associação Brasileira de Imprensa.

revista brasileira de cancerologia

índice

Editorial	5
artigos originais	
Tumores do Aparelho Digestivo e Alcalose Extracelular <i>José Carlos do Valle</i>	7
Úlceras Angiodérmicas e Câncer	39
<i>Hiram Lucas - Amaury Barbosa</i>	
Dois Casos de Câncer do Pênis em Indígenas	59
<i>José Ewerton do Amaral</i>	
Câncer como Problema de Medicina Tropical	65
<i>Adonis R. L. de Carvalho</i>	
suplemento	
Pesquisa	91
Congresso	103

dezembro, 1967 — guanabara — brasil

ÓRGÃO OFICIAL DO SERVIÇO NACIONAL DO CÂNCER