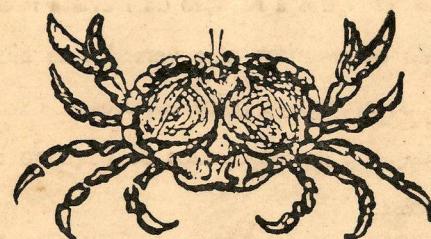


SI50

# REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Orgão oficial do Serviço Nacional de Câncer

---



R  
ext

---

Volume 23

Janeiro, 1967

Número 33

Rio de Janeiro

Brasil

NAO PODES IR DA BIBLIOTECA

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO NACIONAL DE SAÚDE  
SERVIÇO NACIONAL DE CÂNCER

Diretor

Dr. MOACYR SANTOS SILVA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

SECÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E  
CONTROLE

Diretor

Prof. Dr. Francisco Fialho

Chefe

Dr. Egberto Penido Burnier

\* \* \*

Os artigos originais, enviados à redação da Revista Brasileira de Cancerologia, serão publicados quando os assuntos nêle versados se ajustarem aos moldes da Revista e após terem sido aprovados pelos editores. Os originais devem ser datilografados em espaço duplo e acompanhados de pequeno resumo em língua portuguêsa, inglesa e francêsa.

A Revista adota a ortografia oficial.

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

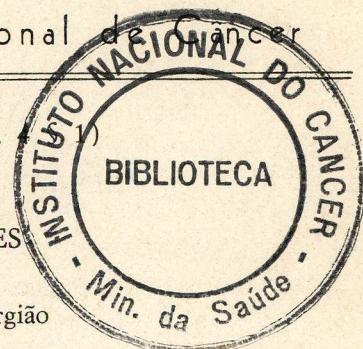
Bibliografia — Deverá obedecer à seguinte ordem: — Número da citação de acordo com o texto; nome do autor; título do artigo (sublinhado); nome da revista; volume (em algarismos romanos); páginas; mês e ano.

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

# REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Orgão oficial do Serviço Nacional de Cancer

(Decreto-lei n.º 3.643 de 2-9-41, art.



## REDATORES PERMANENTES

Alberto Lima de Moraes Coutinho  
Amaury Barbosa  
Antônio Pinto Vieira  
Edésio Maesse Neves  
Egberto Moreira Penido Burnier  
Evaristo Machado Netto Júnior  
Felix Horácio de Mello Gollo  
Francisco Fialho  
Georges da Silva  
Hugo Caire Castro de Faria  
João Bancroft Vianna  
João Carlos Cabral  
Jorge de Marsillac  
Mário Kroeff  
Moacyr dos Santos-Silva  
Osolando Júdice Machado  
Sérgio de Barros Azevedo  
Turíbio Braz  
Ugo Pinheiro Guimarães

— Cirurgião  
— Cirurgião  
— Radioterapeuta  
— Citologista  
— Cirurgião — Chefe da S.O.C.  
— Radiologista  
— Clínico  
— Patologista — Diretor do I.N.C.  
— Cirurgião  
— Pesquisador  
— Cirurgião  
— Radiologista  
— Cirurgião  
— Cirurgião — Fundador do S.N.C.  
— Clínico — Diretor do S.N.C.  
— Radioterapeuta  
— Pesquisador  
— Cirurgião  
— Cirurgião — Ex-Diretor do S.N.C.

REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA

Publicação trimestral de distribuição gratuita às instituições médicas do País e do Estrangeiro e aos médicos em geral, de acordo com o critério dos editores.

Solicita-se permuta com Revistas Médicas.

S E R V I Ç O N A C I O N A L D E C Â N C E R  
S E C Ç Ã O D E O R G A N I Z A Ç Ã O E C O N T R ô L E

Praça Cruz Vermelha, 23 - 3.<sup>o</sup> andar

RIO DE JANEIRO — BRASIL

---

## S U M Á R I O

---

Associação Radioterapia e Quimioterapia .....	5
<i>M. O. Rôxo Nobre</i>	
<i>Renato R. A. Cintra</i>	
Programa de Conduta Radioterápica no Câncer do Colo Uterino adotado pelo Departamento de Radioterapia do Instituto Central — Hospital A. C. Camargo da Associação Paulista de Combate ao Câncer .....	15
Dosagem de Rádio-Carga-Aplicações Oncológica .....	25
<i>Margarida Ballester</i>	
Câncer, Volemia e Grande Cirurgia .....	31
<i>Cesar Lima Santos</i>	
A Técnica das Mastectomias Radicais Instituída na Seção de Ginecologia do INC .....	81
<i>Dr. Alberto Lima de Moraes Coutinho</i>	
<i>Dr. João Luiz Campos Soares</i>	
Câncer Avançado da Mama — Conduta de Tratamento .....	93
<i>Celso Werneck Ribeiro</i>	
Le Système TNM .....	109
Alguns Fatores que Predispõem a Malignidade e Premalignidade .....	114
Conceitos Modernos sobre Obesidade .....	117
<i>Samuel Rozemberg</i>	
 NOTICIÁRIO	
Simpósio Internacional sobre Doença de Hodgkin .....	131
Serviço de Experimentação e Pesquisas do INC .....	135

## ASSOCIAÇÃO RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

*M. O. Rôxo Nobre \**

*Renato R. A. Cintra \*\**

### I

A quimioterapia como tratamento auxiliar das duas principais armas (cirurgia e radioterapia) no tratamento das neoplasias malignas, vem sendo utilizada com finalidades diversas, dependendo de cada tipo de tumor.

Assim, nos tumores de evolução predominantemente loco-regional como os de colo e corpo do útero, bexiga, laringe, esôfago, etc., em que a propagação se faz por extensão aos órgãos vizinhos ou pelos linfáticos regionais, a quimioterapia teria duas possibilidades de ação:

a) direta sobre o tecido tumoral;

b) potencializadora dos efeitos da radioterapia.

Pelo contrário, nos tumores de propagação predominantemente sistemática em que a metástase à distância — por via hematogênica é o principal fator de óbito, como nos tumores de mama, rins, pulmão etc., a quimioterapia procura, por meio de medicação sistêmica — a destruição das células neoplásicas circulantes ou das pequenas micrometástases já instaladas mas ainda não passíveis de detecção clínica.

Parece provado que é nessas fases — de célula circulante ou de nidação inicial — que as células tumorais mostram maior sensibilidade aos agentes químicos.

\* Diretor do Departamento de Radioterapia do Instituto Central — Hospital A. C. Camargo da A. P. C. C.

\*\* Chefe de Serviço de Radioterapia do Instituto Central — Hospital A. C. Camargo da A. P. C. C. — Chefe do Serviço de Radioterapia do Hospital do Servidor Público Estadual do Estado de São Paulo.

Passamos em revista neste trabalho, sómente o que diz respeito à associação da radioterapia com a quimioterapia principalmente em relação aos tumores do primeiro grupo acima citado.

No quadro abaixo vemos os possíveis resultados da associação radioterapia-quimioterapia levando em conta o efeito sobre o tecido normal, o tumor e o estado geral. (\*)

	Tecido normal		Tecido Tumoral		Estado geral	
Sinergismo inespecífico ou somação	P (RT)	P (QT)	P (RT)	P (QT)	P (RT)	P (QT)
	$= 2 P$		$= 2 P$		$= 2 P$	
Sinergismo seletivo	P $= 2 P$	P $= 2 P$	P $= 2P + N$	P $= 2P + N$	P $= 2 P$	P $= 2 P$
Proteção	P (RT) $= P - N$		P (RT) $= P$		P (RT) $= P - N$	

Na interpretação do quadro acima, temos:

- 1) Quando há sinergismo inespecífico ou simplesmente somação de efeitos temos essa mesma somação para os três casos i.e., para o tecido normal, o tecido tumoral e o estado geral. (2 P)
- 2) No caso do sinergismo seletivo para as células tumorais teremos a somação simples dos efeitos em relação ao tecido normal e ao estado geral (2 P) e uma somação

simples acrescida de um fator (n) para o tecido tumoral (2 P + N).

- 3) Quando a droga empregada tem um valor de proteção para o tecido normal e para o estado geral teremos para êsses dois (P - N) e para o tecido tumoral sómente P.

O ideal seria encontrarmos uma droga com sinergismo específico para o tecido tumoral e ao mesmo tempo um efeito protetor para o tecido normal e o estado geral.

(\*) Este quadro como tentativa de padronização de nomenclatura e resultados da associação RT + QT foi apresentado pelos Drs. M. O. Rôxo Nobre e A. C. C. Junqueira no 7.º Congresso Interamericano e 8.ª Jornada Brasileira de Radiologia — São Paulo 1961.

Tecido Normal	Tecido Tumoral	Estado Geral
P (RT) - N = P - N	P (RT) + P (QT) + N = 2 P N	P (RT) - N = P - N

Apesar da busca continuada dêsse agente quimioterápico ideal até hoje temos geralmente que nos contentar com a somação inespecífica dos efeitos.

Tecido Normal	Tecido Tumoral	Estado Geral
2 P	2 P	2 P

Têm-se conseguido também — principalmente com a ajuda dos corticóides e dos hormônios — trazer uma ação protetora sobre o estado geral (principalmente a crase sanguínea) obtendo-se como resultado.

Tecido Normal	Tecido Tumoral	Estado Geral
2 P	2 P	2 P - N

Sómente nos casos das reticuloses malignas conseguimos nos aproximar do ideal acima citado já que está provado

que o corticóide em si tem uma ação citostática nessa classe de tumores e obteremos então, mas só nesses casos.

Tecido Normal	Tecido Tumoral	Estado Geral
2 P	2 P + N	2 P - N

A alguns dos quimioterápicos atualmente em uso tem-se atribuído a capacidade de agir como rádio-sensibilizantes.

Estão nesse caso o 5-Fluoracil (5 Fu), a desoxi-fluororidina (FuDr), a actinomicina D, a ciclofosfamida, o metotrexate, etc.

Infelizmente a bibliografia não é concorde na avaliação dêsses resultados.

A nosso ver a interpretação é a seguinte: cada uma das drogas citadas tem uma ação mais marcante e mais específica em determinado tipo de tumores e então os resultados conseguidos com a associação dessas drogas com a

radioterapia — nesses tipos específicos de tumores — são melhores do que o conseguido com a associação de outras drogas.

Isso entretanto, na nossa interpretação é devido a um maior efeito da droga em si e não a potencialização da radioterapia.

Não queremos, com o que foi dito, mostrar pessimismo ou contra-indicar à associação terapêutica. Pelo contrário, tem-se procurado encontrar uma associação ideal e acreditamos que a descoberta da medicação que dará o sinergismo específico ou a potencialização desejada é uma das mais promissoras chances do tratamento do câncer.

Dentro dessas possibilidade não podemos deixar de citar os trabalhos atuais de Mitchell e colaboradores em Cambridge no sentido de tentar compostos orgânicos que são concentrados ou absorvidos seletivamente pelas células dos tumores malignos e incorporar nesses compostos, átomos radioativos de alta atividade específica.

Mitchell e colaboradores, trabalhando com Synkavit que já tinha sido estudado pelo autor como radiosensibilizante verificou reações locais em alguns casos de tumores após a injeção desse preparado. Está tentando usar esse composto, incorporando ao mesmo Tritium-radioativo. A experiência atual mostra que a dose de irradiação conseguida com esse preparado é de cerca de 700 r.

Como a dose que os AA. pretendem atingir é de cerca de 2.000 r estão tentando atualmente incorporar três ou mais moléculas de Tritium ao Synkavit, no intuito de atingir a dose desejada.

Esse entre outros dos muitos ensaios que se fazem atualmente no sentido de se encontrar uma associação para as armas terapêuticas nos fazem crer na possibilidade de se conseguir a associação desejada.

Na aplicação prática, a avaliação segura de vantagens da associação da radioterapia ao emprêgo de medicamentos antineoplásicos é difícil.

Para se poder avaliar do resultado dessa associação terapêutica tem-se que conhecer o resultado isolado de cada um dos elementos e depois, em um estudo comparativo avaliar o que se consegue com a associação.

A comparação exige:

- a) equivalência de condições do material de pesquisa;
- b) uniformidade de aplicação dos agentes terapêuticos. Os grandes números estatísticos podem surpreender, em parte, os obstáculos que se encontram para preencher com rigor as duas últimas condições citadas.

Inúmeros casos clínicos isolados são vistos que indiscutivelmente sobrevivem à custa do emprêgo adequado e

oportuno de um ou de outro recurso e, ao uso sucessivo ou simultâneo de ambos.

Todo cancerologista pode mencionar casos dessa natureza. Todos porém conhecem também os efeitos tóxicos dos agentes medicamentosos, a baixa resistência que se evidencia freqüentemente aos medicamentos nos doentes irradiados e, vice-versa, a acentuação da labilidade sanguínea e a precariedade de condições clínica e de resistência ao tratamento pelas irradiações que os pacientes submetidos à quimioterapia podem apresentar.

É lastimável que se aplique tão freqüentemente a quimioterapia preliminar, sem planejamento, a doentes cujas possibilidades a uma irradiação inicial bem programada, poderia assegurar uma margem apreciável de resultados radicais ou remissivas clínica e estatisticamente demonstrável.

Somos de opinião de que extremamente importante a experiência clínica se faça por grupos em plena sistematização sem antagonismo.

Aguardamos com grande empenho a oportunidade de podermos articular nossa programação terapêutica com a de outras instituições de forma se realizar resultados estatísticos importantes em tempo mais curto.

Além da aplicação ocasional alternada das radiações e da quimioterapia nos casos avançados em diversas formas e localizações de tumores, iniciamos o ensaio de algumas formas de associação dos dois recursos.

Em ginecologia instituímos a conjugação de aplicação de Tio Tepa com o radium durante o período de exposição da cavidade uterina e do fundo vaginal à sonda e ao colpostato.

Mantemos por via-de-regra 2 períodos de 72 horas o radium em posição, intercalando um intervalo de 72 horas.

Os números referidos na tabela 1 correspondem à doentes submetidos à seguinte técnica.

Os tubos de radium introduzidos na cavidade uterina são mantidos em posição por meio de uma sonda que além de conter o radium "in loco" se prolonga até o meio exterior e, como os tubos de radium não fazem obstrução completa da luz da sonda esta serve também de via de acesso à introdução do medicamento. O Onco Tio Tepa é introduzido duas vezes por dia na dose de 10 mg. num volume de 50 cc.

Introduz-se em seguida sôrô fisiológico na sonda quanto seja necessário para remoção de todo medicamento retido no interior da mesma.

As gazes de tamponamento vaginal são preparados com uma pomada de hipoclorito de sódio de forma a não se embeberem do líquido medicamentoso introduzido.

Supõem-se que o medicamento além da ação local simultânea ao efeito da radioterapia seja veiculado pelas mesmas vias linfáticas que drenam do colo, endocervix e corpo uterina, assim como do fundo vaginal, principalmente na su-

perfície ulcerada pelo tumor e depois, pela mucosite natural ao efeito do rádium.

Nossos primeiros 17 casos foram escolhidos na sua grande maioria entre os estádios III havendo sómente um do estádio I e dois do estádio II consider-

rados por outras razões como inadequados ao esquema terapêutico de rotina.

Os resultados que se vêm no quadro 1 são mencionados embora sem pretensão estatística apenas para mostrar a viabilidade da técnica em vias de experimentação inicial.

### CASOS DE CÂNCER DO COLO DO ÚTERO QUE FIZERAM RAM COM ONCO-TIO-TEPA

Tabela I

NÚMEROS DE CASOS — 17

ESTADIAMENTO	I — 1 caso
	II — 2 casos
	III — 14 casos
TRATAMENTOS	RaM + RaT — 14 casos
	RaM excl. — 1 caso (II) 000
	RaM + Cir — 1 caso (I) 000
	RaM + RaT + Cir — 1 caso (III) 000
RESULTADOS	000 — 8 casos
	RHD — 3 casos
	MoCa — 3 casos
	DI — 3 casos

Obs.: Os dois casos que foram operados tiveram peça negativa ao exame anátomo-patológico.

RaM — Radium-moldagem  
 RaT — Roentgenterapia  
 Cir — Cirurgia  
 000 — Assintomático

RHD — Fora de possibilidades terapêuticas  
 MoCa — Morte por Câncer  
 DI — Destino ignorado

Outro terreno em que se tenta no Instituto Cestral, a repetição de conhecidas técnicas de associação de quimio-

terapia por infusão contínua com aplicações de radioterapia, é dos tumores de cabeça e pescoço.

Dos levantamentos feitos por R. Cappellano que serão objeto de outra publicação — verificamos a viabilidade segura da associação terapêutica, aplicada em condições de controle sistemático dos pacientes.

Desses levantamentos conclui-se que nos casos já bastante avançados em que a associação foi feita com finalidade puramente paliativa, a duração da palição que era de 0,5 meses para os casos em que só foi feita a QT intra-arterial passou para 5,7% meses, nos casos de associação QT + radioterapia.

De todos os medicamentos experimentados parece que o Methotrexate, ou a associação dêste com o ciclofosfamida ou a onco-tio-tepa é que trazem os melhores resultados.

Há nesse levantamento a citação de 5 casos, que, apesar de muito avançados, o tratamento foi feito com finalidade paliativa, ficaram assintomáticos, sem evidência clínica de tumor, por tempos que variaram de 6 a 19 meses.

A experiência tem demonstrado a necessidade de planejamento e, a nosso ver, tem pôsto em evidência a inconveniência de toda aplicação ocasional e indiscriminada das diversas formas de tratamento.

Setores em que essa orientação vem se afirmando são também em oncologia infantil os casos de retinoblastoma e os tumores de Wilms.

Nos casos de retinoblastoma, os nossos resultados, obtidos principalmente

com o uso de TEM, são até o momento atual os seguintes:

De 1953 a 1960 foram atendidos no Instituto Central da A. P. C. C. 47 pacientes com retinoblastomas, dos quais 10 fizeram associação citada; 3 ficaram assintomáticos depois de 5 anos — 1 fez metástases depois de 4 anos; 1 faleceu de outra causa (broncopneumonia) depois de 4 anos de tratamento, estando assintomático do tumor, e 5 faleceram da moléstia.

Nos tumores de Wilms, a associação com a actinomicina D tem trazido resultados animadores.

A nossa experiência ainda é pequena para justificar a apresentação de resultados estatísticos.

Assim, executamos, em comum com o serviço do Dr. Fernando Gentil, casos de sarcomas osteogênicos, dentro do plano de alternância, de perfusão quimioterápicas, e séries de irradiação pelo Co60, em doses médias de 3.000 rads por período.

Os resultados ainda não são passíveis de conclusão estatística.

Pensamos que da associação adequada em pleno regime de colaboração, se chegará a resultados progressivamente mais favoráveis.

É importante que os especialistas não se combatam, que não descrejam "a priori" e que não reduzam a chance de um recurso novo — a quimioterapia — como se obstruiu, por tanto tempo, o uso adequado e o desenvolvimento das radiações no tratamento dos tumores.

## SINOPSE

Os autores apresentam pesquisas clínicas em andamento, pela associação radioterapia e quimioterapia, em infusão arterial nos tumores ósseos e nos tumores de cabeça e pescoço. Em Ginecologia, a aplicação intra-uterina do agente medicamentoso, simultaneamente com aplicação de radium, em casos avançados de câncer do colo.

Este material, cuja observação se desenvolve há pouco mais de 2 anos, ainda não permite conclusões estatísticas, entretanto justifica, pelos resultados preliminares, o prosseguimento do método.

Advertem do inconveniente grave da indicação indiscriminadamente de tratamento quimioterápico preliminar, nas mais diversas formas de tumores malignos o que se vem fazendo, principalmente por indicação de médicos que carecem de experiência no terreno da oncologia.

Nos casos em que o tratamento convencional, pela cirurgia ou pela radio-terapia, tem condições para oferecer resultados satisfatórios, a quimioterapia prévia pode constituir um grave inconveniente terapêutico.

A associação da quimioterapia ao tratamento pelas irradiações ou pela cirurgia precisa ser aplicada com prescrição e assistência médica em equipe.

## SYNOPSIS

The authors present clinical experiments which are being done by the radiotherapy and chemotherapy association, through arterial infusion in tumours of head and neck and tumours of the bones. In gynecology similar association is performed by means of the introduction of chemotherapeutic agents into the uterine cavity during the treatment with radium in advanced cases of the cancer of the cervix.

This material, whose observation has been developed for 2 years, does not yet allow statistic conclusions although it justifies the pursuit the method for its preliminary results.

It is advised against indiscriminate indication of the preliminary treatment of chemotherapy in the most diverse forms of malignant tumours, which is being done, chiefly by indications of physicians who have little experience in oncological matter.

In cases in which the conventional treatment by surgery or radiotherapy offer satisfactory results, the previous chemotherapy may yield therapeutical inconveniences.

Chemotherapy in association with irradiation or surgery should be used by prescription and assistance of a medical team.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — CAPELLANO, R.: Quimioterapia Antineoplásica por infusão arterial. Indicações para o tratamento dos tumores da cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Cir.* 46 — 5, 358-359, nov. 1963.
- 2 — CAPPELLANO, R.: Técnica de infusão intra-arterial contínua de Quimioterápicos para tratamento das neoplasias malignas da cabeça e do pescoço. *Rev. Bras. Cir.* 46 — 6, 405-410, dez. 1963
- 3 — CURRERI, A. R., WORKERS, C. D.: Estudos clínicos com o 5 Fu. *Cancer Research.* vol. 18, 478-482, maio 1958.
- 4 — D'ANZIO, G. J.: Potentiation of X-rays effects by Actinomycin D. *Radiology.* vol. 78, n.º 2, aug. 1959.
- 5 — FLETCHER, G. H.; HERMAN, D. S. e col.: Clinical method of testing radiation sensitizing agents in squamous cell carcinoma. *Cancer.* 16: 355-363, março 1963.
- 6 — HELSLER, J. T.; SHAPP, G. S.: Combination therapy with 5 Fu and Co60 for inoperable carcinoma of the lungs. *Cancer Chemother. Report,* 20 julho 1962.
- 7 — JUNQUEIRA, A. C. C.: A associação radioterapia e quimioterapia no tratamento do câncer. *Rev. Bras. Cir.* vol. 42, n.º 6, 303-309, dezembro 1961.
- 8 — JUNQUEIRA, A. C. C.: Quimioterapia antineoplásica. Finalidade de seu emprego em associação com a cirurgia e a radioterapia. *Rev. Paul. Med.* vol. 62, n.º 6, 480-490, junho 1963.
- 9 — KARNOFSKY, D.: Cancer Chemo therapeutic agents. *Cancer,* vol. 11, n.º 2, 58-66, março-abril, 1961.
- 10 — KAPLAN, H. S.; ZAVARINE, R. e EAOLE, J.: Interaction of oxygen effect and radiosensivization produced by base analogues incorporated into deoxy ribonucleic acid in — Year Book of Cancer, pag. 432, 1962-1963.
- 11 — KLIGERMAN, MORTOM, M.: The role of combination radiation and chemotherapy. Conference on Research on the Radiotherapy of Cancer. American Cancer Society Inc. 147 — 157, 1960.
- 12 — KREMENTZ, E. T.: SCHLOSSER, J. V.; RUMAGE, J. P.: Retinoblastoma. Behavior and treatment with fractional irradiation and intra-arterial Triethylenemelamine. *An. New York Ac. of Sc.* 114 — 2, 963-975, abril 1964.
- 13 — LOKEN MERLE, K.: The effect of combined irradiation and chemotherapy on cancer growth with special reference to studies with folic acid antagonists. *Radiology,* vol. 73, n.º 2, aug. 1959
- 14 — MITCHELL, J. S. e col.: An attempt to develop a radioactive drug for Cancer Chemotherapy on the treatment of Cancer. Cambridge University Press, 1965.
- 15 — PARISI, ELOY.: Tratamento quimioterápico das neoplasias malignas. *Rev. Bras. Cir.* vol. 40, n.º 5, 382-389, novembro 1960.
- 16 — RAMOS JR., J.: A quimioterapia no tratamento das neoplasias malignas. *Rev. Bras. de Cir.* vol. 40 n.º 5, 370-381, novembro 1960.
- 17 — SANTOS Silva, M.: Tratamento de vários tipos de tumores sólidos com infusão contínua intra-arterial de Methotrexate associada à administração simultânea e descontínua do fator citoalbumina e complementação pelo Telenoblastoterapia. *Rev. Bras. Concerol.* vol. 20, n.º 26, 5-35, abril 1964.
- 18 — WOODROFF, M. W.; MURPHY W. T.; HODSON, J. M.: The use of combination of 5 Fu and supervoltage irradiation therapy in advanced carcinoma of urinary bladder: a preliminary report — *Cancer Chemoter. Report.* 21, aug. 1962.

PROGRAMA DE CONDUTA RADIOTERÁPICA NO CÂNCER  
DO COLO UTERINO ADOTADO PELO DEPARTAMENTO DE  
RADIOTERAPIA DO INSTITUTO CENTRAL — HOSPITAL  
A. C. CAMARGO DA ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE COMBATE  
AO CÂNCER

*Dr. M. O. Rôxo Nobre — Diretor do Departamento*

*Dr. Renato R. Araujo Cintra — Chefe de Serviço*

*Dr. Oswaldo Peres — Chefe de Serviço*

*Dr. Clibas Corrêa — Titular*

*Dr. José Roberto Barreto Lins — Titular*

*Dr. José Almachio R. Guimarães — Titular*

*Dr. Wellington Mesquita — Titular*

*Dr. Alexandre S. Agostini — Titular*

*Dra. Catalina R. Constantino da Veiga — Residente de radioterapia*

*Dr. Adelino José Pereira — Físico-Chefe*

*Dra. Margarida Ballester — Físico.*

Trabalho do Departamento de Radioterapia do Instituto  
Central — Hospital A. C. Camargo da A. P. C. C.

Procurando sempre a melhora dos resultados nos diversos tipos de tumores, o Departamento de Radioterapia da A. P. C. C. decidiu fazer modificações na conduta que executou nos 12 anos de atividade no Instituto Central, com cerca de 2.700 casos tratados.

Essa deliberação foi posta em prática de acordo com o Serviço de Ginecologia dirigido pelo Dr. A. Francia Martins.

Íntima colaboração nesse setor é mantida e constitui uma condição fundamental de boa assistência clínica dos pacientes e desenvolvimento de observação e pesquisa capaz de promover aperfeiçoamento técnico progressivo.

O Serviço de Ginecologia estabelece e executa plenamente o seu programa cirúrgico e clínico com a cooperação da radioterapia para os casos de sua responsabilidade e contribui com suas atividades de assistência e observação dos pacientes tratados pela radioterapia.

Depois da revisão de várias técnicas e táticas resolveu-se adotar modificações no sistema da sucessão dos tempos de tratamento, baseada, principalmente na orientação seguida e amplamente divulgada pelos Serviços da University Hospital da Universidade de Maryland, dirigido por F. Bloedorn, do M. D. Anderson Hospital da Universidade do Texas, dirigido por G. Fletcher e também do Holt Radium Institute, Manchester dirigido por E. Easson.

Para melhor entendimento do texto que se segue, daremos antes da orientação a legenda das abreviaturas empregadas:

*TeCo* — Telecobaltoterapia.

*TeCo tóda pelve*

— TeCo em 3 campos estáticos convergentes, com dose homogênea em todo o conteúdo pélvico.

*TeCo rotário*

— TeCo em irradiação cinética usado para homogeneização em profundidade e maior proteção dos tecidos de revestimento.

*RaM* (*Técnica de Manchester*)

— Aplicação de Radium elemento com sonda e colpostato com a distribuição e tempo de exposição de acordo com o método de Manchester revisado por Todd e Meredith em 1953.

*Rad* (*R. absorbed dose*)

— Dose em "r" no tumor — "Dose tumor".

*Filtro em cunha*

— Bilateral com proteção media na — ver quadro.

A orientação adotada é a seguinte:

## ESTÁDIO I

### CASO A

— Tumor extritamente circuncrito.

**CASO B**

— Tumor grandemente exofítico, crateriforme ou infectado.

1.º tempo — TeCo de tôda a pelve — 2. rads.

2.º tempo — Ram segundo a técnica de Manchester, em duas aplicações — a 1.ª de 72 horas e a 2.ª de 48 horas. Entre as aplicações há um descanso de 72 a 96 horas.

**ESTÁDIO II****CASO A**

— *Paramétrio* — Paramétrio-vagina, não se estendendo além de 1/3 superior da vagina.

1.º tempo — RaM — 72 horas.

2.º tempo — TeCo paramétrio com filtro em cunha bilateral com proteção mediana, 200 "rads" dia durante 2 semanas.

3.º tempo — RaM — 72 horas.

**OBSERVAÇÃO**

— Nas pacientes destinadas à radioterapia exclusiva completar TeCo paramétrio com filtro em cunha bilateral com proteção mediana, 200 rads/dia até completar 7.000 rads, no ponto B.

Nos pacientes destinados à cirurgia pós-radioterapia, completar, quando necessário, TeCo paramé-

trio com filtro em cunha bilateral com proteção mediana, 200 rads/dia até 5.000 rads no ponto B.

**CASO B**

— Tumor grandemente exofítico, crateriforme ou infectado.

1.º tempo — TeCo de tôda a pelve — 2.000 rads.

2.º tempo — RaM — 72 horas.

3.º tempo — TeCo paramétrio com filtro em cunha bilateral com proteção mediana, 200 rads/dia, durante 2 semanas.

4.º tempo — RaM — 48 horas.

**OBSERVAÇÃO**

— Nas pacientes destinadas à radioterapia exclusiva, completar TeCo paramétrio com filtro em cunha bilateral, com proteção mediana, 200 rads/dia até 7.000 rads no ponto B.

Nas pacientes destinadas à cirurgia pós-radioterapia, completar, quando necessário TeCo paramétrio com filtro em cunha bilateral com proteção mediana, 200 rads/dia até 5.000 rads no ponto B.

**CASO C**

— Tumor atingindo os 2/3 superiores da vagina.

Com A ou B, acrescentando.

Aplicação de tandem com a dose de 7.000 rads na superfície do tandem.

## ESTÁDIO III

## CASO A

- Sem comprometimento dos 2/3 inferiores da vagina.
- 1.º tempo — TeCo de tôda a pelve — 4.000 rads.
- 2.º tempo — RaM — aplicação única — 72 horas.

## OBSERVAÇÃO

— Nos pacientes destinados à radioterapia exclusiva completar TeCo paramétrio com filtro em cunha bilateral, com proteção mediana 200 rads/dia até 7.000 rads no ponto B.

Nas pacientes destinadas à cirurgia pós-radioterapia, completar, quando necessário TeCo paramétrio com filtro em cunha bilateral com proteção mediana, 200 rads/dia até 5.000 rads no ponto B.

## CASO B

— Tumor com comprometimento dos 2/3 inferiores da vagina ou do 1/3 médio.

Como o anterior, acrescentando tandem com 4.000 rads medidos na superfície do tandem.

## ESTÁDIO IV

## CASO A

— Fixação do paramétrio além do comprometimento extra-anexial.

1.º tempo — TeCo de tôda a pelve — 4.000 rads.

2.º tempo — TeCo rotário, 3.000 rads.

## CASO B

— Nos casos IV (reto ou bexiga), sem fixação dos paramétrios, estudar a possibilidade da indicação cirúrgica (esvaziamento pélvico anterior ou posterior).

Havendo indicação cirúrgica fazer só o 1.º tempo como irradiação pré-operatória.

Não havendo indicação cirúrgica, seguir o esquema do Caso A.

## DETERMINAÇÕES GERAIS

1.º) Nos pacientes com idade maior do que 65 anos, fazer 2/3 da dose (RTP) e não cogitar de cirurgia.

Essa norma deve ser seguida em todos os estadiamentos.

O limite de idade poderá, entretanto, sofrer alterações, de acordo com o critério médico.

ASSOCIAÇÃO RADIOTERAPIA  
E CIRURGIA

As pacientes são divididas ao acaso em dois grupos:

1.º — Quando internadas nos meses de janeiro, fevereiro e março, ou julho agosto e setembro fazem radioterapia exclusiva.

2.º — Quando internadas nos meses de abril, maio e junho ou

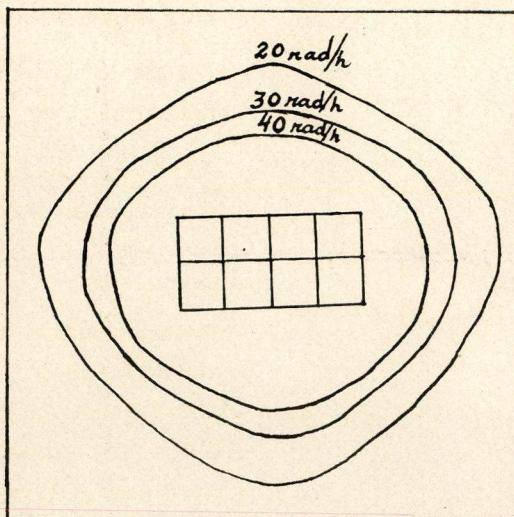


Fig. 3 - b

Fig. 3 — Curvas de isodose do arranjo de olivas da fig. 2, em 2 planos.

- a — plano A. C.  
 b — plano A. D.

#### BIBLIOGRAFIA

1 — HINE, G. J., and BROWNELL, G. L.: Radiation Dosimetry, 1956.

#### SINOPSE

As medidas feitas com dois tipos de olivas levam-nos às conclusões:

- 1.º) Não é possível, sabendo-se sómente o n.º de olivas usado num molde, determinar a dose num ponto dado.
- 2.º) Determinações das doses feitas teóricamente, considerando as olivas como um filtro adicional do tubo de Radium, são apresentadas pelos Autores.

#### SINOPSE

Based in measurements made with two types of olives containing Ra tubes, the Authors consider that no reliable dosage can be obtained for given points around the Radium-packing.

Theoretical determinations are presented considering the material of the olives as an additional filter of the Ra tubes.

outubro, novembro e dezembro fazem radioterapia mais cirurgia.

#### ESTÁDIO IV

Radioterapia exclusiva ou radioterapia mais cirurgia de acordo com o estudo individual de cada caso.

#### CA DE CÔTO

##### CASO A

— Sendo possível a colocação de sonda.

Estadiar e tratar segundo o esquema de radioterapia exclusiva do ca de colo.

##### CASO B

— Não sendo possível a colocação de sonda.

#### ESTÁDIO I

##### Tempos :

1.<sup>º</sup> — TeCo de toda a pelve — 2.000 rads.

2.<sup>º</sup> — Ovóides;  
1.<sup>a</sup> aplicação — 72 horas.  
2.<sup>a</sup> aplicação — 48 horas.

#### ESTÁDIO II e III

##### Tempos :

1.<sup>º</sup> — Irradiação de toda a pelve — 4.000 rads.

2.<sup>º</sup> — Ovóide :  
Aplicação única de 72 horas.

3.<sup>º</sup> — TeCo de toda a pelve com proteção do volume inferior irradiado (pelo radium) completando 7.000 rads.

#### ESTÁDIO IV

Como IV de Ca de Colo.

Além dos casos de Ca de Colo do útero nos seus vários estadiamentos, como já foi visto, o Departamento de Radioterapia do Instituto Central da A.P.C.C. traçou normas de orientação para os carcinomas de côto e para os casos que venham ter ao serviço depois de submetidas à cirurgia fora do hospital.

Pacientes enviadas ao Instituto prèviamente operadas (fora) por *Ca do colo* de útero :

##### CASO A

— Carcinoma residual de côto, após histerectomia subtotal.

##### Tempos :

1.<sup>º</sup> — TeCo de toda a pelve — 4.000 rads.

2.<sup>º</sup> — RaM (se possível com sonda) — 72 horas.

3.<sup>º</sup> — TeCo da pelve com proteção do volume irradiado inferior (com radium), completando 7.000 rads.

##### CASO B

— Ca de fundo de vagina após histerectomia total.

*Tempos:*

- 1.º — colpostato — 120 horas.
- 2.º — TeCo da pelve com proteção do volume irradiado inferior (com radium) 7.000 rads até à parede pélvica.

**NOTA** — As pacientes que chegaram ao serviço tendo sido submetidas à cirurgia por Ca de Colo há menos de 8 semanas, sem possibilidade de informação exata das condições da indicação e da natureza da intervenção sofrida, serão submetidas a tratamento com o previsto nos casos A ou B, mesmo que não apresentem evidência do tumor.

**QUIMIOTERAPIA**

A quimioterapia é associada, eventualmente, a cada uma das indicações mencionadas.

**TÉCNICA DE IRRADIAÇÃO**

## 1) TeCo de toda a pelve.

Esse tempo é executado através de 3 campos:

- a) Pubiano;
- b) Para-sacral direito;
- c) Para-sacral esquerdo.

## a) Campo pubiano:

Dimensão campo-pele — 15 × 15 cm.

Feixe incidindo perpendicularmente à superfície a ser irradiada.

## b) e c) Campos para-sacrais D e E:

Dimensão campo-pele — 10 × 15 cm.

A localização é sempre feita com o feixe na vertical e dirigida para um ponto situado a 3 cm da linha mediana. Em seguida o aparelho gira de 35° (para a direita ou para a esquerda) com centro de rotação igual à distância foco-tumor (distância foco-pele mais a metade do diâmetro antero-posterior).

O objetivo desta irradiação é de ministrar a toda a pelve uma dose tumor de 4.000 rads através de 400 rads por rodízio.

Como o campo anterior e os dois posteriores são irradiados em dias alternados, temos uma dose tumor de 400 rads em cada dois dias de aplicação e os 4.000 rads serão alcançados após 10 rodízios completos, ou seja 20 dias de aplicação.

## 2) Irradiação do paramétrio (ponto B) com filtro em cunha bilateral e proteção mediana.

Esse tempo do tratamento é feito com 2 campos opostos com filtro em cunha e doses tumor diárias de 200 a 250 rads.

As principais alterações decorrentes da adoção de uma nova distribuição dos tempos de tratamento se relacionam:

- 1.º — Com a antecipação da irradiação externa, em alguns casos;
- 2.º — A desigualdade dos tempos de exposição ao radium.

O início do tratamento feito por meio da irradiação com o Co60 prende-se, fundamentalmente, ao fato de que os casos de lesão particularmente vegetante dificultam consideravelmente a boa distribuição do radium seja pela impossibilidade de se achar o canal cervical, seja pela dificuldade de se colocar o colpostato em posição conveniente.

Diversas vezes verifica-se que efetivamente os 2.000 rads preliminares preparam o caso de forma plenamente satisfatória para a moldagem com colpostato e sonda. Tentativas de apressamento de limpeza da vegetação do processo maligno por meio de coagulação e curetagem — escochleatio — tentado em poucos casos não deu resultado satisfatório.

Outras tentativas de irradiação direta com 200 Kv, por meio de localizadores intra-vaginais, também nos pareceram difíceis de executar e foram abandonados.

O nosso programa anterior de tratamento estabelecia uma rotina mais uniforme com dois tempos preliminares de radium de 72 horas, seguidos imediatamente da dose complementar por meio da telecobaltoterapia.

A técnica atualmente adotada tem um sentido de meio adequação aos casos diversos o que não só altera os tempos de aplicação dos diferentes recursos como já foi dito, mas, consequentemente, também em alguns casos das doses em cada um dos tempos de tratamento. Assim, por exemplo, nos estádio II, caso B, o radium tem um tempo intercalado entre dois tratamentos de cobalto e permanece no 1.º tempo durante 72 horas e no 2.º apenas 48.

Esta diferença naturalmente foi instituída no sentido de atingir a lesão e toda margem de segurança com doses eficientes, mas não maiores do que o necessário e suficiente.

Há um aspecto em que a orientação do nosso Departamento, em colaboração com o Serviço de Ginecologia diverge em parte do que habitualmente encontra-se nos sistemas de trabalho com predominância marcada de técnica cirúrgica ou radioterápica. Geralmente, as escolas tem ou orientação num sentido ou outro, segundo condições de critério clínico mais ou menos exclusivista.

Nosso material vem sendo trabalhado numa distribuição ao acaso do material com exclusividade radioterapêutica para

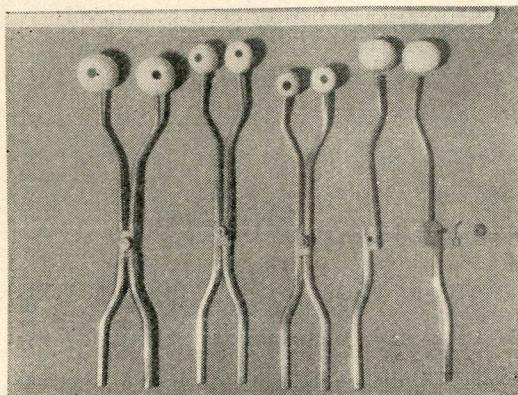


Fig. 1 — Ovóides articulados.

um certo grupo e complementação cirúrgica para outro.

Este material tem-nos servido para conclusões úteis no estudo final de nossos resultados. Com a modificação da

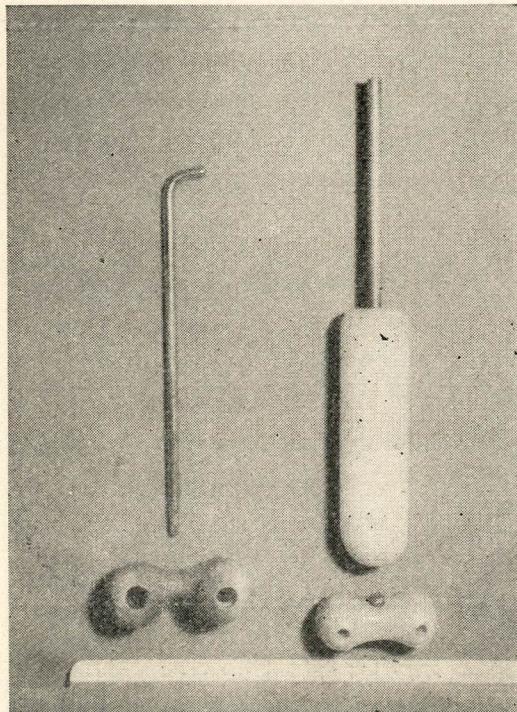


Fig. 2 — Ovóides com tandem (para irradiação da vagina).

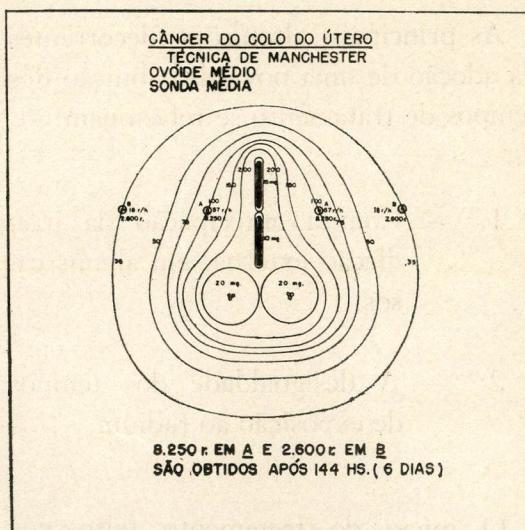


Fig. 3

técnica radioterápica julgamos necessário não interromper a casualização (randomizations) para que o material operatório possa continuar a ser comparado com o material radioterápico submetido às novas técnicas.

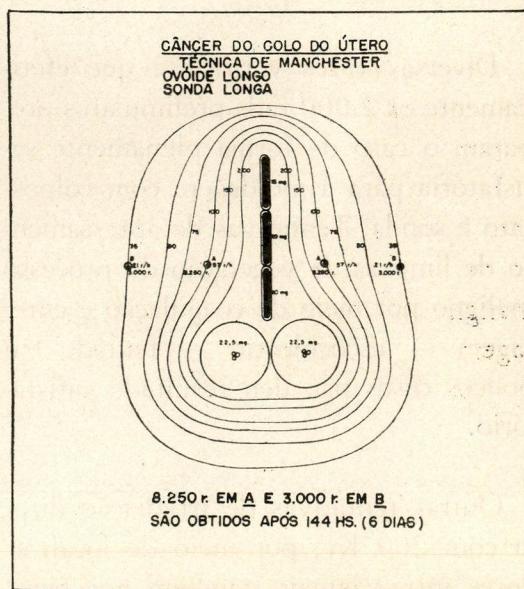


Fig. 4

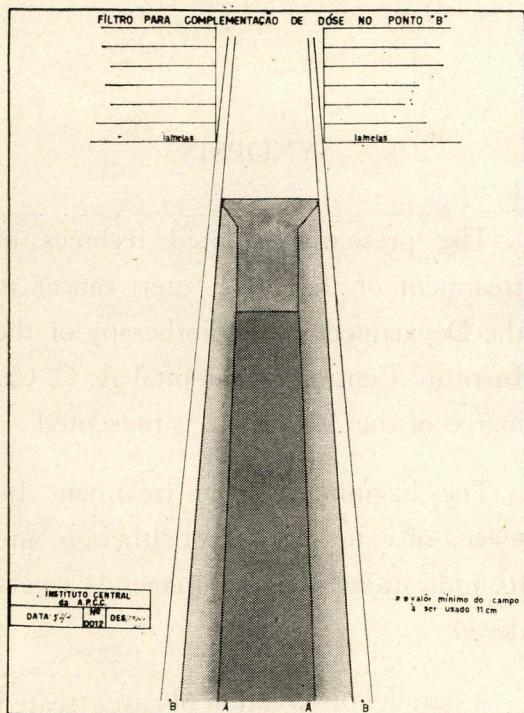


Fig. 5

A instituição do novo esquema terapêutico, decidido por meio de um estudo cuidadoso em sucessivas reuniões do *staff* de radioterapeutas do Instituto

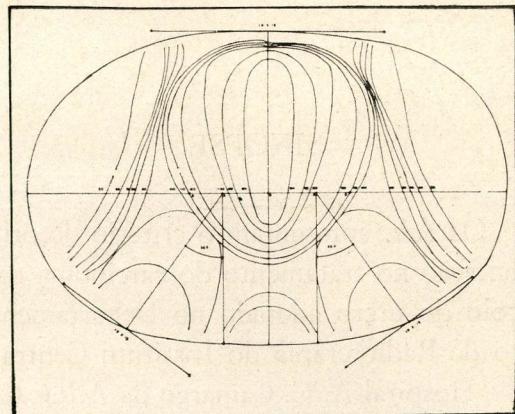


Fig. 7 — Irradiação de toda a pelve: curva de isodoze mostrando a seguinte composição: a) Um campo anterior (15 × 15 cm) dirigido para o centro; b) Dois campos posteriores (10 × 15 cm), angulados de 35° e dirigidos a 3 cm da linha mediana. Distância foco-pele = 50 cm.

Central, data de 6 meses em nosso Serviço e nos parece pelas primeiras observações, se encaminhar na mesma direção favorável que levou as instituições já mencionadas a adotarem os critérios atuais e dos quais esperamos tirar benefício para nossos doentes.

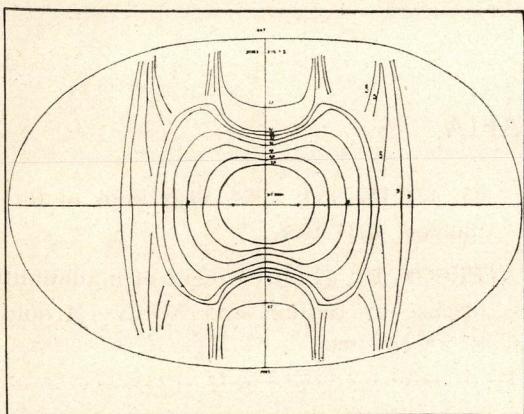


Fig. 6 — Curva de isodoze mostrando a seguinte composição: a) RaM — 2 tempos de 72 horas — sonda + ovóide; b) Irradiação dos paramétrios:  $D_t = 2.500$  rads.

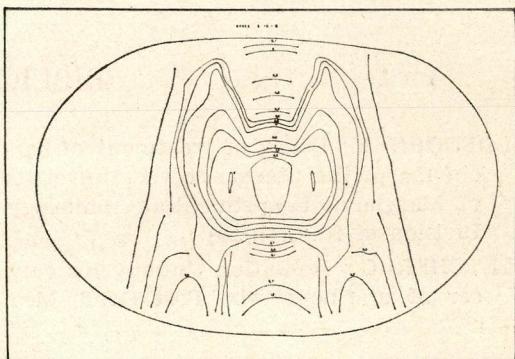


Fig. 8 — Curva de isodoze mostrando a seguinte composição: a) Irradiação de toda a pelve:  $D_t = 4.000$  rads; b) RaM: 72 horas: sonda + ovóides; c) Irradiação dos paramétrios:  $D_t = 2.000$  rads.

## SINOPSE

Os AA. apresentam o critério de orientação no tratamento do carcinoma do colo do útero adotado no Departamento de Radioterapia do Instituto Central — Hospital A. C. Camargo da A.P.C.C.

A antecipação da irradiação externa pelo Co60 em relação a aplicação do Ra intra-cervico-vaginal é apresentada como um dos elementos de importância clínica e de eficiência técnica na conduta atualmente adotada, em serviços de grande experiência ginecológica.

Além da aplicação do rádio e do cobalto, o Departamento prossegue a observação paralela de casos submetidos à cirurgia pelo Serviço de Ginecologia sendo a escolha feita por casualização entre os casos clínicos em que as duas terapêuticas são aplicáveis.

## SYNOPSIS

The presently adopted technics of treatment of the cervix uteri cancer in the Department of Radiotherapy of the Instituto Central — Hospital A. C. Camargo of the A. P. C. C. is presented.

The begining of the treatment by means of external Telecobaltherapy and its indications and advantages is considered.

A parallel observation of cases treated by radiation and by surgery is gowing on and is justified by the interest of the evaluation of the results obtained in simillar cases in which both treatment are indicated an selected just by randomization.

## BIBLIOGRAFIA

BLOEDORN, F.: Policy of treatment of carcinoma of the uterine cervix. University of Maryland. Department of Radiology, Division of Radiotherapy.

FLETCHER, G.: Radiation therapy for cancer of uterine cervix. Post Grad. Med.

35: 134-142, Feb. 1964. Year Book of Radiology. 1964-1965.

PATERSON, R.: The treatment of malignant disease by radium and X rays. Arnold E. 2.<sup>a</sup> ed. 1963.

## DOSAGEM DE RÁDIO-CARGA \*

### APLICAÇÕES ONCOLÓGICAS \*\*

*Margarida Ballester \*\*\**

Rádio-cargas são constituídas de um cilindro ôco de latão, tendo um revestimento interno de chumbo ou do próprio metal. No seu interior colocam-se tubos de radium até 10 mg.

São utilizadas no tratamento do corpo do útero e no antro maxilar podendo ser colocadas em qualquer cavidade e em órgãos cujas paredes sejam elásticas e resistentes.

As rádio-cargas são dispostas de modo tal e em quantidade suficiente a fim de que haja uma distensão das paredes do órgão com consequente moldagem das mesmas às rádio-cargas, o que proporciona uma irradiação homogênea e em toda a parede.

Sendo esta sua maior vantagem terapêutica causa grande problema quanto à determinação das doses, pois em cada

caso temos uma distribuição diferente sem simetria em relação a pontos externos às cavidades ou aos órgãos tratados.

### PARTE EXPERIMENTAL

Foram feitas medidas com o Gamma Meter da Siemens de doses de rádio-carga com as seguintes características:

- 1) Oliva de latão.  
1,6 cm de comp.  
0,8 cm de largura.  
0,3 cm = espessura da parede.  
0,2 cm = diâmetro do orifício.
- 2) Oliva de latão com revestimento de Pb.  
3 cm de comp.  
1 cm de largura.

\* Instituto Central — Hospital A. C. Camargo (Dir. Dr. A. Francia Martins) da Associação Paulista de Combate ao Câncer — S. Paulo — Brasil.

\*\* Trabalho do Departamento de Radioterapia (Dir. Dr. M. O. Rôxo Nobre) — Setor de Física (Físico — Adelino José Pereira).

\*\*\* Bolsista de Física.

0,2 cm de latão + 0,2 cm de Pb  
= espessura da parede.

0,4 cm = diâmetro do orifício.

Com os dados obtidos em diferentes arranjos das rádio-cargas chegamos as seguintes conclusões:

1.º) A oliva pode ser considerada como um filtro do tubo de Ra

para determinação da dose num ponto.

Tendo a radiação proveniente dos tubos de Radium atravessar o latão de densidade diferente da do tecido, a dose num ponto será reduzida de um fator determinado pela espessura de material atravessada:

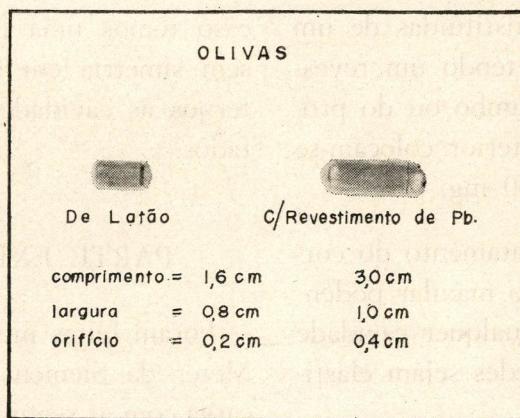


Fig. 1

Pela tabela de Espessura equivalente de vários materiais comparada com a espessura da Pt, para os raios gama do radium (Hine-Brownell Radiation Dosimetry) sabemos que de 3 a 4 cm do material em estudo correspondem a 1 cm de Pt. e pela tabela I, abaixo, representada na pág. 771 do mesmo livro obtemos as doses para diferentes espessuras do filtro de Pt, com relação às doses com filtro de 0,5 mm de Pt.

Tabela I

Espessura do filtro de Pt (mm)	Dose relativa à com filtração 0,5 mm de Pt.
0.3	1.11
0.5	1.00
0.8	0.95
1.0	0.88
1.5	0.82
2.0	0.78
3.0	0.73

Para cada oliva, sem revestimento de Pb temos:

$0,5 \text{ mm de Pt} + 3 \text{ mm de latão} = (0,5 + 0,8) \text{ mm de Pb} = 1,3 \text{ mm de Pt}$  = correção de 16% nas doses dadas pela curva do tubo de radium com filtro de 0,5 mm de Pt.

Para as olivas em que o Pb é empregado a correção obtida é:

1,0 mm de Pt do tubo de Ra + 1,0 mm devido ao Pb + 0,3 mm devido ao latão, correção = 23% nas doses dadas pela curva do tubo de Ra com filtro de 0,5 mm de Pt.

#### DADOS EXPERIMENTAIS

##### 1) Olivas com revestimento de Pb.

###### Eixo perpendicular

Pontos	Medidas	P/curva de isodose
(cm)	(rad/h)	(rad/h)
1.	25,0	24,5
2.	9,5	10,0
3.	5,7	5,8
4.	3,8	3,6

###### Eixo longitudinal

Pontos	Medidas	P/curva de isodose
(cm)	(rad/h)	(rad/h)
1.	3,7	5,5
2.	3,8	3,7
3.	1,9	1,5

*Observação:* — Erro menor do que 10% nas medidas tanto no eixo longitudinal como no eixo perpendicular.

##### 2) Olivas de latão.

Para as olivas de latão as medidas foram feitas para um arranjo de 20 olivas, tendo ao todo 50 mg. de radium. Neste arranjo, para determinar a dose

num ponto através da curva do tubo de radium foi tomada dose dada para cada oliva, além da correção devida ao seu filtro, a correção devida às outras. Consideramos cada oliva externa como um filtro de latão de 0,6 cm mais um filtro de 0,1 cm de Pb (tubo de radium).

#### MEDIDAS

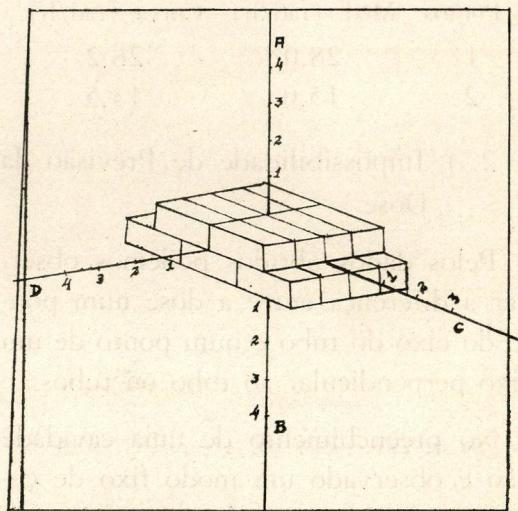


Fig. 2 — Arranjo feito com olivas de latão onde aparecem os pontos em que foram medidas as doses

##### 1) Eixo AB

###### a) Parte superior.

(cm)	(rad/h)	(rad/h)
Pontos	Medidas	Curva de isodose
1.	55,1	54,5
2.	27,2	29,5
3.	17,1	17,9
4.	11,4	12,1

###### b) Parte inferior.

(cm)	(rad/h)	(rad/h)
Pontos	Medidas	Curva de isodose
1.	59,9	57,6
2.	35,1	32,6
3.	21,8	19,9
4.	13,2	13,3

## 2) Eixo D.

Pontos	Med. (rad/h)	Curva (rad/h)
1.	44,3	48,5
2.	24,7	24,5
3.	15,3	14,6
4.	11,0	9,8

## 3) Eixo C.

Pontos	Med. (rad/h)	Curva (rad/h)
1.	28,0	26,2
2.	15,0	13,5

## 2.º) Impossibilidade de Previsão da Dose.

Pelos dados obtidos podemos observar a diferença entre a dose num ponto do eixo do tubo e num ponto de um eixo perpendicular ao tubo ou tubos.

No preenchimento de uma cavidade não é observado um modo fixo de colocação das olivas sendo os arranjos feitos ao acaso. Dois arranjos com o mes-

mo número de olivas, dependendo de sua colocação, podem dar a um mesmo ponto doses diferentes.

Outra dificuldade é que também varia o número de olivas.

Com qualquer arranjo das olivas, a uma certa distância das mesmas, 3 a 4 cm, a variação das doses em diferentes direções não é tão sensível como em pontos próximos, 0,5 a 1 cm, mas como a dose desejada é a dose na parede do órgão ou cavidade, chegamos à conclusão de que em cada caso é necessário determinar a dose nos pontos de interesse.

Esta determinação torna-se trabalhosa mas não apresenta dificuldade, pois para cada oliva, através da curva de isodose do tubo de radium do seu interior e com a correção devida ao filtro de latão e as demais olivas sabemos a dose real no ponto.

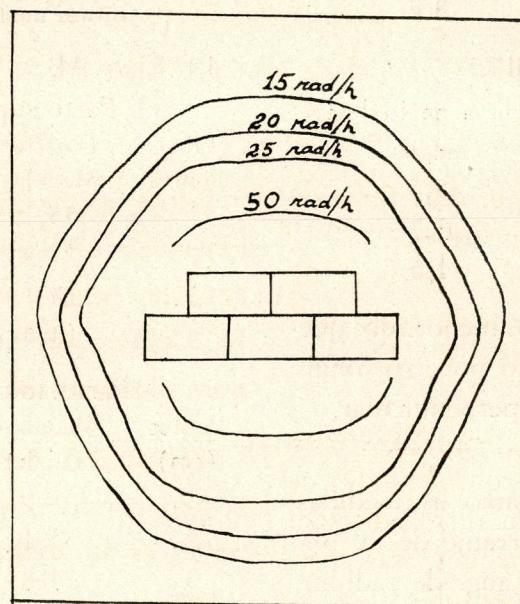


Fig. 3 - a

## CÂNCER, VOLEMIA E GRANDE CIRURGIA \*

*Cesar Lima Santos \*\**

### 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A determinação da volemia em candidatos a operações de grande vulto ainda é menos freqüentemente realizada do que seria desejável. Isto se deve às sérias restrições levantadas contra o método em razão do empirismo em que era fundamentado. Os modernos estudos da composição corpórea, em vários estados fisiológicos e patológicos, realizados com isótopos radioativos e técnicas de diluição permitiram um novo equacionamento do problema em bases realistas.

Por serem as alterações volêmicas causa muito importante de mortalidade e morbidade, per e pós-operatórias, é cabível rever a questão à luz dos novos conhecimentos.

A primeira indagação a fazer é: "Todos os portadores de câncer vêm a ser hipovolêmicos?" A resposta está condicionada ao estadiamento da doença, a sua localização, à ocorrência de hemorragia e à existência de perda de peso.

Todo o portador de doença crônica, caquetizante, acompanhada ou não de infecção secundária vem, se sobreviver o suficiente, a apresentar deficit ponderal e alterações da volemia. Apenas os que perdem peso em tempo relativamente curto e que ainda podem ser operados serão cogitados aqui.

Tumores malignos que não se localizem no tubo digestivo, no fígado ou no peritônio podem ter efeito pequeno sobre a nutrição e existir por períodos longos, sem alterar sensivelmente, a volemia.

O QUADRO — I apresenta as complicações a que estão expostos os pacientes hipo e hipervolêmicos nas várias etapas do ato cirúrgico. A probabilidade destas ocorrências é diretamente proporcional ao deficit ou superavit propriamente dito e a quanto ele representa em relação à volemia. A análise desse quadro mostra que as complicações, em sua maioria, são de extrema gravidade e muitas levam à morte.

\* Trabalho apresentado em maio de 1965 no Centro de Estudos e Ensino do Instituto Nacional de Câncer, em reunião conjunta com a Sociedade de Cancerologia do Estado da Guanabara. Laureado com o prêmio Amadeu Fialho de 1965.

\*\* Chefe Substituto do Departamento de Clínica Médica do Instituto Nacional de Câncer.

## QUADRO I

COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS  
EM  
HIPO E HIPERVOLÊMICOS

## 1.º — EM HIPOVOLÊMICOS

A) — *Imediatas*:

1. Morte na indução da anestesia
2. Choque per ou pós-operatório
3. Insuficiência circulatória nos órgãos de “alta pressão”:

I — Cérebro	Ictus	{	Hipóxia nos centros respiratórios — Apnéia
	Hipóxia nos centros circulatórios — Parada cardíaca		Parada cardíaca
	Choque		Choque
	Anúria		Anúria
II — Rins	Descompensação de insuficiência renal — Uremia	{	Descompensação de insuficiência renal — Uremia
	Necrose cortical — Insuficiência renal aguda		Necrose cortical — Insuficiência renal aguda
	Parada cardíaca		Parada cardíaca
	Infarto com ou sem trombose coronária		Infarto com ou sem trombose coronária
III — Coração	Parada cardíaca	{	Parada cardíaca
	Infarto com ou sem trombose coronária		Infarto com ou sem trombose coronária
	Parada cardíaca		Parada cardíaca
	Infarto com ou sem trombose coronária		Infarto com ou sem trombose coronária

B) — *Mediatas*:

1. Deiscência de suturas, com ou sem evisceração
2. Fistulação
3. Íleo hipoprotéico
4. Retardo da cicatrização
5. Suscetibilidade às infecções
6. Edema das áreas tratadas cirúrgicamente

## 2.º — EM HIPERVOLÊMICOS

- A — Edema agudo de pulmão  
B — “Atelectasia” congestiva.

Como foi demonstrado por BROWN (4), os anestésicos por inalação deprimentem a contratilidade miocárdica e produzem diminuição do volume sistólico que pode cair em 25%, e até mais, em indivíduos hígidos. A situação não se torna crítica porque, sob anestesia, as necessidades de oxigênio do miocárdio ficam também diminuídas. Não há, entretanto, um paralelismo absoluto, do que resulta uma hipóxia relativa da fibra cardíaca.

Para que o aparelho cardio-vascular possa manter a uniformidade do débito sanguíneo, em órgãos que exigem alta pressão de perfusão, como o cérebro, o próprio coração e os rins, há necessidade de funcionamento satisfatório de um complexo sistema de reflexos. A anestesia geral e a raquidiana tendem a bloqueá-los. Sucedem outrossim que êstes órgãos, assim como os pulmões, constituem os principais mantenedores da homeostase.

A hipovolemia em paciente anestesiado prejudica fortemente a meta dos mecanismos de compensação, isto é, o aumento do volume sistólico ou também do volume minuto. Esta é a fisiopatologia secundária de acidentes catastróficos, que ocorrem quando o indivíduo já tem deficiências funcionais ou estruturais, embora em estado de compensação crítica.

O desequilíbrio dá-se pela conjugação dos fatores: patologia prévia, hipovolemia e agressões anestésicas e cirúrgicas.

A grande cirurgia em doentes de câncer defronta-se amiúde com situações imprevistas no ato operatório, que podem alongá-lo sobremodo. Isto vem representar um "stress" adicional resultante de:

- maior tempo de ação da anestesia;
- maior perda sanguínea;
- mais manuseio de vísceras;
- ampliação das ressecções;
- alargamento das incisões;
- maior número de suturas;
- mais manobras de reconstrução.

A tolerância às agressões cirúrgicas e anestésicas é proporcional à capacidade do organismo de, através de seus mecanismos de conservação da homeostase, manter em funcionamento órgãos essenciais à continuação da vida. É necessário que a chegada de oxigênio, água, sais e nutrientes a êstes órgãos seja feita na exata medida das suas necessidades. Com exceção do oxigênio, os demais elementos podem descer a níveis ínfimos sem que a vida corra perigo. A hipóxia prolongada em órgãos como o cérebro, o coração e os rins, gera alterações irreversíveis ou fatais. Se o volume sanguíneo está adequado, é possível conservar a pressão necessária à perfusão eficaz dos tecidos e ao transporte de oxigênio.

Quando há deficiência significativa da oxigenação cerebral ou miocárdica, instala-se, de pronto, quadro cataclísmico. A hipóxia renal manifesta-se mais tarde, embora suas consequências

cias sejam também graves. Como assinalam KINNEY e MOORE, (15),: "... quaisquer fatores que ameacem diminuir o débito cardíaco, desencadeiam estímulos vaso-constritores que facilitam a perfusão do cérebro e do coração às expensas dos rins. Esta redistribuição dos fluxos sanguíneos viscerais pode ocorrer na ausência de qualquer variação importante da pressão arterial tomada por um manguito no braço."

A vaso-constrição na arteríola aferente promove queda imediata da filtração glomerular e oligúria. Esta se distingue da que ocorre após o "stress" cirúrgico porque os volumes urinários são inferiores a 20 ml. por hora ou a 500 ml. por dia. O bloqueio anti-diurético do "stress" *nunca* origina diurese tão pequena quando a filtração glomerular é normal, em rins indenes.

O QUADRO II ilustra os fenômenos que acabamos de mencionar.

Esta oligúria exige pronta identificação e imediato tratamento. *A colocação de uma sonda de demora e a medida horária da diurese, apesar dos inconvenientes, pode fornecer, nos casos duvidosos, um dado de extrema valia e segurança.* Os inconvenientes são suplantados por ser este cateterismo necessário apenas nos primeiros dias do

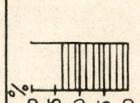
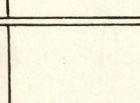
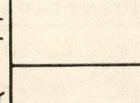
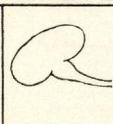
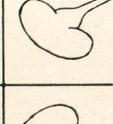
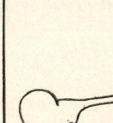
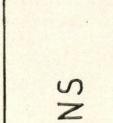
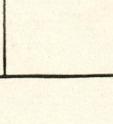
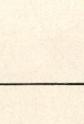
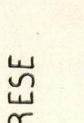
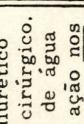
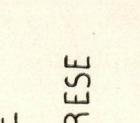
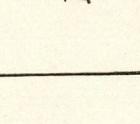
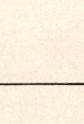
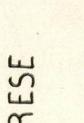
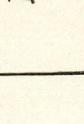
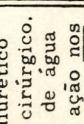
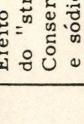
pós-operatório e, por estar, habitualmente, o paciente recebendo neste período, ampla cobertura antibiótica. É a maneira prática e fidedigna de constatar, precocemente, quedas volumétricas em fase pauci-sintomática, na qual a pressão arterial ainda é fronteiriça da normalidade. Conforme a causa desencadeadora e as condições vigentes, o tratamento será feito com sangue, plasma, soluções macromoleculares, soluções eletrolíticas ou manitol. Quando a perda de volume ocorre por hemorragia deve-se transfundir apenas sangue total.

O pós-operatório imediato de intervenções extensas e longas nas quais houve grandes perdas sanguíneas ou hidro-salinas, de cômputo inexato, é uma das indicações principais do cateterismo vesical com medida rigorosa da diurese horária.

A análise do QUADRO — III permite compreender como as quedas volumétricas, que repercutem na perfusão glomerular, atingem muito mais fortemente a diurese. Uma pressão de filtração inferior a 20 mm. Hg. provoca uma redução drástica no volume do filtrado à qual se acrescenta a subtração dos túbulos. A soma destes dois fatores — e não sómente a ação tubular anti-diurética do "stress" — é que produz oligúria extrema.

QUADRO II

## CIRURGIA, VOLEMIA E OLIGURIAS

FASE →	PRÉ-OPERATÓRIO		PÓS-OPERATÓRIO		PRÉ-CHOQUE		CHOQUE		CHOQUE PROLONGADO	
	N	O	R	M	A	L				
PERDA VOLÊMICA										
PRESSÃO ARTERIAL	120		85		125		100		55	
RINS										
DIURESE										
DIURESE DE 24 HORAS	> 1.000 ml		500 a 700 ml		< 500 ml		< 400 ml		< 400 ml	
DIURESE HORARIA	> 30 a 40 ml		20 a 30 ml		< 20 ml		< 15 ml		< 15 ml	

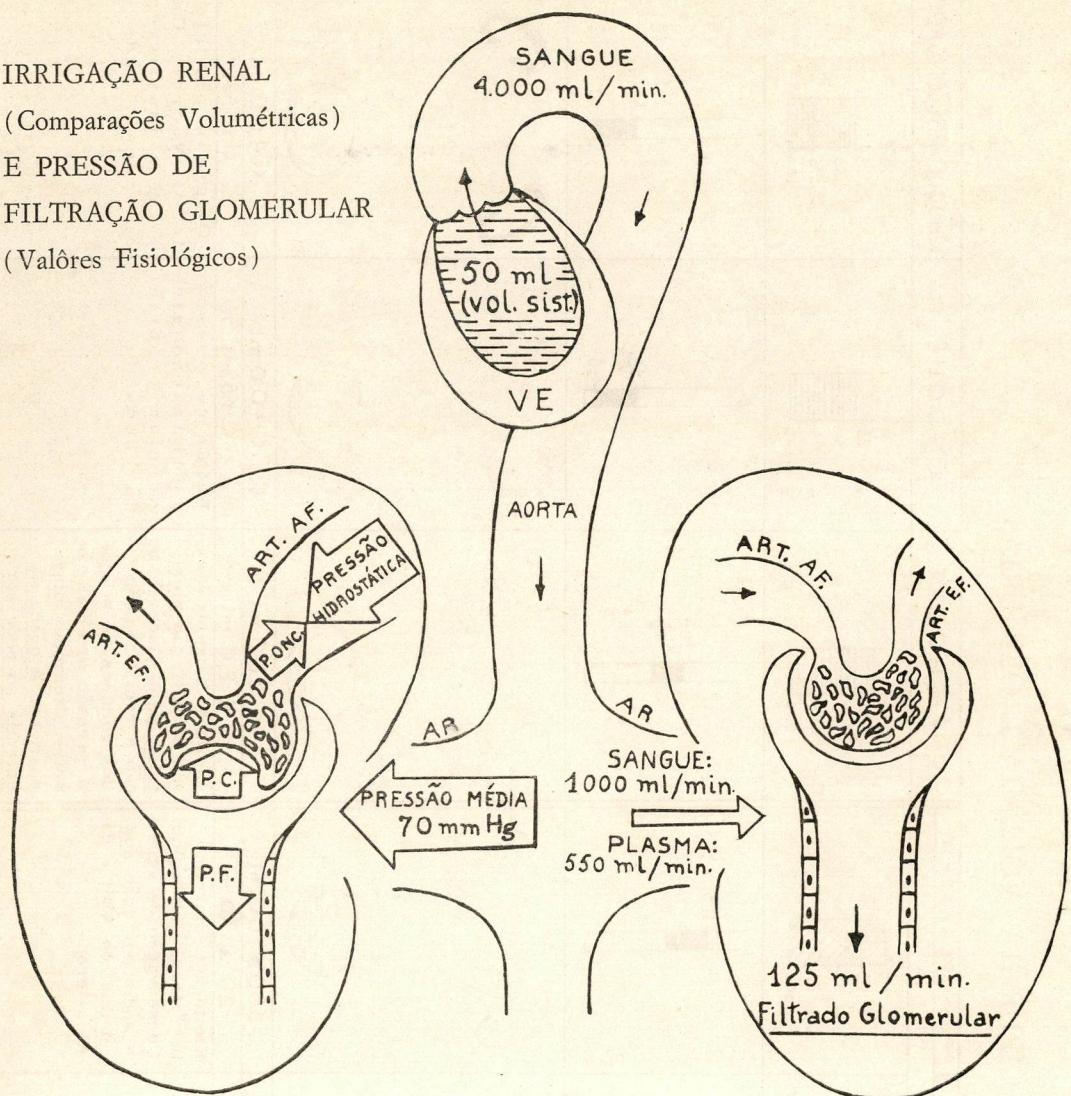
Efeito anti-diuretico do "stress" cirúrgico. Conservação de água e sódio por ação nos túbulos do ADH e da Aldosterona

Efeito da baixa da pressão de filtração glomerular pela vaso-constricção e redistribuição dos volumes de sangue. A pressão arterial não sofre alterações diagnósticas. A queda da volemia só pode ser constatada pela medida da diurese horária.

Oligúria por efeito da Necrose Cortical e Insuficiência renal aguda.

### QUADRO III

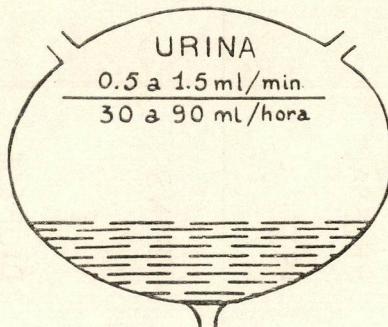
IRRIGAÇÃO RENAL  
(Comparações Volumétricas)  
E PRESSÃO DE  
FILTRAÇÃO GLOMERULAR  
(Valores Fisiológicos)



$$\text{PRESSÃO de FILTRAÇÃO} = \text{P. HIDROSTÁTICA} - (\text{P. ONCÓTICA} + \text{P. CAPSULAR})$$

$$20 \text{ mm Hg} = 70 - (30 + 20)$$

LEGENDA: VE = Ventrículo esquerdo; AR = Arterias renais; ART. AF. = Arteriola aferente; ART. EF. = Arteriola eferente; P. ONC. = Pressão oncotica (coloidosmótica) das proteínas plasmáticas; P. C. = Pressão capsular.



O processamento tubular reduz, fisiologicamente, o volume do filtrado a uma quantidade de urina 100 a 200 vezes menor. A ação máxima da antidiurese do "stress" reduz o volume em 400 vezes, daí resultando uma diurese nunca inferior a 20 ml. por hora. A baixa da pressão de filtração glomerular atinge muito mais poderosamente o volume, originando diurese inferiores a 15 ml. por hora.

Quando há hipovolemia e oligúria não se pode deixar de transfundir sangue total ou suas frações, por receio de expor um paciente, supostamente em insuficiência renal aguda, ao risco de uma transfusão incompatível. Mesmo que haja dúvidas a recomposição da volémia é imperiosa. DE WARDENER, (9), observa jocosamente que: "tal atitude seria tão ilógica como a de se deixar de jogar um salva-vidas a um homem que se estivesse afogando, com receio de atingí-lo na cabeça..."

Se a isquemia renal permanece por longo período, pode haver necrose tubular e verdadeira insuficiência renal aguda, com seu trágico cortejo.

Menos comuns, porém não menos graves, são os acidentes a que estão sujeitos, face à grande cirurgia, os pacientes hipertransfundidos por equívocos de avaliação. Edema agudo de pulmão, "atelectasia" congestiva e acidentes hemorrágicos ocorrem nesta contingência.

São hipervolêmicos, pela fisiopatologia própria de suas entidades nosológicas, os portadores de: cardiopatias congênitas com "shunt" artério-venoso importante, insuficiência cardíaca congestiva, policitemias, leucemias, icterícias hemolíticas congênitas, hipertensão portaria, insuficiência renal crônica e fístulas artério-venosas, inclusive a da gravidez.

## 2. SÍDROME DE DEPLEÇÃO

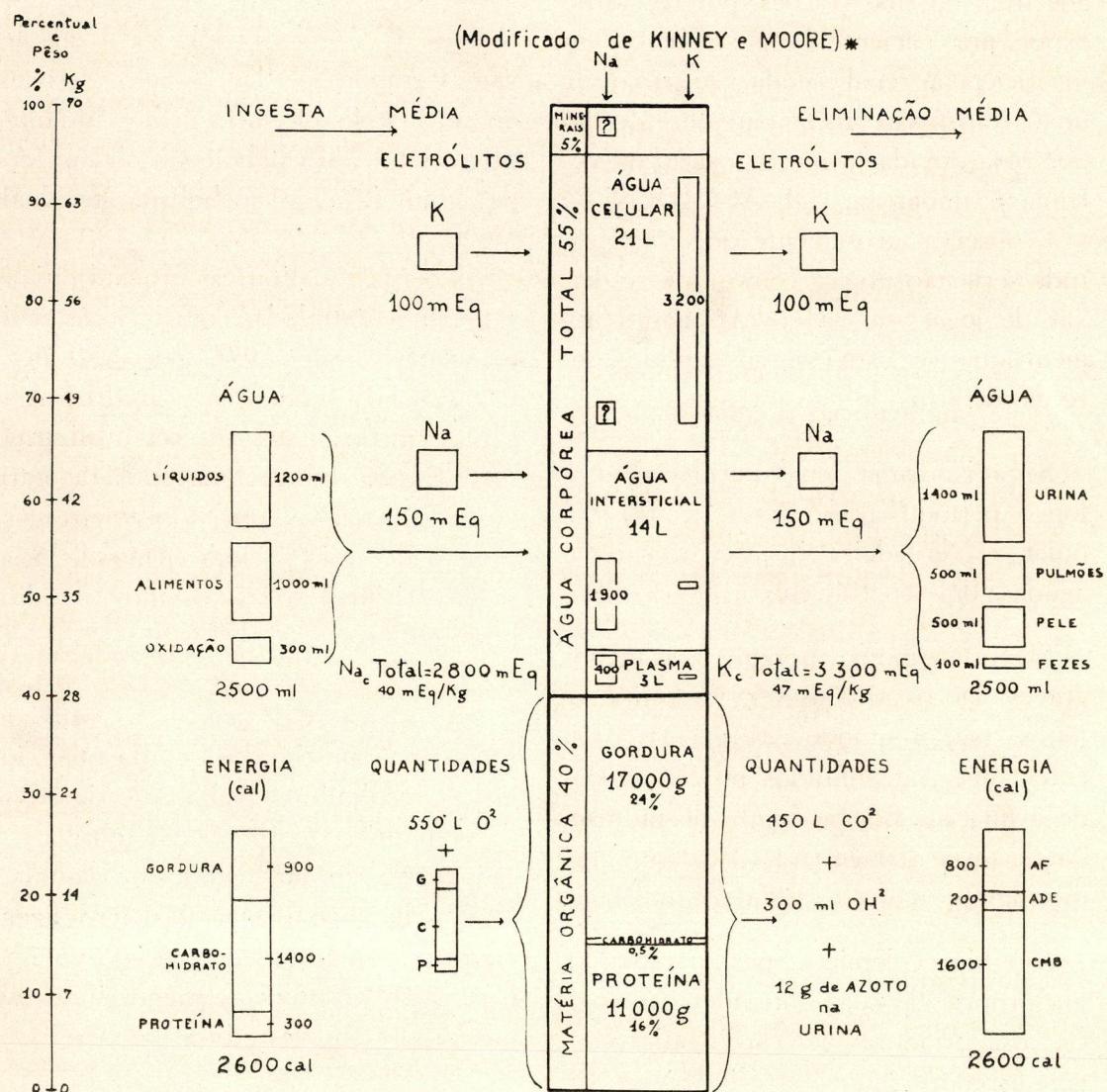
As espoliações, que ocorrem em portadores de doença neoplásica e que levam a grandes perdas de peso, derivam de uma série de mecanismos atuantes no aumento do catabolismo ou também na diminuição do anabolismo tecidual.

As perdas qualitativas e quantitativas vêm sendo estudadas com técnicas muito exatas desde 1946 por MOORE, (17), SCHLOERB, (23), EDELMAN, (11) e outros. Estes autores utilizaram métodos de diluição, isótopos radioativos e substâncias traçadoras marcadas. Com o deutério, o hidrogênio de massa 3 (tritium), o radiosódio, o radiobromo, o cromo 51, o fósforo 32, o ferro 59, o monóxido de carbono 14, a RISA, o macro-dextran e o azul de Evans, fizeram estudos de alta precisão. Dêles resultaram avaliações rigorosas da composição corpórea em normais e caquéticos. Foram medidos os volumes e pesos de gordura, tecido magro, água, eletrólitos, massa de hemácias, volume plasmático e outros de menor interesse para o presente estudo.

No QUADRO — IV estão representados os valores médios dos elementos básicos da composição corpórea, assim como a chegada e a eliminação (balanço) de água, eletrólitos e energia.

QUADRO IV

COMPOSIÇÃO CORPÓREA E EQUILÍBRIO DIÁRIO DE ÁGUA, ELETROLÍTOS E ENERGIA



**LEGENDA:** **Nac** = Sódio cambiável; **Kc** = Potássio cambiável; **AF** = Atividade física; **ADE** = Ação dinâmica específica; **CMB** = Consumo metabólico basal.

(\*) Valores médios da composição corpórea em indivíduo masculino, normal, adulto, não obeso, com 70 Kg. de peso.

Na linha e na coluna da esquerda estão representados os percentuais e os pesos. Os minerais referidos são os do esqueleto. Os valores dos aportes e eliminações de água, eletrólitos e energia, são médios. A distribuição corpórea de sódio e potássio é baseada em estudos de diluição de isótopos. Não está representado o teor de sódio dos ossos que, apesar de significativo, não está em regime de troca rápida com o sódio extracelular.

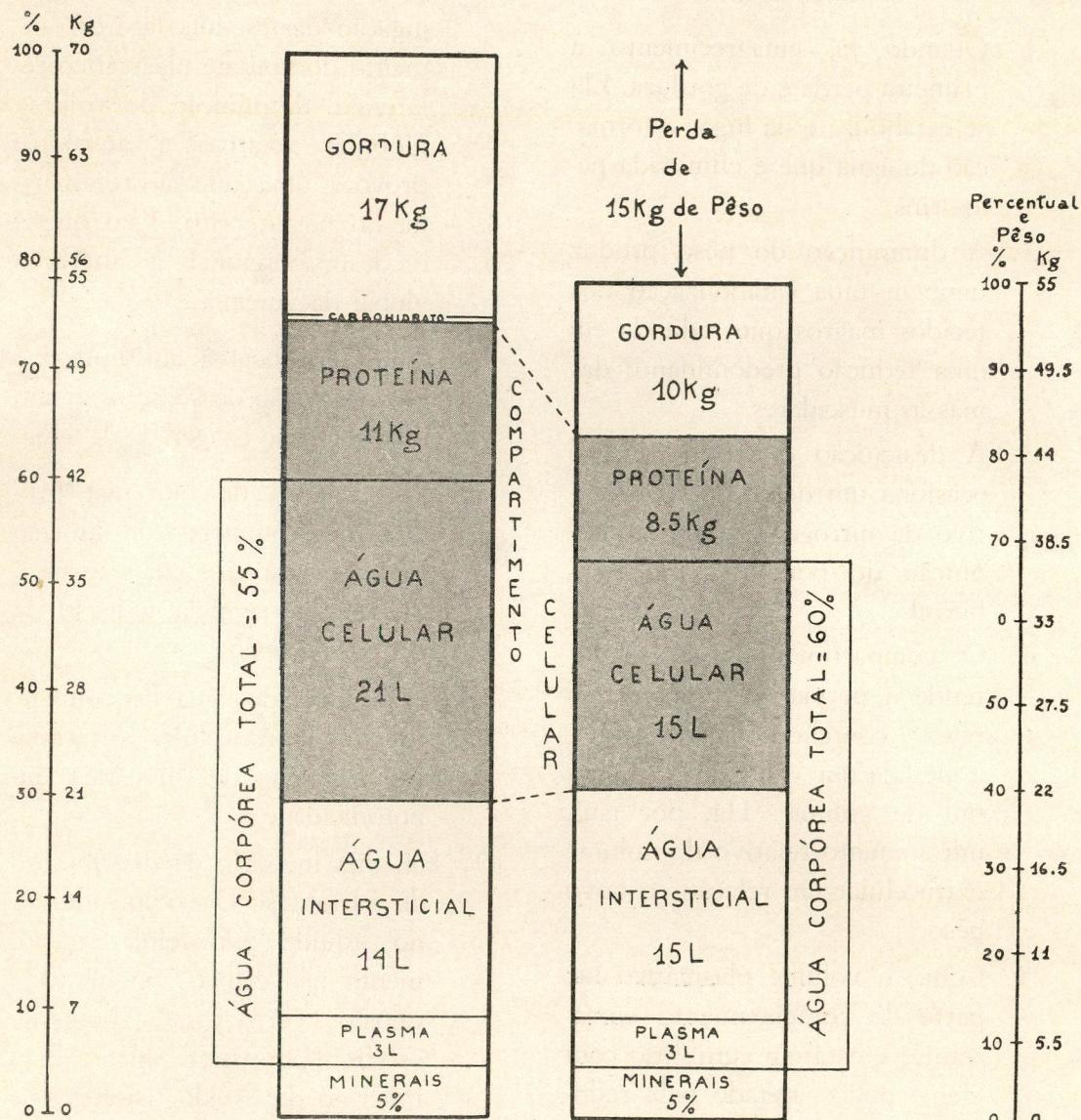
Com base nos resultados destas análises, é possível sistematizar as espoliações produzidas pela hiponutrição prolongada, nos seguintes eventos:

1. Quando há emagrecimento a primeira perda é de gordura. Ela se cataboliza e dá lugar a formação de água que é eliminada pelos rins.
2. A diminuição do peso produz também uma catabolização dos tecidos magros que redunda em uma redução predominante das massas musculares.
3. A destruição do tecido magro ocasiona um desequilíbrio negativo de nitrogênio e uma diminuição do potássio total cambiável.
4. O compartimento extracelular tende a permanecer estável em peso e conteúdo total de sódio, à medida que o organismo diminui de volume. Há, por isto, um aumento relativo do volume extracelular em relação ao novo peso.
5. Como o volume plasmático faz parte do compartimento extracelular e está em equilíbrio com ele, é pouco afetado pela redução do tecido magro. Permanecendo nos níveis anteriores ao emagrecimento, passa a ser aumentado em relação ao novo peso corporal.
6. O volume de hemácias faz parte do compartimento celular e sofre uma redução paralela, acompanhando as massas musculares, com as quais varia em função linear. O resultado da conjugação destes dois fatores: aumento do volume plasmático relativo e diminuição do volume globular relativo e absoluto, provoca uma queda pronunciada do hematócrito. Esta queda é desproporcional à alteração global da volemia.
7. Uma tendência à antidiurese e à conservação de sódio originam uma retenção exagerada de água.
8. O aumento da hidremia produz hipoproteínemia de diluição que, em estágios mais avançados, agrava-se pela redução da síntese de serina.
9. O excesso de água no compartimento extracelular ocasiona hiponatremia de diluição e hipotonicidade.
10. Há uma inversão da distribuição de cationtes. O sódio diminui no líquido extracelular e aumenta nas células, enquanto o oposto ocorre com o potássio, (sodium-potassium shift). Esta inversão do estado fisiológico é devida à falta de energia na "bomba" da superfície celular para manter os gradientes normais. Há, em consequência, discreta hiperkalemia, apesar da baixa do potássio total cambiável.

QUADRO V

PERDA DE PÊSO E ALTERAÇÕES DA COMPOSIÇÃO CORPÓREA

(Modificado de Kinney e Moore) (\*)



Observar que após um decréscimo rápido de 15 Kg. não há redução proporcional dos compartimentos do corpo. A depleção do segmento celular é mais pronunciada. Há expansão da fase aquosa extracelular da qual resulta retenção de sódio e água, em proporções hipotônicas.

(\*) KINNEY, J. M. e MOORE, F. D.: "Surgical Metabolism in Metabolism of Body Fluids" em BLAND, J. H.: Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes. Ed. Saunders. 1963. Chapt. 14, pg. 341.

As perturbações do equilíbrio azotado e hidro-eletrolítico da caquexia são semelhantes às que ocorrem de forma aguada no "stress", face ao aumento de secreção de A.D.H. e hormônios mineralo e glico-corticóides.

MOORE, (18), assim resume os achados do "Síndrome de Depleção": "... pouquíssima gordura, pouquíssimo tecido magro, excesso de água,

(sendo a maior parte extracelular), com aumento do volume plasmático, dando como resultado um hematocrito baixo com uma volemia relativamente aumentada, com hiponatremia e hipotonía corpórea, hipoproteínemia e leve hiperkalemia."

O QUADRO — VI apresenta um sumário das alterações fundamentais observadas no Síndrome de depleção.

#### Q U A D R O   V I

### ALTERAÇÕES FUNDAMENTAIS DA SÍNDROME DE DEPLEÇÃO (Caquexia por hiponutrição)

1. REDUÇÃO DO TECIDO GORDUROSO.
2. REDUÇÃO DO TECIDO MAGRO, (Músculos e Visceras)
3. DIMINUIÇÃO DO VOLUME GLOBULAR (Anemia).
4. AUMENTO RELATIVO E ABSOLUTO DO VOLUME PLASMÁTICO.
5. AUMENTO RELATIVO DA VOLEMIA.
6. EXCESSO DE ÁGUA EXTRACELULAR.
7. HIPONATREMIA DE DILUIÇÃO COM AUMENTO DO SÓDIO TOTAL.
8. HIPOTONICIDADE DO LÍQUIDO EXTRACELULAR
9. HIPOPROTEÍNEMIA RELATIVA (diluição) E ABSOLUTA.
10. HIPERKALEMIA DISCRETA COM DIMINUIÇÃO DO POTÁSSIO TOTAL.

### 3. ALTERAÇÕES METABÓLICAS DO TRAUMA OPERATÓRIO

#### A) — *Em indivíduos sem depleção:*

As consequências metabólicas de agressões cirúrgicas moderadas, como ocorrem em operações abdominais eletrivas, quando realizadas em indivíduos que não sofreram previamente decréscimos ponderais, podem ser assim resumidas:

- I) Aumento da secreção de adrenalina e nor-adrenalina durante as primeiras 24 horas, (12).
- II) Elevação dos 17-hidroxi-corticóides a níveis sanguíneos que alcançam até o quíntuplo dos normais, nas primeiras 36 horas, (62).
- III) Desaparecimento dos eosinófilos.
- IV) Diminuição da eliminação de sódio e água, que é muito nítida no primeiro dia e que regide, progressivamente, no curso dos quatro dias seguintes. Nas primeiras 24 horas os volumes urinários oscilam entre 500 e 700 ml. com uma média horária de 20 a 30 ml.
- V) Desequilíbrio protéico negativo que dura, em média, dois a quatro dias, podendo estender-se até a dez dias. Comprova-se pelo aumento pro-

nunciado da excreção urinária de nitrogênio, em face da entrada diminuída ou normal de proteína.

- VI) O equilíbrio do potássio tende a restabelecer-se mais prontamente do que o equilíbrio nitrogenado. Estes desequilíbrios de azôto e potássio resultam do aumento do catabolismo dos tecidos magros e da lise celular.
- VII) Leve tendência à alcalose pelo efeito do "stress" nos túbulos renais, que redunda em aumento da reabsorção de bicarbonato de sódio. Isto só ocorre em cirurgia eletiva não complicada. O aparecimento de complicações renais, cardiovasculares ou pulmonares, rapidamente, transformam o desequilíbrio no sentido da acidose. O mesmo sucede quando há hipovolemia ou quaisquer outros fatores capazes de produzir hipóxia.
- VIII) Aumento do consumo metabólico basal, da ordem de 200 a 400 calorias ao dia, (14), e que pode perdurar por uma semana.
- IX) Perda de 2 a 5 Kg. de peso, ou mais, nos dez dias iniciais, que é proporcional à intensidade do "stress" cirúrgico.

O último item merece um reparo especial. Como e porque isto acontece?

O processo cicatricial demanda intenso anabolismo nos tecidos lesados e grande disponibilidade de aminoácidos. A intensificação do catabolismo em tecidos magros, hígidos e ricos em proteína (músculos esqueléticos e parênquimas) atende àquelas condições.

Com exceção das proteínas plasmáticas a "reservas" protídicas do organismo encontram-se integradas aos protoplasmas celulares. Não constituem depósitos, como ocorre com o glicogênio e a gordura. Em outras palavras, a reserva protéica é constituída pelas proteínas e distribuída nos diferentes tecidos do organismo.

WHITE e ROBERTS, (30), assim como BROWNE e cols. (5), demonstraram, em 1950, que os glico-corticóides podem mobilizar as proteínas celulares, principalmente da musculatura estriada. Interferem em uma reação enzimática que permite aos tecidos íntegros libertarem sua proteína de constituição, colocando-a na corrente sanguínea já hidrolizada e desdobrada em aminoácidos. Esta imensa disponibilidade protéica é uma das maravilhosas manifestações da "sabedoria do organismo" (wisdom of the body). Por seu intermédio é possível resistir longamente às agressões espoliadoras e ao "stress" agudo, sem perturbação grave da eficiência funcional.

As comprovações clínicas e anátomo-patológicas dêstes eventos são abundantes. Citaremos apenas dois fatos comuns:

1. a extrema fusão das massas musculares em portadores de processos caquetizantes;
2. a micro-esplancnia generalizada que se observa em todas as necrópsias de depletados.

As reservas adiposas contém gordura anidra que fornece cerca de 9.000 calorias por quilo de tecido oxidado. O mesmo não sucede à proteína (tecido magro) e ao glicogênio que contém, para cada unidade de peso, 3 partes de água para 1 parte de substância ativa (31). Em outras palavras, a oxidação de 1.200 g. de tecido celular fornece apenas 300 g. de proteína ou 1.200 calorias. O rendimento é pois de apenas 1 caloria por grama, enquanto o da gordura é de 9 calorias por grama.

Os depósitos totais de glicogênio são muito escassos e, num indivíduo de 70 Kg., sem obesidade, não ultrapassam de 350 g. ou seja, 0,5% do peso.

Quando o consumo energético aumenta ou quando o aporte calórico diminui, sem interferência de "stress", o que predomina é a oxidação das gorduras, pela óbvia razão do seu elevado rendimento energético. Nestas condições, a mistura combustível compõe-se de: gordura — 75% e proteína — 25%, abstraindo-se o consumo glicídico. Na vigência de "stress" as propor-

ções invertem-se, provavelmente pela ação dos corticóides (3), passando a ser: proteína — 75% e gordura — 25%. Desta forma é atendida a requisição urgente e maciça de aminoácidos para reconstituição das lesões. Processa-se, em realidade, à custa da destruição de tecidos celulares sadios, que redundam em drástico emagrecimento.

A predominância do catabolismo generalizado, em favor de um forte anabolismo localizado cessa entre 7 a 10 dias após um trauma cirúrgico médio, desacompanhado de complicações. Nesta ocasião os níveis sangüíneos e urinários dos corticóides e seus catabolitos já são normais ou levemente subnormais. Os eosinófilos já reapareceram. A perda urinária de nitrogênio diminui muito e o equilíbrio protéico torna-se fortemente positivo, se o paciente recebe dieta adequada. (19).

O peso só começa a ser recuperado alguns dias após a reversão do equilíbrio azotado. A restauração do tecido magro precede à reposição das reservas lipídicas. Esta fase é geralmente antecedida por um nítido e transitório aumento da diurese, que chega a ser volumosa se houve sobrecarga de sódio na fase oligúrica.

#### B) — *Em indivíduos com depleção:*

Nos pacientes não obesos que se apresentam à cirurgia após depleção que tenha ocasionado perda rápida e superior a 10% do peso total, a resposta ao trauma operatório é diferente.

A produção e a excreção de hormônio médulo e córtico-supra-renais seguem os mesmos padrões observados em indivíduos normais. Apesar disto o equilíbrio nitrogenado cedo torna-se positivo. A eliminação de azôto não cresce quando se aumenta o aporte de proteínas ou de ácidos aminados, mesmo em fases precoces do pós-operatório. Este fato é importante porque permite o reinício da reposição protídica nos depletados logo após o estágio de oligúria.

No pós-operatório a perda de potássio é também pequena e o equilíbrio logo se torna positivo, se há reposição do cationte.

A tendência à conservação de sódio e água em proporções de hipotonicidade, assim como a inversão sódio-potásica (shift) já existentes no pré-operatório, tornam-se ainda mais pronunciadas e graves nos primeiros dias que se seguem à cirurgia.

Tanto a depleção tecidual como o trauma cirúrgico, por promoverem maior oxidação de proteína e gordura, provocam a formação de água endógena desacompanhada de sódio. Isto agrava a hiponatremia de diluição e a hipotonía (hipo-osmolalidade extracelular).

Em termos gerais pode-se considerar a baixa do sódio sérico como proveniente das seguintes causas: (20)

- 1.<sup>a</sup> perda real do sódio corpóreo;
- 2.<sup>a</sup> aumento de água no compartimento extracelular;

3.<sup>a</sup> passagem do sódio para o interior das células na inversão sódio-potássica.

Nas situações que estudamos de depleção e trauma cirúrgico, a hiponatremia resulta do efeito associado da 2.<sup>a</sup> e 3.<sup>a</sup> causas e coexiste com um aumento do sódio corpóreo total.

Há dois fatores relativos às concentrações de sódio e potássio que merecem reparo:

— raramente a hiponatremia deixa de ocorrer com concomitância com hiperkalemia, e vice-versa; (21)

— as concentrações plasmáticas de sódio e potássio, habitualmente, não retratam o conteúdo corpóreo total. O comum é que variem em sentido inverso. A uma hipokalemia, ou hiponatremia corresponde um aumento do conteúdo total destes cationes. A recíproca é também verdadeira, isto é, hiperkalemias e hipernatremias, geralmente, refletem diminuições dos "espaços" potássio e sódio. (22)

Na primeira semana do pós-operatório a perda diária média de peso é da ordem dos 200 a 500 g. Esta perda não traduz a espoliação total do tecido magro e da gordura porque a retenção de sódio e água a mascaram. Entre o 5.<sup>º</sup> e a 10.<sup>º</sup> dias do pós-operatório ocorre uma abundante salurese. Só então a ava-

liação da perda pode ser real. Esta fase é indicativa do retorno do equilíbrio sódio-potássio-água. A partir deste ponto a recuperação do peso é lenta, porém progressiva e contínua, se o indivíduo recebe dieta adequada. A recuperação total do peso primitivo raramente se dá antes de seis meses.

#### 4. VOLEMIA NORMAL

O cálculo da volemia normal teórica estêve sujeito, durante anos, a uma série de regras empíricas. Procurou-se, inicialmente, relacioná-la à superfície corpórea, à semelhança do que se fazia para o metabolismo basal. Este cálculo encerra os defeitos de não levar em conta o biotipo e de prender-se a números rígidos. A volemia de um indivíduo de bom desenvolvimento muscular é muito diferente da de um obeso, embora ambos tenham o mesmo peso, altura ou até idêntica superfície corporal. Os cálculos baseados na superfície corporal começaram em 1915, com o emprêgo da fórmula de DUBOIS e DUBOIS. (10)

Posteriormente passou-se a avaliar a volemia normal, partindo-se de um "peso teórico ideal", baseado em fórmulas como a de LORENTZ:

$$P = A - 100 - \frac{A - 150}{4} \text{ na qual}$$

P = Peso em Kg.; A = Altura em cm. Usaram-se também variantes desta fórmula. Mais tarde apareceram tabelas

inspiradas em estatísticas de Companhias de Seguros de Vida, nas quais se procurava relacionar os dados de peso teórico, altura e superfície corporal para estabelecer os valores médios normais. Classificavam-se os indivíduos em: médios, magros e obesos.

Estas incertezas e variações contribuíram para que o cálculo da volemia fosse perdendo muito do seu crédito. Chegou-se mesmo, com justas razões, à conclusão de que as variações eram muito acentuadas e a volemia teórica normal uma quimera acadêmica. De que valeria determinar a volemia atual de um paciente, se era inexata o cálculo de sua volemia pregressa? Como avaliar os déficits? Qual a margem de erro?

#### A) — *Método de MOORE*

Os estudos com métodos de diluição e com isótopos (13), (24), mostram que é possível distribuir os indivíduos em quatro grupos e relacionar sua volemia a um percentual compreendido entre 5,5 e 7,5% do peso, como se vê nas tabelas dos QUADROS VII e VIII.

Quando se fazem avaliações laboratoriais precisas de volêmias em indivíduos normais, usando métodos simultâ-

neos de avaliação de volume globular e plasmático, encontram-se cifras muito semelhantes às exibidas nas tabelas. Curvas de distribuição de freqüência, traçadas após numerosas determinações, mostram que o coeficiente de variação é inferior a 15%. Dentro destes limites de desvio, a reposição de sangue pode ser planejada e realizada sem perigo. Erros importantes só ocorrem quando a variação ultrapassa de 40%.

O sistema clínico, idealizado e comprovado por MOORE (18-a), consistente no enquadramento pelo sexo e nos grupos: muscular, médio, delgado e obeso, dá uma aproximação para a volemia total de 650 ml. em 75% dos indivíduos que é a mais satisfatória apresentada até a data.

Representamos nas tabelas, por interpolação, o volume total, o globular e o plasmático para variações de um quilo. Os cálculos dos volume parcelados, não representados na tabela de MOORE, (18-d), partem de um hematócrito corpóreo correspondente a 90% do hematócrito venoso. Escolhemos a cifra 90 por ser média, uma vez que os volumes obtidos com isótopos mostram que elle corresponde de 88 a 92% do hematócrito venoso.

QUADRO VII

## VOLEMIAS NORMAIS EM MULHERES (\*)

TIPO FÍSICO	M U S C U L O S O			M E D I O			D E L G A D O			O B E S O			
	Relação ao Peso Corporal			6.5 %			6.7%			5.5 %			
PESO EM Kg.	V O L U M E S		PLAS-MÁTICO	GLOBULAR		TOTAL	GLOBULAR		PLAS-MÁTICO	TOTAL		GLOBULAR	PLAS-MÁTICO
	TOTAL	GLOBULAR		TOTAL	GLOBULAR		TOTAL	GLOBULAR		TOTAL	GLOBULAR		
3.0	2.100	777	1.323	1.950	721	1.229	1.800	666	1.134	1.650	610	1.040	
3.1	2.170	803	1.367	2.015	745	1.270	1.860	688	1.172	1.705	631	1.074	
3.2	2.240	829	1.411	2.080	770	1.310	1.920	710	1.210	1.760	651	1.109	
3.3	2.310	855	1.455	2.145	794	1.351	1.980	733	1.247	1.815	672	1.143	
3.4	2.380	880	1.500	2.210	818	1.392	2.040	755	1.285	1.870	692	1.178	
3.5	2.450	906	1.544	2.275	842	1.433	2.100	777	1.323	1.925	713	1.212	
3.6	2.520	933	1.588	2.340	866	1.474	2.160	800	1.360	1.980	733	1.247	
3.7	2.590	958	1.632	2.405	890	1.515	2.220	822	1.398	2.035	753	1.282	
3.8	2.660	984	1.676	2.470	914	1.556	2.280	843	1.437	2.090	774	1.316	
3.9	2.730	1.010	1.720	2.535	938	1.597	2.340	866	1.474	2.145	794	1.351	
4.0	2.800	1.036	1.764	2.600	962	1.638	2.400	888	1.512	2.200	814	1.386	
4.1	2.870	1.062	1.808	2.665	986	1.679	2.460	911	1.549	2.255	834	1.421	
4.2	2.940	1.088	1.852	2.730	1.010	1.710	2.520	933	1.587	2.310	855	1.455	
4.3	3.010	1.114	1.896	2.795	1.034	1.761	2.580	954	1.626	2.365	875	1.490	
4.4	3.080	1.140	1.940	2.860	1.058	1.802	2.640	977	1.663	2.420	896	1.524	
4.5	3.150	1.165	1.985	2.925	1.082	1.843	2.700	999	1.701	2.475	916	1.560	
4.6	3.220	1.191	2.029	2.990	1.106	1.884	2.760	1.022	1.738	2.530	937	1.593	
4.7	3.290	1.217	2.073	3.055	1.130	1.925	2.820	1.044	1.776	2.585	957	1.628	
4.8	3.360	1.243	2.117	3.120	1.154	1.966	2.880	1.065	1.815	2.640	977	1.663	
4.9	3.430	1.269	2.161	3.185	1.178	2.007	2.940	1.088	1.852	2.695	998	1.697	
5.0	3.500	1.295	2.205	3.250	1.202	2.048	3.000	1.110	1.890	2.750	1.017	1.733	
5.1	3.570	1.321	2.249	3.315	1.227	2.088	3.060	1.133	1.927	2.805	1.038	1.767	
5.2	3.640	1.347	2.293	3.380	1.251	2.129	3.120	1.155	1.965	2.860	1.059	1.801	
5.3	3.710	1.373	2.337	3.445	1.275	2.170	3.180	1.176	2.004	2.915	1.078	1.837	
5.4	3.780	1.398	2.381	3.510	1.299	2.211	3.240	1.199	2.041	2.970	1.099	1.871	
5.5	3.850	1.424	2.426	3.575	1.323	2.252	3.300	1.221	2.079	3.025	1.120	1.905	
5.6	3.920	1.450	2.470	3.640	1.347	2.293	3.360	1.244	2.116	3.080	1.140	1.940	
5.7	3.990	1.476	2.514	3.705	1.371	2.334	3.420	1.266	2.154	3.135	1.160	1.975	
5.8	4.060	1.502	2.558	3.770	1.395	2.375	3.480	1.287	2.193	3.190	1.181	2.009	
5.9	4.130	1.528	2.602	3.835	1.419	2.416	3.540	1.310	2.230	3.245	1.201	2.044	

QUADRO VII (Continuação)

## VOLEMIAS NORMAIS EM MULHERES (\*)

TIPO FÍSICO	M U S C U L O S O		M E D I O		D E L G A D O		O B E S S O	
	Relação ao Peso Corporal	7 %	6.5 %	6 %	5.5 %	6 %	5.5 %	6 %
PESO EM KG.	V O L U M E S e m m 1. (SS)		TOTAL		GLOBULAR		PLAS-MÁTICO	
	TOTAL	GLOBULAR	PLAS-MÁTICO	TOTAL	GLOBULAR	TOTAL	PLAS-MÁTICO	TOTAL
60	4.200	1.554	2.646	3.900	1.443	2.457	3.600	1.332
61	4.270	1.580	2.690	3.965	1.467	2.498	3.660	1.355
62	4.340	1.606	2.734	4.030	1.481	2.539	3.720	1.377
63	4.410	1.631	2.778	4.095	1.515	2.580	3.780	1.398
64	4.480	1.658	2.822	4.160	1.539	2.621	3.840	1.421
65	4.550	1.683	2.867	4.225	1.563	2.662	3.900	1.443
66	4.620	1.709	2.911	4.290	1.587	2.703	3.960	1.466
67	4.690	1.735	2.955	4.355	1.611	2.744	4.020	1.488
68	4.760	1.761	2.999	4.420	1.635	2.785	4.080	1.509
69	4.830	1.787	3.043	4.485	1.659	2.826	4.140	1.532
70	4.900	1.813	3.087	4.550	1.683	2.867	4.200	1.554
71	4.970	1.838	3.131	4.615	1.708	2.907	4.260	1.577
72	5.040	1.865	3.175	4.680	1.732	2.948	4.320	1.598
73	5.110	1.890	3.220	4.745	1.755	2.990	4.380	1.620
74	5.180	1.917	3.263	4.810	1.780	3.030	4.440	1.643
75	5.250	1.942	3.308	4.875	1.804	3.071	4.500	1.665
76	5.320	1.968	3.352	4.940	1.827	3.113	4.560	1.688
77	5.390	1.994	3.396	5.005	1.852	3.153	4.620	1.709
78	5.460	2.020	3.440	5.070	1.876	3.194	4.680	1.731
79	5.530	2.046	3.484	5.135	1.900	3.235	4.740	1.754
80	5.600	2.072	3.528	5.200	1.924	3.276	4.800	1.776
81	5.670	2.098	3.572	5.265	1.948	3.317	4.860	1.798
82	5.740	2.123	3.617	5.330	1.972	3.358	4.920	1.821
83	5.810	2.150	3.660	5.395	1.996	3.399	4.980	1.842
84	5.880	2.176	3.704	5.460	2.020	3.440	5.040	1.865
85	5.950	2.201	3.749	5.525	2.044	3.481	5.100	1.887
86	6.020	2.227	3.783	5.580	2.068	3.522	5.160	1.910
87	6.090	2.253	3.837	5.655	2.092	3.563	5.220	1.930
88	6.160	2.279	3.881	5.720	2.116	3.604	5.280	1.953
89	6.230	2.305	3.925	5.785	2.140	3.645	5.340	1.976

Se considerarmos que, em nosso meio, os hematócitos venosos normais são, respectivamente, 45% e 42% para homens e para mulheres, obteremos os hematócitos sistemáticos multiplicando aquelas cifras por 0,9 (90%).

O esquema do procedimento que pretendemos realizar no Instituto Nacional de Câncer pode ser resumido no exemplo abaixo.

Na ficha de requisição da volemia serão fornecidos ao laboratório apenas dois dados:

1.º — Peso do paciente antes do início da doença, obtido na anamnese.

2.º — Enquadramento do tipo físico em um dos grupos da tabela: muscular, médio, delgado e obeso.

A tarefa do laboratorista consistirá em:

1.º — Localizar nas tabelas (QUADROS VII e VIII), partindo dos dados da requisição, as cifras da volemia total e suas frações.

2.º — Determinar o hematocrito venoso atual e multiplicá-lo pelo fator 0,9 para obter o hematocrito corpóreo.

3.º — Calcular o volume plasmático pelo método do azul de Evans.

4.º — Determinar com estes dois dados (volume plasmático e hematocrito corpóreo) os demais volumes. Esta determinação se faz por simples resolução de regra-de-três, que dá as fórmulas:

$$VT = \frac{100 \times VP}{100 - HC} \quad e \quad VG = VT - VP$$

nas quais:

VT = Volemia Total; VP = Volume Plasmático; VG = Volume Globular  
HC = Hematocrito Corpóreo.

5.º — Determinar, por subtração direta as cifras normais (tabelas), os déficits ou superavits.

Embora os métodos que utilizam radioisótopos sejam mais precisos por empregarem elementos e metabolitos normais (8), e ainda que o ideal fosse o emprêgo concomitante de hemácias marcadas ( $Cr\ 51$ ) e corantes do plasma, temos que levar em conta as dificuldades ainda existentes em nosso meio para a obtenção pronta destas substâncias.

Figuremos um caso concreto para exemplificar.

No paciente A. J. L. do sexo masculino, de 62 anos de idade, foi o feito o diagnóstico de câncer do estômago. Ele se apresentou à consulta após 6 meses do início da doença. Colhemos, da anamnese, que seu talhe sempre foi del-

gado e que o peso antes de adoecer era 60 quilos, tendo emagrecido 15 quilos naquele período. Na requisição da volemia deve-se apenas assinalar: tipo delgado, peso anterior 60 Kg.

Consultando a tabela para o sexo masculino o laboratorista tem, imediatamente, as cifras normais da volemia. No presente caso elas são:

$$\text{Volemia total} = 3.900 \text{ ml.}$$

$$\text{Volume globular} = 1.560 \text{ ml.}$$

$$\text{Volume plasmático} = 2.340 \text{ ml.}$$

A determinação do hematócrito venoso atual do paciente foi 28%. O hematócrito sistêmico é portanto  $28 \times 0,9 = 25\%$ .

A determinação do volume plasmático pelo método do azul de Evans acusou, para o mesmo paciente, o valor de 1.875 ml.

Com estes dois dados, por simples substituição de valores nas fórmulas anteriores, teremos para a volemia total:

$$VT = \frac{100 \times 1.875}{100 - 25} = \frac{187.500}{75} =$$

$$2.500 \text{ ml.}$$

e para o Volume Globular:

$$VG = 2.500 - 1.875 = 625 \text{ ml.}$$

Os valores atuais do nosso paciente são pois:

$$\text{Volemia total} = 2.500 \text{ ml.}$$

$$\text{Volume globular} = 625 \text{ ml.}$$

$$\text{Volume plasmático} = 1.875 \text{ ml.}$$

Comparando com as cifras normais, obtidas na tabela, teremos imediatamente, por subtração, os déficits:

$$\text{Total} \dots \dots 3.900 - 2.500 = 1.400 \text{ ml.}$$

$$\text{Globular} \dots 1.560 - 625 = 935 \text{ ml.}$$

$$\text{Plasmático} \dots 2.340 - 1.875 = 465 \text{ ml.}$$

O laboratório enviará estes três resultados finais.

### B) — *Método Substitutivo*

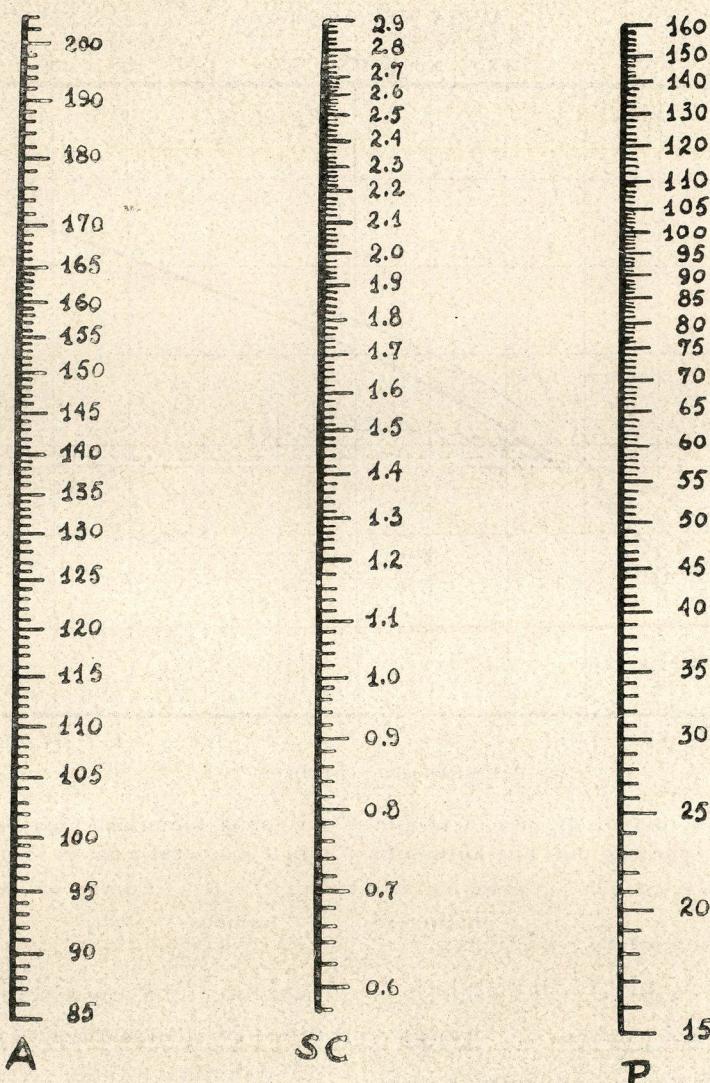
O método descrito acima baseia-se no peso do paciente antes do início da doença e no enquadramento do tipo físico nos dois sexos. Aparentemente são dados de facilíssima obtenção. Em realidade há uma quota considerável da nossa população hospitalar que, por descaso ou ignorância, não tem sequer idéia aproximada do seu peso prévio. Como avaliar em tais casos a volemia normal? Como calcular os déficits? Não há alternativa senão reverter aos processos empíricos e aceitar a falibilidade dos seus resultados.

O peso teórico ideal em função da altura, como nas fórmulas de LORENTZ e variantes, é no caso, mera adivinhação.

Resta a avaliação pela superfície corporal. É preciso não esquecer que, havendo perda de peso a área corpórea também diminui. Cálculos feitos com o peso pós-emagrecimento dão resultados inferiores aos reais.

Para a determinação da superfície corporal pode-se usar o monograma de DUBOIS (10) como apresentado no QUADRO IX.

## QUADRO IX

DETERMINAÇÃO DA SUPERFÍCIE CORPÓREA  
(Nomograma segundo *Dubois e Dubois*) (\*)

Para determinar a superfície corporal, unir com uma reta os dois pontos relativos à altura e ao peso. A intersecção da reta com a coluna do meio dá a superfície em metros quadrados.

(\*) DUBOIS e DUBOIS: Arch. Int. Med., 15:868, 1915.

A volemia total é encontrada na curva correspondente ao sexo do paciente,

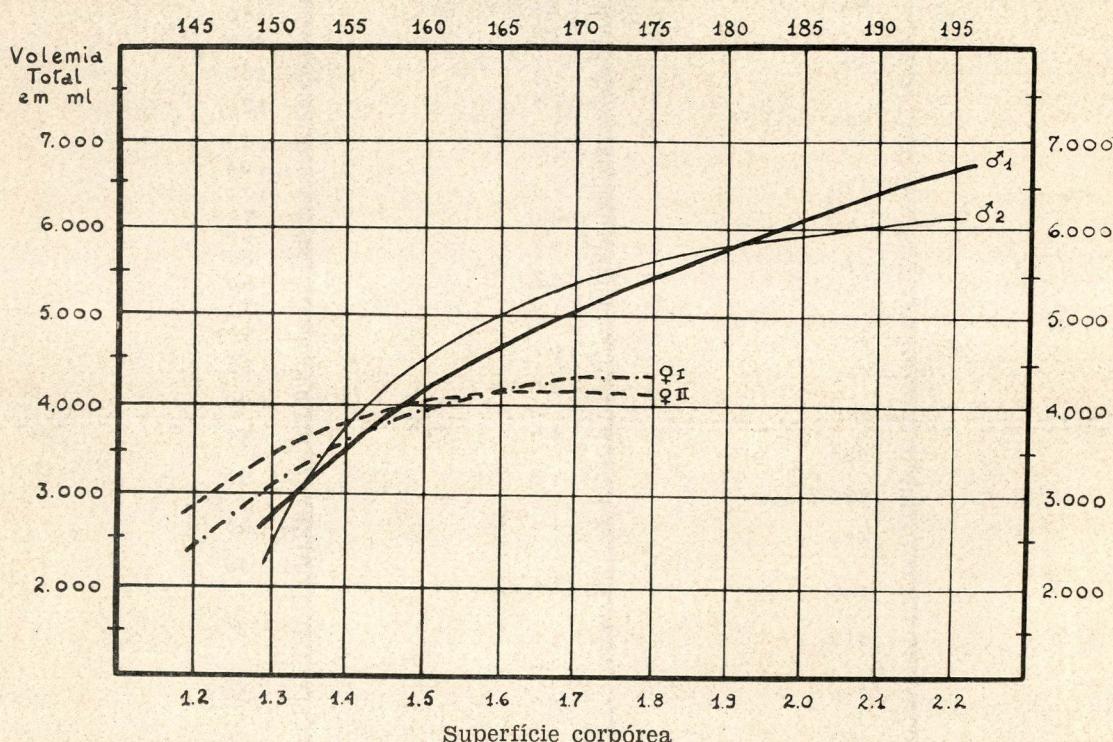
como na representação gráfica de LEVISON e MC FATE (16), representada no QUADRO X.

## QUADRO X

## VALORES DA VOLEMIA

(Fodificado de *Levinson e Mac Fate*) (\*)

Altura em centímetros



Em pacientes sem deficit de peso determinar a volemia tomando como base os valores das superfícies corpóreas. Nos que apresentam deficit ponderal usar os valores da altura.

LEGENDA: 1 e I = Curvas de superfície; 2 e II = Curvas de altura;

○ = mulheres. ♀ = homens;

Os valores teóricos do volume globular e do plasmático podem ser obtidos usando-se para homens um hematocrito corpóreo de 41% e para mulheres de 38%. Exemplificando:

Para um indivíduo masculino de 170 cm. de altura e 65 Kg. de peso o nomograma dá uma superfície de 1,8 m<sup>2</sup>. Levando ao gráfico do QUADRO X, êste dado, temos, na curva para o sexo

masculino, uma intersecção ao nível de 5.600 ml., utilizando-se a curva — 1.

O volume globular será:

$$VG = \frac{5.600 \times 41}{100} = 2.296, \text{ i. é.,} \\ 2.300 \text{ ml.}$$

O volume plasmático será:

$$VP = VT - VG = 5.600 - 2.300 \\ = 3.300 \text{ ml.}$$

LEVINSON e MAC FATE (16) aconselham que sejam tomadas as intersecções das curvas 2 e II com a altura

para determinação da volemia total em pacientes que sofreram perdas de peso. Deixa-se de considerar nestes casos a superfície corporal.

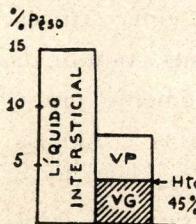
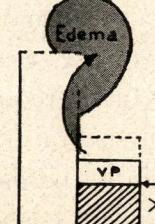
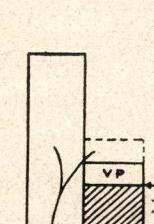
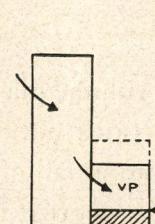
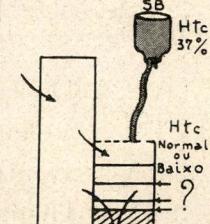
O restante do procedimento é semelhante ao descrito anteriormente para a volemia atual, usando-se o hematórito corrigido para valores corpóreos e o azul de Evans para a determinação do volume plasmático. A comparação entre os dados teóricos e os atuais fornecerá então os déficits ou superávits.

Sempre que fôr usado método dêste tipo a reposição deve ser controlada com avaliações freqüentes da pressão venosa e do hematórito.

### 5. VALIDADE DO HEMATÓCRITO

A validade do hematórito como indicador isolado da volemia total e suas frações está sujeita às circunstâncias de cada caso. O QUADRO XI, retirado de MOORE (18-b) mostra em que condições ele pode ser um guia útil.

**QUADRO XI**  
HEMATÓCRITO VENOSO COMO ÍNDICE DE VOLEMIA  
Graus de Validade  
(Modificado de F. D. Moore) (\*)

NORMAL	A	B	C	D
				
<b>EDEMA SEQUÊSTRADO:</b> Queimaduras. Peritonite. Trombose da Porta.	<b>PERDA AGUDA DE LÍQUIDOS E SAIS:</b> Diarréias. Vômito Prolongado. Obstrução Intestinal. Diarréia de Ileostomia.	<b>HEMODILUIÇÃO ESTABILIZADA APÓS HEMORRAGIA ÚNICA</b>	<b>PERDAS E GANHOS MISTOS:</b> Ferimentos. Hemorragias Intermittentes sob Tratamento. Grande Cirurgia com Reposição Per-operatória.	<b>BOA PRECISÃO</b> ÚTIL APENAS UM GUIA SEM VALOR

**LEGENDA:** VP = Volume plasmático (Plasmocrito); VG = Volume globular (Hematórito); Htc = Hematórito; SB = Sangue de Banco.

(\*) MOORE, F. D.: Metabolic Care of the Surgical Patient., Ed. Saunders., 1959, pg. 154.

No primeiro caso ilustrado na figura (A) o hematócrito é valioso porque permite calcular o volume de plasma perdido. Toma-se em consideração que a massa globular permanece inalterada por longo espaço de tempo.

A maneira prática de realizar o cálculo é a seguinte:

- 1.º — Por consulta às tabelas dos QUADROS VII e VIII encontra-se a volemia total teórica normal.
- 2.º — Faz-se a determinação do hematócrito atual do paciente.
- 3.º — Levam-se os valores obtidos acima, na fórmula:

$$DVP = VTN - \frac{VTN \times 45}{HtA}$$

na qual:

- DVP = Deficit de volume plasmático  
 VTN = Volemia teórica normal  
 HtA = Hematócrito atual  
 45 = Hematócrito teórico normal.

Não há necessidade de calcular o hematócrito sistêmico porque o fator de correção será cancelado por entrar no numerador e no denominador da fórmula.

Nos casos ilustrados em (B) a redução do plasmócrito pode ser um índice da diminuição do líquido extra-celular, se levarmos em conta que o volume desse compartimento corresponde a 20% do peso corporal, em litros. O método só é válido durante e imediatamente

após a fase aguda dos processos. Se a perda de água e sais ocorre lentamente ou de maneira intermitente, há migração da água intra-celular e acréscimo de água por oxidação de gordura. Estes fatores invalidam o cálculo. Nestas circunstâncias a avaliação pelo hematócrito dá apenas a perda mínima, estática, mas não a perda total.

O caso (C) mostra uma hemodiluição estabilizada, após hemorragia única. Se a recomposição do volume na árvore vascular fosse total, após a hemodiluição, o hematócrito seria um índice correto da perda prévia. Como o reenchimento é incompleto, MOORE (18-c), criou a "regra dos 15%" que introduz um fator de segurança para o cálculo do volume a transfundir.

A figura (D) mostra uma situação que, infelizmente, é a mais comum das quatro. Ocorre freqüentemente em cirurgias poliviscerais difíceis e sangrantes. Quando há perdas e ganhos de volume sanguíneo, concomitantes e sucessivos, o hematócrito é totalmente infiel.

Quando se transfundem grandes quantidades de sangue estocado, (hematócrito 35 a 39%), o hematócrito do paciente tende a aproximar-se destas cifras. Nesta situação o achado de um hematócrito de 35%, por exemplo, pode coexistir com uma volemia normal, muito aumentada ou muito diminuída. Apesar da observação da conduta do hematócrito após a parada das transfusões vem a ter valor. Se ele começa a elevar-

se, a 42% ou mais, pode-se ter certeza de que há uma perda seletiva de plasma. Se ele cai rapidamente, há, seguramente, continuação da hemorragia.

## 6. FUNDAMENTOS DA REPOSIÇÃO SANGÜÍNEA

Como se procederia a reposição no caso que figuramos inicialmente? Aparentemente, após a transfusão de um litro de sangue total e meio litro de plasma de hemácias, os déficits estariam razoavelmente compensados e o paciente pronto para a cirurgia. O procedimento correto não é tão simples.

Em doenças crônicas, caquetizantes, abstráida a etiologia, o que ocorre sempre é uma redução relativa e absoluta da massa de hemácias, como foi assinalado no estudo do síndrome de depleção. Em portadores de câncer do tubo digestivo, do útero e de outras localizações, pode haver ademais, perda direta por hemorragia. Como se comporta o organismo em tal situação?

A reconstituição da massa globular não pode ser realizada com a rapidez da recomposição do volume total. Há uma hemodiluição que se faz à custa de água, proteínas e sais e que começa algumas horas após o início da perda.

Nas hemorragias rápidas e volumosas a homeostase não pode ser mantida satisfatoriamente e o indivíduo falece em curto lapso ou entra em choque. Não cogitaremos no presente trabalho desta situação particular.

Em hemorragias que não levam ao choque, ainda que agudas, há uma sequência de fatos que merecem menção.

Logo após a cessação da hemorragia não há mudança do hematócrito porque o paciente perde glóbulos e plasma em proporções iguais às que se encontravam em circulação. A relação entre o volume globular e o plasmático mantém-se fixa por breve espaço de tempo. Uma hemodiluição gradual vai-se processando, pois o volume se recompõe pela passagem de líquido intersticial para a circulação. Esta mobilização envolve ações endócrinas e metabólicas, cujo mecanismo de disparo é resultante da diminuição do volume de sangue circulante.

Sabe-se atualmente (25) que não há "receptores de volume" sensu strictu, mas áreas sensíveis à variações de parâmetros correlatos.

Durante muito tempo presumiu-se a existência de receptores sensíveis às variações de fluxo sangüíneo, repleção vascular, perfusão tecidual ou teor de oxigenação. Há, presentemente, provas convincentes de que as grandes veias torácicas e, possivelmente, a aurícula direita, funcionam como receptores de "distensão". Impulsos nervosos partem das paredes venosas e são integradas no hipotálamo, provocando modificações da secreção de ADH.

Fatores intra ou extraparietais que produzem distensão, isto é, aumento do lúmen vascular, inibem a formação

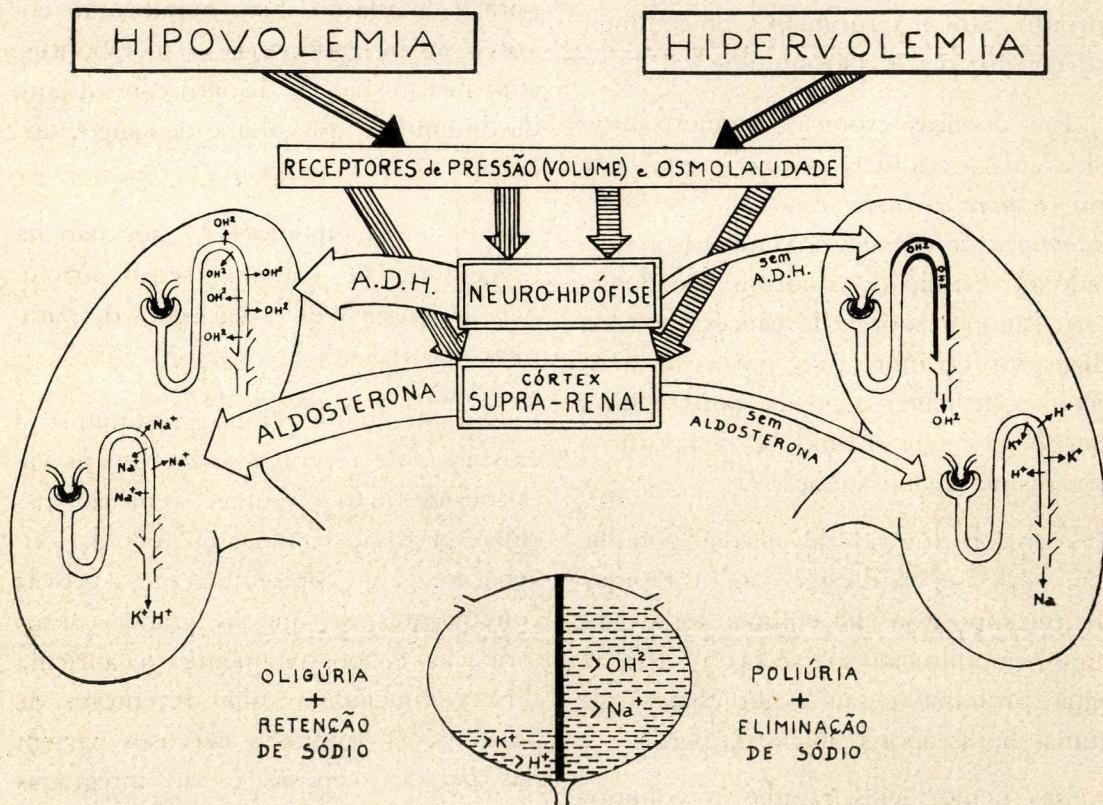
de ADH, o que redunda em incremento da diurese. É o que sucede quando há:

- aumento generalizado da volemia;
- aumento do volume sanguíneo em zonas centrais por vaso-constrição periférica, como ocorre durante a exosicção ao frio (¹);

— respiração sob pressão negativa, por sucção externa das paredes vasculares (ação extrínseca) (²).

O QUADRO XII mostra os mecanismos elementares da regulação do volume pela ação do ADH e da aldosterona.

**QUADRO XII**  
REGULAÇÃO DE VOLUME  
(Mecanismo do A.D.H. e Aldosterona)



O incremento da secreção de A.D.H. promove aumento da permeabilidade tubular à água. Ela passa então para os interstícios onde é reabsorvida. Disto resulta menor eliminação de volume e oligúria. A inibição da secreção do A.D.H. provoca fenômeno oposto. A água permanece na luz dos túbulos e é eliminada, originando poliúria. A aldosterona produz retenção do íon sódio com excreção, por troca, dos íons potássio e hidrogênio. Este inexiste em forma livre ( $H$ ) e se elimina sob a forma de hidróxido ( $H_3O$ ).

QUADRO VII (Continuação)

## VOLEMIAS NORMAIS EM MULHERES (\*)

TIPO FÍSICO	M U S C U L O S O		M E D I O		D E L G A D O		O B E S O	
	Relação ao Peso Corporal	7 %	6.5 %	6 %	6 %	6 %	5.5 %	
PESO EM KG.	V O L U M E		GLOBULAR		PLAS-MÁTICO		GLOBULAR	
	TOTAL	GLOBULAR	TOTAL	GLOBULAR	PLAS-MÁTICO	TOTAL	GLOBULAR	PLAS-MÁTICO
90	6.300	2.331	3.969	5.850	2.164	3.686	5.400	3.402
91	6.370	2.357	4.013	5.915	2.189	3.726	5.460	3.439
92	6.440	2.383	4.057	5.980	2.213	3.677	5.520	3.477
93	6.510	2.409	4.101	6.045	2.237	3.808	5.580	3.504
94	6.580	2.435	4.145	6.110	2.261	3.849	5.640	3.553
95	6.650	2.460	4.190	6.175	2.285	3.880	5.700	3.607
96	6.720	2.486	4.234	6.240	2.309	3.931	5.760	3.662
97	6.790	2.512	4.278	6.305	2.333	3.972	5.820	3.714
98	6.860	2.538	4.322	6.370	2.357	4.013	5.880	3.765
99	6.930	2.564	4.366	6.435	2.381	4.054	5.940	3.820
100	7.000	2.590	4.410	6.500	2.405	4.095	6.000	3.875
101	7.070	2.616	4.454	6.565	2.429	4.136	6.060	3.930
102	7.140	2.642	4.498	6.630	2.453	4.177	6.120	3.985
103	7.210	2.668	4.542	6.695	2.477	4.218	6.180	4.045
104	7.280	2.694	4.586	6.760	2.501	4.259	6.240	4.105
105	7.350	2.719	4.631	6.825	2.525	4.300	6.300	4.170
106	7.420	2.745	4.675	6.890	2.549	4.341	6.360	4.235
107	7.490	2.771	4.719	6.955	2.573	4.382	6.420	4.300
108	7.560	2.797	4.763	7.020	2.597	4.423	6.480	4.365
109	7.630	2.823	4.807	7.085	2.621	4.464	6.540	4.430
110	7.700	2.849	4.851	7.150	2.645	4.505	6.600	4.500
111	7.770	2.875	4.895	7.215	2.670	4.545	6.660	4.565
112	7.840	2.901	4.939	7.280	2.694	4.586	6.720	4.630
113	7.910	2.927	4.983	7.345	2.718	4.627	6.780	4.727
114	7.980	2.953	5.027	7.410	2.742	4.668	6.840	4.809
115	8.050	2.978	5.072	7.475	2.766	4.709	6.900	4.870
116	8.120	3.004	5.116	7.540	2.790	4.750	6.960	4.930
117	8.190	3.030	5.160	7.605	2.814	4.791	7.020	5.000
118	8.260	3.056	5.204	7.670	2.838	4.832	7.080	5.060
119	8.330	3.082	5.248	7.735	2.862	4.873	7.140	5.120
120	8.400	3.108	5.292	7.800	2.886	4.914	7.200	5.180

(\*) Interpolações e extrapolações da tabela da página 146 do livro "METABOLIC CARE OF THE SURGICAL PATIENT" de F. D. MOORE, SAUNDERS — 1959.

(§§) Calculados para um hematocrito venoso de 42% e sistêmico de 37%, tomando como fator de correção — 0,9.

— Variações menores de 1 Kg. podem ser aproximadas sem erro significativo.

QUADRO VIII

## VOLEMIAS NORMAIS EM HOMENS (\*)

TIPO FÍRICO	M U S C U L O S O			M E D I O			D E L G A D O			O B E S O		
	Relação ao Peso Corporal	7.5 %			7 %			6.5 %			6 %	
PESO EM KG.		V	O	L	U	M	E	S	e	m	m l.	(f)
30	2.250	900	1.350	2.100	840	1.260	1.360	780	1170	1.800	720	1.080
31	2.325	930	1.395	2.170	868	1.302	2.015	806	1209	1.860	744	1.116
32	2.400	960	1.440	2.240	896	1.344	2.080	832	1.248	1.920	768	1.152
33	2.475	990	1.485	2.310	924	1.386	2.145	858	1.287	1.980	792	1.188
34	2.550	1.020	1.530	2.380	952	1.428	2.210	884	1.326	2.040	816	1.224
35	2.625	1.050	1.575	2.450	980	1.470	2.275	910	1.365	2.100	840	1.260
36	2.700	1.080	1.620	2.520	1.008	1.512	2.340	936	1.404	2.160	864	1.296
37	2.775	1.110	1.665	2.590	1.036	1.554	2.405	962	1.443	2.220	888	1.332
38	2.850	1.140	1.710	2.660	1.064	1.596	2.470	988	1.482	2.280	912	1.368
39	2.925	1.170	1.755	2.730	1.092	1.638	2.535	1.014	1.521	2.340	936	1.404
40	3.000	1.200	1.800	2.800	1.120	1.680	2.600	1.040	1.560	2.400	960	1.440
41	3.075	1.230	1.845	2.870	1.148	1.722	2.665	1.066	1.599	2.460	984	1.476
42	3.150	1.260	1.890	2.940	1.176	1.764	2.730	1.092	1.638	2.520	1.008	1.512
43	3.225	1.290	1.935	3.010	1.204	1.806	2.795	1.118	1.677	2.580	1.032	1.548
44	3.200	1.320	1.980	3.080	1.232	1.848	2.860	1.144	1.716	2.640	1.056	1.584
45	3.375	1.350	2.025	3.150	1.260	1.890	2.925	1.170	1.755	2.400	1.080	1.620
46	3.450	1.380	2.070	3.220	1.288	1.932	2.990	1.196	1.794	2.760	1.104	1.656
47	3.525	1.410	2.115	3.290	1.316	1.974	3.055	1.222	1.833	2.820	1.128	1.692
48	3.600	1.440	2.160	3.360	1.344	2.016	3.120	1.248	1.872	2.880	1.152	1.728
49	3.675	1.470	2.205	3.430	1.372	2.058	3.185	1.274	1.911	2.940	1.176	1.764
50	3.750	1.500	2.250	3.500	1.400	2.100	3.250	1.300	1.950	3.000	1.200	1.800
51	3.825	1.530	2.295	3.570	1.428	2.142	3.315	1.326	1.989	3.060	1.224	1.836
52	3.900	1.560	2.340	3.640	1.456	2.184	3.380	1.352	2.028	3.120	1.248	1.872
53	3.975	1.590	2.385	3.710	1.484	2.226	3.445	1.378	2.067	3.180	1.272	1.908
54	4.050	1.620	2.430	3.780	1.512	2.268	3.510	1.404	2.106	3.240	1.296	1.944
55	4.125	1.650	2.475	3.850	1.540	2.310	3.575	1.430	2.145	3.300	1.320	1.980
56	4.200	1.680	2.520	3.920	1.568	2.352	3.640	1.456	2.184	3.360	1.344	2.016
57	4.275	1.710	2.565	3.990	1.596	2.394	3.705	1.482	2.223	3.420	1.368	2.052
58	4.350	1.740	2.610	4.060	1.624	2.436	3.770	1.508	2.262	3.480	1.392	2.088
59	4.425	1.770	2.655	4.130	1.652	2.478	3.835	1.534	2.301	3.540	1.416	2.124

QUADRO VIII (Continuação)

## VOLEMIAS NORMAIS EM HOMENS (\*)

TIPO FÍSICO	M U S C U L O S O		M E D I O		D E L G A D O		O B E S O	
	Relação ao Peso Corporal	7.5 %	7 %	6.5 %	6 %	5.5 %	5 %	4.5 %
PESO EM KG.	TOTAL	GLOBULAR	TOTAL	GLOBULAR	TOTAL	GLOBULAR	TOTAL	GLOBULAR
6.0	4.500	1.800	2.700	1.680	2.520	1.560	2.340	1.600
6.1	4.575	1.830	2.745	1.708	2.562	1.586	2.379	1.660
6.2	4.650	1.860	2.790	1.736	2.604	1.612	2.418	1.720
6.3	4.725	1.890	2.835	1.764	2.646	1.638	2.457	1.780
6.4	4.800	1.920	2.880	1.792	2.688	1.664	2.496	1.840
6.5	4.875	1.950	2.925	1.820	2.730	1.690	2.535	1.900
6.6	4.950	1.980	2.970	1.848	2.772	1.716	2.574	1.960
6.7	5.025	2.010	3.015	1.876	2.814	1.742	2.613	2.020
6.8	5.100	2.040	3.060	1.904	2.856	1.768	2.652	2.080
6.9	5.175	2.070	3.105	1.932	2.898	1.794	2.691	2.140
7.0	5.250	2.100	3.150	1.960	2.940	1.820	2.730	2.200
7.1	5.325	2.130	3.195	1.970	2.982	1.846	2.769	2.260
7.2	5.400	2.160	3.240	2.040	3.024	1.880	2.812	2.320
7.3	5.475	2.190	3.285	2.110	3.066	1.945	2.847	2.380
7.4	5.550	2.220	3.330	2.180	3.072	1.988	2.886	2.440
7.5	5.625	2.250	3.375	2.250	2.100	2.025	2.925	2.500
7.6	5.700	2.280	3.420	2.320	2.128	2.076	2.964	2.560
7.7	5.775	2.310	3.465	2.390	2.156	2.234	3.005	2.620
7.8	5.850	2.340	3.510	2.460	2.184	2.276	3.042	2.680
7.9	5.925	2.370	3.555	2.530	2.212	2.318	3.081	2.740
8.0	6.000	2.400	3.600	2.600	2.240	2.360	3.120	2.800
8.1	6.075	2.430	3.645	2.670	2.268	2.402	3.159	2.860
8.2	6.150	2.460	3.690	2.740	2.296	2.444	3.198	2.920
8.3	6.225	2.490	3.735	2.810	2.324	2.486	3.237	2.988
8.4	6.300	2.520	3.780	2.880	2.352	2.528	3.276	3.040
8.5	6.375	2.550	3.825	2.950	2.380	2.570	3.315	3.090
8.6	6.450	2.580	3.870	3.020	2.408	2.612	3.354	3.160
8.7	6.525	2.610	3.915	3.090	2.436	2.654	3.262	2.220
8.8	6.600	2.640	3.960	3.160	2.464	2.696	3.393	2.280
8.9	6.675	2.670	4.005	2.230	2.482	3.738	3.432	2.340

QUADRO VIII (Continuação)

## VOLEMIAS NORMAIS EM HOMENS (\*)

TIPO FÍSICO	M U S C U L O S O		M E D I O		D E L G A D O		O B E S O					
	Relação ao Peso Corporal	7.5 %	7 %	6.5 %	6 %	6.5 %	6 %	6 %				
PESO EM Kg.	TOTAL	GLOBULAR	PLAS-MÁTICO	TOTAL	GLOBULAR	PLAS-MÁTICO	TOTAL	GLOBULAR	PLAS-MÁTICO			
90	6.150	2.700	4.050	6.300	2.520	3.780	5.850	2.340	3.510	5.400	2.160	3.240
91	6.825	2.730	4.095	6.370	2.548	3.822	5.915	2.366	3.549	5.460	2.184	3.276
92	6.900	2.760	4.140	6.440	2.576	3.864	5.980	2.392	3.588	5.520	2.208	3.312
93	6.975	2.790	4.185	6.510	2.604	3.906	6.045	2.408	3.627	5.580	2.232	3.348
94	7.050	2.820	4.230	6.580	2.632	3.948	6.110	2.444	3.666	5.640	2.256	3.384
95	7.125	2.850	4.275	6.650	2.660	3.990	6.175	2.470	3.705	5.700	2.280	3.420
96	7.200	2.880	4.320	6.720	2.688	4.032	6.240	2.496	3.744	5.760	2.304	3.456
97	7.275	2.910	4.365	6.790	2.716	4.074	6.305	2.522	3.783	5.820	2.328	3.492
98	7.350	2.940	4.410	6.860	2.744	4.116	6.370	2.548	3.822	5.880	2.352	3.528
99	7.425	2.970	4.455	6.930	2.772	4.158	6.435	2.574	3.861	5.940	2.376	3.564
100	7.500	3.000	4.500	7.000	2.800	4.200	6.500	2.600	3.900	6.000	2.400	3.600
101	7.575	3.030	4.545	7.070	2.828	4.242	6.565	2.626	3.939	6.060	2.424	3.636
102	7.650	3.060	4.590	7.140	2.856	4.284	6.630	2.652	3.978	6.120	2.448	3.672
103	7.725	3.090	4.635	7.210	2.884	4.326	6.695	2.678	4.017	6.180	2.472	3.708
104	7.800	3.120	4.680	7.280	2.912	4.368	6.760	2.704	4.056	6.240	2.496	3.744
105	7.875	3.150	4.725	7.350	2.940	4.410	6.825	2.730	4.095	6.300	2.520	3.780
106	7.950	3.180	4.770	7.420	2.968	4.452	6.890	2.756	4.134	6.360	2.544	3.816
107	8.025	3.210	4.815	7.490	2.996	4.494	6.955	2.782	4.173	6.420	2.568	3.852
108	8.100	3.240	4.860	7.560	3.024	4.536	7.020	2.808	4.212	6.480	2.592	3.888
109	8.175	3.270	4.905	7.630	3.052	4.578	7.085	2.834	4.251	6.540	2.616	3.924
110	8.250	3.300	4.950	7.700	3.080	4.620	7.150	2.860	4.290	6.600	2.640	3.960
111	8.325	3.330	4.995	7.770	3.108	4.662	7.215	2.886	4.329	6.664	2.664	3.996
112	8.400	3.360	5.040	7.840	3.136	4.704	7.280	2.912	4.368	6.720	2.688	4.032
113	8.475	3.390	5.085	7.910	3.164	4.746	7.345	2.938	4.407	6.780	2.712	4.068
114	8.550	3.420	5.130	7.980	3.192	4.788	7.410	2.964	4.446	6.840	2.736	4.104
115	8.625	3.450	5.175	8.050	3.220	4.830	7.475	2.990	4.485	6.900	2.760	4.140
116	8.700	3.480	5.220	8.120	3.248	4.872	7.540	3.016	4.524	6.960	2.784	4.176
117	8.775	3.510	5.265	8.190	3.276	4.914	7.605	3.042	4.563	7.020	2.808	4.212
118	8.850	3.540	5.310	8.260	3.304	4.956	7.670	3.068	4.602	7.080	2.832	4.248
119	8.925	3.570	5.355	8.330	3.332	4.998	7.735	3.094	4.641	7.140	2.856	4.284
120	9.000	3.600	5.400	8.400	3.360	5.040	7.800	3.120	4.680	7.200	2.880	4.320

(\*) Interpolações e extrapolações da tabela da página 146 do livro "METABOLIC CARE OF THE SURGICAL PATIENT" de F. D. MOORE, SAUNDERS — 1959.

(\*\*) Calculados para um hematocrito venoso de 45% e sistêmico de 40%, tomando como fator de correção — 0,9.

— Variações menores de 1 Kg. podem ser aproximadas sem erro significativo.

Fenômenos opostos ocorrem quando há hipovolemia de qualquer origem ou respiração sob pressão positiva. A secreção de ADH incrementa-se e, por isto, há aumento da permeabilidade tubular e transferência da água intraluminal para o espaço extracelular e consequentemente, oligúria.

As variações de osmolalidade do plasma provocam também modificações de secreção do ADH. Reduções de apenas 1% na osmolalidade do sangue carotídeo produzem aumento da diurese (27). Aumentos de 1,8% já são suficientes para inibir a diurese (6).

A ansiedade, a dor e o "stress" de qualquer natureza também promovem oligúria por estímulo nervoso à secreção de ADH.

A aldosterona interfere, também, na regulação do volume sanguíneo, provocando retenção do ionte sódio com excreção por troca, dos íons potássio e hidrônio. Resguarda dest'arte a osmolalidade do líquido extracelular promovendo aumento de água na árvore circulatória.

Embora se saiba que a hiponatremia estimula a secreção de aldosterona e a hipernatremia a inibe, supõe-se que ela seja também influenciada por variações da volemia. Há provas, bem fundamentadas, de que o organismo dispõe de mecanismos capazes de incrementar a secreção de aldosterona quando há déficit de volume. Alguns destes mecanismos são mediados por centros nervosos

específicos. O aparelho "juxta-glomerular", pela liberação de renina e formação de angiotensina-II, estimula a suprarrenal a produzir aldosterona.

Também as catecolaminas interferem na regulação provocando, por constrição vascular em vários territórios, a redistribuição dos volumes disponíveis e contração da árvore vascular.

O líquido intersticial é mais pobre em proteína do que o plasma e não contém hemácias. Está, outrossim, em equilíbrio osmótico com as membranas dos capilares, o que permite a livre passagem de sais. A recomposição volêmica, à custa do líquido intersticial, produz: baixa do hematócrito, hidremia, hipoproteínemia discreta e pouca alteração dos eletrólitos.

Uma anemia secundária começa a instalar-se entre oito a dezoito horas após o início de uma hemorragia significativa. O volume sanguíneo total fica estabilizado em valores iguais aos iniciais, graças ao aumento da fração plasmática. A restauração da massa globular processa-se lentamente, por estímulo da medula óssea e intensificação da hematopiese.

Quando a quantidade de sangue perdido é inferior a 15% da volemia não se observam variações da pressão arterial ou da freqüência do pulso, mesmo depois de instalada a hemodiluição. É o que ocorre também, em pequenas hemorragias iterativas, nas quais a compensação acompanha quase "pari pas-

su" a subtração de sangue. O doente vai-se anemiando, porém sua volemia tende a conservar-se.

Quando as perdas sanguíneas ultrapassam de 20% da volemia original, mesmo que não levem ao choque, produzem queda da pressão arterial e aceleração permanente do pulso.

O problema mais inquietante em uma pequena hemorragia é saber se o paciente deve ser transfundido. O exemplo típico é o de uma pequena operação na qual a perda foi inferior a 500 ml. Deve-se repôr esta quantidade? Se há possibilidade de que o paciente venha a perder mais sangue a resposta é, enfaticamente, sim. Se esta possibilidade é remota, a transfusão está contraindicada.

O QUADRO XIII, modificado de CAZAL (7), mostra os valôres médios das perdas sanguíneas em várias operações.

Uma perda sanguínea que atinja 20 a 30% do volume total, pode não causar choque, desde que se processe muito lentamente. O organismo inicia, prontamente, a reposição do volume. Só depois de 24 a 36 horas do término da hemorragia é obtida uma compensação parcial, razoável. Nesta situação os valôres da volemia total anterior não são atingidos. O deficit volêmico permanece por algum tempo.

Sempre que passa uma quantidade muito grande de líquido dos interstícios para a árvore circulatória, há uma

diluição das proteínas. Quando um extremo de hiposerinemia é atingido, isto é, 2 g.%, a passagem de líquido cessa, em virtude da baixa consequente da pressão coloidosmótica.

Nas hipovolemias de origem hemorrágica assim como nas produzidas por déficits nutritivos vultosos e rápidos, como acontece na obstrução esofágica por câncer, surge uma situação de aparência paradoxal: há desidratação tecidual e excesso de água no compartimento vascular. Apesar da hidremia o paciente apresenta sinais de hipotonia que podem ser confundidos com os de desidratação. Há também oligúria, porque os mecanismos de conservação do volume promovem antidiurese. O desconhecimento destes fatos pode levar à tentativa de corrigir a "desidratação e a oligúria" pela administração venosa de líquidos em grande quantidades. Os efeitos são, obviamente, tormentosos.

Em pacientes senectos, a existência de patologia visceral, primária ou por desgaste, reduz, sobremodo, a eficiência dos mecanismos de reajuste. Restrições da função tubular diminuem a capacidade de resposta à aldosterona e ao ADH, perturbando a conservação de sódio e água. Muitas vezes, em extrema desidratação, continuam com diurese razoável, o que permite: redução da hidremia, maior nível protéico do plasma, maior pressão coloidosmótica e agravamento ciclopico da depleção tecidual. Este fenômeno explica a tolerância destes pacientes à infusão de líquidos, que,

## PERDAS SANGÜÍNEAS EM VÁRIAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS

Modificado de P. CAZAL) (\*)

## QUADRO XIII

VOLUMES EM ml. (\*\*)

	Média	Oscilação
<b>GASTRO-ENTEROLÓGICAS:</b>		
Gastrectomia subtotal por úlcera .....	850	350 — 1.640
Gastrectomia subtotal por câncer .....	1.000	820 — 1.460
Esôfago-gastrectomia .....	1.290	870 — 1.700
Colecistectomia .....	220	80 — 720
Coledocostomia .....	730	500 — 930
Colectomia .....	610	210 — 1.340
Apendicectomia .....	30	10 — 120
Herniorrafia inguinal .....	70	30 — 210
Ressecção abdomino-perineal .....	2.040	1.650 — 2.850
<b>GINECOLÓGICAS:</b>		
Histerectomia simples .....	340	250 — 830
Histerectomia para tumor pélvico .....	2.300	1.600 — 3.100
Perineorrafia .....	460	— —
<b>UROLÓGICAS:</b>		
Nefrectomia .....	800	— —
Prostatectomia .....	—	10 — 1.250
Cistectomia .....	800	— —
<b>TORÁCICAS:</b>		
Mastectomia radical .....	600	600 — 2.400
Toracoplastia .....	650	300 — 1.000
Pneumectomia .....	1.500	650 — 2.800
Pneumotorax extrapleural .....	460	300 — 800
<b>PESCOÇO:</b>		
Dissecção radical do pescoço .....	900	700 — 1.000
Dissecção de pescoço e parótida .....	1.450	1.100 — 1.870
Dissecção parcial do pescoço .....	320	120 — 470
Tumor de parótida .....	150	140 — 160
Adenoma de tireóide .....	50	20 — 80
Tireoidectomia subtotal .....	220	70 — 430
Tireoidectomia parcial .....	110	10 — 430
Câncer de tireóide .....	200	130 — 670
<b>NEURO-CIRURGIA:</b>		
Laminectomia .....	500	340 — 1.270
Tumor cerebral avascular .....	900	600 — 1.200
Meningeoma grande .....	2.000	— —
<b>DIVERSAS:</b>		
Amputação de perna .....	180	— —
Esplenectomia com nefrectomia .....	2.000	— —
Artroplastia coxo-femural .....	700	200 — 1.200
Pseudo-artrose do fêmur .....	3.000	— —

(\*) Do livro: "La Masse Sanguine et Sa Pathologie", pág. 260. Ed. Masson. 1955.

(\*\*) Valores aproximados para números "redondos".

sem corrigir a causa do distúrbio, dá uma ilusória noção de melhoria pelo aumento da diurese.

É comum em pacientes idosos a presença de outros fatores de inferiorização como: elasticidade vascular diminuída, déficits de irrigação por ateromatose, insuficiência cardíaca, respiratória, hepática ou renal. A existência de anemia agrava tôdas estas condições.

Em hipovolemias acentuadas o paciente apresenta-se pálido, a taquicardia é persistente, a pressão arterial cai e sobrevêm re percussões hipóxicas em vários órgãos da economia, pelo agravamento das disfunções, por desventura existentes. O prognóstico cirúrgico em pacientes que apresentam este conjunto de condições negativas é muito sombrio. Pode, entretanto, ser substancialmente melhorado pela reconstituição do volume globular.

O que importa ressaltar é que, tanto em pacientes com grande perda de peso, como nos que têm hemorragia, o volume globular está sempre muito diminuído.

## 7. DEPLEÇÃO PROTÉICA

A massa protéica do organismo corresponde, aproximadamente, a 15% do peso corporal e se distribui em 4 grupos:

1.º — Proteína celular, contida nos tecidos magros. Os músculos esqueléticos contém 87% de toda a proteína existente no

corpo. Apenas em mulheres obesas, a quantidade de proteína das vísceras sólidas e ócas equivale à dos músculos estriados. Acréscimos e diminuições importantes de proteína muscular podem ocorrer sem que haja alterações de monta dos níveis séricos.

- 2.º — Proteína celular do tecido conjuntivo.
- 3.º — Proteína do esqueleto, na matriz óssea.
- 4.º — Proteína plasmática, em suspensão.

As principais funções das proteínas são:

- 1.ª — Manutenção da pressão coloidosmótica do plasma.
- 2.ª — Função trófica.
- 3.ª — Regulação do equilíbrio ácido-básico.
- 4.ª — Transporte de pigmentos, hormônios, glicídios e lipídios.
- 5.ª — Função imunológica, pelas globulinas.
- 6.ª — Participação no mecanismo da coagulação, pelo fibrinogênio.

Interessam-nos, apenas, duas destas funções: a trófica e a coloidosmótica. A primeira, pelo papel fundamental na cicatrização das feridas operatórias; a segunda pela sua importância na manutenção do volume líquido circulante.

Havendo hiposserinemia em nível capaz de causar edema, a cicatrização será certamente prejudicada. Isto só acontece quando a depleção foi gigantesca ou

quando há persistência do escape de proteína em grande quantidade por: hemorragia, fístula, escara, lesão tumoral ou inflamatória do tubo gastro-entérico. Nestes casos, a reposição autógena a partir de proteína obtida dos tecidos hígidos e a heterógena, com proteína introduzida por via digestiva ou parenteral, são insuficientes para promover o equilíbrio.

Surpreendentemente, a cicatrização das feridas operatórias pode ser boa, mesmo em estágios avançados de depleção. Ainda assim a qualidade da cicatrização é diretamente proporcional ao estado de nutrição protéica.

Excetuando-se a serina, as demais proteínas plasmáticas quase não interferem na pressão coloidosmótica. As proteínas contidas em 100 ml. de plasma exercem uma pressão de 26 mm. Hg. A serina é responsável por 80% desta cifra.

A existência de pressão coloidosmótica, capaz de aspirar para o compartimento vascular quantidade suficiente de líquido intersticial, quando de uma hemorragia, depende dos níveis protéicos. Proteinemias totais inferiores a 5,5 g.% ou também serinemias menores que 3 g.% traduzem estados importantes de desgaste protéico. Em pacientes que não têm aumento da hidremia, cifras desta ordem exigem que se processe a reposição.

Como se avalia o deficit corpóreo de proteína?

Na impossibilidade de medida rigorosa, ainda adstrita aos laboratórios experimentais, o método clínico é empírico e aproximado.

No exemplo, em que o paciente pesava 60 Kg., antes do início da doença, pode-se presumir que sua proteína corpórea total fosse 9.000 g., isto é, 15% do peso. Com a perda sofrida ele passou a pesar 45 Kg. e sua proteína total seria, no máximo, de 6.750 g., o que representa um deficit de 2.250 g.

Devido à predominância da oxidação de tecido magro, rico em proteína, que é a tônica dos processos caquetizantes, é certo que o deficit protéico terá sido bem mais acentuado. A cifra 6.750 g. traduziria a proteína total de um indivíduo normal que pesasse 45 Kg. e não a de um paciente espoliado, que atingiu este peso após processo de depleção progressiva. Admitamos, para fins de exemplificação, que a perda protéica tenha sido de 2.500 g. apenas. Como se procederia a reposição?

Levando-se em conta que 1 litro de sangue total tem 65 a 70 g. de proteína plasmática, e que 1 litro de plasma tem 110 a 120 g. de proteína, a reposição ideal seria feita, na melhor hipótese, administrando-se por via venosa 35 litros de sangue total ou 20 litros de plasma!

Nunca há necessidade de transfundir volumes elevados. Quantidades muito menores podem proporcionar condições satisfatórias de cicatrização.

Se o paciente pode ser alimentado, cabe fornecer parte da proteína através seu regime dietético. Na maioria das vezes é impossível administrar a proteína necessária por via oral. Vejamos em que redundaria esta tentativa no caso exemplificado. Como a cirurgia não pode ser muito retardada, resolve-se que o preparo seja feito em um período de 15 dias. Para repôr 2.500 g. de proteína neste espaço de tempo, ele deveria receber uma quota extra de 170 g. diárias. Levando-se em conta que necessita de 1,5 g. por quilo de peso atual (45 Kg.), sua dieta deveria conter:  $1,5 \times 45 = 67,5$  g. de proteína para as necessidades diárias, mais 170 g. de reposição, ou seja, aproximadamente 240 g.

Se tivesse de receber toda a proteína sob a forma de carne, precisaria de 960 g. (correspondentes a 1/4 do peso antes do preparo). Utilizando parte desta proteína em ovos e leite, a quota de carne poderia ser reduzida a 600 ou 700 g. Lembremos que para o aproveitamento plástico da proteína, a dieta deve ter um valor calórico total (VCT) da ordem de 150 a 200 calorias para cada grama de nitrogênio. Sem esta cobertura calórica a proteína é utilizada como alimento energético. Um ácido aminado não pode fornecer calorias por sua oxidação e estar, ao mesmo tempo, disponível para sintetizar proteína.

Em 240 g. de proteína de uma dieta mista há, aproximadamente, 40 g. de nitrogênio. O VCT teria de ser, no

mínimo, 6.000 cal. ( $150 \times 40$ ). Equivale a dizer que, além da proteína, o paciente teria de receber mais 320 g. de gordura e 500 g. de glicídios para perfazer aquêle total. Seria um regime pantagruélico e intolerável para um portador de doença crônica, dispéptico, hiporéxico e acamado.

A conduta óbvia é dilatar o período de reposição, aumentando assim o divisor e diminuindo, em consequência, o quociente. Se o tempo é dilatado para 25 ou 30 dias, a quota extra seria reduzida a 80 ou 100 g. diárias, o que já é bem mais fácil de tolerar. Este é um dos fatores que norteiam o estabelecimento de prazos de recuperação pré-operatória em regime de tratamento intensivo. Por isto se diz que estes prazos são de:

- 1 semana para 15% de perda de peso;
- 2 a 3 semanas para 15 a 20%;
- 4 a 5 semanas para 20 a 30%.

Perdas de 40% ou mais são consideradas como pré-terminais ou irreparáveis.

No exemplo em tela o paciente perdeu 25% do seu peso. Justifica-se, portanto, um espaço de 30 dias para recuperá-lo. Infelizmente, em portadores de neoplasias, não se pode ser rígido na especificação destes prazos. Muitas vezes somos obrigados a encurtá-los grandemente.

Ainda que os prazos estipulados fôssem rigorosamente observados e os pa-

cientes aceitassem todo o alimento oferecido, não se conseguiria uma recuperação total. Não basta que sejam ministradas 150 a 200 calorias por grama de nitrogênio da dieta para que o organismo sintetize proteína e refaça os tecidos. Para tanto, ele precisa estar em condições de normalidade endócrina, sem infecções e sem qualquer "stress" agudo ou crônico. Esta situação só será alcançada em fase avançada do pós-operatório.

O objetivo durante o pré-operatório não é corrigir totalmente o estado de depleção, mas atenuar as suas consequências. O desejo é levar o paciente *ao caminho da normalização*, com plena consciência de que só poderá atingí-la após a cura cirúrgica.

## 8. CONCLUSÕES

### I) — CONDUTAS DE REPOSIÇÃO

Alicerçados nos fundamentos que esboçamos, resumiremos as condutas de reposição sanguínea, nos seguintes pontos:

#### 1.º — *Papa de hemácias*

O tratamento deve ser iniciado pela transfusão de papa de hemácias. Esta regra atende a vários requisitos da maior relevância:

A) — A reposição da massa sanguínea até que o hemácrito atinja níveis entre 35 a 40% melhora enormemente as condições operatórias. Isto é conse-

guido por transfusões parceladas de papa de hemácias em volumes e intervalos dependentes da tolerância cardíaca. Em média, transfusões de 300 a 400 ml., feitas cada 24 ou 48 horas, permitem atingir rapidamente aquêle objetivo.

Convém lembrar que a avaliação da suficiência miocárdica em pacientes caquéticos é prejudicada pela própria existência da anemia. Maus resultados de testes espirométricos e de esfôrço, bem como alterações eletrocardiográficas da repolarização ventricular, não traduzem apenas e necessariamente patologia intrínseca; podem ser melhorados quando se repõe a massa globular, eliminando-se a hipóxia por carência de transporte.

Os resultados de transfusões de "papa" em pacientes com deficit de volume globular são prontamente comprováveis; o hematócrito eleva-se e o paciente deixa de queixar-se dos sintomas da sub-oxigenação generalizada. Ademais a correção da anemia, comumente, dá início a um significativo aumento da diurese que elimina o excesso de água e sódio, proporcionando condições cirúrgicas infinitamente melhores.

Freqüentemente as transfusões de sangue total tardam a elevar o hematócrito. A razão é simples: embora o hematócrito de sangue estocado, (35 a 39%), seja maior do que o do paciente, administra-se, concomitantemente, um grande volume de plasma, 61 a 65%. O resultado é que o hematócrito

to só se eleva lentamente, na medida em que o plasma vai-se dispersando pelos interstícios, a proteína vai sendo metabolizada, a água e os sais eliminam-se pelo rins.

O hematócrito das suspensões de "papa" é, em média, 80 a 85%, o que explica a subida mais pronta do hematócrito do paciente, para um mesmo volume transfundido.

B) — A hemácia tem uma característica única entre os componentes do sangue que é a de não atravessar os capilares. Por ser mil vezes maior do que a molécula de serina e pesar um milhão de vezes mais, ela contribui efetivamente para a formação de volume, ocupando espaço e apresentando resistência ao fluxo. Por isto preserva a pressão e recompõe o volume.

Pelo transporte de oxigênio, seu papel dominante, melhora as condições de funcionamento de todos os órgãos, máxime dos hipersusceptíveis à hipóxia (cérebro, coração, rins) e dos quais dependem, primordialmente, os mecanismos da homeostase.

Age em sistema tampão, contribuindo para a manutenção do equilíbrio ácido-básico.

A massa transfundida *fica* na árvore circulatória por longo tempo. Os demais componentes sanguíneos estão sujeitos a trocas, em regime de equilíbrio osmótico com o compartimento intersticial.

C) — A difusão do plasma é tão mais rápida quanto menores são os déficits globulares. Havendo anemia pronunciada o volume plasmático relativo é grande. Isto torna mais difícil e demorada a dispersão do plasma e retarda a subida do hematócrito.

A restauração do volume globular reduz rapidamente o deficit volêmico o que permite a administração posterior de plasma, albumina sérica ou mesmo sangue total. Estas medidas podem ser necessárias para corrigir deficiências ainda existentes. Depois que o volume globular estiver restaurado a difusão plasmática será mais pronta e menos arriscada. Este é outro excelente motivo para que se inicie os procedimentos pela transfusão de glóbulos.

D) — A transfusão de quantidade adequada de papa de hemácias tem, outrossim, importância diagnóstica. Quando o hematócrito não se eleva, após esta medida, o paciente continua a ter hemorragia, mesmo inaparente, ou há hemólise.

Se há hemólise maciça, os sinais são evidentes e dramáticos. Não existindo hemólise, haverá certamente hemorragia. Neste caso estão indicadas transfusões rápidas de sangue total ou de papa de hemácias, seguidas prontamente de cirurgia. Jamais se obterá recomposição da massa sanguínea se o paciente continua a perdê-la. A cirurgia representa não só o tratamento da lesão principal,

como a realização da hemostasia. É a situação em que hemostase é igual a hemostase.

Por tôdas estas razões é que a recomposição "ab initio" do volume globular, pode ser feita com o mínimo de riscos e o máximo de vantagens para o paciente.

#### 2.º — *Albumina Humana Sérica*

Após a recomposição do volume globular, a medida prioritária é a normalização da pressão coloidosmótica pela correção da serinemia.

Em adultos de porte médio a administração de albumina humana sérica, (AHS), em doses de 25 a 50 g. eleva a concentração plasmática de serina em 0,2 a 0,5 g.%.

De tôdas as frações do plasma a serina é a que oferece menor risco de transmissão de vírus porque pode ser esterilizada a 60º C durante 10 horas. É aplicada em doses de 100 a 200 ml. a 25%, de cada vez, em gotejamento venoso lento, de modo que cada 100 ml. sejam introduzidos no espaço de 1 a 2 horas. Devem ser feitos intervalos mínimos de 2 dias entre as aplicações. Raramente há necessidade de doses totais superiores a 200 g. de serina. Com doses maiores há risco de que se produza hipoprotrombinemia. Em qualquer caso deve ser feito o controle laboratorial freqüente da proteínemia e suas frações, assim como o da atividade protrombíntica.

Em pacientes idosos, em cardiopatas ou em portadores de insuficiência renal há que limitar a dose a 25 g. de cada vez, em aplicações mais lentas, sob vigilância e com intervalos de 4 a 5 dias.

O perigo da administração de AHS a cardiopatas tem sido exagerado. O cardíaco que tem hiposserinemia colhe nítidos benefícios com estas aplicações, desde que sejam realizadas com os cuidados necessários. Aumentando-se sua pressão coloidosmótica pela normalização da serinemia, êle terá maior diurese de sódio e água. Com isto passa a oferecer melhores condições de cicatrização e de tolerância à anestesia e à cirurgia. Nos que apresentam sinais de insuficiência cardíaca a administração de AHS só deve ser iniciada após a obtenção de um estado de plena compensação.

Além da normalização pré-operatória da serinemia, o emprêgo de AHS tem as vantagens de produzir bem-estar, contribuir para a melhoria do apetite e do funcionamento intestinal. Faz, também, a profilaxia do íleo proteinopênico que é uma das complicações graves que podem ocorrer no pós-operatório da cirurgia abdominal em pacientes com depleção.

#### 3.º — *Plasma*

Em virtude do custo elevado do tratamento com albumina humana sérica, a restauração do deficit protéico é feita, muito freqüentemente, por transfusões

de plasma. A obtenção de resultados satisfatórios só é possível em prazos mais longos e após o emprêgo de grandes volumes totais.

A transfusão de grandes quantidades de plasma, albumina sérica ou sangue total, antes da reposição da massa glocular, leva a um perigoso estado de hipervolemia. Estas medidas só devem ser iniciadas depois que o hematocrito já atingiu níveis satisfatórios. Há que levar em conta os seguintes fatores:

- a) Deixar de decorrer um espaço de tempo superior a 24 horas, pelo menos, entre duas transfusões, para dar tempo a que se realize a dispersão do plasma e evitar que o paciente entre em pleora;
- b) Não submeter à cirurgia, pacientes que tenham recebido aquelas transfusões, antes de decorridas 24 horas do seu término;
- c) A insuficiência cardíaca, renal, respiratória, hepática e a senectude exigem reposição com volumes menores a intervalos maiores. Em tais casos o mecanismo envolvido na difusão do plasma e na eliminação do volume líquido não funciona de maneira eficaz.

#### 4.º — Sangue Total

A transfusão de sangue total está indicada, primordialmente, na vigência de hemorragia atual ou recente. A medida

visa antecipar-se à hemodiluição e conservar os volumes na proporção das perdas.

As volemias totais de pacientes cancerosos que emagreceram sem sofrer hemorragia, são normais ou aumentadas. A transfusão de grandes volumes de sangue total cria uma perigosa pleora. Operar paciente hipervolêmico implica em submetê-lo a graves riscos imediatos: edema agudo de pulmão e "atelectasia" congestiva. Este último síndrome decorre da inundação da pequena circulação, sem transudação alveolar, e apresenta um quadro macroscópico obscuro.

A reposição de sangue no curso do ato operatório, apesar de perigosa, porque a anestesia pode mascarar reações de incompatibilidade, é, muitas vezes necessária e imprescindível. Deve ser usado apenas sangue total.

A hipotensão refratária ao tratamento e a baixa da coagulabilidade sanguínea com sangramento patológico são sinais de incompatibilidade transfusional grave, que ocorrem em pacientes anestesiados.

É condenável a transfusão pré-operatória como prática rotineira, mormente em intervenções em que a hemorragia é diminuta. Esperar que a perda cirúrgica venha a constituir ameaça de choque ou distúrbios paroxísticos, é igualmente inadmissível. As medidas extremas não têm cabimento. Apenas o bom senso e a avaliação rigorosa poderão orientar a conduta.

## *II) — MEDIDAS COMPLEMENTARES*

Embora a correção dos desvios volêmicos seja o fator mais importante e urgente no preparo pré-operatório de pacientes espoliados, outras medidas merecem reparo. Visam minorar os efeitos da depleção e proporcionar melhor tolerância ao ato cirúrgico.

### *1.º — Tratamento das infecções*

A medida complementar mais valiosa, sob o ponto de vista da depleção neoplásica, é a terapêutica das infecções associadas. Embora o sucesso seja apenas moderado, antes da exérese tumoral, sua realização é imperiosa. A presença de processos sépticos exacerbaria fortemente a caquexia e anula os efeitos de quaisquer medidas de recuperação nutritiva.

### *2.º — Medidas dietéticas*

A dieta obedecerá a uma série de injunctions; as mais importantes são: o aspecto e a palatabilidade. O paciente precisa ser atraído a comer porque as principais alterações metabólicas que apresenta derivam de um imenso deficit energético que se estende até à intimidade celular.

A inapetência é um óbvio obstáculo à recuperação nutritiva. Um dos segredos da "atração para a comida" é a oferta de alimentos que atendam aos gostos e costumes de cada indivíduo. Infelizmente as variações de hábitos alimenta-

res são ilimitados, o que torna esta prática inexcusável na rotina hospitalar. Os efeitos deste procedimento no período pré-operatório, são apenas modestos. No pós-operatório, entretanto, os resultados são de tal forma compensadores que fazem jus aos esforços para realizá-lo.

O apetite melhora, muitas vezes, quando se incluem corticóides, ACTH e anabólicos no programa terapêutico. O uso destes medicamentos, entretanto, tem de ser ajuizado à luz dos fatos clínicos e cirúrgicos, em cada caso.

Com o emprêgo simultâneo de prednisona, cortrofina e testosterona obtém-se ação sinérgica sobre o apetite e la-deiam-se os efeitos colaterais pela ação de cancelamento recíproco. As duas primeiras devem ser usadas em doses pequenas e por períodos inferiores a uma semana. O uso de anabólicos tem contra-indicações muito raras e traz patentes benefícios, mesmo quando efetuado isoladamente. Usamos testosterona em pacientes do sexo masculino, e derivados sintéticos, menos virilizantes, nos do feminino. A inconveniência de hirsutismo em mulheres, fica diminuída pela utilização da droga a curto prazo. Milita também a favor desta terapêutica, a urgência do preparo pré-operatório, face a existência de neoplasia maligna.

Usamos o anabólico em forma hidrosolúvel, em doses de 25 a 50 mg. cada 4 ou 5 dias, por via intramuscular.

A prednisona é administrada por via oral, na dose de 10 mg. no primeiro dia e de 5 mg. nos 3 dias consecutivos, sendo então interrompida. No mesmo dia em que se inicia a prednisona, injetam-se 25 Un de gel de ACTH. Repeite-se esta aplicação em dias alternados até completar uma semana. É imperativo o emprêgo concomitante de antiácido não absorvível do tipo do hidróxido de alumínio coloidal. Este esquema, preconizado por MOORE, (18-e), dá quando bem indicado, resultados uniformemente bons.

O valor calórico total, VCT, e a distribuição percentual dos componentes da dieta dependem, principalmente, da quota de proteína ou do teor de nitrogênio correspondente.

Como assinalamos na análise da depleção protéica, nenhum ácido aminado pode ser oxidado para produzir energia e participar, concomitantemente, da síntese de nova proteína.

O cálculo do VCT baseado na simples relação calorias-quilo de peso, é inadequado. Para que a proteína seja utilizada como alimento plástico, é necessário que o VCT seja da ordem de 150 a 200 calorias para cada grama de nitrogênio da dieta.

A relação proteína/nitrogênio é de 8/1 no leite integral, de 6/1 nos ovos e de 5,5 a 6,5 nas carnes. Podemos considerar como valor aproximado, em uma dieta que contenha proteínas de diferentes procedências, a taxa de 6/1 co-

mo representativa da relação proteína/nitrogênio. Para fins práticos, a equivalência será de 150 a 200 calorias para cada 6 g. de proteína. O VCT pode então ser obtido diretamente multiplicando-se o total de proteína por fatores compreendidos entre 25 a 33 (150 ÷ 6 e 200 ÷ 6).

O cálculo da proteína total é relacionado ao peso do paciente. Quantidades de 1,2 a 1,5 g. por quilo de peso ideal são satisfatórias. Quotas maiores exigem VCT tão elevado que a dieta raramente é aceita.

A distribuição percentual dos componentes da dieta será:

	VCT
Protídios .....	15 a 20%
Lipídios .....	45 a 50%
Glicídios .....	30 a 40%

A determinação da fórmula da dieta para um paciente com o peso teórico de 50 Kg. é feita da seguinte maneira:

A) — Cálculo da proteína total:

$$1,5 \times 50 = 75 \text{ g.}$$

B) — Cálculo do VCT:

$$\begin{aligned} \text{— Mínimo: } 25 \times 75 &= 1.875 \text{ calorias} \\ \text{— Máximo: } 33 \times 75 &= 2.475 \quad " \end{aligned}$$

C) — Fórmula para 2.000 calorias:

$$\begin{aligned} \text{Protídios ..} \quad 75 \text{ g.} &- 300 \text{ cal.} - 15\% \\ \text{Lipídios ..} \quad 100 \text{ g.} &- 900 \text{ cal.} - 45\% \\ \text{Glicídios ..} \quad 200 \text{ g.} &- 800 \text{ cal.} - 40\% \end{aligned}$$

A escolha dos alimentos deve atender não só ao requisitos calóricos como também prover a quotas indispensáveis de vitaminas e minerais essenciais. A

necessidades de sódio e potássio cingem-se a 150 mEq de cada cationte, o que não constitui dificuldade especial.

### 3.º — *Alimentação por intubação*

As tentativas de melhorar os distúrbios nutritivos através da introdução de alimentos por intubação naso-gástrica, por gastrostomia, ou por jejunostomia, só tem indicação legítima em casos muito especiais. Estas medidas são complexas e traumatizantes. Seriam justificáveis em casos de caquexia avançada com hiposserinemia e edema. Sucedem que em portadores de neoplasias que já produziram depleções dêste porte, não há, senão raramente, possibilidade de esperar seis semanas ou mais pelos resultados do método. Estes procedimentos não dão, infelizmente, resultados satisfatórios em períodos mais curtos o que, praticamente, exclui o seu emprêgo.

### 4.º — *Alimentação parenteral*

A alimentação levada a cabo por via parenteral, apenas minora os efeitos catabólicos de um "stress" crônico. Nunca se obtém, por esta via, ganho importante de peso.

O caminho certo para a introdução de substâncias nutritivas é o da alimentação oral, natural, que leva à veia porta, e não os artifícios que atingem as veias periféricas.

A obtenção de um trajeto digestivo desobstruído e funcionante, assim como o tratamento curativo dos processos in-

fecciosos, são as medidas primárias para lograr nutrição eficaz de um paciente cirúrgico. Atingidos êstes alvos, os cuidados especiais de alimentação parenteral tornam-se, pelo menos, inúteis. Como êstes objetivos não podem ser alcançados na fase pré-operatória de numerosos portadores de câncer, justificam-se as tentativas por via parenteral.

#### I) — *Hidrolizados de proteína*

Usam-se hidrolizados de proteína, com peptídeos e ácidos aminados em solução a 5%. Em 1.000 ml. da solução há cerca de 8 g. de nitrogênio. Idealmente a cobertura calórica mínima deveria ser de 1.200 calorias. Esta cifra só seria obtida pela administração parenteral de 300 g. de glicose ou com 1.000 ml. de emulsão lipídica a 15%. As soluções de glicose a 25% demandam a introdução de cateter em uma das veias cavas e só podem ser usadas por períodos muito curtos. Soluções de glicose isotônica exigiriam um considerável excesso de água para atingir aquela cifra.

O emprêgo paralelo de emulsões lipídicas seria útil, em virtude do seu teor calórico, mas não solucionaria o problema porque a utilização do hidrolizado requer também a administração de uma quota glicídica elevada e um incremento no aporte de potássio. Quando êstes objetivos podem ser alcançados por via digestiva, ainda que parcialmente, as soluções de hidrolizados são úteis. Há

preparações comerciais de ácidos aminados que contém também álcool etílico, glicose e potássio.

A administração de ácidos aminados deve ser feita lentamente, em freqüência de gotejamento venoso que permita a infusão de 1.000 ml. em 2 a 3 horas.

Não há indicação para estas soluções em pacientes com azotemia elevada, uma vez que são incapazes de converter em proteína seu próprio nitrogênio excedente.

## II) — *Emulsões lipídicas*

Usam-se emulsões de gordura a 15% que fornecem 1.300 calorias por litro. São úteis na depleção avançada porque, graças ao seu elevado teor calórico, minoram claramente os efeitos catabólicos do "stress".

O emprêgo generalizado de emulsões lipídicas não é aconselhável. As dificuldades de conservação e estabilidade das preparações ainda não foram totalmente suplantadas pela indústria farmacêutica. Embora haja metabolização completa da gordura, ocorrem, ocasionalmente, reações heterólogas com febre e icterícia. Estes inconvenientes tornam-se menos prováveis quando se utilizam as emulsões por prazos curtos, inferiores a três semanas.

## III) — *Glicose concentrada*

A administração venosa de 100 g. de glicose, (2.000 ml. a 5%), por dia, impede a acidose por exaustão do glicogênio hepático. Mesmo quando realiza-

da com freqüência inferior a 20 g. por hora, dá um baixo rendimento calórico, (400 cal.), uma poupança protéica inferior a 40 g. e não contribui para o armazenamento de glicogênio.

Com o uso de soluções isotônicas, a tentativa de aumentar a quantidade de glicose redonda na administração de um grande excesso de água. Para dar 300 g. de glicose é necessário infundir 6 litros da solução. Por estas razões é que se lança mão de concentrações altas quando se deseja que o paciente armazene reservas de glicogênio que o capacitem a suportar o período de hiponutrição pós-operatório sem nova devastação tecidual.

Empregam-se soluções a 25% em volumes de 500 a 1.000 ml. de cada vez. Como as veias periféricas não toleram esta concentração, usa-se um cateter polivinílico introduzido em uma das cavas. Deve ser preferida a cava superior porque, neste sistema, a possibilidade de trombo-embolia é menor. Os demais detalhes do método são:

- a) Gotejamento lento. A solução deve ser infundida em períodos de 4 a 6 horas;
- b) Associação concomitante de insulina cristalina, regular, em doses de uma unidade para cada 2 a 4 g. de glicose. Deve ser aplicada em doses fracionadas e por via subcutânea. Não é aconselhável adicioná-la diretamente às soluções porque tende a aderir às paredes dos frascos.

Exemplificando: se pretendermos infundir 1.000 ml. em 5 horas, daremos 20 U de insulina logo após a instalação, e 20 U a cada hora subsequente, até completar 80 ou 100 unidades. Jamais se utilizará qualquer forma de insulina de ação retardada.

A insulina impede que a glicemia atinja níveis elevados e desencadeie, *a posteriori*, crises de hipoglicemia reativa. Estas crises ocorrem por estímulo exagerado ao pâncreas do qual resulta produção excessiva de insulina endógena. Permite, ademais, melhor utilização da glicose, evitando que grande parte se perca pela urina.

- c) Administrar sempre 250 a 500 ml. de solução glicosada a 5%, imediatamente após o término da solução hipertônica. Esta aplicação é indispensável porque atua como "perseguidora" da insulina. Impede também a hipoglicemia reativa e bloqueia qualquer re-tardo de ação da insulina injetada;
- d) O método deve ser utilizado durante 3 ou 4 dias apenas. Quando realizado por períodos mais longos ou com volumes superiores a 1.000 ml. por dia, aumentase o risco de ocorrer flebite química, traumática ou séptica, sem qualquer benefício adicional;
- e) Nunca se deve usar solução concentrada de glicose, com ou sem insulina, no curso do ato operatório ou logo depois dele. A in-

terrupção da infusão ou a falta da administração da solução a 5%, motivadas por algum imprevisto que ocorra nestas fases, podem desencadear hipoglicemia reativa e choque;

- f) Fazer um intervalo de 24 a 36 horas entre o término da última infusão e a cirurgia, para permitir o reequilíbrio hidroeletrolítico do paciente.

Quando há boa função renal pode-se acrescentar às soluções 40 a 60 mEq de potássio por dia. Impede-se dest'arte uma queda exagerada da kalemia e contribui-se para a reposição do potássio total cambiável que está, habitualmente, diminuído nestes pacientes.

A hiperglicemia prolongada, intrínseca ao método, promove diurese osmótica eliminando o excesso de água que é característico da síndrome de depleção crônica. Tem, em contrapartida, as desvantagens de produzir anulação total do apetite e de baixar o sódio plasmático. Ambos os fenômenos são transitórios. o último resulta do mecanismo de compensação que procura manter a osmolalidade plasmática dentro dos limites normais (285 a 295 mO/L). Quando há aumento da concentração de glicose a osmolalidade também se eleva, produzindo maior eliminação de sódio e passagem da água celular para a árvore circulatória.

#### IV) — Frutose

Por ser capaz de franquear a célula muscular dispensando a ação interme-

diária da insulina, a frutose é indicada na complementação calórica de pacientes diabéticos, em portadores de insuficiência pancreática e de hepatopatias graves. O efeito da poupança protéica é levemente superior ao da glicose.

O fato de produzir aumento leve da glicemia demonstra certo grau de interconversão que se processa, provavelmente, por intermédio do glicogênio.

As misturas em partes iguais de frutose e glicose, imprópriamente chamadas de açúcar invertido têm alto nível de utilização, em torno de 98%. (28) e (29).

#### V) — Álcool etílico

Usa-se por via venosa, em concentrações de 5 e 10%. Oferece a vantagem de fornecer 6 calorias por grama. Embora haja alguma eliminação pelos pulmões e pelos rins, a quantidade perdida é pequena. Deve ser administrado muito lentamente, para não produzir embriaguez franca. Apesar da sedação que ocasiona ser benéfica em pacientes agitados, há sempre necessidade de avisá-los sobre o tipo de sintomas que podem ocorrer e mantê-los sob vigilância.

#### VI) — Vitaminas

Os pacientes com depleção importante encontram-se, habitualmente, em franca hipovitaminose B e C. Freqüentemente se observam lesões bucais, ou de outras localizações, sugestivas destas carências. A maior parte dos que têm neoplasias do aparelho digestivo encontram-se nesta situação. Doses diárias de:

Ácido ascórbico . . . . .	100 a 500 mg.
Riboflavina . . . . .	10 a 20 "
Ácido pantotênico . . .	10 a 20 "
Ácido nicotínico . . . .	50 a 100 "
Tiamina . . . . .	10 a 20 "

administradas por via parenteral, são suficientes. A via oral deve ser evitada pela incerteza da utilização.

De todos os fatores nutritivos relacionados ao processo de cicatrização, o ácido ascórbico é o mais importante e específico, pelo que seu emprêgo deve ser continuado no período pós-operatório. .

A formação de protrombina plasmática a partir da vitamina K absorvida ou sintetizada no intestino, é feita exclusivamente no fígado.

O estudo da atividade protrombínica tem tríplice finalidade no pré-operatório. Serve como teste do coagulograma, como pesquisa de hipovitaminose K e como avaliação de função hepática. Níveis baixos exigem a administração de vitamina K-1 (óxido), preferentemente por via muscular ou subcutânea. Se, após esta medida, a atividade protrombínica fica abaixo de 20% do normal, há grave risco de hemorragia e, certamente, insuficiência hepática avançada. Quando os níveis se elevam até 60%, a possibilidade de hemorragia fica diminuída, embora a suspeita de insuficiência hepática permaneça. Níveis acima de 70% excluem ambas as possibilidades.

São menos encontradiças em adultos, as manifestações de hipovitaminoses A e D. X

## RESUMO

O A. faz, inicialmente, um estudo das complicações pré e pós-operatórias a que estão expostos os pacientes que têm alterações volêmicas. São analisados os mecanismos fundamentais das agressões anestésicas e cirúrgicas e suas implicações. São examinados, em seguimento, o síndrome de depleção e as alterações metabólicas do trama cirúrgico, em indivíduos normais e em depletados.

O A. faz uma revisão crítica dos métodos de determinação da volemia. Apresenta o método idealizado por MOORE, calcado em estudos da composição corpórea com isótopos. Partindo dêste sistema o A. tabula os volumes totais, glo-

bulares e plasmáticos empregando as cifras de hematócitos usuais em brasileiros hígidos de ambos os sexos. Comenta os métodos clássicos e faz um estudo do hematócrito em várias circunstâncias clínicas e cirúrgicas.

Enfatiza os fundamentos fisiopatológicos da reposição sanguínea, baseando-se nos eventos decorrentes da perda de volume circulante. Faz uma revisão da depleção protéica e sua influência no processo de cicatrização e manutenção da homeostase. Resume, finalmente, as conduta práticas de reposição da massa sanguínea e as medidas complementares pertinentes ao estado de depleção.

## SUMMARY

The A. makes a study of the pre and post-operative complications related to blood volume changes. The effects of anesthesia and surgical trauma on the patient, and their fundamental mechanisms, are analysed. In sequence the Syndrome of Depletion and the metabolic alterations of surgical trauma are studied.

A critical review is made of the methods employed to determine blood volume. The method of MOORE, based on studies of body composition with radioisotopes, is presented. The A. uses the blood volumes as given by

MOORE'S method, adapting them to Brazilian standards. This is done by interpolations and calculation of parcelated red cell and plasma volume, based on the hematocrits considered normal for Brazilians.

The physiopathology of blood volume changes and the methods of blood reposition are summarized.

A review is made of the problem of protein depletion and its influence in the healing process and the maintenance of homeostasis. In conclusion the A. points out the rules to be followed for correction blood volume deviations..

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

- 1 — BADER, M. E., e BADER, R. A.: Negative Pressure Breathing. *Am. J. Med.*, 28: 333, 1960.
- 2 — BADER, R. A., ELLIOT, J. W. e BASS, D. E.: Hormonal and Renal Mechanisms of Cold Diuresis. *J. Appl. Physiol.*, 4: 649, 1952.
- 3 — BONDY, P. K., INGLE, D. J. e ME-EKS, R. C.: Influence of Adrenocortical Hormes upon the Level of Plasma Amino Acids in the Eviscerated Rat. *Endocrinology*, 55: 354, 1954.
- 4 — BROWN, J. M.: Anesthesia and the Contractile Force of the Heart, A Review. *Anesth. & Analg.* 39: 487, 1960.
- 5 — BROWNE, J. S. L., JOHNSON, J. C., SCHENKER, V. e VENNING, E. H.: Protein Metabolism in Acute and Chronic Disease and the Relation of Protein Metabolism to Excretion of Glucocorticoids. Proc. First Clinical ACTH Conference. New York, The Blakiston Co., 108, 1950.
- 6 — BUCHBORN, E.: Plasma Level of Antidiuretic Hormone and Serum Osmolarity in Normal Human Adults. *Endocrinology*, 61: 375, 1957.
- 7 — CAZAL, P.: La Masse Sanguine et sa Pathologie. Paris. Masson & Cie. pg. 260, 1955.
- 8 — COELHO, A. P.: Técnicas de Radio-bioquímica. Ed.: Instituto de Biofísica da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. 1961.
- 9 — DE WARDENER, H. E.: O Rim. E.: Guanabara-Koogan. 116, 1961.
- 10 — DUBOIS e DUBOIS,: *Arch. Int. Med.*, 15: 868, 1915. Citado por CAZAL, P.: (7).
- 11 — EDELMAN, I. S. e MOORE, F. D.: Body Water, Water Distribution and Water Kinetics as Revealed by the Use of Deuterium Oxide. *J. Clin. Invest.* 30: 628, 1951.
- 12 — HAMMOND, W. G., ARONOW, L. e MOORE, F. D.: Studies in Surgical Endocrinology. III. *Ann. Surg.*, 144: 715, 1956.
- 13 — HICKS, D. A., HOPE, A., TURNBULL, A. L. e VEREL, D.: The Estimation and Prediction of Normal Blood Volume. *Clin. Sc.* 15: 557, 1956.
- 14 — KINNEY, J. M.: A Consideration of Energy Exchange in Human Trauma. *Bull. New York Acad. Med.*, 36: 617, 1960.
- 15 — KINNEY, J. M. e MOORE, F. D.: Surgical Metabolism in Metabolism of Body Fluids. in BLAND, J. H.: Clinical Metabolism of Body Water and Electrolytes. W. B. Saunders. 356, 1963.
- 16 — LEVINSON, S. A. e MC FATE, R. P.: Diagnóstico Clínico de Laboratório. El Ateneo. B. Aires. 505, 1956.
- 17 — MOORE, F. D.: Determination of Total Body Water and Solids with Isotopes. *Science*, 104: 157, 1946.
- 18 — MOORE, F. D.: Metabolic Care of the Surgical Patient. Ed: Saunders. pg. 416, 1959.
- 18-a — Ibid. pgs. 145 e segs. e 205.
- 18-b — Ibid. pág. 154.
- 18-c — Ibid. pág. 155.
- 18-d — Ibid. pág. 146.

- 18-e — Ibid. pág. 475.
- 19 — MOORE, F. D.: Bodily Changes in Surgical Convalescence. The Normal Sequence. Observations and Interpretation. *Ann. Surg.* 137: 289, 1953.
- 20 — MOORE, F. D.: Regulation of the Serum Sodium Concentration, Origin and Treatment of Tonicity Disorders in Surgery. *Am. J. Surg.*, 103: 302, 1962.
- 21 — MOORE, F. D. et al.: Body Sodium and Potassium. V. The Relationship of Alkalosis, Potassium Deficiency and Surgical Stress to Acute Hypokalemia in Man. Presentation of Experiments and Review of the Literature. *Metabolism*. 4: 379, 1955.
- 22 — MOORE, F. D., EDELMAN, I. S., OLNEY, J. M., JAMES, A. H., BROOKS, L. e WILSON, G. M.: Body Sodium and Potassium. III. Interrelated Trends in Alimentary, Renal and Cardiovascular Disease; Lack of Correlation Between Body Stores and Plasma Concentration. *Metabolism*, 3: 334, 1954.
- 23 — SCHLOERB, P. R., FRIIS-HANSEN, B. J., EDELMAN, I. S., SOLOMON, A. K., e MOORE, F. D.: The Measurement of Total Body Water in the Human Subject by Deuterium Oxide Dilution; with Consideration of the Dynamics of Deuterium Distribution. *J. Clin. Invest.* 22: 1.296, 1950.
- 24 — SCHMIDT, L. A., III, IOB, V., FLOTTE, C. T., HODGSON, P. E. e MC MATH, M.: Blood Volume Changes in the Aged. *Surgery*, 40: 938, 1956.
- 25 — SMITH, H. W.: Salt and Water Volume Receptors: An Exercise in Physiologic Apologetic. *Am. J. Med.*, 23: 623, 1957.
- 26 — STEENBURG, R. W., LENIHAN, R. e MOORE, F. D.: Studies in Surgical Endocrinology. *Ann. Surg.*, 143: 180, 1956.
- 27 — VERNEY, E. B.: Croonian Lecture: The Antidiuretic Hormone and the Factors Which Determine Its Release. *Proc. Roy. Soc. London.*, sB. 135: 25, 1947.
- 28 — WEICHSELBAUM, T. E., ELMAN, R. H.: Comparative Utilization of Fructose and Glucose Given Intravenously. *Proc. Exper. Biol. and Med.* 75: 816, 1950.
- 29 — WEINSTEIN, J. J.: Parenteral Therapy with Invert Sugar. *Ann. West. Med. and Surg.* 4: 373, 1950.
- 30 — WHITE, J. R., e ROBERTS, K. N.: in YOUNMANS, J. B. (Ed). *Symposia on Nutrition of the Robert Gould Research Foundation*. Vol. II, Plasma Proteins. Springfield. III. Charles C. Thomas, 1950.
- 31 — WISHNOFSKY, M.: Caloric Equivalents of Gained or Lost Weight. *Am. J. Clin. Nutrition*, 6: 542, 1958.

# A TÉCNICA DAS MASTECTOMIAS RADICAIS INSTITUÍDA NA SEÇÃO DE GINECOLOGIA DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

1965

*Dr. Alberto Lima de Moraes Coutinho \**

*Dr. João Luiz Campos Soares \*\**

O objetivo do presente artigo é fazer algumas considerações sobre as mastectomias radicais e apresentar a técnica que vem sendo utilizada na Seção de Ginecologia do Instituto Nacional de Câncer. As mastectomias radicais constituem um grupo de intervenções difíceis, pois são seguidas de uma série de complicações pós-operatórios, que relataremos no correr deste trabalho e que podem ser evitadas se durante o ato cirúrgico cuidados especiais forem tomados. Para confirmar êstes fatos aí estão os Ambulatórios de Patologia Mamária onde são vistos os edemas braquiais, necroses, recidivas sobre a cicatriz operatória, as limitações de movimentação do membro superior homólogo ao lado operado etc., que decorrem, em muitas vezes, de má técnica operatória ou de deficiente orientação na recuperação pós-operatória do paciente. Nós mesmos, apesar da grande ex-

periência cirúrgica da Seção de Ginecologia do Instituto Nacional de Câncer, sentimos essas dificuldades e mudamos inúmeras vezes nossa técnica visando a corrigir as freqüentes complicações pós-operatórias. Chegamos à conduta atual, realmente a que hoje nos parece a melhor, mas não temos a pretensão de considerá-la perfeita, pois continuaremos trabalhando para aperfeiçoá-la, aceitando com a maior satisfação as contribuições que a ela puderem ser adicionadas.

Se analisarmos o tratamento cirúrgico do câncer mamário vamos verificar a diversidade das opiniões existentes em face das estatísticas e dos aspectos sob os quais é considerado o problema. Veremos que a evolução desta terapêutica passou das tumorectomias, às mastectomias simples, às radicais, às ultraradicais e, atualmente, já deixou de lado estas últimas e ainda não aceita co-

\* Chefe da Seção de Ginecologia do Instituto Nacional de Câncer.

\*\* 1.º Assistente da Seção de Ginecologia do Instituto Nacional de Câncer.

mo rotina de tratamento as tumorectomias e as mastectomias simples, salvo em casos especiais. Está a mastectomia radical no meio de duas correntes antagonicas: a dos conservadores e a dos ultra-radicais. Nos próprios defensores das mastectomias radicais existem duas correntes contrárias: a dos que de um modo geral seguem a escola de Haagensen, com intervenções por demais extensas e meticulosas, e os que as realizam em tempo curto. Ainda neste sentido colocamo-nos em posição intermediária, achando insuficiente o segundo grupo e desnecessários os cuidados do primeiro, desde que seja dada boa indicação operatória, com finalidade curativa.

#### TÉCNICA OPERATÓRIA

##### POSIÇÃO NA MESA

Damos importância à posição da paciente na mesa operatória, pois dela dependerá o confôrto do cirurgião e seus auxiliares, redundando em melhor aproveitamento, não só do tempo operató-

rio, como das energias da equipe. O doente é posto em decúbito dorsal, com o braço do lado a ser operado formando ângulo de 90° com o corpo e apoiado sobre tábua colocada transversalmente sob a espádua. A mama deverá permanecer em equilíbrio sobre a superfície do tórax, necessitando para isso, de inclinação lateral na mesa para o lado oposto ao da mama afetada e ainda, por vezes, ligeira elevação do tronco. Isto implica em recomendar que a paciente seja prêsa à mesa, para não deslizar sobre esta durante a intervenção.

##### ANTISSEPSIA E COLOCAÇÃO DOS CAMPOS

A antisepsia deve ser sempre ampla, indo muito além da área a ser manuseada. Geralmente, fazêmo-la da linha axilar posterior (ou seja, do ponto de apoio do doente sobre a mesa de operação, à linha axilar anterior oposta, abrangendo consequentemente a outra mama; inferiormente, chegamos até linha transversa imaginária, que passa pela cicatriz umbelical; superiormente, incluímos todo o pescoço e ombro, até o apoio da paciente sobre a mesa operatória, e o braço, até o cotovelo, isso com o membro suspenso pela mão.

A colocação dos campos operatórios é feita com a colaboração de um auxiliar que já durante a antisepsia mantém o braço da paciente elevado para evitar contaminação; o outro auxiliar coloca um campo sobre a tábua e sob

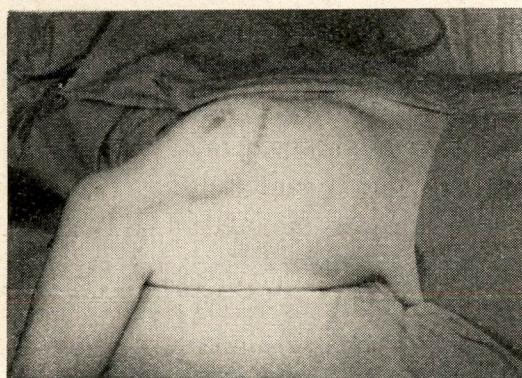


Fig. 1 — Posição da paciente na mesa operatória e colocação dos campos.

o braço até atingir o ângulo diedro formado pelo corpo com a mesa operatória. Outro campo é utilizado para en volver o braço que é fixado à tábua por meio de cadarço ou gase esterilizada. É colocado um lençol cobrindo os membros inferiores até a cicatriz umbelical; outro protegendo a cabeça e o braço oposto (normalmente também em 90° e utilizado pelo anestesista); finalmente um campo cobrindo a mama oposta.

Esta colocação ampla dos campos e a larga antisepsia se justificam pela necessidade que o cirurgião eventualmente tem de se estender além dos limites normais previstos para a intervenção e mesmo de mobilizar o braço para melhor acesso à axila (o que reconhecemos raramente ocorre — mas por vezes é necessário) razão pela qual tomamos os cuidados acima com o membro superior.

#### POSIÇÃO DA EQUIPE

O cirurgião coloca-se diante da mama a ser operada entre o braço e o corpo da paciente. O 1.º auxiliar acha-se separado do cirurgião pelo braço e o 2.º auxiliar pelo corpo do doente. A instrumentadora permanece ao lado do 2.º auxiliar de frente para o cirurgião.

#### INCISÃO NA PELE

Após usarmos várias incisões achamos que a mais indicada é uma incisão fusiforme de maior eixo vertical, que parta da projeção cutânea da apófise co-

racóide e termine na altura da reborda costal após contornar a mama, de maneira que a sutura dos retalhos fique reta e vertical. (Fig.2)

Obviamente, a incisão varia com a localização do tumor desviando-se mais

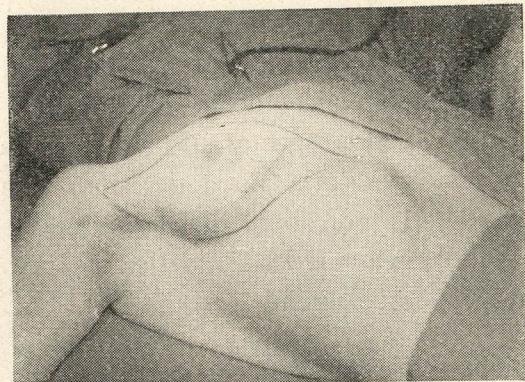


Fig. 2 — Traçado da incisão cutânea.

para dentro ou para fora se a lesão está situada mais interna ou externamente. O importante nesta incisão é que seja retirado o máximo possível de pele nas vizinhanças do tumor, não se concebendo mesmo retiradas econômicas. Este procedimento a nosso ver consiste em um dos itens básicos da operação.

O objetivo desta incisão partir da projeção cutânea da apófise coracóide, reside no fato de acharmos conveniente que a mesma fuja ao máximo da axila em virtude das retracções cicatriciais que ocasionalmente possam aparecer. Não temos tido com esta incisão nenhum problema em atingir a inserção umeral do grande peitoral. Cumple informar que em casos em que haja pouca pele para ser mobilizada no momento da sutura dos retalhos, podemos recorrer a uma incisão oblí-

quia que parte da altura do bordo externo do grande peitoral e termine mais internamente no rebordo costal, nas proximidades do externo. É inegável que esta incisão permite além de fácil acesso a tôdas as regiões a serem dissecadas, uma ampla mobilização dos retalhos cutâneos, maior que a anterior. Tivemos ocasião de observar que ressecções econômicas de pele além de serem mais predispostas às recidivas na cicatriz operatória ainda determinavam necrose na porção mediana do retalho devido à vascularização deficiente pelo grande descolamento.

#### DESCOLAMENTO DOS RETALHOS CUTÂNEOS

A libertação dos retalhos é feita tendo como limites os seguintes elementos antômicos: internamente a linha médio esternal; (Fig. 3) inferiormente o re-



Fig. 3 — Descolamento do retalho interno até a linha médio esternal.

bordo costal até a linha hemiclavicular e daí uma linha transversa que parta desse ponto e atinja perpendicularmente

a borda anterior do grande dorsal; externamente o bordo anterior do grande dorsal sendo que, na sua porção axilar para atingi-lo, torna-se mister seccionar-se o ligamento de Gerdy em sua inserção cutânea, tendo-se o cuidado de levar a dissecção até a porção tendinosa do grande dorsal (Fig. 4); superior

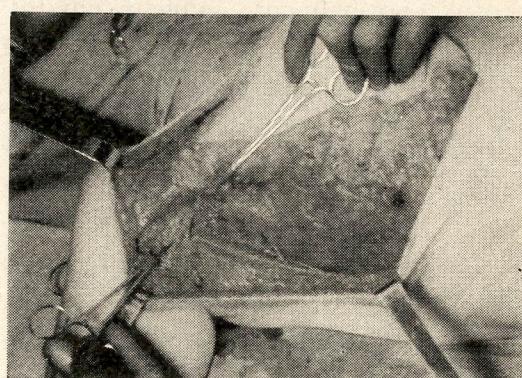


Fig. 4 — Descolamento do retalho externo com exposição da borda anterior do músculo grande dorsal até sua inserção superior.

mente a clavícula e o sulco que delimita os feixes external e clavicular do grande peitoral.

Após a dissecção de todos os retalhos cutâneos libertando-os do tecido celular subcutâneo, achamos interessante proceder a delimitação da pele a ser retirada, especialmente nas pacientes obesas, o que facilitará muito a seqüência da operação, pelo aprofundamento da incisão no tecido celular subcutâneo até os planos subjacentes ósseos, musculares ou aponevróticos. Não mais procedemos o retalho grosso como também não o fazemos como preconiza Haagensen ou seja dermo-epidérmico.

O primeiro por apresentar maior número de recidivas e o segundo por acarretar extensas recrosses e não trazer ponderável profilaxia das recidivas em relação a um retalho fino sem ser exclusivamente dermo-epidérmico. Somos de opinião mesmo que se conserve uma pequena camada de tecido adiposo sob a pele permitindo com isto que ela deslise sobre as estruturas subjacentes e impedindo especialmente na axila, acolhimento às estruturas inferiores com formação de bridas cicatriciais que levam às extensas fibroses subcutâneas com redução dos movimentos de abdução e elevação do braço. Impede ainda a aderência direta sobre os elementos do plexo braquial evitando consideráveis prejuízos para o braço seja pela redução do calibre dos vasos seja pela compressão nervosa. Não é a conservação desta pequena camada adiposa subcutânea que aumentará as possibilidades de recidiva; para isto procedemos extensa retirada de pele para que passemos além da área de infiltração. Se esta fina camada adiposa subcutânea estiver infiltrada o derma possivelmente também estará e de nada valerá esta dissecção que trará ainda toda a gama de inconveniências mencionadas.

#### *ISOLAMENTO E SECÇÃO DAS INSERÇÕES UMERAIS E EXTERNAIS DO GRANDE PEITORAL*

Delimitada a peça a ser retirada, isolamos o feixe clavicular do músculo grande peitoral, tomando como ponto de referência a articulação clavi-exter-

nal. O feixe é isolado dêste ponto até a inserção umeral tendo-se o cuidado de retirar todo o tecido adiposo juntamente com a aponevrose que o recobre que são descolados até a porção external do grande peitoral. Uma vez separados os feixes external e clavicular secciona-se o primeiro na sua inserção umeral, aponevrótica isolando-o do feixe clavicular até atingir suas inserções externais. (Fig. 5)

A conservação do feixe clavicular do grande peitoral a nosso ver é de grande

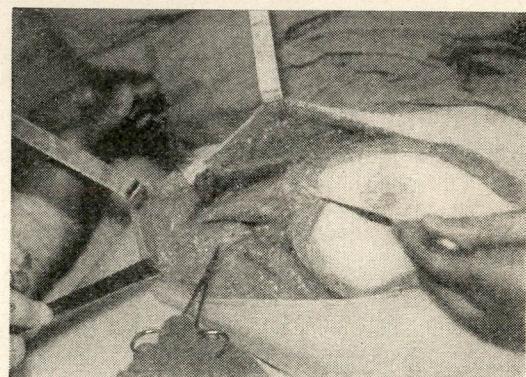


Fig. 5 — Isolamento dos feixes external e clavicular do músculo grande peitoral.

vantagem. Recentes estudo anatômicos comprovam não existir neste segmento muscular rede linfática de drenagem da mama. Além disso apesar de grandes escolas alegarem que sua conservação não traz bom acesso à axila, discordamos, pois em nossos casos nada têm interferido com uma cuidadosa limpeza da região. Pelo contrário achamos mesmo que a sua conservação só traz benefícios. Serve de proteção ao feixe vascular nervoso da axila impedindo que o mesmo fique imediatamente abaixo da pele sujeito diretamente, portanto, a

todos os traumatismos que incidirem sobre o local. Dá também maior proteção à veia cefálica contribuindo assim para a melhor circulação de retorno do braço. A sua conservação ainda permite a melhor realização de movimentos do braço advindo daí enormes vantagens não só para a própria manutenção desses movimentos, como uma pequena parcela da profilaxia do edema braquial. Até mesmo sob o aspecto estético a sua conservação é benéfica. Secionamos a bisturí as inserções externais junto ao plano ósseo com o cuidado de proceder o pinçamento e ligadura dos ramos perfurantes da artéria mamária interna que se exteriorizam através os músculos intercostais, em sua porção justa external, um pouco para fora das inserções do grande peitoral. A secção dessas inserções musculares pode ser feita após o prévio pinçamento do músculo. Este procedimento apesar de mais rápido e mais prático a nosso ver não é boa técnica em virtude de não permitir a secção do músculo próximo à sua inserção e ainda acarretar ligaduras muito volumosas trazendo como consequência além das mesmas serem imperfeita, formação de numerosos nódulos pelo extenso pedículo que determinam.

#### *SECÇÃO DA APONEVROSE PROFUNDA ACESSO AO FEIXE VÁSCULO-NERVOSO*

Libertando o grande peitoral de suas inserções umerais e externais, com o auxílio de uma pinça em coração, o 2.º

auxiliar traciona a porção umeral desse músculo para baixo a fim de permitir melhor acesso à axila. O cirurgião então procede a secção do ligamento de Gerdy em sua inserção com a aponevrose coraco braquial em toda a sua extensão até atingir o limite superior onde será procedida a secção do tendão do músculo pequeno peitoral em sua inserção na apófise coracóide igualmente sem pinçamento prévio do mesmo, apesar da existência de pequena artéria que será ligada. Continua-se a libertação da aponevrose axilar profunda pela incisão na aponevrose clavi-peitoral em sua inserção na aponevrose do músculo subclavio; terminada esta fase debate-se para baixo esta aponevrose atingindo desta maneira o feixe vascúlo nervoso e o tecido adiposo e linfático axilar.

#### *DISSECCÃO DA AXILA*

Rebate-se o tecido adiposo que se localiza para cima e para diante dos vasos axilares até expô-los totalmente, especialmente a veia (que é mais anterior e portanto mais vulnerável em toda a sua extensão na axila. Inicia-se então a dissecação axilar partindo do ápice para a base com cuidadosa remoção do tecido adiposo e a ganglionar que aí se localiza isolando-o sucessivamente do grande peitoral (feixe clavicular) clavícula, subclávio, primeira costela e primeiro intercostal. Aí se encontra o grupo ganglionar infraclavicular que recebe linfáticos e drena todos os outros quatro grupos ganglionares axilares e

cuja invasão pelo neoplasia confere um mau prognóstico ao caso, pois daí se reúnem nos troncos linfáticos subclávios que juntamente com cervicais se abrem na grande veia linfática à direita e à esquerda do canal torácico. O estudo histopatológico de gânglios desse grupo tem importância prognóstica. Com a remoção desse tecido adiposo — ganglionar secciona-se sua emergência ou seja quando desponta sob a veia axilar, o nervo do pequeno peitoral e a seguir o nervo do grande peitoral que aparece logo abaixo da aponevrose do subclávio juntando-se ao ramo torácico da artéria acromiotorácica que se exterioriza através a aponevrose profunda da axila por uma abertura na aponevrose clavi-peitoral a mesma por onde penetra a veia cefálica para desembocar na veia axilar. Seccionando-se o nervo do grande peitoral também em sua emergência, isola-se a artéria acromiotorácica e liga-se o seu ramo torácico, logo após a bifurcação com o ramo acromial. A veia cefálica obviamente é conservada. A dissecação continua em direção à base da axila quando surgem os vasos mamários externos ou torácicos inferiores que são ligados artéria e veia separadamente em suas confluências com os vasos axilares. Procedendo-se a limpeza em direção à parede torácica surge emergindo sob a veia axilar, repousando sobre a parede torácica e bem acolado à aponevrose do grande denteado o nervo desse músculo que deve ser conservado sempre que possível. Anteriormente e para baixo do nervo apa-

recem sob as digitações do grande denteado, os ramos perfurantes dos intercostais que além de ramificações musculares enviam outras que cruzam a axila sendo que os seus três primeiros pares se anastomosam ao acessório do braquial cutâneo interno. São conservadas as raízes musculares dos músculos intercostais e seccionados os ramos anastomóticos que se dirigem ao acessório do braquial cutâneo interno em virtude de cruzarem a região impedindo, com sua conservação, que se proceda um bom esvaziamento da axila. Retirase a seguir o grupo ganglionar intermediário e o torácico ou mamário externo cuidadosamente para que não haja disseminação neoplásica; o primeiro localizado na porção central da axila e o segundo subdividido em dois subgrupos um superior que repousa na altura do 2.º e 3.º espaços intercostais e outro inferior na altura do 4.º e 5.º espaços todos eles situados sob o pequeno peitoral no trajeto da artéria mamária externa. Procede-se então a limpeza da fossa subescapular com a identificação do nervo do grande dorsal que emerge por traz da veia axilar e desce oblíquamente para fora acolado ao músculo subescapular, um pouco para dentro da artéria escapular inferior. Identificada também esta artéria, que emerge de modo idêntico ao nervo do grande dorsal, um pouco para fora, inicia-se a dissecação da cadeia ganglionar subescapular que acompanha a artéria e o nervo citados e que devem ser conservados sempre que possível.

Para terminar a dissecção axilar liberta-se o grupo ganglionar braquial que se situa na face antero inferior da veia axilar, na parede externa da axila, até atingir a pele já libertada da inser-

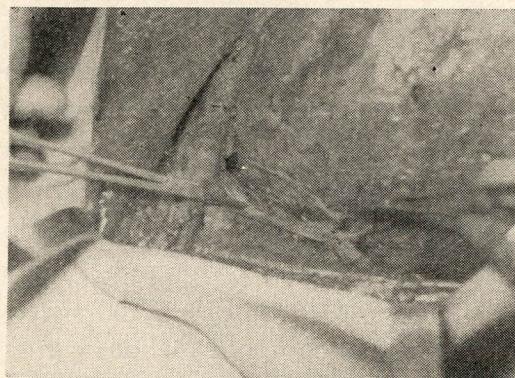


Fig. 6 — Libertação com conservação dos nervos do grande dorsal e do grande dentado e dos vasos escapulares inferiores.

ção cutânea do ligamento de Gerdy durante o descolamento cutâneo na porção axilar do retalho externo. Dissecase a fosseta formada pelo grande dorsal e grande redondo por fora e o pequeno redondo e o subescapular por dentro e mais abaixo em continuação, e a formada pelo grande dorsal e a parede torácica dissecando-se então a peça de fora para dentro pela libertação do tecido adiposo ganglionar que se situa sobre o grande denteado (sempre com o cuidado de conservar o nervo dêste músculo que desce colado ao tórax) e seccionando-se as inserções do pequeno peitoral nas 3.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup> e 5.<sup>a</sup> costelas. Liberta-se a peça do grande denteado de fora para dentro até atingir as inserções costais do grande peitoral (geralmente na 6.<sup>a</sup> e 7.<sup>a</sup> costelas) que são secciona-

das junto ao plano ósseo. Recomendamos esta dissecção sobre o grande denteado de fora para dentro para não lesá-lo, pois como as inserções do grande peitoral na 6.<sup>a</sup> e 7.<sup>a</sup> costelas se fazem com suas fibras intimamente juntas às do grande denteado pode-se por vezes seccioná-las pela dificuldade que surge quando fazemos esta dissecção de dentro para fora e mesmo de cima para baixo o que não sucede na forma indicada quando um músculo é facilmente isolado do outro. A seguir secciona-se a aponevrose do reto anterior do abdome próximo a reborda costal retirando-se a inserção do grande peitoral na referida aponevrose retirando-se em monobloco a peça operatória. (Fig. 7) A remoção parcial da aponevrose do reto anterior do abdome assume particular importância especialmente nos tumores localizados nos quadrantes inferiores, pois a disseminação linfática se verifica através os vasos retroaponevróticos.

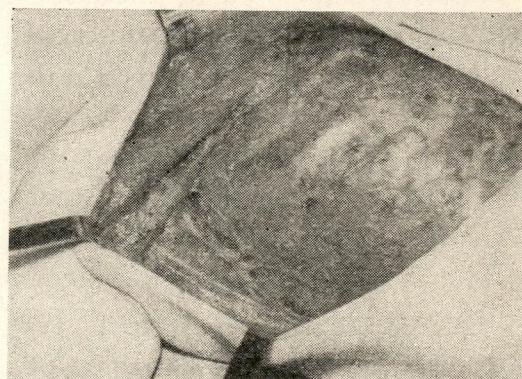


Fig. 7 — Aspecto anatômico após a remoção da peça operatória em monobloco vendo-se conservados os nervos e vasos da figura anterior, assim como, na sua integridade, os músculos intercostais e o dentado.

Cumpre ressaltar a importância de se manusear a peça operatória durante as manobras de dissecação com a máxima delicadeza a fim de não haver pressão sobre o tumor e adenopatias com a consequente disseminação neoplásica.

#### *REVISÃO DO CAMPO OPERATÓRIO. HEMOSTASIA*

Retirada a peça cumpre proceder revisão cuidadosa do campo operatório, realizando-se perfeita hemostasia com ligadura e coagulação dos pequenos vasos. Achamos preferível sempre que possível usar o fio de algodão 50 ao bisturi elétrico em virtude da coagulação determinar a presença de crostas e coagulos que podem ser desprendidos trazendo com isso pequenas perdas sanguíneas que somadas concorrem para o aumento do derrame sero sanguinolento pós-operatório. Reservamos o uso do bisturi elétrico apenas para a coagulação dos pequenos vasos situados na peça operatória, embora reconhecendo que o seu uso encurta bastante o tempo da intervenção. Voltamos a frisar a importância de uma perfeita hemostasia, pois dela dependerá em muito a redução do derrame sero sanguinolento que fatalmente se forma em virtude da extensa área cruenta surgida com a retirada das estruturas mencionadas.

#### *FECHAMENTO DA FERIDA OPERATÓRIA*

Para a sutura dos retalhos cutâneos existem várias modalidades de procedi-

mento, porém, tôdas apresentando vantagens e algumas desvantagens, motivo pelo qual cada escola e mesmo cada cirurgião tem conduta diferente, de acordo com sua maneira de pensar e com a observação de seus casos. A sutura da pele é por nos procedida com pontos de Donati não sendo aconselhados os pontos simples e os chuleios sejam simples ou interrompidos, aquêle pelo fato da tração não permitir um bom afontamento das bordas e êstes pelo motivo de eventualmente, havendo mortificação da porção mediana do retalho onde geralmente se localiza, quando por qualquer motivo romper o fio de sutura a ferida operatória tornar-se-á aberta em tôda a sua extensão. Por êsses motivos preferimos os pontos separados do tipo Donati que indubitavelmente trazem maior segurança à sutura. Procuramos sempre iniciar a sutura pela porção mediana dos retalhos dividindo-o sempre ao meio evitando dêsse modo que ao chegar às extremidades, exista mais pele de um lado do que de outro e que ainda implicaria em uma pequena correção absolutamente desnecessária. Havendo tração exagerada por escassez de pele, podemos dar alguns pontos de sustentação e proceder pequenas incisões verticais na pele para diminuição da tensão na linha de sutura. Este procedimento todavia apenas fica registrado pois na prática raramente há necessidade de se lançar mão dêle. Quando a retirada de pele se impõe em extensões ainda mais amplas e a aproximação dos retalhos é impossível, recor-

remos ao enxérto livre para o fechamento da ferida operatória; suturamos as extremidades do retalho à parede torácica recobrindo-se então a área cruenta com o enxérto livre de acordo com a técnica habitual. Isto raramente ocorre pois quando se necessita de se proceder ressecção cutânea a este ponto, o caso geralmente já ultrapassou aos limites da cirurgia com finalidade curativa. Entretanto nas pessoas magras, lógicamente com pouca pele para ser mobilizada, o enxérto pode se tornar necessário com freqüência ou então nos volumosos tumores mamários onde a cirurgia ainda possa ser feita com finalidade curativa mas com mau prognóstico futuro como é o caso de determinados casos de estágio III.

O acolamento tardio dos retalhos na parede torácica é um dos grandes responsáveis pela secreção existente no pós-operatório. Esta aderência é dificultada ainda pela irregularidade da superfície especialmente na axila o que ocorre para o aumento da secreção que é tanto maior quanto mais tarde houver a adesão do retalho. Visando justamente coibir este problema várias condutas foram seguidas sendo que até o momento nenhuma delas satisfaz plenamente. A drenagem que poderá ser realizada através uma abertura na linha axilar posterior isoladamente ou aliada a outra na extremidade inferior da cicatriz operatória realmente determina um acolamento mais rápido dos retalhos à superfície torácica. Podemos mes-

mo através drenos tubulares acelerá-lo ainda mais mediante aspiração contínua. A drenagem a nosso ver apesar disso traz grandes inconvenientes, razão pela qual a abandonamos. Além do desconforto ao paciente pelo fato de trazê-lo sempre molhado pela secreção e consequentemente sujo e com odor fétido, necessitando ainda permanecer enfaixado com seus movimentos respiratórios por vezes limitados, além do aumento da sudorese especialmente no calor, os orifícios de drenagem constituem uma permanente porta aberta às infecções. Era com acentuada freqüência que víamos apesar dos antibióticos ministados secreções purulentas denunciando infecções maciças da ferida operatória, freqüentemente trazendo surtos de erisipela com consequente edema braquial e todos os seus inconvenientes. Isto se verifica especialmente em pacientes de baixo nível de vida que após a alta retornavam com o curativo contaminado e muitas vezes até com o orifício de drenagem exposto. A secreção que se forma é então aspirada no pós-operatório após cuidadosa antisepsia permitindo assim que a ferida operatória permaneça fechada, livre portanto das infecções ascendentes. (Fig. ?) Além da drenagem podemos acelerar o acolamento dos retalhos à superfície torácica mediante pontos que visem aproximação da pele às regiões mais declives. Estes pontos podem ser dados na axila, sem dúvida, onde mais tarde se dá o acolamento, pela compressão com pequeno chumaço de gase amarrado ao

1.º intercostal, no retalho interno logo abaixo da clavícula e no retalho externo com um ponto no subescapular e outro no grande denteado; inferiormente, também pode ser aplicada no reto anterior do abdome, em um dos retalhos. Terminada a sutura, com uma compressão deve-se ter o cuidado de retirar todo o resíduo de sangramento que eventualmente possa ainda ter se formado e todo o ar existente entre o retalho e a parede torácica procurando

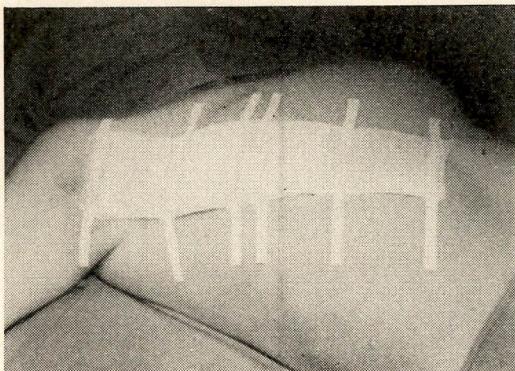


Fig. 8 — Curativo simples, unicamente para proteção da sutura.

concerne à redução da secreção. O curar colar o retalho à superfície do tórax o

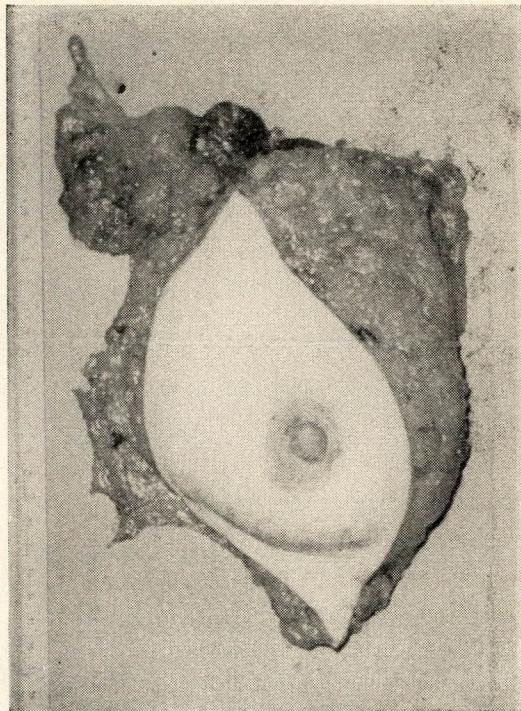


Fig. 9 — Peça operatória na qual se pode notar a ampla ressecção cutânea aliada à cuidadosa retirada, em monobloco, do tecido adiposo e ganglionar da axila.

que sem dúvida traz benefícios no que tiver se resumirá em uma simples camada de gaze ao longo da incisão operatória prêsa por finas tiras de esparadrapos. (Figs. 8/9)

## CÂNCER AVANÇADO DA MAMA — CONDUTA DE TRATAMENTO \*

*Celso Werneck Ribeiro*

Chefe da unidade de Mastopatias Funcionantes  
Assistente do Instituto Nacional de Câncer, do  
Serviço Nacional de Câncer.

*A autor inicialmente define câncer avançado da mama, discutindo a seguir as diversas formas de tratamento. Em relação ao tratamento cirúrgico, contra-indica as operações radicais, esquematizando as de caráter paliativo. Considera a radioterapia, como o melhor tratamento para as metástases isoladas, havendo entretanto outras indicações em que seu emprêgo é justificado.*

*Ressalta a importância do tratamento geral da paciente visando à correção dos desvios carenciais e metabólicos oriundos da presença do tumor. Na terapêutica hormonal, são comentados separadamente, as modalidades supressiva e aditiva, expondo o autor igualmente, os novos critérios de dependência, baseados na determinação de sexo morfológico nuclear das células tumorais. Finalizando, discute o emprêgo dos quimioterápicos, com breve comentário sobre as substâncias atualmente empregadas.*

---

\* Trabalho da Seção de Ginecologia do I.N.C.

As últimas estimativas da "American Cancer Society" revelam que 60.000 mulheres são acometidas, anualmente, de câncer da mama e que 30% dos casos quando são atendidos pela primeira vez, já ultrapassou o estágio clínico que permite a erradicação do tumor. Do grupo submetido à mastectomia radical, para cura da enfermidade, 65% tem disseminação metastática antes de dez anos. Tais dados ressaltam a magnitude do problema assistencial à doente de câncer avançado da mama.

Consideramos câncer avançado da mama, aquêles tumores cuja propagação, local ou à distância, os coloca além das etapas iniciais, em que é possível a cura clínica da doença, usando-se os meios clássicos de tratamento.

Como sinônima, é uso corrente a expressão, *câncer incurável*, já que todo tratamento encetado, local ou geral, visa apenas a palição, prolongando a vida da paciente ou a tornando mais confortável.

O carcinoma da mama feminina talvez seja, dos tumores sólidos, o que maior número de ensaios terapêuticos tenha sofrido, havendo divergência de opinião, no que se refere ao valor e posição dêstes métodos. Por êsse motivo analisaremos a seguir as diversas formas de tratamento que têm sido propostas.

#### A) CIRURGIA

As modalidades de tratamento cirúrgico aplicáveis a estas pacientes são li-

mitadas, sendo inadequadas, por inúteis, as operações super-radicais. Neste grupo de doentes são as seguintes as indicações cirúrgicas: . . . . .

##### 1 — mastectomia simples:

- a) nos tumores ulcerados, secretantes ou fétidos;
- b) nos tumores sangrantes, com hemorragias de repetição;
- c) nos tumores muito volumosos, em face do desconforto que acarretam;
- d) após a extirpação cirúrgica de metástase única, visando coibir a embolização de células neoplásicas, a partir da mama afetada. Ducing (17), criador do termo "Operation de Propeté", para designar êste tipo de intervenção, faz uma indicação de exceção, em pacientes incuráveis, que conhecem seu mal e vêm na cirurgia o único meio de cura.

##### 2 — Mastectomia simples com esvaziamento axilar, nos tumores acompanhados de volumosas adenopatias axilares.

- 3 — Operações mutiladoras (desarticulação do ombro, amputação inter-escapulotorácica), são indicadas, nos casos de "braço lenhoso", ou "brawny arm", nos quais a intervenção é imperativa, em face da impotência funcional absoluta e das dôres que tornam intolerável a vida da paciente.

4 — *Operações complementares*: São levadas a efeito para as lesões recidivadas, que são retiradas para a comprovação histológica.

5 — *Operações sobre o sistema nervoso:*

As operações neurocirúrgicas, visando a julgar fenômenos álgicos intensos (lobotomia frontal, risotomia, cordotomia), têm dado resultados desalentadores. A laminectomia, com erradicação tumoral, quando praticada nas primeiras 24 horas do aparecimento do sintoma, dá bons resultados, aliviando os fenômenos compressivos, mas, executada após este período, dá resultados precários. Da mesma forma, não tem sentido a extirpação de foco metastático intracraniano, pois, fatalmente, outras lesões semelhantes aparecerão.

### RADIOTERAPIA

O tratamento pelas irradiações ionizantes é o que permite obter melhor resultado para as lesões metastáticas, isoladas, do carcinoma mamário. Tem, no entanto, a desvantagem de não permitir a erradicação sistemática de todos os focos de disseminação, dada a impossibilidade de administrar dose cancericida de irradiação em todos os focos metastáticos existentes.

A radioterapia tem as seguintes indicações :

- a) nas recidivas locais, que figuram como manifestação única da doença;

- b) nas lesões ósseas, dolorosas ou não;
- c) na metástase pulmonar única, que promova obstrução brônquica; contra indica-se esse tratamento quando há lesões pulmonares múltiplas, uma vez que a pneumonite actínica, que do tratamento pode resultar, é danosa, podendo mesmo ser fatal;
- d) nas metástases orbitárias, retroorbitárias e cerebrais, de caráter grave;
- e) nos tumores primitivos sanguíneos, secretantes e ulcerados;
- f) nos casos de extensão mediastinal da doença, produzindo síndrome de obstrução, associada aos agentes alquilantes.

A decisão de irradiar certos tipos de metástases, é, por vezes, difícil, "verbi gratia", a metástase hepática sintomática. Embora alguns autores assinalem bom índice de sobrevida seguindo ao tratamento do fígado com as irradiações ionizantes, somos de opinião que frente a impossibilidade de avaliar o comprometimento hepático, tal conduta torna-se perigosa, podendo precipitar o coma hepático e a morte.

Discute-se, igualmente, o valor da irradiação externa para suprimir ou diminuir os derrames pleurais. Inclinamos-nos, neste caso, pelo uso de agentes alquilantes, associados ou não aos corticosteróides por via intracavitária. Os

resultados obtidos com essa forma de tratamento são comparáveis ou até melhores do que os que se obtêm pelo emprêgo intracavitário de isótopos radioativos ( $Au^{198}$ ,  $p^{32}04$  Cr).

### TRATAMENTO DO ESTADO GERAL

O câncer avançado da mama produz, rapidamente, queda do estado geral da paciente, inanição e caquexia. Impõe-se a correção dos desvios metabólicos e carenciais produzidos pelo tumor, complementada por regime alimentar racional e outras medidas capazes de equilibrar o estado geral da paciente.

### TRATAMENTO HORMONAL

O tratamento do câncer pelos hormônios baseia-se na comprovação de que o tecido neoplásico não é necessariamente, autônomo, mas, ao contrário, conserva certas características do tecido que lhe deu origem. Isto significa que os tecidos cancerosos dependem, para o seu crescimento, dos mesmos hormônios que governam o desenvolvimento e a função do tecido normal. Esta relação denomina-se hormônio-dependência. Conclui-se que o tecido mamário hormônio-dependente tem seu crescimento influenciado pelos mesmos fatores hormonais que promovem o crescimento da mama, ou seja, os hormônios sexuais e o hormônio hipofisário. A hormonoterapia procura mudar "o meio" hormonal do tumor, de duas formas: supressiva e aditiva.

### TERAPÊUTICA HORMONAL SUPRESSIVA

Consiste na extinção de função glandular endócrina, mediante meios cirúrgicos ou radioterápicos. Três são as glândulas a atingir: ovário, supra-renais e hipófise.

### CASTRAÇÃO

Através da ablação dos ovários, busca-se a supressão da fonte primordial de produção dos estrogênios. Ainda que seja este o mecanismo mais aceito para explicar a ação benéfica da castração, é, no entanto, posto em dúvida por alguns autores. Perrault (35), por exemplo, julga que o mecanismo fisiopatológico da castração consiste em sua ação sobre a hipófise, promovendo a redução da secreção de luteotrofina. Tal assertiva é, no entanto, contrariada pela observação clínica. Pacientes beneficiadas pela castração, quando submetidas à estrogenoterapia, sofrem recrudescimento dos sintomas que desaparecem com a suspensão do uso do hormônio.

A observação acima, poderia parecer conclusiva. Todavia, verifica-se que sómente 40% das pacientes são beneficiadas pela castração.

No estado atual de nossos conhecimentos é impossível determinar, prèviamente, a hormônio-dependência de um tumor mamário, sendo a ooforectomia a única forma de demonstrá-la. A castração cirúrgica deve ser preferida, por condicionar a imediata e completa

cessação da função ovariana. Em contraste, a castração radiológica só logra fazê-lo, de maneira completa, após 6-8 semanas. Os trabalhos de Brown, provando que a administração de ACHT eleva a taxa de estrogênios urinários de origem supra-renal, impõe a que se procure inibir o funcionamento dessas glândulas uma vez praticada a ooforectomia, usando-se para tal fim, os corticosteróides.

A maioria dos especialistas é de opinião que a castração deve ser a primeira medida terapêutica a ser tomada em relação ao câncer metastático da mama que surge na mulher com função menstrual. Nas pacientes com menopausa completada, dividem-se as opiniões: alguns autores preconizam as determinações laboratoriais para medir a função estrogênica, enquanto outros estabelecem critérios arbitrários de tempo, para situar a oportunidade e utilidade da castração, que só seria útil se praticada entre o 1.<sup>º</sup> e 15.<sup>º</sup> ano da menopausa. A castração está indicada como tratamento inicial de toda mulher que apresente câncer avançado da mama antes da menopausa, ou sinais de atividade estrogênica, e, nos casos de localização da neoplasia no esqueleto.

#### *A CASTRAÇÃO ESTÁ CONTRA-INDICADA*

a) nos casos operáveis, em face da inoportunidade de qualquer terapêutica hormonal supressiva;

- b) como tratamento primário da neoplasia primitiva;
- c) como medida profilática, posmastectomia radical. Nos casos indicados a castração permite obter resultados favoráveis em 30/40% dos casos, produzindo remissões de duração variável.

#### *SUPRA-RENALECTOMIA*

Este procedimento cirúrgico tem como finalidade a supressão dos estrogênios de origem supra-renal. Fundamenta-se, teóricamente, na origem embrionária comum das gônadas e das suprarrenais e ainda, na suposição de serem estas as únicas estruturas capazes de sintetizar estrogênios sexuais endógenos.

Mac-Donald (30) analisando o resultado obtido em 404 adrenectomias, verificou efeito benéfico em 25% dos casos e mortalidade, antes dos 30 dias da operação, em 9% dos casos. Considerando a morbidade e a mortalidade que acompanham esta operação, que cria tipo de paciente que reaciona clínicamente mal às situações difíceis, recomenda este autor atitude de prudência, ao indicar-se a adrenalectomia.

Contrastando com as observações de Mac-Donald (30), Sirtore (41), Pizeti e colaboradores, praticaram intervenções sobre as supra-renais e os ovários obtendo bons resultados, em relação às metástases ósseas, cutâneas e pulmonares e recuperação do estado geral das pacientes. Estes autores estudaram di-

versas técnicas de tratamento e concluíram que os melhores resultados são obtidos quando as operações são realizadas em dois tempos. No primeiro tempo praticam a biovário, monoadrenectomia, e semanas ou meses após, fazem o segundo tempo, isto é, a retirada da supra-renal remanescente. A despeito do entusiasmo destes autores pelo método, estamos com Hudson, quando afirma não haver conhecimento bastante, para selecionar pacientes, para esta forma de tratamento.

Atualmente, o consenso das opiniões prefere a hipofisectomia para tratar as recidivas pós-castração, em lugar da adrenalectomia.

#### HIPOFISECTOMIA CIRÚRGICA

Sua utilização no tratamento de câncer da mama foi precedida de observações de caráter experimental. Hayaschi demonstrou que o desenvolvimento dos sarcomas é retardado pela hipofisectomia. Bishof, irradiando a hipófise, conseguiu retardar o crescimento de certos tumores transmitidos por injeção. Lacaugne, praticando a hipofisectomia, deteve o câncer da mama produzido pela injeção repetida de estrogênios. Seyle, provou que os esteróides hormonais não têm ação sobre a mama dos animais hipofisectomizados. Tais fatos, de ordem experimental, permitiram concluir que a hipófise desempenha papel determinado na etiopatogenia das neoplasias mamárias, sem contudo precisar

o mecanismo de ação. Perrault (35) incrimina a ação carcinocinética à luteotrofina, enquanto que Pearson (33) e Ray apontam o hormônio de crescimento como responsável. A hipofisectomia teria a vantagem de suprimir o estímulo às duas fontes produtoras naturais de estrogênios (ovário e supra-renal), além de interromper a produção dos já mencionados hormônios hipofisários (luteotrofina e hormônio do crescimento). Acresce o fato de ser o período pós-hipofisectomia menos tormentoso e mais facilmente controlável, pela terapêutica substitutiva do que a suprarenalectomia bilateral.

Jessiman (23), Matson e colaboradores fizeram cuidadoso estudo dos resultados obtidos com a hipofisectomia. De 53 pacientes operados, 47 foram controlados clínica e laboratorialmente, oscilando a mortalidade operatória em torno de 2%. Em 22% dos casos, os resultados foram considerados excelentes, com índice de sobrevida de 15 meses; 38% das pacientes tiveram sobrevida de 11 meses, e, em 40%, os resultados não foram satisfatórios, advindo a morte no transcurso do primeiro mês da operação. Os referidos autores são partidários da hipofisectomia precoce, fundamentando tal conduta no fato de não surtir, a operação, ação benéfica significativa, em relação aos casos muito avançados. A idade e o tipo histológico do tumor não parecem influenciar a seqüência pós-operatória, sendo que os doentes tratados prolongadamente pelos corticóides, pouco se beneficiam com a

operação, em face da inibição dos fatôres hipofisários já ter tido lugar, ainda que parcialmente.

### *CRITÉRIO DE INDICAÇÃO DA HIPOFISECTOMIA*

Submetem-se as pacientes à dieta hipocálcica, seguida da administração de estrogênios ou da supressão brusca dos corticóides na vigência de tratamento por êstes esteróides. Havendo elevação da calciúria, está indicada a hipofisectionomia.

### *CONTRA-INDICAÇÕES DA HIPOFISECTOMIA*

- a) nas metástases do sistema nervoso central;
- b) nas metástases hepáticas;
- c) nas metástases pulmonares extensas;
- d) nas metástases volumosas do esqueleto;
- e) nas metástases extensas de partes moles;
- f) nos casos de evolução rápida ou fulminante.

### *HIPOFISECTOMIA ACTÍNICA*

A implantação na hipófise de ouro radioativo, de fosfato crômico radioativo, de radon ou de valor radioativo, criou novo método seletivo de destruição da glândula pelos isótopos.

O isótopo radioativo é introduzido na biopsia através da rota órbito-esfe-

noidal, mediante trocáter especial, sob controle radiológico, com o auxílio do amplificador de imagens. Bucalossi (9) e Catania praticaram êste tipo de hipofisectionomia em 57 pacientes, assinalando discretas alterações sobre as metástases, sendo que, algumas vezes, houve progressão da neoplasia, a despeito das pacientes referirem sensação de bem-estar e atenuação dos fenômenos algícos. Em 4 dos casos foi procedida a necropsia, constatando-se a destruição de 3/4 da glândula. Como complicações da hipofisectionomia actínica enumeram diabetes insípido, liquorréia e meningite. Dos 57 casos, 19 tiveram sobrevida de 1 a 9 meses. Os 38 restantes faleceram entre 1 e 15 meses, após o início do tratamento.

A análise da experiência dos diversos autores, mostra não haver conceito estabelecido sobre o momento em que deve ser instituída a terapêutica hormonal supressiva. Alguns autores aconselham as operações de maior vulto uma vez cessados os efeitos benéficos da castração. Pessoalmente, preferimos, nesta fase (pós-castração), a androgenioterapia, cujos resultados são comparáveis aos da cirurgia supressiva, que estaria indicada na época em que se estabelecesse a resistência ao tratamento pelos androgênios. Tal procedimento fundamenta-se no fato de serem os andrógenos menos eficazes, após a terapêutica ablativa.

As pacientes que não melhoraram com a castração, serão pouco beneficiadas pela terapêutica de ablação de ou-

tras glândulas, ou pela androgenioterapia. Preferimos, nestes casos, indicar, inicialmente, a terapêutica aditiva pelos androgênios e corticóides, considerando a inutilidade de conduta mais agressiva.

Nas recidivas que surgem em mulheres com mais de dez anos de menopausa completa, preferimos a estrogenioterapia como terapêutica primária, pois permite que se obtenham bons resultados em 35% dos casos. Cessados os efeitos benéficos da estrogenioterapia, administraramos androgênios e corticóides, reservando as supressões hormonais cirúrgicas, como recurso final.

As pacientes que estão há mais de dez anos em menopausa, têm geralmente, doença de rápida progressão o que obriga escolher uma única forma de tratamento, seja a ooforectomia, a adrenalectomia ou a hipofisectomia.

#### *PERSISTÊNCIA DE ATIVIDADE ENDÓCRINA PÓS-CIRURGIA*

Alguns autores, como Bulbrook (10) e Scowen, assinalam que pacientes submetidos a ablações glandulares eliminam estrogênios. A primeira hipótese aventada para explicar tal fato, foi a da remoção glandular incompleta ou, ainda, a presença de tecido supra-renal acessória, assertiva rejeitada após os trabalhos de Strong (42), que, administrando ACTH, não obteve como seria de esperar, aumento da eliminação hormonal. Crook (13) sugere, que, tal ocorrência dever-se-ia à retenção do hormônio pelo tecido adiposo, fato que tem

comprovação clínica: as mulheres possuidoras de panículo adiposo abundante, eliminam, lentamente, os estrogênios administrados. Bulbrook (10), todavia é de opinião que tais conclusões não explicam a grande maioria dos casos,creditando ser a dieta a fonte dos estrogênios, opinião secundada por Dods (16), que identificou estrogênios do tipo flavona e isoflavona em diversos vegetais, o que parece excluir a hipótese dos estrogênios eliminados derivarem dos corticóides administrados após este tipo de cirurgia.

#### *HORMONOTERAPIA ADITIVA*

Atualmente não mais se discute o efeito benéfico da hormonoterapia aditiva sobre certas formas de câncer mamário avançado, permanecendo hipotético, todavia, o mecanismo exato dessa ação hormonal.

Das modalidades terapêuticas talvez seja esta a mais controvertida, não só pela limitação dos nossos conhecimentos, como também, pela plethora de informes contraditórios, em face da diversidade dos critérios de apreciação da melhoria clínica. Na terapêutica hormonal aditiva do câncer avançado da mama, utilizam-se rotineiramente, três tipos de esteróides: os corticosteróides, os androgênios e os estrogênios.

#### *CORTICOSTERÓIDES*

Os corticosteróides inibiram a secreção do ACTH levando à atrofia das su-

pra-renais suprimindo os estrogênios aí formados. Alguns autores sugerem que os corticosteróides têm ação sobre o leito tumoral, por serem antiinflamatórios e porque diminuiriam a permeabilidade vascular e o edema em torno do tumor. Os corticosteróides agem benéficamente :

- a) sobre a sintomatologia subjetiva;
- b) na paliação das metástases cerebrais sintomáticas, sem influenciar o seu curso;
- c) na redução da hipercalcemia;
- d) nas anemias;
- e) sobre a dificuldade respiratória causada por metástases linfangíticas, embora sem alterar os sinais radiológicos.

*Os inconvenientes da terapêutica com os corticosteróides são os seguintes :*

- a) resposta transitória ao tratamento;
- b) ação praticamente nula sobre as metástases ósseas, em face de sua ação osteoporótica;
- c) efeitos secundários, comuns nos tratamentos prolongados com os corticosteróides;
- d) recentemente, Hartmann e Iversen chamaram a atenção sobre a possibilidade de os corticosteróides favorecerem a disseminação da doença pois diminuem mecanismos de defesa do hospedeiro.

## OPORTUNIDADE DO EMPRÉGO DOS CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides devem ser usados nas situações em que têm ação efetiva, ou depois da ooforectomia, para inibir a fonte supra-renal de produção de estrogênios. São empregadas as seguintes dosagens, que permitem obter resultados favoráveis entre 11 e 48% dos casos :

Cortisona .....	100 a 300 mg
Prednisona .....	20 a 60 mg
Dexametasona ..	2 a 6 mg

## ESTERÓIDES SEXUAIS

São empregados para o tratamento de câncer avançado da mama, levando-se em conta o seguinte :

- a) carecem de ação curativa;
- b) são destituídos de ação profilática, em relação, ao aparecimento de recidivas ou metástases;
- c) possuem ação paliativa nos tumores-avançados, nas recidivas e nas metástases.

Dos fatos expostos emanam as seguintes diretrizes :

- 1) As doentes passíveis de tratamento cirúrgico ou pelas irradiações não receberão hormônios sexuais como terapêutica única ou básica.
- 2) Os hormônios sexuais não serão administrados profilaticamente.

- 3) As pacientes com tumores avançados, recidivados, ou metastáticos, poderão ser beneficiadas com este tipo de tratamento.

## ANDROGÊNIOS

São antagônicos dos estrogênios, e possivelmente têm ação sobre as células tumorais outra que a anabolizante. Além, bloqueiam a produção hipofisária de luteotrofina. No foco metastático têm ação indireta, estimulando o colágeno perifocal. Os hormônios androgênicos agem:

- a) sobre as metástases ósseas, influenciando-as subjetivamente (dor) e objetivamente (recalcificação das osteolíticas);
- b) sobre o estado geral, melhorando-o (bem-estar, aumento de peso, força e apetite);
- c) discretamente nas lesões de partes moles e nas metástases viscerais.

*Os inconvenientes ligados ao uso desses hormônios são os seguintes:*

- a) virilização (hirsutismo, alteração da voz, acne etc.);
- b) retenção de água e sódio, com produção de edema, oculto ou manifesto;
- c) hipercalcemia: em 8% dos casos pode a hipercalcemia constituir acidente de tratamento.

Alguns autores aconselham que se faça, antes do tratamento pelos androgênios a dosagem do cálcio: se o cálcio estiver elevado, ou houver mal funcionamento renal, os androgênios estão contra-indicados. Para outros, como Cuttler e King, a hipercalcemia não constitui impedimento importante, devendo ser tratada pelos métodos clássicos ou pela administração de substâncias quelante (Ededta).

## OPORTUNIDADE DO EMPRÉGO DOS HORMÔNIOS ANDROGÊNICOS

Os hormônios androgênicos devem ser empregados nas seguintes circunstâncias:

- a) nas recidivas e nas metástases, uma vez esgotados os benefícios obtidos com radioterapia e a terapêutica ablativa;
- b) nas metástases ósseas, que surgem nas mulheres de qualquer grupo etário;
- c) nas mulheres senis que não responderam ao tratamento pelos estrogênios, ou, deixaram de fazê-lo, após lograr benefícios iniciais;
- d) naquelas pacientes fora do período de atividade estrogênica, submetidas à hipofisectomia e que não responderam à intervenção, ou que tiveram recidivas ou metástases após período de quiescência da doença.

As melhores doses de androgênios parece ser a seguinte :

Propionato de testosterona — 100 mg 3 vezes por semana, até 3.000 ou 6.000 mg.

Metiltestosterona — 50 a 100 mg (sublingual) diários.

Dehidrotestosterona (androstalano) — 100 mg, 3 vezes por semana, i. m.

Segundo Mac-Donald (30), a propriedade anticancerosa dos androgênios é função de sua atividade virilizante, opinião da qual partilhamos.

e) agem benéficamente sobre as metástases ósseas e cerebrais.

*Inconvenientes apresentados pelos estrogênios no tratamento do câncer avançado da mama, são os seguintes, pois produzem :*

- a) sangramento vaginal;
- b) intolerância digestiva (anorexia, náusea e vômitos);
- c) retenção hídrica e salina;
- d) hipercalcemia, negada por uns e exaltada por outros.

## ESTROGÊNIOS

O mecanismo de ação dos estrogênios é assunto controvertido. Agiram, para uns, por bloquearem a secreção de luteotrofina. Para outros, impediram a ação de outros fatores hipofisários, tais como, a somatotrofina e as gonadotrofinas. Um terceiro grupo invoca a inibição de fatores desconhecidos, essenciais ao metabolismo celular.

*Agem os hormônios estrogênicos nas seguintes situações :*

- a) nas recidivas que afetam as partes moles, promovendo a epidemização de lesões ulceradas, com diminuição da infiltração perifocal;
- b) em alguns tipos de metástases ulceradas;
- c) discretamente sobre as adenopatias regionais;
- d) sobre o estado geral, melhorando-o;

## OPORTUNIDADE DE EMPRÉGO DOS ESTROGÊNIOS

No câncer avançado, frente às recidivas ou metástases, quando a paciente se encontra afastada do período de atividade estrogênica, comprovada, laboratorialmente, ou que, simplesmente, tenha completado o climatério há mais de dez anos. Nesses casos, são usados nas seguintes doses :

Dietilestilbestrol — 5 mg, 3 vezes por dia, até o total de 2 g.

Etinilestradiol — 1 mg, 3 vezes por dia até o total de 700 a 800 mg.

Benzoatodeestradiol — 5 mg, 4 vezes por semana, até o total de 500 a 700 mg.

Resultados benéficos podem ser conseguidos em 35.1% dos casos. Para finalizar teceremos breves comentários a respeito dos novos rumos do tratamen-

to do câncer avançado da mama, à luz dos recentes trabalhos de Gross, Mahringer e Bohle.

Estes autores, baseiam-se em trabalhos anteriores a Barr, onde foi demonstrado que a estrutura nuclear nos indivíduos do sexo masculino é diferente da do sexo feminino.

Na maioria dos indivíduos de sexo feminino, aparece, na orla do núcleo, um corpúsculo (corpúsculo de Barr), ou seja, a cromatina sexual. Nos indivíduos do sexo masculino, falta essa formação, ou, só excepcionalmente aparece, sendo êstes, de uma maneira geral, cromatina negativos.

Criou-se assim o conceito do sexo morfológico nuclear. Os referidos autores estudando tumores malignos, hormônios dependentes e, especialmente, o carcinoma da mama, verificaram que o sexo nuclear desses tumores é variável, de paciente para paciente. De 428 carcinomas estudados, 312 eram femininos, 75 masculinos e 41 indeterminados. Posteriormente, acrescentaram a essa série, mais de 232 tumores. Os referidos autores concluíram que os carcinomas masculinos têm prognóstico pior, pois a mortalidade, em todas as fases de evolução, foi de 12 a 15% maior, sendo o comprometimento ganglionar 8% mais elevado que nos femininos. A mortalidade foi de 1/3 de femininos e metade de masculino. A sobrevida dos doentes portadores de carcinoma feminino foi de 44%, enquanto que nas com carcinomas masculino,

apenas 20%. Desnecessário se torna frisar a importância de tais determinações e sua influência no planejamento da terapêutica aditiva do câncer avançado da mama. Concluiu-se, a priori, que frente a um carcinoma masculino em mulheres pré-menopáusicas, a castração e os androgênios estão proscritos. Quando do aparecimento de recidivas ou metástases em pacientes portadoras desse tipo de tumor, ou seja, carcinoma masculino, impõe-se, em qualquer idade, o emprêgo dos estrogênios. Esta última conduta já é referendada em recentes trabalhos de Regele e Romanig, da Escola de Viena.

Do que ficou dito, conclui-se, que é imprescindível a comprovação laboratorial e clínica desses dados, que, confirmados, implicarão em reformulação revolucionária da hormônio-dependência e da terapêutica hormonal.

Tal método já está em execução no Instituto Nacional de Câncer e será objeto de comunicação posterior.

#### E) QUIMIOTERAPIA

A oportunidade do emprêgo dos quimioterápicos surge da falta de resposta às outras formas de tratamento. Promovendo menor percentagem de remissões que a hormonoterapia, não aconselhamos seu uso como terapêutica primária, a exceção daqueles casos em que o prognóstico de sobrevida é limitado e impõe-se resultados objetivos a curto prazo.

Todos os fármacos empregados são tóxicos, com ação manifesta sobre os sistemas hematopoiético e gastrintestinal. Sobre o primeiro promovem a diminuição dos glóbulos brancos e das plaquetas, algumas vezes de forma grave. As manifestações tóxicas gastrintestinais que produzem, são: anorexia, náuseas, vômitos, estomatite, cãimbras abdominais e diarréia. Citam-se ainda, como efeitos colaterais: mal-estar exantema cutâneo, alopecia, esclerose das veias etc.

Os agentes químicos empregados são de três tipos: alquilantes, antimetabólicos e antibióticos. Dos alquilantes destacam-se: mostarda nitrogenada, thiotepa, mileram e citoxam. Os antimetabólicos usados são: metotrexate, 5 fluoruracil e 6 diazo-5-oxo-1-norleicina (don).

Os antibióticos são actinomicinas, mitomicina e puromicina.

As mostardas nitrogenadas têm sua principal indicação no tratamento das metástases linfangienctásicas do pulmão, produzindo bons resultados paliativos sintomáticos, acompanhados ou não de melhorias objetivas. São igualmente úteis, no tratamento dos derrames pleurais e peritoniais e, quando associados à radioterapia, são indicados no tratamento das metástases cerebrais, obstrução da veia cava superior e nas compressões medulares.

Os antimetabólicos têm demonstrado ação útil sobre as metástases obten-

do-se regressões que prolongam a vida dos pacientes. A experiência com este tipo de compostos faz supor grandes sucessos terapêuticos em futuro próximo.

Alguns autores demonstram grande entusiasmo pelo 5 fluoruracil, assinalando 50% de melhorias clínicas. A Actinomicina D foi eficaz em pequena percentagem de pacientes. A Actinomicina K-S4 parece ter valor no tratamento da hipercalcemia a despeito da progressão da enfermidade. A mitomicina mostrou-se eficaz mas é dotada de grande toxicidade.

Após os brilhantes resultados obtidos por Li, no tratamento dos tumores do testículo, pelos quimioterápicos associados, nota-se tendência ao emprêgo da quimioterapia múltipla nos tumores da mama. Preconiza-se igualmente a associação de hormônios e quimioterápicos (androgênios e Thio-tepa) referida por Watson e Turner com bons resultados em 21 de 29 casos tratados.

Apesar da toxicidade dos compostos empregados restringir seu uso, a quimioterapia tem contribuído de maneira decisiva para obtenção de palições significativas, que implicam no prolongamento da vida destes pacientes.

O progresso desta forma de tratamento depende, basicamente, de melhor conhecimento da natureza da doença e das ações biológicas e farmacológicas das substâncias empregadas.

## S U M M A R Y

The author defines the pathologic concept of advanced carcinoma of the breast and discusses its various forms of treatment. Contraindication of radical operations and a review of the indications for palliative surgery is made.

Emphasis is made on the good results of radiotherapy as the sole treatment of isolated metastasis. Other indication of radiotherapy are also referred. The author calls attention to the importance of considering the patient as a whole

and trying to correct existing deviations from normal mainly the metabolic derangements caused by the malignancy itself. In regard to the hormonal treatment the A. makes separate comments on additive and suppressive forms of therapy and emphasizes the choice of policy according to the "sex" of tumour cells as determined by nuclear morphology.

A brief discussion is made on present chemotherapy of advanced breast cancer.

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

- 1 — ADAIR, F. — Cancer of the breast "Surgical clinics of North America" 33: 313, 1953 — Ed. Saunders — Philadelphia.
- 2 — ADAIR, F. — Use of Estrogens and Androgens in Advanced Mammary Cancer. *Jama* 140: 1193, 1949.
- 3 — AMERICAN CANCER SOCIETY — Facts and Figures, 1960.
- 4 — ATKINS, H. — Comparison and results of Adrenalectomy and hypophysectomy in Endocrine Aspects of Breast Cancer — Livingstone, Edinburgh.
- 5 — BINNIE, G. C. — Regression of Tumors Following Treatment with Stilbestrol and X — Ray notes on a Case of Breast tumour which Regressed with Stilboestrol Alone. *Brit J. Radiol* 17: 42, 1944.
- 6 — BRENNAN, M. J., VAITKEVICIUS, V. K. — Clinical Cancer Experience with Fluorow in 155 Patients. *Cancer Chemoter* 6: 8, 1960.
- 7 — BRINKEY, D. M., KINGALEY — PILLERS, E. — Treatment of Advanced Carcinoma of Breast by Bilateral Oophorectomy and Prednisone. *Lancet* 1: 123, 1960.
- 8 — BUCALOSSI, P., GRATTAROLA, R. and CATANIA V. — L'attività estrogena dopo ovario surrenrectomia in donne portatrici di carcinoma avanzato della mammella *Tumori*. 43: 525, 1957.
- 9 — BUCALOSSI, P., CATANIA V., MISSIROCHI, E. and ROMANINI, A. — Radiosiderazione della mammella. *Tumori* 46: 185, 1960.
- 10 — BULBROOK, R., GREENWOOD, F. and WILLIAMS, P. — Parallel chemical and biological assays of urinary estrogens after adrenalectomy and hypophysectomy In Endocrine aspects of Breast

- Cancer, Livingstone, Edinburgh, 1958, page 181.
- 11 — CATANIA, V., LADO P. — Lovarosur-  
renectomia e la radiosiderazione ipofisaria  
nel Cancro metastatizzato della  
mammella. Considerazioni sul compor-  
tamento degli Steroidi urinari Tumori.  
47: 32, 1961.
- 12 — CHU G. C. H. and col. — Management  
of Advanced Breast Carcinoma with  
Special Reference to Combined Radia-  
tion and Hormone Therapy. Amer J.  
Roetgen 77: 438, 1957.
- 13 — CROOKE, C. A. — Urinary gonadotro-  
pinas In Endocrine aspects of breast  
cancer. Livingstone Edinburgh 1958,  
page 173.
- 14 — CUTTER, M. — The treatment of Ad-  
vanced Mammary Cancer with Estro-  
gens. Surgery 26: 567, 1949.
- 15 — DAO, T. L. — Adrenalectomy for Ma-  
mmary Cancer. Rev. Quart Surg Obst  
y Ginec. 17: 75, 1960.
- 16 — DOODS, C. — Endocrinologiae Progre-  
ssus In Endocrin. Colloquia. Ed. Comite  
Médico Espana — Francia, Playa de  
Haio, May 1961.
- 17 — DUCUING, J. — Statistiques et com-  
mentaires sur une série personnelle de  
1037 cas de cancers du sein 51 Congress  
Français de Chirurgie. Paris, 1948.
- 18 — FARRONE, J. J. — Effect of Sex Hor-  
mones ou Sketal Metastases from  
Breast Carcinoma. Surgery 16: 141,  
1944.
- 19 — GESCHIKTER, C. — Diseases of the  
Breast. Ed. Lippicott — Philadelphia,  
1947.
- 20 — HOLLEB, A. I., LUCAS, J. C. Jr. —  
Palliative Intercaspulathoracic Ampu-  
tation in Management of Breast Cancer  
Patient. Cancer, 12: 643, 1959.
- 21 — HORMONAL ALTERATIONS in the  
Palliative treatment of Advanced  
Breast Cancer Ed. Williams 8 — Wil-  
kins, Baltimore, 1955.
- 22 — HUGGINS, C. and DAO, T. — Adrena-  
lectomy and Aophorectomy in tretment  
of Advanced carcinoma of the breast  
Jama 151: 13338, 1953.
- 23 — JESSIMAN, A., MATSON, D. and  
MOORE, F. — Hypophysectomy in the  
treatment of Breast Cancer New Eng.  
J. Med., 261: 1199, 1959.
- 24 — KAUFMAN R. J., ESCHER, B. C. —  
Rebound Regression: Improvement Af-  
ter Cessation of Additive Hormonal  
Treatment in Women with Advanced  
Mammary Carcinoma. Proc. Amer Ass  
Sancer Res. 3: 124, 1960.
- 25 — KOFMAN, S., NAGAMANI. D., BUEN-  
GER, R. E., TAYLOR, S. G. — Use of  
Prednisolone in treatment of Dissemi-  
nated Breast Cancer. Cancer, 11: 226  
1958.
- 26 — KOFMAN, S., GARVIN, J. S., TAYLOR,  
S. G. — Treatmente of Cerebral Me-  
tastases from Breast Cancer with pre-  
dnisolone. Jama 163: 1473, 1957.
- 27 — LEMON, H. M. — Prednisolone The-  
rapy of Advanced Mammary Cancer.  
Cancer, 12: 93, 1959.
- 28 — LI, M. C., WITHMORE W. F. Jr., GOL-  
BEY, R. y Grabstald, H. — Effects of  
Combined Drug Therapy on metastatic  
Cancer of Testis Jama 174: 1291, 1961.
- 29 — LUFT, R., OLNECRONA, R. — Hypo-  
physectomy in man Experiences in  
metastatic Cancer of the Breast. Can-  
cer 8: 261, 1955.
- 30 — MAC DONALD, I. — Current Concepts  
of Endocrine Ablative Procedures in  
Disseminated Mammary Carcinoma.  
Fourth National Cancer Conference,  
1960.
- 31 — MAGLI, G. B., col. — Pharmacological  
and Initial Therapeutic Observations  
on in Human Neoplastic Disease. Cancer  
10: 1138, 1957.
- 32 — PEARSON, O. H., col. — Use of Hydro-  
cortisone in Cancer. Amer New York  
Acad. Sci. 61: 353, 1955.
- 33 — PEARSON, O. H., RAY, B. S. — Hy-  
pophysectomy in Treatment of metas-

- tatic mammary carcinoma. Amer J. Surg 99: 544, 1960.
- 34 — PEARSON, O. H. — Evaluation of endocrine therapy for advanced breast cancer **Jama** 154: 234, 1954.
- 35 — PERRAULT, M. — Etat actuel des thérapeutiques hormoneles et anti-hormonales dans le traitement du cancer du sein et des ses métastases chez la femme. In Bilbert etc. **Cancer: Les diagnostics cytologiques: le cancer du sein** Ed. Masson, Paris, 1954.
- 36 — PERRAULT, M. — L'hypophysectomie et cancer du sein. **Presse Med.** 61: 1639, 1953.
- 37 — DANDHAL, T. H. — Surgical Aspects of Hormonal Treatments of Cancer. **Mod Med.** 28: 132, 1960.
- 28 — RAY, B. S., PEARSON, O. H. — Hypophysectomy in the treatment of Advanced cancer of the breast. **Ann Surg** 144: 394, 1956.
- 39 — SANTOS-SILVA, M. — Câncer de mama — Considerações Gerais e Orientação de Tratamento Paliativo. **Rev. Brasileira de Cancerologia**, 18: (23) 7-14, 1963.
- 40 — SEGALOFF, A., YCOL — Hormonal Therapy in Cancer of Breast VI. Effects of ACTH and Cortisone on clinical Course and Hormonal Excretion. **Cancer**, 7: 331, 1954.
- 41 — SERTORI, C.; PIZETTI, F. and CATTANIA V. — Studio istologico and intocimico del surreni e delle ovaie in pazienti portatrici de carcinoma mammario. **Tumori** 44: 263, 1958.
- 42 — STRONG — The place of hormone assay in human breast Cancer in Endocrine aspects of breast Cancer. **Livingstone Edinburgh**, 1958, page 141.
- 43 — TAN, C. T. C., col. — Clinical Experience with Actinomycins D., K. S. 2, and Fl. (KS4). **Ann N. Y. Acad. Sci.** 89: 426, 1960.
- 44 — TREVES, N., FINKBEINER, J. A. — Evaluation of Therapeutic Surgical Castration in Treatment of Metastatic Recurrent, and Primária Inoperable Mammary Carcinoma in Women. **Cancer**, 11: 421, 1958.
- 45 — TREVES, N. — Evaluation of Prophylactic Castration in Treatment of Mammary Carcinoma. **Cancer**, 10: 393, 1957.
- 46 — U. S. DEPARTMENT OF HEALTH and WELFARE — Morbidity from Cancer in the United States, **Public Health Monogr.** 56, 1959.
- 47 — WATNE, A. L., col. — Clinical Studies with Actinomycin, D: **Ann N. Y. Acad. Sci.**, 89, 445, 1960.
- 48 — WATSON, W., TURNER, R. L. — Breast Cancer, A new Approach to Therapy **Brit. Med. J.**, 1:1315, 1959.

## LE SYSTÈME TNM

### APPLICATION DES RÈGLES GÉNÉRALES AUX TUMEURS MALIGNES DU POUMON

#### *Régions*

1. Hilaire.
2. Péphérique.

#### TUMEURS HILAIRE

##### *T. Tumeur primitive*

- T0. Pas de signe de tumeur primitive.
- T1. Tumeur limitée aux bronches lobulaires.
- T2. Tumeur limitée aux bronches lobaires.
- T3. Tumeur s'étendant aux bronches souches.

##### *N. Adénopathie régionale*

L'adénopathie régionale englobe les ganglions intrathoraciques mais ne comprend pas les ganglions cervicaux.

- N0. Pas de signe clinique, radiologique ou endoscopique d'hypertrophie des ganglions intrathoraciques.
- N1. Signes cliniques, radiologiques ou endoscopiques d'hypertrophie des ganglions intrathoraciques.

*Note:* Lorsqu'il ne sera pas possible de déterminer l'existence d'une adénopathie intrathoracique, on emploiera le symbole NX, qui permettra d'ajouter ensuite des données histologiques: NX- ou NX+.

##### *M. Métastases à distance*

- M0. Pas de métastase à distance.

M1. Métastases à distance, y compris les ganglions cervicaux et/ou une effusion pleurale avec cellules malignes.

#### TUMEURS PÉRIPHÉRIQUES

##### *T. Tumeur primitive*

- T0. Pas de signe de tumeur primitive.
- T1. Tumeur limitée à un segment de lobe.
- T2. Tumeur limitée à un lobe.
- T3. Tumeur englobant plus d'un lobe *ou* s'étendant au-delà du poumon.

##### *N. Adénopathie régionale*

L'adénopathie régionale englobe les ganglions intrathoraciques mais ne comprend pas les ganglions cervicaux.

- N0. Pas de signe clinique, radiologique ou endoscopique d'hypertrophie des ganglions intrathoraciques.
- N1. Signes cliniques, radiologiques ou endoscopiques d'hypertrophie des ganglions intrathoraciques.

*Note:* Lorsqu'il ne sera pas possible de déterminer l'existence d'une adénopathie intrathoracique, on emploiera le symbole NX, qui permettra d'ajouter ensuite des données histologiques: NX- ou NX+.

##### *M. Métastases à distance*

- M0. Pas de métastase à distance.
- M1. Métastases à distance, y compris les ganglions cervicaux et/ou une effusion pleurale avec cellules malignes.

## APPLICATION DES RÈGLES GÉNÉRALES AUX TUMEURS MALIGNES DE LA GLANDE THYROÏDE

### T. Tumeur primitive

T0. Pas de tumeur palpable.

T1. Tumeur unique limitée à la glande. Mobilité intacte. Pas de déformation de la glande.

T2. Tumeurs multiples *ou* tumeur unique déformant la glande. Mobilité intacte.

T3. Tumeur s'étendant au-delà de la glande, l'extension étant révélée par fixation ou infiltration des structures environnantes.

### N. Adénopathie régionale

L'adénopathie régionale englobe les ganglions cervicaux.

N0. Pas d'adénopathie cervicale perceptible.

N1. Adénopathie cervicale homolatérale mobile.

N2. Adénopathie cervicale controlatérale ou bilatérale mobile.

N3. Adénopathie cervicale fixée.

### M. Métastases à distance

M0. Pas de signes cliniques de métastase à distance.

M1. Métastases à distance.

## APPLICATION DES RÈGLES GÉNÉRALES AUX TUMEURS MALIGNES DE L'OESOPHAGE, DE L'ESTOMAC, DU CÔLON ET DU RECTUM

### A. OESOPHAGE

#### Régions

1. Oesophage cervical (tiers supérieur).
2. Oesophage intrathoracique (tiers moyen), à l'exclusion de:
3. Partie distale de l'œsophage comprenant le segment abdominal (tiers inférieur).

*Note:* La tumeur est affectée à la région dans laquelle est située la majeure partie de sa masse.

### T. Tumeur primitive

T1. Tumeur limitée à une région et n'altérant pas le péristaltisme ou la mobilité de l'organe.

T2. Tumeur limitée à une région mais altérant le péristaltisme ou la mobilité de l'organe.

T3. Tumeur s'étendant à plus d'une région *ou* à des structures voisines.

### N. Adénopathie régionale

#### OESOPHAGE CERVICAL

L'adénopathie régionale englobe les ganglions cervicaux.

N0. Par d'adénopathie cervicale perceptible.

N1. Adénopathie cervicale homolatérale mobile.

N2. Adénopathie cervicale bilatérale ou controlatérale mobile.

N3. Adénopathie cervicale fixée.

## OESOPHAGE INTRATHORACIQUE ET DISTAL

Comme il est impossible d'apprécier l'adénopathie intrathoracique et intra-abdominale, on emploiera le symbole NX, permettant d'ajouter ultérieurement des données histologiques: NX- ou NX+.

### *M. Métastases à distance*

- M0. Pas de signe clinique de métastase à distance.  
 M1. Présence de métastases à distance.

## B. ESTOMAC

### *Régions*

1. Région proximale (région du cardia).
2. Région moyenne (corps de l'estomac).
3. Région distale (antre du pylore).

*Note:* La tumeur est affectée à la région dans laquelle est située la majeure partie de sa masse.

### *T. Tumeur primitive*

- T1. Tumeur n'occupant pas plus de la moitié d'une région.  
 T2. Tumeur occupant plus de la moitié d'une région mais pas plus d'une région.  
 T3. Tumeur occupant plus d'une région.

## N. Adénopathie régionale

Comme il est impossible d'apprécier l'adénopathie intra-abdominale, on emploiera le symbole NX, permettant d'ajouter ultérieurement des données histologiques: NX- ou NX+.

### *M. Métastases à distance*

- M0. Pas de signe clinique de métastase à distance.  
 M1. Présence de métastases à distance.

*Extension histologique* (déterminée à l'opération).

- P1. Epithélioma infiltrant seulement la muqueuse gastrique.
- P2. Epithélioma infiltrant la sous-muqueuse mais non la tunique musculaire.
- P3. Epithélioma infiltrant la tunique musculaire ou s'étendant à la sous-séreuse.
- P4. Epithélioma infiltrant la séreuse ou la dépassant.

## C. CÖLON

### *Régions*

1. Côlon droit, comprenant le caecum, l'appendice, le côlon ascendant et l'angle droit.
2. Côlon transverse, non compris les deux angles.
3. Côlon gauche, comprenant l'angle gauche et le côlon descendant jusqu'au bord iliaque.
4. Côlon sigmoïde (côlon iliopelvien), comprenant la jonction pelvirectale.

*Note:* La tumeur est affectée à la région dans laquelle est tituée la majeure partie de sa masse.

### *T. Tumeur primitive*

- T. Il est admis que l'on ne peut pas actuellement l'apprécier.

## N. Adénopathie régionale

Comme il est impossible d'apprécier l'adénopathie intra-abdominale, on emploiera le symbole NX, permettant d'ajouter ultérieurement des données histologiques: NX- ou NX+.

### *M. Métastases à distance*

- M0. Pas de signe clinique de métastase à distance.  
 M1. Présence de métastases à distance.

*Extension histologique* (déterminée à l'opération)

- P1. Epithélioma infiltrant seulement la muqueuse du côlon.
- P2. Epithélioma infiltrant la sous-muqueuse mais non la tunique musculaire.
- P3. Epithélioma infiltrant la tunique musculaire *ou* s'étendant à la sous-séreuse.
- P4. Epithélioma infiltrant la séreuse ou la dépassant.

D. *RECTUM* (non compris de canal anal)

*Régions*

- 1. Rectum au-dessus du repli péritonéal.
- 2. Rectum au-dessous du repli péritonéal.

*Note:* La tumeur est affectée à la région dans laquelle est tituée la majeure partie de sa masse.

T. *Tumeur primitive*

- T1. Tumeur occupant un tiers ou moins de la longueur ou de la circonférence du rectum et n'infiltrant pas la tunique musculaire.
- T2. Tumeur occupant plus d'un tiers mais pas plus de la moitié de la longueur ou de la circonférence du rectum *ou* infiltrant la tunique musculaire mais n'entraînant pas de fixation du rectum.

T3. Tumeur occupant plus de la moitié de la longueur ou de la circonférence du rectum *ou* entraînant une fixation du rectum mais n'infiltrant pas les structures voisines.

T4. Tumeur infiltrant les structures voisines.

N. *Adénopathie régionale*

Comme il est impossible d'apprécier l'adénopathie intra-abdominale, on emploiera le symbole NX, permettant d'ajouter ultérieurement des données histologiques: NX- ou NX+.

M. *Métastases à distance*

- M0. Pas de signe clinique de métastase à distance.
- M1. Présence de métastases à distance.

*Extension histologique* (déterminée à l'opération)

- P1. Epithélioma infiltrant seulement la muqueuse rectale.
- P2. Epithélioma infiltrant la sous-muqueuse mais non la tunique musculaire.
- P3. Epithélioma infiltrant la tunique musculaire *ou* s'étendant à la sous-séreuse.
- P4. Epithélioma infiltrant la séreuse ou la dépassant.

## ESSAI CLINIQUE DES CLASSIFICATIONS PROPOSÉE

5.1. L'U.I.C.C. recommande que la classification clinique qu'elle propose pour les tumeurs malignes du poumon soit soumise à un essai clinique commençant au 1<sup>er</sup> janvier 1967 et s'étendant sur 5 ans.

### OBJECTIFS

5.2. Les objectifs de l'essai doivent être de deux types:

(a) s'assurer de la viabilité du système proposé pour la répartition des cas selon les diverses catégories TNM,

### CLASSIFICATIONS A L'ESSAI

Tumeurs malignes du sein — 1961-1970

Tumeurs malignes de la cavité bucale (y compris les lèvres), du pharynx et du larynx — 1963-1967

Tumeurs malignes de la vessie — 1963-1967

Tumeurs malignes de la glande thyroïde —  
1967-1971

Tumeurs malignes du poumon — 1967-1971

Tumeurs malignes de l'œsophage, de l'estomac,  
du côlon et du rectum (non compris le canal  
anal) — 1967-1971

(b) déterminer jusqu'à quel point le système  
proposé pourrait fournir une classifica-  
tion par stades cliniques adéquate à la  
fois pour le chirurgien et le radiothéra-  
peute en vue des buts mentionnés au  
paragraphe 2.1. ci-dessus.

#### RAPPORTS

5.3. Les rapports relatifs à l'expérience  
acquise sur l'essai clinique de la classification

clinique proposée sont attendus. Ils doivent  
être adressés à:

M. le Professeur Pierre Denoix  
Institut Gustave-Roussy  
94 Villejuif, France

#### LOCALISATIONS A L'ÉTUDE

Col de l'utérus

Corps de l'utérus

Peau (non compris le mélanome)

Mélanome cutané

Rein

Prostate

Testicule

Os

Tissus mous

Les brochures relatives aux classifications à l'essai peuvent être obtenues en anglais,  
en espagnol ou en français, sur demande envoyée à l'adresse suivante:

#### UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER

Case postale 400,  
1211 GENÈVE 2,  
Suisse.

## ALGUNS FATÔRES QUE PREDISPÕEM A MALIGNIDADE E PREMALIGNIDADE

(Tab. I, pag. 30, "Early Detection and Diagnosis of Cancer" O'Donnell, Day, Venet).

<i>Local</i>	<i>Fatores Predisponentes</i>	<i>Condições de Premalignidade</i>
Pele	Exposição ao sol e elementos Tez clara Exposição a radiações Queimaduras Exposição a arsênico, alcatrão, produtos de petróleo, etc.	Cicatrizes de queimadura Queratose arsenical Queratose senil Leucoplasia Nevo funcional Nevo composto Xeroderma pigmentoso Corno cutâneo Doença de Bowen
Cavidade bucal Faringe e Esôfago	Fumo (especialmente cachimbo ou charuto) Álcool (grande consumo) Deficiência de nutrição	Leucoplasia Síndrome de Plummer-Vinson
Língua	Fumo (cachimbo ou charuto) Álcool (grande consumo) Sífilis	Leucoplasia Glossite luética Deficiência de nutrição
Laringe	Fumo (especialmente cachimbo ou charuto) Álcool (grande consumo)	Leucoplasia
Pulmão	Fumo (cigarro) Poluição de ar Risco profissional de inalação; cromo, asbesto, níquel, berílio, mério e gás radioativo	Atipias citológicas Adenoma brônquico

<i>Local</i>	<i>Fatores Predisponentes</i>	<i>Condições de Premalignidade</i>
Estômago	Diminuição ou ausência de acidez gástrica Anemia perniciosa	Úlcera gástrica Polipos Gastrite atrófica
Fígado	Parasitas Deficiências de nutrição	Cirrose Hemocromatose
Vesícula biliar	Cálculos biliares	Polipos adenomatosos
Colo e Reto	Polipose múltipla familiar Colite ulcerativa	Hiperplasia da mucosa Polipos adenomatosos
Bexiga	Riscos profissionais (ex.: anilinas) Fumo Esquistossomose	Leucoplasias Papilomas
Órgãos sexuais masculinos	Falta de circuncisão Falta de higiene local Fimose	Criptorquidismo Eritroplasia de Queyrat Doença de Bowen Leucoplasia
Útero Colo Endométrio	Marido não circuncidado Casamento precoce, muitos filhos Radiação Síndrome de: Obesidade Infertilidade Diabete Hirsutismo Hiperplasia do estroma ovariano Tumor da granulosa ou tecoma	Cervicite crônica Leucoplasia Atipias citológicas  Hiperplasia do endométrio Polípos do endométrio Atipias citológicas

<i>Local</i>	<i>Fatores Predisponentes</i>	<i>Condições de Premalignidade</i>
Endométrio	Síndrome de Stein-Leventhal Radiação	
Vagina e Vulva	Radiação	Leucoplasia Kraurossis
Mama	Falta de casamento Falta de prenhes Falta de amamentação	Mastite cística crônica Papiloma intraductal
Sangue	Radiação Substâncias tóxicas	Policitemia rubra vera
Tireóide	Radiação Deficiência de iodo Substâncias bociogênicas	Nódulo (adenoma)
Ossos	Radiação	Doença de Paget

## CONCEITOS MODERNOS SÔBRE OBESIDADE \*

Samuel Rozenberg \*\*

Todo médico, pelo menos uma vez, terá perguntado a si próprio se o metabolismo do paciente obeso não seria diferente, em algum modo, do metabolismo do paciente de peso normal.

Esta dúvida é oriunda de certas variações de peso corporal que não podem ser adequadamente explicadas por meras diferenças de ingestão alimentar, ou dispêndio de energia. Resumiremos, a seguir, o estado atual dos conhecimentos acerca do metabolismo na obesidade.

### 1 — BIOQUÍMICA

O tecido adiposo é um dos mais ativos do organismo, havendo um vai e vem constante dos componentes lipídicos que estão sendo sintetizados em novos ácidos graxos, para, depois, serem esterificados e transformados em gorduras neutras ou triglicerídios, *lipogênese*, ou então, as gorduras armazenadas são hidrolizadas, *lipólise*, para que os ácidos graxos, assim liberados, sirvam de combustível para as células or-

gânicas. Deter-nos-emos, um pouco, falando a respeito dos ácidos graxos livre (AGL) e dos triglicerídios.

### ÁCIDOS GRAXOS LIVRES

Foram os trabalhos de Dole (<sup>7</sup>) e Gordon (<sup>13</sup>) em 1956 e 1957 que permitiram conhecer o papel desempenhado pelos AGL, como combustível, no metabolismo tecidual. O conteúdo de AGL no plasma sanguíneo é oriundo, quase que totalmente, do tecido adiposo, embora quantidades insignificantes possam surgir dos quilomicra, após uma refeição gordurosa. Os adultos de peso normal apresentam uma concentração matutina de 400 a 500  $\mu\text{Eq}/1$ , que após algumas horas de jejum, passam para 1500  $\mu\text{Eq}/1$ , podendo, entretanto, cair em minutos, após uma refeição carboidratada, para 200  $\mu\text{Eq}/1$ . (<sup>15</sup>)

A liberação dos ácidos graxos das células de gordura depende da hidrólise dos triglicerídios sob influência duma lipase tecidual, que não deve ser confundida com aquela lipase lipoprotéica existente, em quantidade mínima, no

\* Trabalho apresentado no Centro de Estudos e Ensino do Instituto National de Câncer.

\*\* Assistente do Serviço de Clínica Médica do Instituto National de Câncer.

sangue circulante; (<sup>9</sup>) enzima esta que é produzida pelas paredes dos vasos sanguíneos e ativada pela heparina. (<sup>23</sup>)

Os constituintes dos triglicerídos, ou gorduras neutras, são portanto liberados pela lipase tecidual sob forma de AGL e glicerol. O glicerol, por falta de glicerolkinase, inexistente no tecido adiposo humano, não mais pode ser utilizado na síntese de gordura, sendo transformado, no fígado, em glicose e glicogênio. (<sup>26</sup>)

### TRIGLICERÍDIOS

Embora sejam os triglicerídos a forma de armazenamento das gorduras, podem êles também ser encontrados na torrente circulatória na forma de quilomicra, formando a fração lipoprotéica, que é rápida e eficientemente removida da circulação pelas células do parênquima hepático, indo sua concentração normal de 50 a 150 mg.%, podendo servir esta concentração como prova de função hepática. (<sup>4</sup>)

A maior contribuição dos triglicerídos para o tecido adiposo origina-se na lipogênese a partir dos carbohidratos. Esta transformação bioquímica dá-se com altíssima eficiência nos indivíduos normais, particularmente quando são ingeridas grandes quantidades de alimentos, sobretudo açúcares, excedendo a capacidade dos mecanismos de oxidação e armazenamento dos carbohidratos. (<sup>6</sup>) A perpetuação destas circunstâncias, pelo consumo habitual de cargas calóricas excessivas, leva a altera-

ções adaptativas que aumentam a tendência à lipogênese e armazenamento das gorduras. (<sup>25</sup>)

### LIPÓLISE

Ocorre constantemente, e até certo ponto concomitantemente, com a lipogênese, podendo em um momento predominar êste ou aquêle processo. É óbvio que a gordura armazenada como reserva de combustível celular, para ser usada quando necessário fôr, não poderia exercer êste papel caso não pudesse ser mobilizada e oxidada rapidamente, ou, pelo contrário, ser posta de lado, em resposta a estímulos fisiológicos flutuantes. (<sup>10</sup>) Assim o jejum provoca um aumento do fluxo de AGL a medida que as reservas glicídicas se vão esgotando. Já a ingestão de carbohidratos, pelo contrário, provoca queda abrupta da concentração plasmática dos AGL. A exposição ao frio, provocando aumento do consumo de combustível, devido à maior oxidação, é, portanto, fator de lipólise.

Rudman (<sup>24</sup>) estudou a ação adipocinética de diversos hormônios da hipófise; tanto o ACTH, hormônio tireotrófico, vasopressina, hormônio melanóforo-estimulante, como a luteotrofina são todos ativos. Mais ainda ativas são as catecolaminas: adrenalina e nor-adrenalina, provocando um aumento de 3 a 10 vêzes, vindo o hormônio tireoidiano potencializar êste efeito, daí a presença de níveis altos e lábeis dos AGL na tirotoxicose.

## LIPOGÊNESE

O termo lipogênese refere-se à criação da gordura a partir dos elementos constituintes não gordurosos, sendo envolvidos dois processos distintos, o pri-

meiro dos quais consiste na síntese dos ácidos graxos usando acetil-coenzima A como precursor. O segundo consiste na esterificação dos ácidos graxos produzindo a gordura neutra ou triglicerídio para armazenar. (Fig. 1).

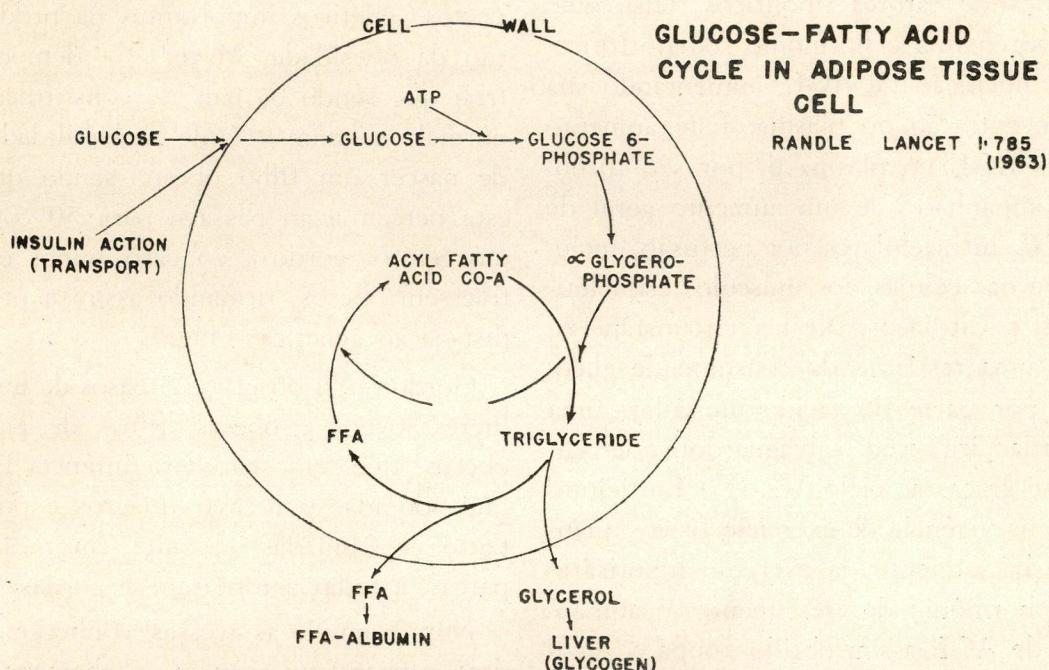


Figure 3. The glucose-fatty acid cycle as proposed by Randle et al.<sup>36</sup>

Na espécie humana, o armazenamento de gordura é portanto impossível, se não houver metabolismo simultâneo de glicídios. Daí não haver lipogênese no diabetes juvenil por falta de insulina. Conclui-se, portanto, que na obesidade que se caracteriza por armazenamento excessivo de gorduras, deve haver uma produção excessiva de insulina, ingestão exagerada de carbohidratos ou ambas as coisas. (11)

## CICLO GLICOSE-ÁCIDOS GRAXOS

A interrelação dos fatores bioquímicos e hormonais que afetam o controle recíproco da glicose e dos ácidos graxos é de fundamental importância na homeostasia da energia metabólica. Os estudos de Randle (22) mostraram que, no tecido adiposo, a penetração da glicose é aumentada pela insulina e leva a imo-

bilização dos AG intracelulares obtidos através do glicerofosfato para a sua rápida esterificação em triglicerídio. Nestas circunstâncias, a concentração dos AGL plasmáticos cai e permanece baixa, enquanto a glicose estiver disponível.

Na ausência de glicose, ou na presença de fatores lipolíticos, tais como a adrenalina e hormônio somatotrófico, há liberação de AGL, aumentando sua concentração no plasma. Este aumento dos AGL no plasma é, por seu turno, acompanhado de um aumento geral de AGL intracelulares por perfusão, inclusive nas células dos músculos esqueléticos e cardíacos. Nestas circunstâncias, há uma restrição do consumo de glicose por parte do tecido muscular, uma verdadeira ação salvaguardadora de glicose graças ao ciclo-AG. (27) Em jejum, ou na vigência de exercício físico, quando há aumento da excreção hipofisário de hormônio de crescimento, o aumento de AGL assim obtido poupa a glicose como combustível para o tecido muscular, reservando-a para aquêles tecidos que dependem obrigatoriamente da mesma, tais como as células do sistema nervoso central e do parênquima renal.

## 2 — CAUSAS DA OBESIDADE

Há menos de duas décadas seria insólito mencionar no plural as causas da obesidade, tal era a inflexibilidade que ligava as ciências biológicas às leis da termodinâmica. É óbvio que a ingestão alimentar exacerbada ocupa lugar primordial, mas, a cada dia que passa, au-

menta a convicção de que deve ser alterada a rapidez da aplicação dos princípios de termodinâmica. Considerando a variedade dos organismos vivos diferindo entre si em inúmeros traços e funções, seria de estranhar se todos possuíssem a mesma eficiência biológica. (25)

É geralmente aceito que existem aspectos genéticos importantes na produção da obesidade. Mayer (16) demonstrou que sendo os pais de constituição normal, existiam 9% de probabilidades de nascer um filho obeso; sendo que esta percentagem passava para 50 com um genitor gordo e 73 caso ambos estivessem obesos, firmando assim a predisposição genética. (Fig. 2)

Gordon (11) observou 3 casos de mulheres jovens e obesas, filhas de pais obesos, que, em sua tenra infância foram adotadas por casais magros e portanto acostumadas a comer em mesas parcias, e todavia tornaram-se gordas.

Num exemplo às avessas, conhecemos dois médicos que comem e bebem pantagruèlicamente e permanecem magros.

Finalmente, há de convir-se que um traço genético não é uma entidade intangível, como um espírito mau, mas deve expressar-se através de mecanismos bioquímicos e fisiológicos mensuráveis. É o que vamos tentar demonstrar.

## ANOMALIA DOS ÁCIDOS GRAXOS LIVRES (AGL)

Dole (7) em 1956 relatou que a concentração plasmática dos AGL nos pa-

cientes obesos era significamente elevada. Demonstrou-se, depois, (10), (2) que o jejum não era, nesses casos, acompanhado de uma ascenção progressiva dos AGL, como ocorria nos indivíduos normais, e ainda mais, que a administração de catecolaminas pouco aumentava o nível dos AGL, tudo indicando, portanto, um distúrbio da lipólise, constituindo o chamado *hipometabolismo*. (11)

De acordo com estas anomalias bioquímicas, parece haver uma característica do metabolismo lipídico em certos homens obesos, que denominaremos *inércia*, pela qual o tecido gorduroso responde lenta e inadequadamente aos estímulos lipídicos comuns. Levanta-se a hipótese de que o débito energético total, nestes organismos, esteja limitado pela relativa indisponibilidade de ácidos graxos como combustível.

De um modo geral, quando os pacientes começam a ingerir quantidades excessivas de alimentos, a deposição de gorduras progride rapidamente, sendo esta obesidade rotulada de *dinâmica*, não havendo ainda anomalia em nenhum exame subsidiário efetuado: os AGL não estão fixados numa taxa elevada e a correção é facilmente obtida mediante simples restrição calórica.

Na evolução natural da doença, ocorre, entretanto, a transição para uma fase *estática*, que coincide, provavelmente, com o aparecimento do estado hipometabolítico, anteriormente descrito, com as suas anomalias características. Com o

início gradual da fase estática, a perda de peso pela simples restrição de calorias torna-se um problema tremendo. Este dilema clínico é devido, provavelmente, ao estado hipometabolítico complicado pela retenção anômala de água e sal e é a este fenômeno que deve ser atribuído a impossibilidade, em certos casos, de reduzir-se o peso abaixo de determinado nível.

Apesar das evidências de que o estado hipometabolítico da obesidade "estática" não seja causado por hipotireoidismo, certos agentes tireoidianos são efetivos no sentido de restaurar a sensibilidade do tecido adiposo aos efeitos lipolíticos das catecolaminas, sendo no caso a tri-íodo-tiramina e o ácido tri-íodo-tiroacético mais ativos que a tiroxina e o ácido tri-íodo-tiropropiônico.

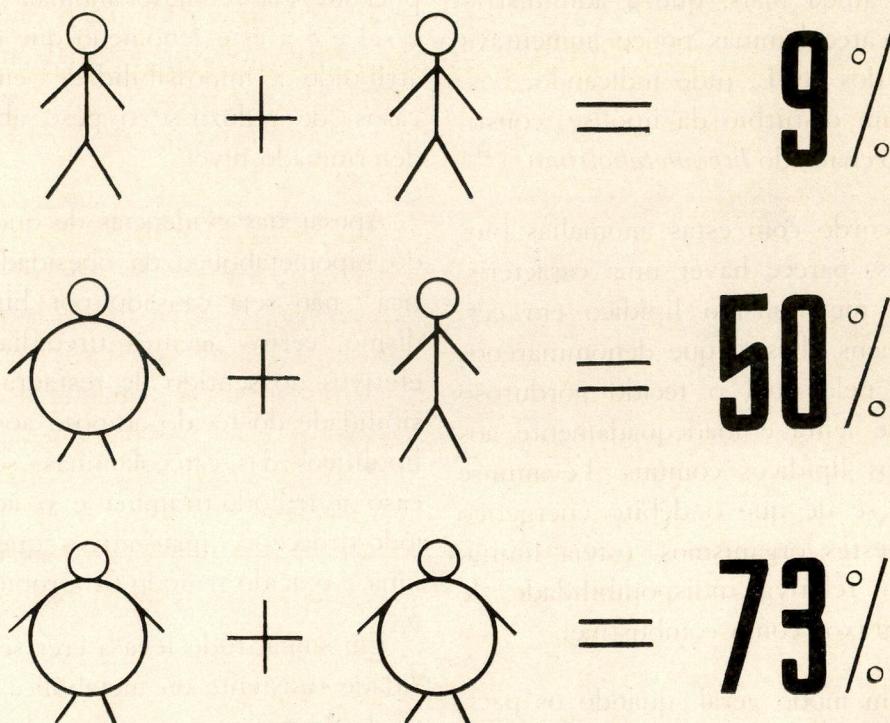
Em suma, tudo leva a crer ser a obesidade resistente ou metabólica uma fase da doença e não uma entidade à parte. Isso não exclui a possibilidade de existir, todavia, um tipo genético de obesidade humana, assim como existe em certas raças animais.

#### ANOMALIAS NO METABOLISMO DA GLICOSE

Já de há muito sabe-se que os pacientes obesos possuem curvas de tolerância glicídica anômala, semelhantes às dos diabéticos, mostrando uma ascenção lenta e declínio paulatino após ingestão de sobrecarga açucarada. Face à

sugestão de estar falha a utilização dos carboidratos, não foi surpresa encontrar, claramente demonstrada uma diminuição de oxidação de glicose marca-

da; (12) após injeção endovenosa de glicose 6-C<sup>14</sup>, a oxidação em gás carbônico e água era muito diminuída nos obesos.



O fluxo principal de glicose seria então desviada para lipogênese, tudo correndo por conta da taxa elevada de AGL, provocariam resistência à ação da insulina, diminuindo o aproveitamento da glicose e dando à mesma destino errâneo.

Hollifield (14) demonstrou existir lipogênese compensatória, acelerada, como resultado de alteração enzimática, resultante da ingestão de grandes quantidades de açúcares de uma só vez, alimentando ratos com uma única ração copiosa, substituindo o hábito de dei-

xá-los roer permanentemente. Existe a contrapartida clínica dêste fato em que certos pacientes obesos fazem também uma única e lauta refeição à noite, provocando o aparecimento e a perpetuação das alterações enzimáticas responsáveis pela lipogênese exagerada.

#### PROBLEMA DA ÁGUA

É indubitável a tendência de reter água apresentada pelos pacientes obesos. Numerosos estudos demonstraram níveis elevados de aldosterona e hormônio antidiurético hipofisário. (2)

Também é de interesse assinalar a incrível capacidade de reter água e sal dos alimentos ricos em carboidratos, sobretudo quando ministrados em jejum.<sup>(3)</sup> O mecanismo dêste fenômeno ainda não foi bem esclarecido, mas tudo leva a justificar a incorporação dos diuréticos como agente terapêuticos no tratamento da obesidade.

### 3 — PREVENÇÃO DA OBESIDADE

Fato básico é que o organismo acumula gordura porque a energia oriunda da ingestão de alimentos é maior do que a energia dispensada nas atividades físicas. A vida moderna propiciou sobretudo a diminuição do esforço físico pelas facilidades de locomoção, fazendo com que o homem ande muito menos. Também alterou os costumes, e, hoje em dia, desportista é todo aquêle que comparece ao estádio para torcer passivamente por este ou aquêle clube, degustando esta ou aquela marca de cerveja ou refrigerante.

Também, ressalvando obviamente aquelas áreas de subnutrição por pauperismo, o homem come melhor, alimentos mais concentrados, mais ricos em calorias. Outrossim, em nossa civilização, hospitalidade passou a significar receber com mesa farta, posta com o que de melhor houver para comer e beber. Qualquer cerimônia significa um coquetel. Finalmente, a nossa vida atrabilida tem para muitos, como única saída a superalimentação, de tal modo

que a melhor solução, em certos casos, é deixá-los gordos e sorridentes em vez de magros e angustiados.

Já sabemos que a obesidade não passa de um sintoma de distúrbio energético provocado por múltiplas causas, e foi Jean Mayer<sup>(17)</sup> quem deu a maior contribuição para a elucidação das obesidades, classificando-as de acordo com a etiologia e patogênese.

Do ponto de vista etiológico, as obesidades podem ser de origem *genética*, *traumática* e *ambiental*. Fisiopatologicamente, Mayer classifica as obesidades como de *regulação*, quando o distúrbio primitivo está no mecanismo central que regula a ingestão de alimentos, ou *metabólica*, quando a lesão primitiva consiste numa falta inata, ou adquirida, do metabolismo tecidual dos glicídios e lipídios.

Foi Mayer<sup>(18)</sup> também quem demonstrou que a hiperfagia habitual pode levar a um distúrbio metabólico secundário, bem como uma disfunção metabólica periférica pode, com o decorrer do tempo, interferir com o funcionamento normal do sistema nervoso central.

### FATORES GENÉTICOS OU METABÓLICOS

Uma vez demonstrada a presença inegável da associação familiar freqüente, passa a obesidade a ser um problema de saúde pública, face às suas repercuções na gênese e evolução das doen-

ças cardiovasculares. Assim como no diabetes, em que a utilização da genética foi tão útil, na sua detecção e prevenção, aqui também poder-se-á tomar medidas profiláticas para os filhos vulneráveis de pacientes obesos, ensinando-lhes, desde cedo, o uso de alimentos adequados e criando o hábito de exercícios físicos.

#### *FATÔRES TRAUMÁTICOS OU EMOCIONAIS*

É indubitável serem os fatores psicológicos, como resposta ao "stress" da vida, fatores de primeira grandeza num número significativo de casos de obesidade. Brunch (5) mostrou que as respostas emocionais afetam tanto a ingestão alimentar quanto o nível de atividade física em direções indesejáveis, resultando em obesidade.

#### *FATÔRES AMBIENTAIS OU SOCIOLOGICOS*

Num estudo efetuado na área da cidade de Nova Iorque, Moore, Stunkard e Srole (20) evidenciaram uma estreita relação entre a obesidade e as condições sócio-econômicas, prevalecendo sete vezes mais entre as mulheres de baixo padrão e um pouco menos no sexo masculino; esta prevalência acentua-se com a idade. Investigaram também a relação da obesidade com a saúde mental, verificando ser a mesma ligada de maneira significativa à imaturidade e desconfiança.

Finalmente, ao considerar a obesidade na infância e na vida adulta, Mayer (11) demonstrou que a obesidade existente antes dos 10 anos ou que aparece após os 16 tem um prognóstico sombrio quanto a uma eventual redução de peso, enquanto que a obesidade que se instala no início da puberdade pode ser um exagero dum processo fisiológico normal, beníngno e geralmente autocontrolável nos anos posteriores.

#### **4 — TRATAMENTO**

A maior parte dos trabalhos bem documentados veio mostrar que, a longo prazo, os resultados são desanimadores; demonstrou-se também (28) que os melhores resultados são obtidos nas primeiras fases da obesidade, na obesidade que aparece na vida adulta e não na infância, naqueles pacientes que jamais tentaram fazer regime e portanto virgens da recaída e finalmente nos indivíduos com grau razoável de estabilidade emocional.

De fundamental importância é existir motivação por parte do paciente, bem como serem as circunstâncias da vida tais que lhe permitam aceitar o "stress" da restrição alimentar.

A conclusão final é que a única solução real do problema reside na profilaxia. Daí se infere que um programa realmente preventivo deva ser orientado para as gerações futuras, dando particular atenção às gestantes e primíparas. Pois, provavelmente, nunca em sua vida, terão homens e mulheres tanto

interesse em receber conselhos como quando fôr acerca dos cuidados a serem dados ao seu primogênito. (1)

O pediatra responsável pela orientação da criança, desde o seu nascimento, ocupa posição crucial na prevenção da obesidade. Em suas mãos repousam o assentamento dos hábitos alimentares como também o conceito que fazem os pais sobre o bebê são e bem desenvolvido.

Ninguém melhor do que o pediatra para combater a idéia de que o maior bebê seja necessariamente o melhor, mostrando também que a criança gorda não é a mais desejável, nem tampouco mais sadia aquela que crescer mais depressa. O pediatra pode impedir as mães de forçar as crianças a ingerir o leite até a última gôta, explicando que existem épocas no crescimento em que a criança come menos.

Enfim, impedirá que se faça um futebol emocional do processo alimentar, mostrando aos pais que o seu papel consiste em prover os alimentos, prepará-los de maneira adequada, servi-los em condições agradáveis e deixar que a criança coma conforme suas necessidades.

Passo importante seria integrar no currículo escolar primário e ginásial a educação alimentar, incluindo noções sobre valor calórico, fatos essenciais sobre manutenção do peso, papel do exercício, introduzindo hábitos saudáveis tais como a natação, marcha, ciclismo, basquete, futebol de salão, etc.

Oturo aspecto a considerar: as mulheres são, particularmente, propensas a desenvolver a obesidade na puberdade, na primeira gestação e na menopausa, épocas em que estão sob controle médico, dando assim oportunidade ímpar ao ginecologista ou obstetra de ajudar e orientar o combate ao excesso de peso. Infelizmente, a classe médica ainda não capitalizou esta oportunidade. Já nos homens, não há êsses períodos cíclicos fisiológicos de aumento de peso. Nêles, o peso vai aumentando gradativamente, dos 25 aos 40, acelerando-se após esta idade. Pelas estatísticas obtidas até agora, parece ser a 3.<sup>a</sup> década a mais propícia para iniciar medidas preventivas.

Também deve ser frisado o fato de que as exigências energéticas basais diminuem com a idade bem como há uma diminuição gradativa das atividades físicas, e, se nessa fase, não fôr reduzida a ingestão alimentar, forçosamente há de instalar-se a obesidade. Como nessa fase da vida o tédio é combatido com a comida e a bebida, fácil é de se ver as consequências. Está aberto, portanto, um campo para pesquisar a maneira de alterar os costumes, iniciando-se desde já o uso de sorvetes e refrescos sem açúcar.

## 5 — CONTRÔLE DA OBESIDADE POR JEJUM INTERMITENTE

Para pacientes moderadamente gordos, isto é, até 25% acima do peso ideal, a correção pode ser feita aliando

a dieta aos exercícios físicos diários de rotina, consistindo em ginástica ou 30 minutos de marcha rápida.

Agora, em casos de obesidade intratável, sugere-se segundo o trabalho de Duncan e col. (8) o tratamento por jejum intermitente.

Os pacientes são internados por período de 10 a 15 dias, durante o qual só recebem líquidos não-nutritivos tais como água, café, chá e refrescos artificiais sem açúcar e um suplemento vitamínico. Após a alta, os pacientes passam a jejuar em casa um dia na semana.

Parece duro, mas levando-se em conta o risco de vida da obesidade intratável devido às complicações das quais mencionaremos diabetes, cardiopatia hipertensiva, colelitíase, insuficiência coronária e espondilartrose, vale a pena o sacrifício. As únicas contra-indicações são: diabetes lábil incontrolável, neuropatia diabética progressiva, gravidez, enfarte do miocárdio recente, estado infeccioso agudo e doença hepática recente.

A perda ponderal média nas primeiras 24 horas é de 1 a 2 kg, podendo entretanto atingir até 5 kg. Esta perda deve-se, principalmente, à perda de água, uma vez que cessou a ingestão de sal. Esta perda é de valor moral precioso para o paciente, mas deve ser explicado ao mesmo que esta perda é devida à eliminação de água, e que, quando ces-

sar o jejum, embora com dieta, ele tornará a ganhar peso para depois, então, tornar a emagrecer paulatinamente.

Na quinzena de jejum, consegue-se, geralmente, uma redução de 10 a 15 kg e, durante este período, a fome raramente constitui problema. Aliás, caso o paciente se queixe, é porque andou beliscando. O jejum absoluto causa anorexia enquanto que uma refeição pequena aumenta a fome.

Alguns fatores indubitavelmente concorrem para a anorexia, o aparecimento imediato de cetonúria seguido de hipercetonemia sendo um deles. Experimentalmente, provocou-se hipercetonemia administrando-se uma acetona, o beta-oxibutirato na dose de 30mg/kg por via venosa em pacientes gordos e magros que não estavam jejuando, resultando perda de apetite e eventualmente náuseas e vômitos.

A ausência completa de ingestão de eletrólitos, sobretudo sal, provoca anorexia em pacientes normais, quanto mais em obesos. Finalmente, mesmo que não haja aumento da concentração de AGL, aumenta o seu fluxo, devendo atuar no centro hipotalâmico do apetite. Assim, a soma desses 3 fatores: hipercetonemia, não-ingestão de sal e aumento do fluxo de AGL deve, desde o 2.º dia de jejum, ser responsável pela anorexia encontrada.

Durante o período de jejum, pesquisa-se a cetonúria quatro vezes ao dia. O resultado deve ser sempre 4 + caso o

regime esteja fielmente obedecido, pois qualquer quantidade, mesmo pequena, de carboidratos ingerida, tal como um picolé ou alguns biscoitos, reduz, prontamente a cetonúria.

De um modo geral, a abstinência alimentar é perfeitamente tolerada e a depressão nervosa é antes rara. A anorexia instala-se logo e muitos pacientes, que antes estavam deprimidos, tornam-se levemente eufóricos.

Em cerca de 10% dos casos, aparece, em torno do 8.º dia de jejum, uma astenia mais ou menos acentuada, que é prontamente aliviada com a ingestão de um copo de leite desnatado e de uma cédula de pão, após o que o jejum é re-iniciado.

Outros sintomas atribuíveis ao jejum foram: náuseas, tonturas e cefaléia. As náuseas foram controladas com antiácidos e as demais queixas, com ingestão de pão com leite desnatado..

A hipotensão ortostática não constitui problema, desde que o jejum não ultrapasse duas semanas. É óbvio que, neste período, as atividades físicas são reduzidas ao mínimo. A internação neste período é obrigatória, não só para afastar o paciente de compromissos, como também da vista dos alimentos.

A hiperuricemia, acompanhada da concomitante queda do ácido úrico urinário, é constante e assim mesmo até

os pacientes gotosos toleraram bem o regime. O mesmo deu-se com os portadores de úlcera péptica.

As provas de função hepática, inclusive teste de retenção da bromosulfaleína e biópsia, na imensa maioria dos casos, não revelaram alteração digna de nota.

A hipertensão arterial foi controlada em 96 horas; outras moléstias que melhoraram significativamente foram diabetes, angina de peito, enfisema pulmonar e psoríase.

Em alguns pacientes, repetiu-se o período de jejum duas a três vezes com alguns meses de intervalo e êxito ainda maior.

Após a alta, o paciente passa a jejuar, em casa, um dia na semana. A dieta é calculada em torno de 1300 a 1900 calorias, sendo fundamental que não ingira mais do que 2 g de sal ao dia. Recomendam-se exercícios físicos, exceto no dia semanal de jejum, quando as atividades serão mínimas.

Quanto à duração do tratamento, é longo e deve ser comparado ao da tuberculose de 25 anos atrás.

Deve ser lembrado aos pacientes que, mesmo perdendo apenas 1/2 a 1 kg por semana, ao cabo de um ano, eles terão emagrecido de 25 a 30 kg.

## RESUMO

Foi revisto o metabolismo das gorduras à luz de conhecimentos últimamente adquiridos, detendo-se o autor no estudo da lipogênese e da lipólise, bem como a interrelação dos ácidos graxos com a glicose na homeostasia da energia metabólica.

Analisaram-se as causas da obesidade, destacando-se a predisposição genética que intervem nas anomalias bioquímicas dos ácidos graxos e dos hidratos de carbono.

Frissou-se que o tratamento realmente eficaz deve ser preventivo, levando-se em conta, não só os fatores genéticos, mas também os emocionais e sociológicos.

Apresentou-se um esquema para o tratamento da obesidade grave por meio do jejum intermitente.

## SUMARY

A review was made of the metabolism stressing the study of lipogenesis and lipolysis as well as the interrelation of fatty acids with glucose in the metabolism energy homeostasis in the light of recently acquired knowledge.

The causes of obesity were analysed stressing the genetic predisposition in the biochemical anomalies of the fatty acids and carbohydrates.

It was emphasized that the really efficacious treatment must be preventive, taking into account not only the genetic, but the emotional and social factors as well.

A scheme was presented for the treatment of severe obesity by intermittent fast.

## RÉSUMÉ

On a revu le métabolisme des graisses à la lumière des dernières connaissances acquises, en s'arrêtant à l'étude de la lipogénèse et de la lipolyse, et aussi à l'interrelation des acides gras avec la glucose dans l'homeostasie de l'énergie métabolique.

On a analysé les causes de l'obésité détachant la prédisposition génétique qui intervient dans les anomalies bio-

chimiques des acides gras et des hydrates de carbone.

On a frisé que le traitement réellement efficace doit être préventif, en considérant non seulement les facteurs génétiques mais aussi les émotifs et les sociologiques.

On a présenté un schème récent pour le traitement de l'obésité grave au moyen du jeûn intermittent.

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

- 1 — ABRAHAM, S. and NORDSIECK, M.: Relationship of excess weight in children and adults. *Pub. Health Rep.* 75:263, 1960.
- 2 — BANSI, H. W. and OLSEN, J. M.: Water retention in obesity. *Acta endocrinol.* 32:113, 1959.
- 3 — BLOOM, W. L. and MITCHELL, W. Jr.: Salt excretion of fasting patients. *Arch. Int. Med.* 106:321, 1960.
- 4 — BRAGDON, J. H., HAVEL, R. J. and BOYLE, E.: Human serum lipoproteins. *J. Lab. & Clin. Med.* 48:36, 1956.
- 5 — BRUCH, H.: Psychological aspects of obesity. *Borden's Rev. Nutrition Rev.* 19:57, 1958.
- 6 — COHN, C. and JOSEPH, D.: Effects on metabolism produced by the rate of ingestion of the diet. *Am. J. Clin. Nutrition* 8:682, 1960.
- 7 — DOLE, V. P.: A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. *J. Clin. Invest.* 35:150, 1956.
- 8 — DUNCAN, G. G., CRISTOFORI, F. C., YUE, J. K. and MURTHY, M. S. J.: The control of obesity by intermittents fasts. *M. Clin. North America* 48:1359, 1964.
- 9 — GATES, H. S. and GORDON, R. S.: Demonstration of lipoprotein lipase in human fasting serum. *Fed. Proc.* 17: 740, 1960.
- 10 — GORDON, E. S.: Non-esterified fatty acids in the blood of obese and lean subjects. *Am. J. Clin. Nutrition* 8:740, 1960.
- 11 — GORDON, E. S.: New concepts of the biochemistry and physiology of obesity. *M. Clin. North America* 48:1285, 1964.
- 12 — GORDON, E. S., GOLDBERG, M., BRANDABUR, J. J., GEE, J. B. L. and RANKIN, J.: Abnormal energy metabolism in obesity. *Tr. A. Am. Physicians* 75:118, 1962.
- 13 — GORDON, R. S.: Unesterified fatty acid in human blood: II. The transport function of unesterified fatty acid. *J. Clin. Invest.* 36:810, 1957.
- 14 — HOLLIFIELD, G. and PARSON, W.: Metabolic adaptations to a stuff and starve program. II. Obesity and the persistence of adaptative changes in adipose tissue and liver occurring in rats limited to a short daily feeding period. *J. Clin. Invest.* 41:250, 1962.
- 15 — LAURELL, S.: Turnover rate of unesterified fatty acids in human plasma. *Acta physiol. Scandinav.* 41:158, 1957.
- 16 — MAYER, J.: Genetic, traumatic and environmental factors in the etiology of obesity. *Physiol. Rev.* 33:472, 1953.
- 17 — MAYER, J.º Physiological and nutritional aspects of obesity. *Borden's Rev. of Nutr. Rev.* 19:35, 1958.
- 18 — MAYER, J.: Obesity: physiological considerations. *Am. J. Clin. Nutrition* 9:530, 1961.
- 19 — MAYER, J.: Obesity. *Ann. Rev. Med.* 14:111, 1963.
- 20 — MOORE, M. E., STUNKARD, A. and SROLE, L.: Obesity, social class and mental illness. *L. A. M. A.* 181:962, 1962.

- 21 — OPIE, L. H. and WALFISH, P. G.: Plasma free fatty acid concentration in obesity. *New England J. Med.* 268: 757, 1963.
- 22 — RANDLE, P. J., GARLAND, P. B., HALES, C. N. and LEWSHOLME, E. A.: The glucose fatty acid cicle. *Lancet* 1:785, 1963.
- 23 — ROBINSON, D. S. and HARRIS, P. M.: The production of lipolytic activity in hind limb in response to heparin. *Quart. J. Exper. Physiol.* 44:80, 1959.
- 24 — RUDMAN, D., BROWN, S. J. and MALKIN, M. F.: Adipokinetic actions of ACTH, TSH, vasopressin, melanophore stimulating hormone, fraction H, epinephrine, and nor-epinephrine in the rabbit, guinea pig, hamster, rat, pig and dog. *J. Lipid Research* 4:527, 1963.
- 25 — TEPPERMAN, J.: Etiologic factors in obesity and leanness. *Perspectives in biology and medicine*. 1:293, 1958.
- 26 — TREBLE, D. H. and MAYER, J.: Glycerol kinase activity in white adipose tissue of obese-hyperglycemic mice. *Nature* 200:363, 1959.
- 27 — VAN ITALLIE, T. B. and BERGEN, S.: Regulation of blood glucose. *Diabetes* 9:286, 1960.
- 28 — YOUNG, C. M.: The prevention of obesity. *M. Clin. North America* 48: 1364, 1964.

## NOTICIÁRIO

### SIMPÓSIO INTERNACIONAL SÔBRE DOENÇA DE HODGKIN

*Programa Científico sob os auspícios do:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SERVIÇO NACIONAL DE CÂNCER  
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
de  
16 a 21 de janeiro de 1967  
PRAÇA DA CRUZ VERMELHA, 23 — 4.<sup>o</sup> E 8.<sup>o</sup> ANDAR  
Rio de Janeiro — Brasil

### L I S T   O F   P A R T I C I P A N T S

#### ALAN C. AISENBERG

Assistant Physician, Massachusetts General Hospital; Assistant professor of medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

#### JOSEPH H. BURCHENAL

Vice President, Sloan Kettering Institute for Cancer Research; Associate Medical Director for Clinical Investigation and Attending Physician, Memorial Hospital; Professor of Medicine, Cornell University Medical College, New York, N. Y.

#### HENRY S. KAPLAN

Professor and Executive, Department of Radiology — Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California.

## DAVID A. KARNOFSKY

Attending Physician and Chief, Medical Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Hospital; Chief Division of Clinical Chemotherapy, Sloan Kettering Institute; Associate Professor of Medicine, Cornell University Medical College, New York, N. Y.

## ROBERT J. LUKES

Professor of Pathology, University of Southern California School of Medicine and the Los Angeles County Hospital, Los Angeles, California.

## M. VERA PETERS

Head, Radiology Department from the Ontario Cancer Institute Incorporating the Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada.

## JOHN E. ULMANN

Assistant Professor of Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; Visiting Physician, the Francis Delafield Hospital, New York, N. Y.

JANUARY 16, 1967

CHAIRMAN: DR. ROBERT J. LUKES

9:00 - 9:15 Opening remarks

Dr. M. Santos-Silva

9:20 - 10:10 Clinical Aspects and Diagnosis of Hodgkin's Disease

Dr. John E. Ultmann

10:15 - 11:05 Immunologic Aspects of Hodgkin's Disease

Dr. Alan C. Aisenberg

11:10 - 11:30 CHAIRMAN COMMENTS

12:00 14:00 ROUND TABLE LUNCHEON

Clinical Staging of Hodgkin's Disease

CHAIRMAN: DR. JOHN E. ULMANN

MEMBERS: Dr. Alan C. Aisenberg

Dr. M. Vera Peters

Dr. Henry S. Kaplan

Dr. David A. Karnofsky

14:30 - 15:15 EXTRA PROGRAM EVENT

NEW TRENDS IN THE TREATMENT OF ACUTE AND  
CHRONIC LEUKEMIAS

DR. JOSEPH H. BURCHENAL

## JANUARY 17, 1967

CHAIRMAN: DR. DAVID A. KARNOFSKY

- 9:30 - 10:10 Pathological Aspects of Hodgkin's Disease  
Dr. Robert J. Lukes
- 10:20 - 11:00 The Prognosis of Hodgkin's Disease as Related to its Pathological Picture  
Dr. Robert J. Lukes
- 11:10 - 11:30 CHAIRMAN COMMENTS
- 12:00 - 14:00 ROUND TABLE LUNCHEON  
Factors influencing prognosis of Hodgkin's disease  
CHAIRMAN: DR. M. VERA PETERS  
MEMBERS: Dr. Alan C. Aisenberg  
Dr. John E. Ultmann  
Dr. David A. Karnofsky

- 14:30 - 15:30 EXTRA PROGRAM EVENT  
"CURRENT CONSIDERATIONS ON THE ETIOLOGY OF HODGKIN'S DISEASE AND AN APPRAISAL OF BURKITT'S TUMOR"  
DR. JOSEPH H. BURCHENAL

## JANUARY 18, 1967

FREE DAY

## JANUARY 19, 1967

CHAIRMAN: DR. DAVID A. KARNOFSKY

- 9:15 - 10:10 Treatment of Stages I-II and III Hodgkin's Disease by Radiation Therapy  
Dr. Henry S. Kaplan
- 10:15 - 11:10 Radiation Therapy in Stage IV Hodgkin's Disease — on presentation and during the course of the disease.  
Dr. M. Vera Peters
- 11:20 - 11:40 CHAIRMAN COMMENTS
- 12:00 - 14:00 ROUND TABLE LUNCHEON  
The possibility of cure for the Hodgkin's Disease patient  
CHAIRMAN: DR. JOSEPH H. BURCHENAL  
MEMBERS: Dr. John E. Ultmann  
Dr. David A. Karnofsky  
Dr. M. Vera Peters  
Dr. Henry S. Kaplan

14:15 - 15:00 EXTRA PROGRAM EVENT  
THE PATHOLOGICAL ASPECTS OF BURKITT'S TUMOR  
DR. ROBERTS J. LUKES

JANUARY 20, 1967  
CHAIRMAN: DR. HENRY S. KAPLAN

9:15 - 10:05 The Role of Chemotherapy in the Treatment of Hodgkin's Disease  
Dr. David A. Karnofsky

10:15 - 11:05 The Overall Planning of the Treatment of the Hodgkin's Disease  
Patient  
Dr. John E. Ultmann

11:15 - 11:45 CHAIRMAN COMMENTS

12:00 - 14:00 ROUND TABLE LUNCHEON

The role of surgery in the treatment of Hodgkin's disease, as  
seen by the Non-Surgeon.

CHAIRMAN: DR. ROBERT J. LUKES

MEMBERS: Dr. Henry S. Kaplan  
Dr. John E. Ultmann  
Dr. M. Vera Peters  
Dr. David A. Karnofsky

14:15 - 15:15 SUMMARY AND CONCLUSION OF THE SYMPOSIUM  
CONFERENCES  
DR. JOSEPH H. BURCHENAL

SERVIÇO DE EXPERIMENTAÇÃO E PESQUISAS DO  
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

CHEFE: *Dr. Sérgio Lima de Barros Azevedo*

CHEFE EXECUTIVO: *Prof. Hugo Caire de Castro Faria*

PESQUISADORES:

Prof. Hugo Caire de Castro Faria (Catedrático FCM — Bioquímico INC)

Responsável pelo setor de Bioquímica.

Dr. Sylvio Thales Torres (Imunologia INC)

Responsável pelo setor de Imunologia e Centro de Seleção de Animais.

Dr. Mauro Velho de Castro Faria (Bioquímico INC)

Dr. Reinoult Altmann (Químico INC)

Dr. Hernani Coutinho Costa (Químico INC)

Dr. Elzamann Magalhães (Químico INC)

Dr. Hermann G. Schatzmayr (Virologista CNP)

PESQUISADORES ASSOCIADOS E BOLSISTAS:

Dr. Carlos Alberto Napomuceno (Bioquímico FCM)

Dr. José Geraldo Bandoli (Patologista INC)

Dr. Toshiko Ohoishi Shinzato (Animais de Lab.)

Dr.<sup>a</sup> Maria Genoveva Von Tubinger (Cultura de Tecido)

Fernando Garcia de Mello (FCM)

Paulo Cesar de Amorim Preza (FCM)

Ivo Humberto Schaly Silveira (FCM)

Maria Elisabeth Amorim (CNP)

Paulo Alberto Otto (Geneticista CNP)

## INTRODUÇÃO

O Serviço de Experimentação e Pesquisas do Instituto Nacional de Câncer é constituído por conjunto de laboratórios que têm a finalidade e objetivo de pesquisar problemas básicos de biologia que possam interessar de forma imediata ou remota ao estudo do câncer.

A necessidade em nosso meio de pesquisadores levou o Serviço de Experimentação e Pesquisas a promover treinamento de pessoal jovem, de nível Universitário, a fim de atender as exigências da evolução da pesquisa Biológica.

O setor de Bioquímica é dotado de instalações e equipamentos em seus laboratórios (inclusive laboratório de radioisótopos como traçadores) capazes de atender aos projetos programados.

Os outros setores possuem laboratórios equipados para Imunologia, Virologia, Cultura de tecido, Patologia e Centro de Seleção de Animais para Laboratório de Pesquisas em Câncer (ratos e camundongos).

A Quimioterapia Experimental é outro setor de grande importância no qual se acompanha e estuda esta nova terapêutica contra o câncer.

Com a mobilização dos recursos e do pessoal existente na direção de objetivos préfixados, poderá ser possível

bom trabalho integrado da equipe não sendo, porém, recomendável a dispersão de esforços em novas linhas de trabalho.

Os programas e objetivos do Serviço de Serviço de Experimentação e Pesquisas compatíveis com as condições que os Laboratórios dispõem seguem a esta breve introdução.

## BIOQUÍMICA

A necessidade de se entender o câncer sobre o aspecto químico, leva o pesquisador a estudar a fisiologia da célula ao nível molecular.

Com ou sem modificação do genoma, feita em uma só vez ou em várias etapas, sente-se que deve existir ao nível das cadeias metabólicas multienzimáticas "um desvio mínimo" que acarrete as características de autonomia e falta de controle da reprodução que leva a célula a formar um tumor. Com os trabalhos de Luria (1958), Van Potter (1958, 1960, 1962, 1964), Weber (1963), Muhlbock (1964), Pitot e Heidelberg (1963), o conceito de "Feedback Delation" e "RNA Template Delation" parece dominar o fenômeno da Carcinogênese, isto é, que esta seria devida a modificações dos sistemas reguladores do metabolismo celular ao nível molecular.

Que a célula cancerosa é aquela que perdeu a sensibilidade aos controles que regulam a reprodução de um tecido normal ninguém duvida.

Os problemas de controle de indução enzimática, desrepressão, repressão e inibição de enzimas, atualmente tão pouco conhecidos, embora muito estudado, tomam grande importância na Bioquímica da Carcinogênese.

Em 1965, ao atingir o nosso laboratório o nível técnico e científico capaz de encarar fatos desta magnitude com possibilidade de dar alguma contribuição original, foi tomado o problema de indução e repressão de proteína enzima como linha mestra de trabalho.

A escolha de projetos específicos de pesquisa, foi discutida, em detalhe, principalmente com o Prof. Christian Jervel, da Universidade de Oslo, que durante um ano estêve em nosso laboratório.

Partiu-se para estudos de controle de processo metabólico relativamente simples para com a evolução de conhecimentos, atingir o estudo de controles de sínteses de nucleoproteínas.

O nosso programa é: *INDUÇÃO E REPRESSÃO DE SÍNTESE DE MACROMOLÉCULAS* — Proteínas enzimáticas e nucleoproteínas (RNA-DNA).

O problema de indução enzimática em seres superiores é perfeitamente comprovado. No fígado de ratos e camundongos, por exemplo, dietas protéicas especiais, jejum, ou hormônios

corticóides induzem a formação de enzimas catabolizantes de proteínas como: Tirozina transaminase, triptofano pirolase, treonina dehidrase, ornitina transaminase, etc. Há "de novo" formação de m-RNA seguida de moléculas de proteína enzima etc.

Os mecanismos pelos quais os organismos superiores lançam mão para inibir, dentro de curto prazo, a referida indução não são ainda conhecidos.

A nossa primeira contribuição sobre este assunto "SOME ASPECTS OF THE CORTISONE INDUCED TYROSINE ALPHA-KETO GLUTARATE TRANSAMINASE IN MOUSE LIVER" vem complementar os trabalhos de Garren, Pitot e outros, mostrando novos aspectos de repressão enzimática.

Outras verificações foram por nós feitas com treonina dehidrase induzidas em fígado de ratos submetidos ao jejum.

Um dos nossos colaboradores, Dr. Mauro Castro Faria, atualmente estagiando na Universidade de Indiana, no Laboratório do Prof. Gibson, no Departamento de Bioquímica, estuda controle de indução de enzimas de síntese de lipídios, induzida por glicose.

Foi por nós verificado e já vai a publicação, a ação de retardamento e, indução de síntese de proteína enzima quando se dá simultaneamente um inductor (hormônio corticóide) e um bloqueador, ao nível de ribosoma, de síntese proteica.

## INDUÇÃO E INIBIÇÃO ENZIMÁTICA PERFUSÃO EXTRACORPÓREA DO FÍGADO DE RATO

A interpretação dos resultados da indução e repressão enzimática sofrem restrições quando feitas em organismo de animal vivo, pois este está sob o efeito de um sistema multihormonal (corticotrófico, adrenalina, somatotropina, tirozina, insulina, etc.).

Se é propósito estudar induções e inibição ao nível molecular e evidenciar a relação causa e efeito, impõe-se manter o órgão vivo em circulação extracorpórea onde todos os controles estarão ao acesso do pesquisador.

Este é um dos programas em andamento no Laboratório de Bioquímica.

### PROJETOS DE PESQUISAS EM ANDAMENTO

A — Indução e repressão de tirozina transaminase em fígado de rato. Efeito repressor de glicose. Ação da Actinomicina D, 5-fluoracil, 6-mercaptopurina, puromicina, etionina e actidione.

B — Retardamento do aparecimento da indução da enzima quando o indutor e repressor ao nível de ribosoma, de síntese de proteína-enzima, são administrados ao rato ou camundongo, simultaneamente. As enzimas em estudos são as seguintes: tirosina transaminase, triptofano, pirrolase e treonina dehidrase.

C — Indução e repressão de síntese de proteína em fígado de rato submetidos a perfusão. Mantendo-se o fígado vivo até 6 horas com bombeamento contínuo de sangue oxigenado através da veia porta em ambiente térmico estabilizado, e com grau higrométrico controlado, consegue-se induzir síntese de macromoléculas como: enzimas, glicogênio, etc. sob o controle do pesquisador sem o efeito do sistema multi hormonal do organismo vivo. Estuda-se com este modelo experimental o controle de síntese de enzimas catabolizantes, proteicos, controle da glicogenólise, a ação da amilase hepática.

### IMUNOLOGIA

Os programas básicos nos quais esta Seção está empenhada, compreendem:

I — Investigação sobre a natureza do anticorpo de "enhancement" e sua possível identificação em pacientes portadores de Câncer. Desde a descoberta do fator XYZ por Casey (1941) que importância deste fenômeno vem crescendo. O efeito aparentemente paradoxal deste fator consiste no sucesso da implantação de um homoenxerto em indivíduos previamente sensibilizados com cé-

lulas homólogas, em lugar de uma rejeição acelerada. Em relação ao câncer provocado e exponencial de animais de laboratório, verificou-se que este fenômeno era válido não só para tumores homólogos, assim como para tumores isólogos (Casey 1941 - 1953 - 1956; Feldman e Globerson 1953; Shear 1954; Hirsch e Iversen 1961). A natureza deste fator ficou evidente ser um anticorpo segundo Snell, Kandutsch e Kallis e é transferível por transferência de sôro. O mecanismo de ação segundo Möller (1965) e outros, parece ser o de isolar a célula neoplásica, de um contacto direto com as células imunocompetentes, por intermédio de uma ligação do mesmo aos receptores da membrana celular.

Assim, a célula tumoral ficaria protegida e o anticorpo de "enhancement" faria parte de um novo sistema de homeostasia tumor-hospedeiro.

Neste particular, já iniciamos as primeiras verificações sobre o efeito do sôro de 2 pacientes portadores de câncer e virgens de tratamento, do sôro de camundongos C3H portador de Adeno carcinoma da mama, e sôro humano normal, sobre o tumor ascítico de Ehrlich, quando injetados simultaneamente. Este trabalho contará com a colaboração

do Dr. Guido Azevedo, do Banco de Sangue do INC.

II — Uma segunda linha de interesse vem se localizar nas possibilidades imunológicas oferecidas pelo acoplamento de um diazo composto à membrana das células tumorais. Este trabalho já se encontra em fase de realização, tendo sido empregada a Benzidina Bis-Diazotada (BDB) e o Ácido sulfanílico Diazotado (DSA) e o tumor ascítico de Ehrlich. Os primeiros resultados estão nos levando à explorações mais cuidadosas e experiências já estão sendo executadas neste sentido.

III — Para atingir com eficiência os objetivos deste programa, estamos criando um Setor de Imunoquímica, destinado a realizar fracionamento de sôro humano e de animais, por meio de técnicas de gel filtração e cromatografia em DEAE-Sephadex, método de eletroforese em cortina, assim como identificação por técnicas de imunodifusão e imunoelétroforese das diferentes frações séricas.

Contamos no momento com a colaboração da bolsista do Conselho Nacional de Pesquisas sob a nossa orientação, a química Elizabeth Amorim, diplomada pela Faculdade Nacional de Filosofia da Universidade do Rio de Janeiro.

IV — Finalmente em colaboração com o Setor de Cultura de Tecido, está programado um estudo da atividade das células imunocompetentes, em sistemas adequados à imuno-transplantação.

Assim verificaremos a atividade de macrófagos peritoniais, de baço e de gânglios linfáticos de camundongos, sensibilizados à carcinoma ascítido crescendo em camada monocelular, ou por enu-

meração "in vitro" de células "ativas" segundo técnica de Jerne-Nordin (Jerne NK) - Nordin A. A. and Heng C. - *Cell-bound Antibodies* (B. Amos and H. Koprowsky editores. Philadelphia Wistar Inst. Press 1963, 109) que nos propomos modificar usando hematias de carneiro recobertas com isoantígenos celulares - (Carcinoma ascítico de Ehrlich).

### VIROLOGIA E CULTURA DE TECIDOS

Esta Seção constituirá, ao início, um complexo único já pela sua íntima relação, assim como em obediência ao programa de trabalho projetado.

Com a finalidade de iniciar e desenvolver êste setor de atividades o qual encontrará nas novas instalações desta Seção de Pesquisa as condições indispensáveis para sua implantação, convidamos o Virologista Dr. Hemann Gonçalves Schatzmayr da Divisão de Virologia do Instituto Oswaldo Cruz.

Por outro lado, torna-se indispensável a contratação por nós proposta da Sra. Maria Genoveva Von Hubinger, diplomada pela Escola Nacional de Farmácia, pelo Curso de Aperfeiçoamento do Instituto Oswaldo Cruz e do Instituto de Microbiologia da Universidade do Brasil e que será responsável pelos trabalhos relativos à Cultura de Tecidos.

O Plano de Pesquisas obedecerá ao seguinte critério:

I — Implantação do laboratório de cultura de tecidos, outrora exis-

tentes, e no momento parado, face a precariedade das atuais instalações (o que será atendido com a mudança para o novo prédio), a falta de pessoal especializado, inclusive auxiliares de laboratório.

Um sistema devidamente organizado será necessário e indispensável à manutenção de linhagens padrões de células, assim como ao isolamento de novos tipos, o que propiciará aos setores de Bioquímica e Imunologia, e ao futuro setor de Genética, a realização de um sem número de pesquisas, algumas já programadas.

II — Estudos sobre fenômenos de adsorção de vírus à superfície das células. Pesquisas recentes demonstram que a adsorção da partícula de vírus à superfície da célula, que constitui a fase inicial da multiplicação dos mesmos, está na dependência dos receptores

da membrana celular. Assim, sem penetrar na célula, a multiplicação virótica é inviável.

Por outro lado, longe estão de total esclarecimento os fenômenos envolvidos nesta adsorção de vírus bem como o papel da membrana celular como possível agente seletor na fase de penetração das partículas. Em relação a vírus responsáveis por câncer em animais, parece-nos altamente importante estudar "in vitro", em sistemas de células adequados, os fenômenos envolvidos na fase de penetração das partículas através a membrana como base para compreensão de um possível mecanismo de rejeição biológica deste vírus.

III — Fenômeno de transformação. A cultura de tecido possibilita acompanhar detalhadamente a "transformação", ou seja, a passagem de uma cultura, ou parte dela, de um estado de diploidia para poliploidia, através a introdução de determinado vírus. O estudo deste fenômeno em si, traz uma série de subsídios importantes à compreensão dos fenômenos envolvidos nesta modificação de carga cromossômica.

Estudos morfológicos serão realizados tanto por microscópio óptico (fotônica) bem como dentro das possibilidades, em microscopia eletrônica, através programas de colaboração com outras Instituições que venham a possuir equipamento adequado.

#### CENTRO DE SELEÇÃO DE ANIMAIS DESTINADOS A PESQUISA DO CÂNCER

No momento possuímos e mantemos:

- a) — Quatro estirpes de camundongos endogâmicos "inbreed" C3H/Kl, HC57Bl/Kl, A/Sn, e Dba/2Kl, obtidos do Instituto Karolinska por gentileza do Prof. G. Klein, em 1963.
  - b) — Duas estirpes de ratos endogâmicos U. e R., por nós trazidos do Antoni Van Leeuwenhoeck-Huis de Amsterdam, em novembro de 1965, cedidas pelo Prof. O. Mühlbock.
  - c) — Quatro estirpes de ratos em vias de seleção, mantidos em cruzamentos endogâmicos durante 15 gerações, trabalho que estamos realizando há cerca de 5 anos.
- I — No que diz respeito a criação de camundongos e manutenção dos animais em experimentação está programada a construção de um biotério especializado segundo projeto que elaboramos, e cuja realização será levada a efei-

to no corrente ano de 1967. Este projeto é o resultado de uma viagem de estudos e observações realizada por um de nossos técnicos o Dr. Sylvio Thales Torres, à convite do Prof. O. Mühlbock do "International Centre for Provision of Laboratory Animals for Cancer Research" em Amsterdam e a outros Centros de Criação de Animais de Laboratório — incluindo os de Zeist (Holanda), Hanover (Alemanha), Carshalton Beeches (Inglaterra) e Gyr-sur-Yvette (França).

Em uma etapa posterior, será necessária a implantação de uma unidade "GERM FREE" indispensável à criação de um criatório livre de Patogênicos Específicos (LPE), mais conhecido pela expressão inglesa "Specific Pathogen Free" (SPF).

II — Em nossas atuais e modernas instalações, a colônia que possuímos será submetida a três tipos de controles a saber:

#### 1 — *Contrôle Sanitário*

Consistirá de exames parasitológicos, bacteriológicos e anatomo-patológicos semanais.

a) — *Exames parasitológicos* — ectoparasitas e endoparasitas representadas por Artrópodes, Helmintos e Protozoários. A fim de diagnosticar a presença de tais parasitas, serão feitos exames microscópicos de pelos, raspagens

de crostas cutâneas, exames microscópicos de fezes, assim como pesquisas no curso da necropsia dos animais, do conteúdo do tubo digestivo e no fígado, buscando formas definitivas ou larvárias de Helmintos, tão freqüentes em nossos biolérios.

Assim já tivemos oportunidade de diagnosticar a presença de um ectoparasita *Myobia musculi*, cuja eliminação representou uma tarefa sumamente trabalhosa, de um nematodeo *Syphacia obvelata*. Este último utilizou uma experiência que envolvia o transplante de fragmento de pulmão na cápsula renal, devido a presença de numerosas larvas que transitavam ao realizar o ciclo de Loos.

Outro helminto que temos encontrado com freqüência é um Cestódio parasita de intestino delgado, *Hymenolepsis nana* e uma forma hepática larvária de *Taenia crassicollis* denominada *Cysti cercus fasciolaris*.

Exames hematológicos, tais como hemogramas ajudarão a localizar hemoprotzoários em ratos e camundongos esplenectomizados previamente (*Bartonella muris* e *Eperythrozoon coccoides*).

b) — *Exames bacteriológicos* — Semeadura de fezes em meios próprios a fim de deter a presença de infecções latentes ou agudas por *Salmonellas*, *Streptobacillus*

moniliformis, etc. além de manter sob controle a flora intestinal autotóctone, pois a mesma está relacionada à variação na sensibilidade à infecções experimentais, tais como ao *Mycobacterium tuberculosis* seg. Schadler e Dubos (1965).

Infecções latentes tais como catarro infeccioso produzido por *Mycoplasma*, hepatite de Tyzzer, osteoartrite por *Streptobacillus moniliformes*, Pasteureloses, etc. devem estar sob controle permanente, realizando-se para isso hemoculturas de sangue coletado no coração, fígado, baço, além de semeadura de material proveniente do pulmão e ouvido médio.

c) — *Exames Virológicos* — Algumas doenças por vírus evoluem de latentes à formas agudas e obrigam a manutenção do mesmo controle periódico já referido, incluindo exames sorológicos para diagnóstico de ectromelia (*Poxvirus muris*) seg. Briody (1959); coriomeningite linfocitária; encefalomielite murina; diarréia do lactente, etc. Estes controles são realizados ora em razão do aspecto sumamente grave de epidemias, tais como a ectromelia e diarréia do lactente, assim como pelas interferências que produzem tal como o descrito por Melnick e Riordan (1947).

d) — *Exames micológicos* — Verificações rotineiras da presença de *Trichophyton* e *Microsporium*, incluindo exames microscópicos de pêlos e cultura em meio Sabouraud, em face da importância que representa como origem de infecções humanas, sobretudo do pessoal encarregado.

e) — *Exames Anatomapatológicos* — De todos os animais mortos ou sacrificados, quer no criatório como daqueles submetidos à experiências, serão obrigatórios.

## 2 — *Controle sobre a Incidência de Neoplasias expontâneas*

A incidência de tumores expontâneos será estudada em animais submetidos à diferentes condicionamentos que interferem nos mecanismos que regulam a expressividade de certas potencialidades genéticas.

Assim observamos os animais:

- a) — Em regime normal de criação, isto é, acasalados, até a procriação no mínimo de 6 ninhadas.
  - b) — Fêmeas submetidas ao chamado "forced breeding", isto é, gestações sucessivas sem lactação (sacrifício dos filhotes após o nascimento).
  - c) — Fêmeas virgens.
  - d) — Machos castrados submetidos à tratamento por estrogênio.
- A importância destas observações básicas são indispensáveis quan-

do se estuda problemas relacionados ao câncer, a fim de discriminar os resultados obtidos em determinados experimentos, com os obtidos nas condições acima citadas, já que os condicionamentos hormonais que os mesmos representam são muito freqüentemente reproduzidos por certos esquemas experimentais. Por outro lado a incidência exponencial de diferentes tumores, como os de mama, pulmão, fígado, assim como leucemias, é extremamente variável entre as diferentes estirpes, assim como entre machos e fêmeas. A rigor sómente observações continuadas durante 2 1/2 anos fornecerão todos os informes necessários que servirão para controlar resultados experimentais.

### 3) — *Contrôle Genético.*

As estirpes endogâmicas de camundongos e ratos que mantemos serão submetidas à troca de enxertos de pele entre indivíduos da mesma estirpe, assim como

nos seus híbridos F1, F2 e BC. Além disso serão registrados o aparecimento de mutantes e anomalias genéticas, assim como serão realizados cruzamentos de animais e identificação de antígenos de histocompatibilidade por hemoaglutinação, a fim de identificar e quantificar os fatores gênicos intervenientes.

Iniciaremos êste ano o treinamento de 2 bolsistas, que integrarão um programa de pesquisas indispensável à criação do Laboratório de Genética Experimental.

No ano de 1966 foi administrado um curso sobre Fundamentos Citológicos e Bioquímicas da Genética, e considerações sobre Genética clássica e molecular, além de uma revisão sumária sobre Genética humana e erros metabólicos.

A êste propósito será publicada a primeira parte dêste curso, Fundamentos Bioquímicos de Genética, na Rev. Brasileira de Cancerologia, já entregue.

## PATOLOGIA

O Laboratório de Patologia terá por finalidade precípua, realizar exames de rotina e necropsias de todos os animais mortos e sacrificados em todo o Setor de Pesquisas e Experimentação, sobretudo aquêles do Centro de Seleção de Animais.

Assim, será iniciado o treinamento de um patologista veterinário em doenças de animais de Laboratório, tendo sido proposto para êste fim a contratação do Dr. José Geraldo Bandoli.

Este laboratório terá no futuro linha própria de trabalho, desde que compatível com a organização.

OFFICE OF THE  
SECRETARY OF STATE