

Ex 1

vol. 24
número

38



R
EX 1

revista
brasileira
de
cancerologia



revista brasileira de cancerologia

★ FUNDADORES

Alberto Lima de Moraes Coutinho
Jorge Sampaio de Marsillac Motta
Mário Kroeff
Moacyr Santos Silva
Sérgio Lima de Barros Azevedo

★ DIRETOR DO
SERVIÇO
NACIONAL
DE CÂNCER

Adayr Eiras de Araújo

★ ADMINISTRAÇÃO

Hiram Silveira Lucas
Chefe da Seção de Organização e Contrôlo
Lourival Perry Chefaly
Assessor Técnico da Campanha Nacional de
Combate ao Câncer

★ EDITOR
CIENTÍFICO

Onofre de Castro

★ SECRETARIA

Helena Teixeira Manso
Mary Angela Souza da Costa Franco
Thereza Leone

★ CHEFE DE
ARTE

David Isaac Berditchevsky

★ DISTRIBUIÇÃO

Henrique Moreira
Mylton Quaresma de Souza

★ CONSELHO
CONSULTIVO

Alberto Lima de Moraes Coutinho, Amaury
Barbosa, Antônio Pinto Vieira, Ataliba M. Bellizzi,
Aloísio José Almendra, Ary Frauzino Pereira,
Edésio Maesse Neves, Egberto Moreira Penido
Burnier, Evaristo Machado Netto Júnior, Felix
Horácio de Mello Gollo, Francisco Fialho,
Georges da Silva, Hugo Caire Castro Faria, João
Bancroft Vianna, João Carlos Cabral, João Luiz
Campos Soares, Jorge Sampaio de Marsillac
Motta (Diretor do INC), José Leonardo M. Vaz,
Mário Kroeff, Moacyr Santos Silva, Osolando
Júdice Machado, Ronald Alonso da Costa,
Severino Fonseca da Silva Júnior, Turíbio Braz,
Walter Corrêa de Souza, Ugo Pinheiro Guimarães

NÃO PODE SAIR DA BIBLIOTECA

A
REVISTA BRASILEIRA DE CANCEROLOGIA
é órgão da
SEÇÃO DE ORGANIZAÇÃO E CONTRÔLE
do
SERVIÇO NACIONAL DO CÂNCER

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

Solicita-se permuta com Revistas Médicas.

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

revista brasileira de cancerologia

ARTIGOS	CONTENTS
Editorial 5	Editorial 5
Sistema Linfático. Revisão Crítica de sua Anatomia e Fisiologia 7 Hiram Silveira Lucas Revisão crítica bem ilustrada do assunto.	Lymphatic system. A critical review of its anatomy and physiology 7 Hiram Silveira Lucas A well illustrated reappraisal of the subject.
Histotopografia do carcinoma epidermóide do colo uterino 27 Onofre de Castro Estudo de 71 casos de carcinomas "in situ" e invasores incipientes.	Histotopography of the squamous cell carcinoma of uterine cervix 27 Onofre de Castro A study of 71 "in situ" and incipient carcinomas.
A Mastectomia alargada no tratamento do câncer da mama 47 Umberto Veronesi Excelente discussão sôbre o tratamento do câncer da mama com apresentação da experiência do Instituto Nacional de Câncer de Milão.	Enlarged mastectomy on breast carcinoma 47 Umberto Veronesi A good general discussion about treatment of breast cancer in which the data of National Institute of Cancer of Millan are presented.
Valor da citologia esfoliativa no diagnóstico precoce do carcinoma da mama 57 Alberto Coutinho Edésio M. Neves Três casos de carcinomas mamários incipientes diagnosticados pelo exame citológico sistemático de material de corrimento mamilar.	Value of exfoliative cytology in the early detection of breast carcinoma 57 Alberto Coutinho Edésio M. Neves Three cases of incipient breast carcinomas diagnosed by routine cytological examination of breast discharges.
Papel das histonas na divisão e diferenciação celular. I — Estudo das diferenças percentuais entre histonas de fígado normal de rato e de tumor ascítico de Ehrlich 63 Paulo C. A. Preza Ernani T. Pires Maria Cristina A. Fialho Fernando G. Mello Mauro C. Faria Comparação entre as frações de histonas do fígado de ratos normais e de células ascíticas de tumor de Ehrlich.	Role of histones in cell division and differentiation. I — Study of percent differences between histones of normal rat liver and Ehrlich ascitic tumor cell 63 Paulo C. A. Preza Ernani T. Pires Maria Cristina A. Fialho Fernando G. Mello Mauro C. Faria Quantitative comparison between histone fractions from normal liver and from Ehrlich ascitis tumor cells.

ARTIGOS

CONTENTS

- Aspectos Moleculares da regeneração do fígado de rato. I — Atividade da aspartato transcarbamilase em função do tempo de regeneração em fígado de ratos submetidos a hepatectomia parcial** 69
- Fernando G. Mello
Mario P. C. Salek
Cyro C. Samel
Paulo C. A. Preza
Mauro C. Faria

Houve 47% de aumento desta enzima em relação ao nível basal.

- Fosfolipídeos retardam e colesterol e seus derivados aceleram a formação de tumores induzidos por hidrocarbonetos cancerígenos** 73
- Reinout F. A. Altman
Olga Pugachiov
Itália Ballini-Kerr
Delcácio J. da Silva
Leonor L. S. Pinto Leon
Carlos R. N. Lopes
Ivan B. Freire

Estudo experimental em ratos com tumores induzidos por hidrocarboneto cancerígeno.

- Efeitos antimetastáticos e citostáticos dos fosfolipídeos associados a insulnia e aloxana** 83
- Reinout F. A. Altman
Luiz G. Spoladore

Ação de fosfolipídeos e insulina sobre o crescimento do sarcoma de Yoshida em ratos.

- Molecular aspects of regeneration of rat liver. I — Transcarbamilase aspartate activity in liver regeneration of rats submitted to partial hepatectomy** 69
- Fernando G. Mello
Mario P. C. Salek
Cyro C. Samel
Paulo C. A. Preza
Mauro C. Faria

There was a 47% increase of this enzyme from the basal level.

- Phospholipids retard and cholesterol and its derivatives promote the formation of tumors induced by carcinogenic hydrocarbons** 73
- Reinout F. A. Altman
Olga Pugachiov
Itália Ballini-Kerr
Delcácio J. da Silva
Leonor L. S. Pinto Leon
Carlos R. N. Lopes
Ivan B. Freire

A experimental work performed in rats with tumors induced by carcinogenic hydrocarbons.

- Antimetastatic and cytostatic effects of phospholipids combined with insulin and alloxan** 83
- Reinout F. A. Altman
Luiz G. Spoladore

Action of phospholipids and insulin on the growth of Yoshida sarcoma of wistar rats.

SUPLEMENTO

SUPPLEMENT

RELATÓRIO

REPORT

- Atividades da IV Reunião de Presidentes e Diretores de Entidades Participantes da Campanha Nacional de Combate ao Câncer** 89
- Hiram Silveira Lucas

- Activities of IV Meeting of Presidents and Directors of Participating Units of the National Campaign against Cancer** 89
- Hiram Silveira Lucas

CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER

NATIONAL CAMPAIGN AGAINST CANCER

- O caranguejo, a campanha e o concurso** 95
- David I. Berditchevsky

- The crab, the campaign and the competition** 95
- David I. Berditchevsky

- NOTICIÁRIO** 101

- NEWS SECTION** 101



Editorial

O grande impulso que teve a Cancerologia, em nosso meio nos últimos dez anos, aumentou de muito a necessidade de intercâmbio de conhecimentos novos sobre as doenças neoplásicas e afins; o desenvolvimento de laboratórios de pesquisas e a melhoria dos padrões de diagnóstico e tratamento fêz crescer benêficamente o anseio dos técnicos especializados de publicar suas investigações e de, ao mesmo tempo, procurarem saber o que se está produzindo nas instituições semelhantes, pelo País afora.

Para atender melhor as novas solicitações de leitores e articulistas a RBC passou por algumas modificações. Constituiu-se em atrativo o novo aspecto gráfico, inaugurado em o número 34, que deu leveza aos assuntos técnicos tirando-lhes aquêle tom imponente e compacto; o empenho da Redação em selecionar artigos mais curtos e objetivos terá a mesma finalidade. Também os complexos problemas editoriais exigiram uma reestruturação do quadro administrativo e da redação; recente portaria do Diretor do Serviço Nacional de Câncer, ouvida comissão por êle designada para êste fim, deu-lhe mais dinamismo estrutural criando a função de Editor Científico como responsável direto pela seleção de tôda a matéria a figurar na Revista; a Comissão de Redação, composta por cinco membros, constituir-se-á em acessoria mais especializada.

Assim reorganizada a RBC pretende confirmar o seu destino de ser o importante órgão nacional especializado na divulgação dos bons artigos de observação clínica, de pesquisa e de revisão crítica da literatura oncológica. Continuará apoiando com ênfase, as atividades múltiplas, de tôdas as instituições que visem ao atendimento médico, pesquisa e luta contra o câncer do País.

ONOFRE F. DE CASTRO

NORMAS PARA COLABORADORES

Texto: O texto dos artigos em 2 vias (original e uma cópia de carbono), datilografados em espaço duplo, não devendo exceder 20 laudas datilografadas em papel formato ofício, deverão ser encaminhados ao Dr. Onofre de Castro (Editor Científico da Revista Brasileira de Cancerologia — Praça Cruz Vermelha — 23 5.º andar (anexo). Rio de Janeiro, GB, Brasil). A bibliografia deverá se restringir aos artigos que contenham as idéias básicas utilizadas pelo autor para desenvolver sua argumentação; deverão estar arranjados em ordem alfabética.

As citações de artigos de revistas devem conter os seguintes elementos: nome(s) do(s) autor(es), título completo do artigo, nome da revista (abreviação para citação), volume em algarismo arábico, página e ano. Exemplo: Foote, F. W. Jr. & Stewart, F. W.: Anatomical distribution of intraepithelial epidermoid carcinomas of the cervix. *Cancer*, 1:431, 1948.

As citações de livros obedecerão a esta norma: nome(s) do(s) autor(es), título do livro, edição, editora, cidade e ano. Exemplo: Masson, P.: *Tumeurs humaines*. Deuxième édition. Librairie Maloine. Paris, 1956.

Se a citação é de capítulo de livro a indicação deverá ser assim: autor(es) do capítulo, título do capítulo, "in" nome do editor do livro, nome do livro, edição, editora, cidade e ano. Exemplo: Gunn, F. D.: *The lung* "in" W. A. D. Anderson: *Pathology*. Second Edition. Mosby Co. St Louis, 1953.

Identificação: Enviar em folha separada nome do artigo, nome e endereço e títulos principais do autor e a indicação do Hospital ou Instituição Científica e a cidade em que o trabalho foi realizado; indicar também se o trabalho já foi apresentado em Congresso ou Reuniões Oficiais e, em caso afirmativo, dar indicações completas sobre os mesmos.

Resumo: Todos os originais deverão ser acompanhados do respectivo Resumo, em folha anexa, com o máximo de 150 palavras, que deve conter objetivamente os seguintes elementos: a) o que foi feito; b) o que foi encontrado; c) qual a conclusão. Se possível, enviar também versão em inglês deste resumo e do título do artigo.

Ilustração: As ilustrações poderão constar de desenhos (feitos a nanquim) e fotografias (cópias em papel brilhante). Não deverão ser coladas. Anotar no verso, a lápis, o número da figura, o nome do artigo e o lado de cima da ilustração.

Legendas: As legendas deverão ser enviadas em folha anexa.

NOTA DA REDAÇÃO

A Revista Brasileira de Cancerologia visa a publicar artigos inéditos sobre temas de cancerologia ou afins; são aceitos para o suplemento notas técnicas e clínicas bem como relato sumário de casos que apresentem interesse especial. Artigos de revisão e atualização serão publicados quando escritos a convite do Editor Científico.

A RBC não devolve originais de trabalhos recebidos mesmo os que não forem publicados. Reserva-se o direito de, através do Editor Científico e da Comissão de Redação, propor modificações necessárias ao enquadramento do artigo às normas da Revista.

Os artigos assinados são de responsabilidade técnica e administrativa exclusiva do autor.

Vencedor do "Prêmio Amadeu Fialho", do Centro de Estudos e Ensino do INC, 1968

Sistema linfático —
revisão crítica de sua
anatomia e fisiologia *

HIRAM SILVEIRA LUCAS **

* Parte do trabalho "Revisão no Estudo do Sistema Linfático. — Algumas Aplicações na Cancerologia".

** Cirurgião do Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — Brasil.

**SISTEMA LINFÁTICO. REVISÃO CRÍTICA DE SUA ANATOMIA
E FISIOLOGIA**

SUMÁRIO

O autor depois de bosquejo histórico sobre a descoberta e a progressiva aquisição de conhecimento sobre o sistema linfático através dos séculos descreve o desenvolvimento embrionário do referido sistema. Segue-se revisão crítica da anatomia e fisiologia na qual os aspectos práticos são valorizados. Numerosas ilustrações em forma de esquemas e fotografias complementam a esplanção

SUMMARY

After a historical outline of the discovery and progressive acquisition of knowledge about the Lymphatic System through centuries the author describes the embryonic development of the said system. There follows a critical review of the Anatomy and Physiology in which the practical aspects are stressed. Numerous illustrations such as schemes and photographs supplement the article.

Ainda que se reconheça ASELI como o primeiro a descrever minuciosamente os vasos linfáticos, muitas referências a êste sistema são encontradas já bem antes do século XVII.

Rigorosamente, muito antes de CRISTO já eram citadas moléstias, mais tarde, rotuladas de linfáticas.

No período de 2.000 a 1.500 a.C., na história da Índia, época em que os Árias, pastôres do Iran, dominaram a civilização dos Indus, iniciando uma fase descrita nos VEDAS (hinos sagrados), encontra-se o reconhecimento da Elefantíase, citada como muito freqüente. Os sacerdotes nesta época, segundo a lei de MANU, eram proibidos de desposar mulheres que procedessem de famílias onde houvesse ocorrido caso de Lepra, Tuberculose, Epilepsia ou Elefantíase.

Alguns estudiosos da Bíblia insistem que JOB sofria de Elenfatíase, em fase de ulceração e linforrêia.

Após a morte de JOSÉ o povo hebreu, escravizado pelo Faraó do Egito, vagou quarenta anos pelo deserto.

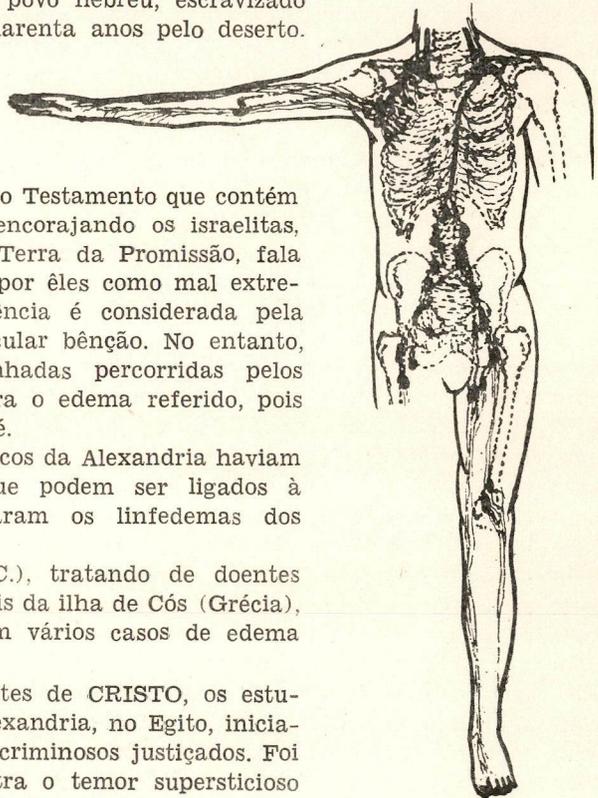
O Deuteronomio, parte do Antigo Testamento que contém os três discursos de MOISÉS encorajando os israelitas, já prontos para entrarem na Terra da Promissão, fala da "inchação dos pés" sofrida por eles como mal extremamente freqüente. Sua ausência é considerada pela Sagrada Escritura como particular bênção. No entanto, sabendo-se das longas caminhadas percorridas pelos hebreus, tem-se explicação para o edema referido, pois o único meio de viajar era a pé.

Os antigos gregos e os médicos da Alexandria haviam observado também edemas que podem ser ligados à causas linfáticas. Muitos citaram os linfedemas dos leprosos.

HIPÓCRATES (460-370 a.C.), tratando de doentes que procuravam as águas termais da ilha de Cós (Grécia), teria aplicado escarificações em vários casos de edema de extremidades.

Em tôrno dos 300 anos antes de CRISTO, os estudantes da Escola Médica de Alexandria, no Egito, iniciaram o estudo em cadáveres de criminosos justicados. Foi então o marco de reação contra o temor supersticioso dos cadáveres humanos. É desta época HERÓFILO, tido como o maior anatomista grego. Reconheceu êle o cérebro como centro do sistema nervoso, os nervos, demonstrou que as artérias continham sangue e não ar, descrevendo ainda vasos linfáticos no intestino. O último destes pontos é refutado por alguns, que citam ERASISTRATO (310-250 a.C.), seu contemporâneo, como autor de uma cuidadosa descrição de vasos do mesentério, tendo inclusive denominado-os de "artérias que contém leite".

CONSIDERAÇÕES HISTÓRICAS



O termo Elefantíase provém da época das invasões do exército romano da Líbia. O desfile dos nativos com grandes edemas nos membros pélvicos, antigindo as bolsas escrotais, com pele recoberta por crostas fazia recordar imediatamente as flagrantes desproporções do elefante com sua pele espessa característica.

Outras referências ao edema das extremidades são encontrados no Império Romano, no período que marca sua decadência continental. Vários casos são vistos em torno do ano 230 a.C., especialmente entre os escravos devolvidos a Roma.

No século I a.C. já se encontram citações sobre o câncer da mama. CELSUS, a esta época, talvez ligando o edema do membro torácico homolateral à presença de metástases em linfonodos axilares volumosos, contraindicava a intervenção cirúrgica destes casos, afirmando que agravava a situação. É a primeira citação, provavelmente involuntária, da etiologia linfática para este quadro discutido ainda em nossos dias.

A mercê das viscissitudes, perfeitamente explicáveis, os conhecimentos médicos vêm se acumulando.

É época de CLÁUDIO GALENO (c. 130-c. 200), que nascido em Pérgamo, na Ásia Menor, tornar-se-ia o mais famoso médico grego da antiguidade. Tendo escrito cerca de 400 trabalhos, 59 dos quais somente sobre Anatomia, foi célebre também como filósofo. Médico de MARCO AURÉLIO, GALENO, assumiu na Medicina a posição de dono e senhor. Seus conhecimentos influenciaram pelo menos nos quatro séculos seguintes; séculos hoje, paradoxalmente, considerados de paralização na evolução da ciência médica.

É certo que a decadência do Império Romano, com suas implicações sócio-econômicas, é uma causa importante para tal fato. Entre os anos de 164 e 312, epidemias diversas dizimaram vários povos. A Medicina, ensaiando ainda seus passos, era impotente para amenizar tais situações. As populações voltavam-se então para as práticas sobrenaturais, ainda altamente influentes. O Cristianismo e suas práticas miraculosas, somou-se a estes fatores contra os experimentos médicos incipientes.

A Medicina, ciência experimental por excelência, sem possibilidade de evoluir pois que dispunha de um campo cada vez mais restrito, viveu apenas em torno das idéias

de GALENO, propagando-as e defendendo seus erros.

Entretanto, no Oriente-Próximo ao contrário do Ocidente, a Medicina evoluía. No século IX, RHAZES e no X, AVICENA célebres médicos persas, deixaram trabalhos interessantes, especialmente pela preocupação em uma terapêutica racional. Nesse período foi descrita a Elefantíase arábica.

A Medicina no Ocidente refazia-se tendo como bases principais os mosteiros. Longo período transcorre sem novidades de vulto, até as técnicas cirúrgicas surgidas na França por meio de GUY DE CHAULIAC (1300-1367). Uma das mais importantes inovações levantadas por este cirurgião é a precoce intervenção cirúrgica no câncer.

Surge como flagelo a peste bubônica, no entanto, a Medicina desta feita fez valer sua posição, não se deixando levar a novo ostracismo. Foi época da dissecação de cadáveres humanos ser realizada habitualmente.

Apareceram as importantes escolas de Medicina da Europa. ANDREAS VESALIUS (1514-1564), famoso anatomista belga, formado na Universidade de Pádua (Itália) onde foi professor de Cirurgia, Anatomia e Botânica, reformou completamente as idéias de GALENO. Mostrando que suas teorias baseavam-se em animais, modificou de maneira radical os conhecimentos anatômicos. Seu livro, DE HUMANIS CORPORIS FABRICA (Da estrutura do Corpo Humano), está incluído entre as obras clássicas do Renascimento.

A partir daqui os avanços na Anatomia são registrados. De marcada importância é a contribuição por WILLIAM HARVEY (1578-1657). Formado também em Pádua, foi professor de Anatomia e Cirurgia no "Royal College of London". Sua famosa obra EXERCITATIO DE MOTU CORDIS ET SANGUINIS, publicada em 1628, descreve a fisiologia do coração e os vasos sanguíneos. Chegou a afirmar que o sangue passava das artérias para as ramificações venosas; no restante de sua existência tentou elucidar como se processava esta comunicação. No entanto, os capilares somente foram demonstrados por MARCELLO MALPIGHI, quatro anos após a morte de HARVEY.

GABRIELLO FALLOPIUS, o segundo sucessor de VESALIUS em Pádua, descreveu umas veias lácteas sobre os intestinos, "conduzindo um líquido amarelado para os pul-

mões e ao fígado". Em Roma, BARTOLOMEO EUSTACHIUS (1520-1574) fez observações semelhantes, demonstrando através seus excelentes desenhos anatômicos (pranchas) a existência de um conduto torácico, percorrendo como um estreito canal, desde a "área clavicular até às zonas mais profundas.

Inegavelmente, reconhece-se em GASPAR ASELIUS (ASELIU), anatomista de Cremona, que viveu entre 1581 e 1623, o primeiro a dar minuciosa descrição dos vasos linfáticos, chamando atenção de seus alunos para tais condutos bastante visíveis no mesentério do cão em plena fase digestiva, onde evidenciavam-se pela presença de um líquido leitoso. Referidos como "venae albae et lactae", foram então os vasos linfáticos descritos em seu livro DE LACTIBUS SIVE LACTEIS VENIS, publicado em 1622.

Na Suécia em 1651, OLAF RUDBECK definiu os condutos linfáticos em suas características perfeitamente distintas dos lácteos.

Nesta época, ou talvez um pouco antes (em 1647 para alguns), o médico francês JEAN PECQUET descreveu o "receptaculum Chyli" (cisterma de PECQUET), o canal torácico, bem como sua desembocadura na veia subclávia esquerda.

Baseado nestes dois estudos, THOMAS BARTHOLINUS publicou na Dinamarca, em 1652, pela primeira vez, um trabalho completo de descrição do sistema. Foi ele mesmo o criador do termo "linfático".

No livro de VISCERUM STRUCTURA, MALPIGHI (1628-1694) completa o trabalho de BARTHOLINUS, fazendo minucioso estudo dos nódulos linfáticos.

Pouca novidade surgiria no estudo do sistema linfático daqui até meados do século XIX. Rigorosamente, só é encontrado, de realce, o trabalho de PAULO MASCAGNI (1752-1815), que foi durante longo tempo considerado básico no assunto.

Os conhecimentos sobre a difusão líquida no meio celular eram incipientes, assim se entende porque as referências aos linfáticos restringiam-se às discussões anatômicas.

Os primeiros a se aventurarem na exposição da fisiologia linfática foram JOHN e WILLIAM HUNTER, publicando um trabalho em 1835.

Em torno desta época, surgiu um compêndio sobre o sistema linfático de autoria

de SAPPEY. Por sua objetividade e pelos cuidados de ilustração, esta obra tornou-se clássica no assunto.

Entre 1826 e 1837, R. J. DUTROCHET, servindo-se da bexiga de porco como membrana separadora, realizou várias experiências concluindo pela descrição do que chamou Osmose". Ficou definido o "fenômeno osmótico" como a mistura de dois líquidos, evidentemente miscíveis, separados entre si por uma membrana permeável.

Logo após surge a "teoria do equilíbrio da membrana" enunciado com os estudos de GIBBS e DONNAN.

A partir daqui vem a fisiologia linfática sendo estudada e alcançando sua compreensão na prática médica, onde foi realçada sua importância, embora pouco se conhecesse de sua ação.

A primeira referência direta à propagação de células cancerígenas por via sanguínea e linfática parece ter sido feita por VON WALDEYER.

Em meados do século XIX surgiram várias obras sobre o sistema linfático: — NASSE descreveu a composição da linfa; VON-GORUP e BESANEZ publicam em 1874 a "Química da Linfa"; em 1881 aparece o livro "Química Fisiológica" escrito por HOPE-SEYLER onde há também um vasto estudo sobre a composição de líquido dos vasos linfáticos.

HANS KERNDROT em fim do século passado, descreveu o câncer dos linfócitos denominando-os de Linfossarcoma.

O século XX marca nova fase no estudo dos vasos linfáticos.

H. ROUVIERE afirma que já em 1692, NUCK demonstrava os vasos linfáticos pela injeção de mercúrio. No entanto, esta e outras técnicas igualmente trabalhosas não conseguiram obter a aceitação que foi dada aos produtos corantes que, pelo fenômeno osmótico, mostram seletividade para a membrana linfática penetrando no vaso e seguindo sua corrente circulatória. Em 1893, GEROTTA descreve seu método utilizando mercúrio e como corante, o azul da Prússia.

Entretanto, a primeira demonstração dos linfáticos "no vivo" é composta por DALMADY em 1911. Injetando a solução centesimal de adrenalina por via intradérmica, ele interpretou como vasos linfáticos os finos cordões isquemiados que partem da zona arredondada que se forma imediatamente.

Realmente, foi em Portugal, na Faculdade de Medicina da Universidade de Pôrto em 1930, que se iniciaram os primeiros estudos da demonstração radiológica do sistema linfático no vivo. ÁLVARO MONTEIRO, ROBERTO CARVALHO e SOUZA PEREIRA, sob a direção do chefe do laboratório de Cirurgia Experimental, Professor ERNANI MONTEIRO, realizaram os primeiros ensaios injetando produtos de contraste variando do Abrodil Thorotras ao Tordiol (dióxido de tório), sob a cápsula ou na estrutura paranquimatosa dos linfonodos de animais, conseguindo imagens nítidas de vasos linfáticos. Os resultados destas experiências foram publicados em 1931 nos "Annales d'Anatomie et D'Anatomie Normale Medico-Chirurgicale".

Simultaneamente, em 1930, no Japão, FUNAOKA realizou experiências similares que não tiveram grande divulgação.

Ainda no ano de 1931, TENEFF mostra as radiografias de cadeias axilares conseguidas pela injeção de cinábrio (sal mercurial) na musculatura peitoral de animais. No ano seguinte, apresenta os resultados que obteve associando-se a STOPANI, com a injeção de sais isolados iodados de tório no tecido subcutâneo de patas de cobaios.

Em 1932, PFAHLER observando um paciente com linfadenopatias por foco infeccioso, injetou contraste no interior do seio maxilar. Dez semanas depois os vasos linfáticos de drenagem eram visualizados em radiografias.

Neste mesmo ano, tão profícuo para o conhecimento dos linfáticos, MENVILLE e ANÉ usam a via hipodérmica para a introdução de solução contrastada e BENEDIKT e MENKES conseguiram imagens de linfáticos provenientes de cavidades articulares e de bainhas tendinosas pela injeção de contrastes nestes espaços. Enquanto isso SHDANOV, que havia obtido sucesso com a injeção de Colargol a 30% introduzido por via subcutânea em cães e coelhos, consegue obter imagens linfáticas com a introdução de contraste em vasos de animais e de cadáveres humanos.

Em início de 1933 surgem os trabalhos de HUDACK e MCMASTER que evidenciaram os troncos linfáticos "no vivo" com a injeção de substâncias coradas em tecidos conjuntivos. Estavam lançadas as bases da linfangiadenografia direta.

Os vasos linfáticos do pescoço já haviam sido evidenciados, na França a esta época, pelas injeções de lipiodol que SERGENT e GASPARD fizeram em linfonodos cervicais.

No Japão também os estudos continuavam, assim MAKOTO SAITO, em 1933, apresenta na Sociedade Anatómica de Paris duas observações sobre a reabsorção de colóides (usou o Thorotrast) pelas vias linfáticas quando introduzidos nas cavidades pleural, pericárdia e peritoneal.

NARASHIMA injetando Thorotrast na articulação do joelho, obtém imagens de linfonodos inguino-crurais, ilíacos e para-aórticos.

CHIARA, em 1935, radiografa linfáticos eferentes dos seios frontais e das meninges.

ÁLVARO RODRIGUES continua, em Portugal, seus estudos dirigindo-os especialmente à elucidação da propagação do câncer e à transplantabilidade do tecido linfóide.

Em 1943, ROMERO MARQUES, apresenta à Sociedade de Cirurgia de Pernambuco imagens radiográficas obtidas com Thorotrast.

SERVELLE apresenta, na França em 1944, linfangiografias de seres humanos fazendo injeções em linfonodos ou em dilatações linfáticas de pacientes com elefantíase de membros pélvicos.

Enquanto BARROS e MARQUES apresentam, em Pernambuco, as primeiras imagens de linfangiografia humana conseguidas no Brasil. Faziam então, como de resto os estudiosos em todo o mundo, injeções de contrastes iodados hidrossolúveis na intimidade de linfonodos. Além destas substâncias forneceram imagem fugaz e sempre precária, as restrições feitas a este método eram várias e válidas. A injeção além de dolorosa (pois freqüentemente extravasava), por outro lado distendia a cápsula do linfonodo não raro rompendo-a. Com isto disseminaram-se inúmeros processos infecciosos e, obviamente, foram agravados muitos casos de câncer.

Neste período, destacam-se as investigações sobre anátomofisiologia feitas por HERNANI MONTEIRO e SILVA PINTO. Interessantes também são as experiências realizadas em 1947 por PUENTE DOMINGUES sobre regeneração das vias linfáticas após várias laqueações.

ARNULF demonstra que os sais de tório largamente utilizado em animais, são drenados precariamente quando injetados no

homem. Daí oferecerem falsas imagens. Mais tarde, a esta crítica viria se juntar outra, muito mais séria: havendo retenção do tório, o resultado de sua ação radioativa foi lastimável, registrando-se inclusive casos de degeneração neoplásica. PINTO COELHO (18) descreve um destes "torotrastomas".

A técnica das radiografias do sistema linfático sofreu espetacular evolução após a divulgação dos trabalhos realizados em Londres, em 1951, por J. B. KINMONTH. Assim é que, baseado nos estudos de HUDACK e MCMASTER, KINMONTH injetava uma substância corante (solução de "patent blue violet's), nos espaços interpododáticos fazendo visualizar os troncos linfáticos no dorso do pé. Assim descoberto, introduzia num vaso, solução aquosa de diodone a 70%.

O interesse no método foi reavivado e, a partir daí inúmeros trabalhos apareceram. O acesso mais fácil à bibliografia a partir da metade de nosso século e a quantidade considerável das publicações que se superpuseram (somente em 1965 o Index Medicus relacionou 213 trabalhos sobre linfangiodes-

nografias), fazem com que restrinjamos nossas citações.

SHEEHAN em Nova York e Wallace em Filadélfia, em 1961, introduziram importantes modificações na técnica de KINMONTH, substituindo os contrastes hidrossolúveis por uma substância lipossolúvel. Estes fornecem imagens mais detalhadas e com certa precisão. Além de possibilitarem a repetição dos exames radiográficos por um tempo mais longo, já que tais substâncias são retidas pelos linfonodos. Por outro lado, obtemos imagens dos nódulos retroperitoniais e do canal torácico.

A prova do interesse no método é comprovada pela realização em 1961, do Primeiro Congresso Internacional de Linfadenografia na cidade italiana de Turim.

No Brasil, além dos trabalhos de ROMERO MARQUES, realizaram e desenvolveram estudos, também pioneiros, sobre o sistema linfático: LAUDENOR PEREIRA, OSORIS MEDEIROS, RUBENS MAYALL, CAETANO CANÇADO, FRANÇOIS WERTHEIMER e M. SANTOS-SILVA.

DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA LINFÁTICO

Durante muito tempo foi aceito que o sistema linfático era desenvolvido a partir do endotélio venoso, primariamente surgindo como expansões ou divertículos das veias jugular e ilíaca comum.

Atualmente, considera-se que se forme a partir de fendas do mesênquima, por transformações que sofrem suas células de revestimento adquirindo caráter endotelial.

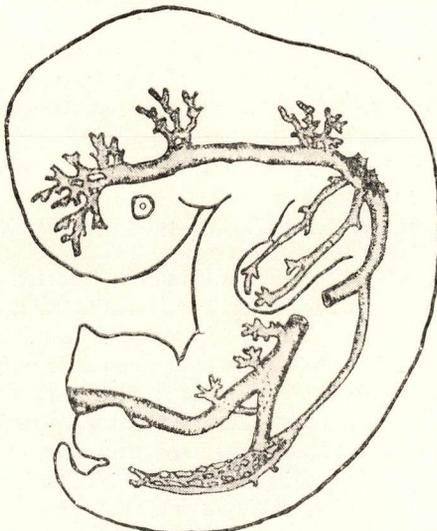


Fig. 1 — Embrião de 10 mm (esquema adaptado de Patten).

Constituição dos Vasos Linfáticos: — O primeiro sinal do desenvolvimento do sistema linfático surge no embrião de seis semanas, com dimensões em torno de 10 milímetros. As fendas mesenquimais, constituintes do plexo vascular primitivo, sofrem transformações no segmento cervical, próximo às veias cardiais anteriores dando origem aos Sacos Linfáticos Jugulares (Fig. 1).

Estes sacos caracterizam-se como formações cegas, bilaterais, revestidas por células endoteliais e, secundariamente, vêm a se conectarem com o sistema nervoso, pois que se abrem nas veias cardiais anteriores nos embriões de 12 a 14 milímetros.

No fim da sétima semana ou início da oitava, por mecanismos semelhantes, surgem formações idênticas nas regiões axilares e inguinais.

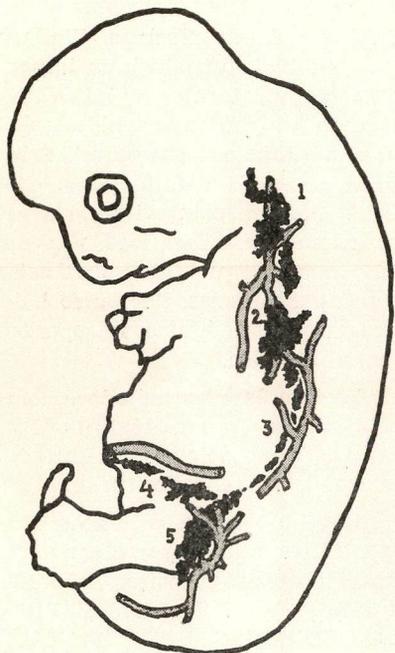


Figura 2

Fig. 2 — Embrião de gato. Em mesclado está o sistema venoso; em negro, o sistema linfático. 1) saco linfático jugular; 2) saco linfático subclávio; 3) sacos linfáticos precursores do canal torácico; 4) saco linfático mesentérico; 5) saco linfático íleo-inguinal.



Figura 3

Fig. 3 — Embrião de 12 semanas. Desenvolvimento do sistema linfático (esquema adaptado de Patten).

Ao longo da parede dorsal do corpo, em relação com a veia ázigos, aparecem pequenas formações sacciformes (a fusão destas dará origem ao canal torácico). Na região lombar surge um saco, situado medianamente, que é precursor da cisterna magna. A sua frente, aparece o Saco Linfático Retro-peritoneal, que emite prolongações (ramos linfáticos) para a raiz do mesentério. Esquematiza-se assim a drenagem linfática do tubo gastrointestinal, bem como as dos rins e dos órgãos genitais (Fig. 2).

Os Sacos íleo-inguinais, acompanhando a direção dos vasos ilíacos, atingem os membros pélvicos. Assim, partindo de estrutura mesenquimal, estas formações sacciformes estabelecem, posteriormente, comunicações com vasos venosos vizinhos. Logo após readquirirem sua independência, pois apenas os sacos linfáticos jugulares conservam sua comunicação com as veias cardiais anteriores, explicando a desembocadura do

canal torácico e da grande veia linfática nas veias subclávias.

Após a nona semana, haverá a fusão dos pequenos sacos dispostos ao longo da parede dorsal do corpo, constituindo o conduto torácico que se lança no Saco Jugular Esquerdo. Em sua extremidade caudal êle se fundirá com a cisterna magna, que, a esta altura, já possui ligação com os canais mesentéricos e íleo-inguinais (Fig. 3).

Assim, em um embrião do terceiro mês (12 semanas), estará esquematizada a circulação linfática do indivíduo adulto. Através dos brotos endoteliais que emitem êstes sacos linfáticos ou pelas multiplicações da extremidade livre dos condutos primários recém-formados, surgem os pequenos canais que buscam não somente as extremidades, como também a superfície do corpo, formando uma verdadeira rede de malhas microscópicas.

Figura 4

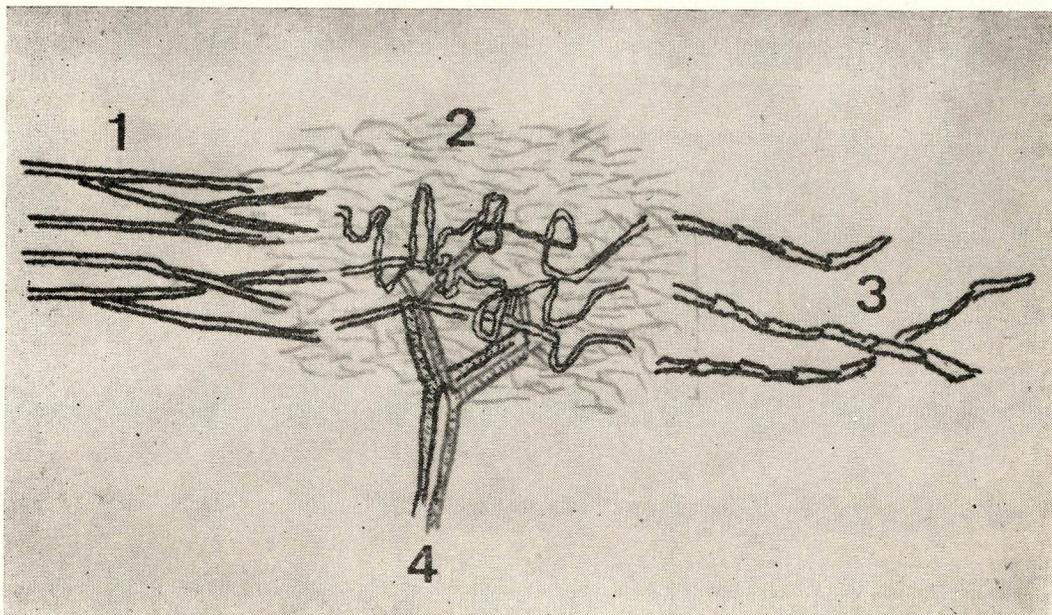


Fig. 4 — Formação de linfonodos no embrião. 1) arcabouço canalicular linfático; 2) tecido conjuntivo frouxo; 3) vasos linfáticos eferentes; 4) vasos sanguíneos.

Estende-se assim como uma sucessão de fatos embriológicos a constituição do sistema linfático. Tal progressão não é obviamente, regular; isto explica as infinitas alterações dinâmicas verificadas na circulação linfática do adulto.

Constituição dos Linfonodos: — A integração dos linfonodos no sistema linfático faz admitir sua origem como sendo mesenquimal e não venosa, como era suposta.

De início, são os sacos linfáticos subclávios e ilio-inguinais os que sofrem um processo interno de multiplicação celular sendo colonizados por linfoblastos. Como já está completado o arcabouço dos canais linfáticos no embrião, o aparecimento de uma rede de tecido conjuntivo frouxo no trajeto destes condutos, implicará na formação de labirintos de canaliculos tortuosos através estes tecidos; tais canais se unem novamente após ultrapassá-los (Fig. 4).

Em torno destes pequenos condutos desenvolve-se uma trama conjuntiva povoada de linfócitos; sempre em zonas que recebem vascularização sanguínea própria.

Progressivamente haverá a organização deste tecido linfóide como verdadeiros cordões precursores da zona medular do linfonodo. Posteriormente, os acúmulos esferoidais de linfócitos constituirão os folículos linfáticos, logo sua zona cortical. A compressão que esta massa faz sobre o tecido conjuntivo circunvizinho, dará origem à cápsula (Fig. 5).

Está então formado um órgão que interpolado em uma corrente circulatória, recebe vasos em sua periferia (vasos linfáticos aferentes), que despejam em seu interior um líquido. Tal líquido, após sofrer processos de verdadeira filtração celular, irá abandoná-lo saindo por vasos reorganizados e dispostos em outro ponto do órgão (vasos linfáticos eferentes).

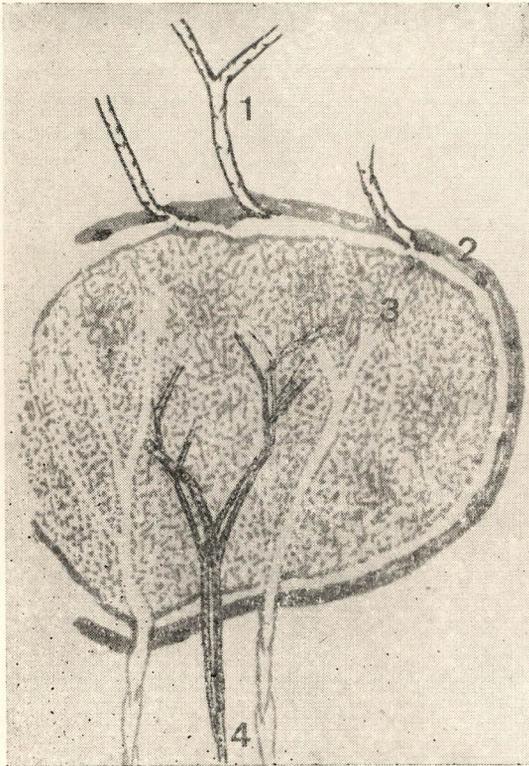


Figura 5

Fig. 5 — Desenvolvimento do linfonodo. 1) vaso linfático aferente; 2) cápsula fibrosa; 3) parênquima; 4) vasos sanguíneos e linfáticos eferentes.

Fig. 6 — Vasos linfáticos superficiais.

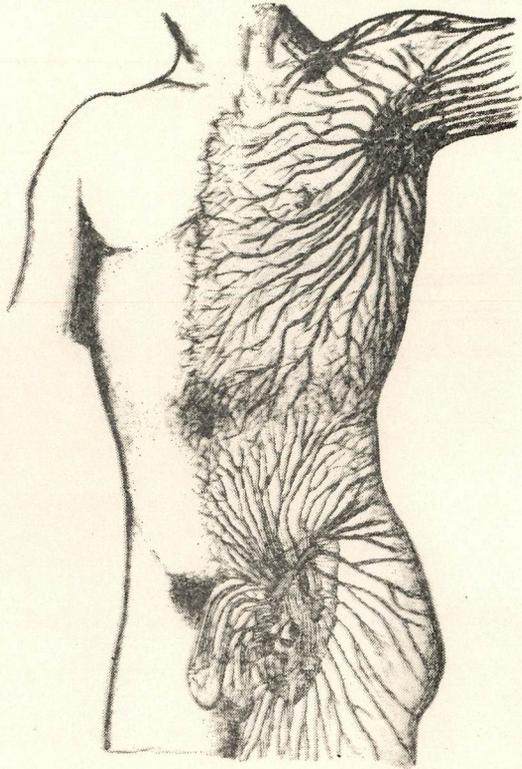


Figura 6

NOÇÕES ANATÔMICAS DO SISTEMA LINFÁTICO

O sistema linfático começa nos espaços inter-celulares por capilares que drenam parte do líquido intersticial, filtra-o através cadeias de linfonodos (**lyphonodus**) por fim, despejando-o na corrente venosa. A desembocadura de seus condutos nas veias subclávias (**VV. Subclávias**) marca o fim deste sistema (Fig. 6 e 7).

Em quase toda extensão do corpo humano existem capilares linfáticos. Eles estão ausentes na córnea. Constituídos por células endoteliais, organizadas sob forma de tubos cegos, eles se dispõem formando ricas malhas entre os capilares sanguíneos, caracterizando-se por sua função de absorção. Distinguem-se dos sanguíneos porque

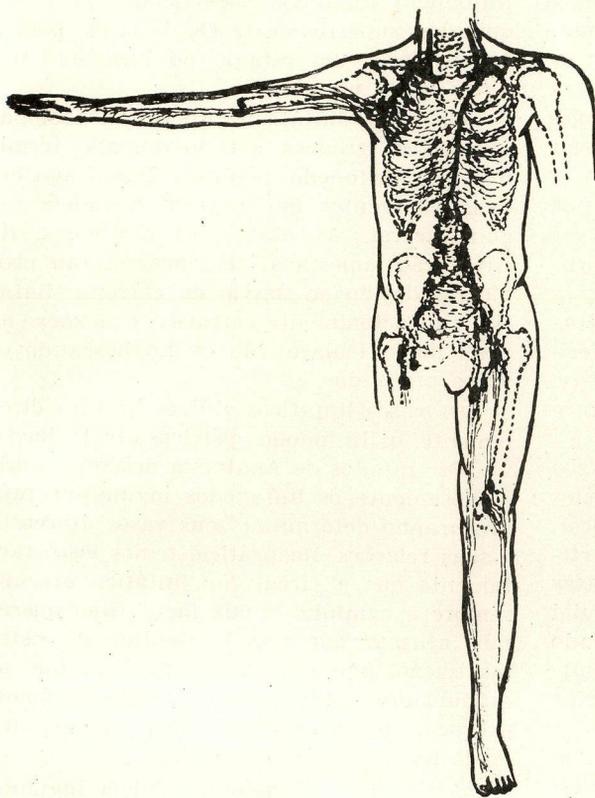


Figura 7

Fig. 7 — Esbôço geral do sistema no sêr humano.

habitualmente são mais calibrosos que êstes e, por outro lado, sofrem menores alterações de diâmetro em seu trajeto. Dispondo-se como ramos de árvore, reúnem-se dando origem a condutos mais calibrosos, os vasos linfáticos (*vasas lymphaticas*). Ao adquirirem diâmetro de 0,2 a 0,5 mm., surge uma esquematização, se bem que pouco definida, de três camadas em sua parede. É um indício de túnica fibrosa ,adventícia), camada média (elástico-músculo-fibrosa) e íntima (endotelial), que se tornarão evidentes em linfáticos mais calibrosos.

Os vasos linfáticos tendem a acompanhar os sanguíneos, entretanto, não apresentam tendência a se unirem constituindo vasos mais calibrosos à medida que se aproximam das raízes dos membros ou dos troncos principais, tal como acontece com as veias.

A linfangiografia possibilitou estabelecer a circulação linfática periférica em seus

conceitos precisos. Os anatomistas clássicos (Rouvière, Gray, entre outros) descreveram uma união entre os vasos em seu trajeto proximal, diminuindo seu número. Os exames radiográficos mostram, ao contrário, que o calibre dos vasos linfáticos sofre pequena alteração à medida que se aproximam dos linfonodos. Entretanto, se anastomosam com maior liberdade, podendo se ramificarem logo a seguir, permanecendo numerosos.

Os trabalhos de Anatomia preocupam-se em descrever cadeias linfáticas, especialmente a superficial e a profunda (subaponevrótica dos membros). Inegavelmente há valor em se observar estas vias. Importante, porém, é não desconhecermos que através de vasos que perfuram a lâmina aponevrótica, estas cadeias apresentam múltiplas comunicações entre si. Tais comunicações "entram em funcionamento" quando surgem obstáculos à circulação.

Nos membros, um conduto linfático mais calibroso terá diâmetro entre 0,5 a 1 mm. Vários estudos experimentais provaram a grande capacidade de regeneração dos vasos linfáticos. Quando incisados, se recanalizam através uma ponte, recuperando sua função integral ao fim de oito dias.

Os canais linfáticos superficiais nos membros reúnem-se em verdadeiros feixes que acompanham as veias num sentido proximal.

Assim, no membro torácico encontramos os troncos: radial, médio e cubital, conforme corram junto às veias cefálicas, (v. **cephalica**), mediana (v. **mediana cubiti**) e basilica (v. **basilica**) respectivamente.

Alguns coletores do grupo cubital são interrompidos pela presença de linfonodos epitrocleares (**nodii lymphatici cubitales**), ao nível de articulação do cotovelo (**articulatio cubiti**). Seus canais eferentes (**vasas eferentias**) perfuram a aponevrose braquial (**aponeurosis m. bicipitis brachii**), fazendo anastomose com os vasos linfáticos profundos que acompanham o tronco vascular umeral.

Os vasos do membro torácico terminam na cadeia de linfonodos axilares (n. 1. **axillares**). Daqui partem canais para a cadeia infra-clavicular (n. 1. **subscapulares**). Os condutos eferentes desta cadeia, reunidos, formam o tronco sub-clávio, que desagua no canal torácico (**ductus thoracicus**) ou nos vasos linfáticos à direita. Os vasos que acompanham o trajeto da veia-cefálica (v. **cephalica**) constituem exceção, já que buscam diretamente as cadeias claviculares, sem o estágio axilar.

Qualquer dificuldade circulatória no canal torácico pode determinar, por contracorrente, o desvio circulatório para o tronco sub-clávio e o aumento de volume dos linfonodos infraclaviculares.

É muito importante, nos membros torácicos, a presença de circulação linfática adicional que, acompanhando os vasos circunflexos posteriores, atinge os linfonodos supraclaviculares, por via dorsal.

Nos membros pélvicos a organização dos coletores linfáticos é também feita sob forma de feixes superficiais e profundos.

Os superficiais acompanham a veia safena interna (v. **saphena magna**) ou a safena externa (v. **safena parva**), conforme estejam no grupo medial ou lateral, respectivamente. Os troncos mediais terminam em

linfonodos inguinais superficiais (n. 1. **inguinales superficiales**). Os laterais podem fazer um estágio no linfonodo poplíteo (N. 1. **poplitei**).

Os feixes linfáticos profundos, acompanhando os troncos artério-venosos, terminam no linfonodo poplíteo. Daqui partem canais eferentes que buscam a cadeia inguino-crural. As obstruções cirúrgicas, da circulação superficial não acarretarão problemas devido ao desvio da corrente linfática, principalmente através conexões ao nível da articulação do joelho buscando os vasos profundos.

Os vasos linfáticos glúteos buscam diretamente, os linfonodos pélvicos (n. 1. **iliaci**).

Os tratados de Anatomia descrevem minuciosamente os linfonodos inguino-crurais, procurando determinar seus vasos aferentes e suas relações. Na prática, temos visto frequentemente que a circulação linfática procura sempre o caminho "mais fácil". Não queremos afirmar que não há sentido de sistematização, porém, é ponto pacífico que as dificuldades circulatórias ou de desague, provocam um desvio da corrente em procura de linfonodo mais acessível.

Assim, após estágio na cadeia inguino-crural, os troncos linfáticos seguindo a direção dos vasos ilíacos externos, atingem o tronco ilíaco primitivo. Múltiplas são as interrupções que se processam devido à presença dos linfonodos aí encontrados. Por outro lado, temos visto vasos linfáticos que emergem na cadeia ilíaca — externa sem fazerem estágio em linfonodo inguinal. Este fato é muito importante na prática.

Ao nível da bifurcação da artéria ilíaca primitiva (a. **iliaca communis**) os vasos ilíacos externos se reúnem aos linfáticos provenientes da cadeia hipogástrica e seguem, fazendo vários estágios, e sempre acompanhando o tronco vascular, em busca do promontório. A cadeia ilíaca primitiva de um lado mantém vasos linfáticos comunicando-a com a heterolateral. Este detalhe também tem muita importância na prática médica.

Os troncos eferentes ilíaco-primitivos se reúnem terminando em linfonodos dispostos ao redor da artéria Aorta (**Aorta Abdominal**) e da Veia Cava Caudal (v. **cava inferior**). Esta é a cadeia abdomino-aórtica que recebe, em termos finais, toda a circulação linfática dos membros e do abdome lançando-a no canal torácico (**DUCTUS THORACICUS**).

CANAL TORÁCICO — (DUCTUS THORACICUS): Constitui um conceito clássico que o Canal Torácico se inicia em uma dilatação sacciforme, a cisterna de **PECQUET (Cisterna Chyli)**. Tal fato sucede em um terço dos casos; somente quando sua origem é muito baixa e vários troncos intestinais terminem, sob forma ampular, nos troncos lombares.

É a reunião dos dois troncos lombares que constituem o Canal Torácico. Tais troncos representam a continuação dos condutos eferentes da cadeia abdomino-aórtica. A fusão pode se dar em local variado, como seja: na frente das duas últimas vértebras (T11 e T12) ou das primeiras lombares (L1 e L2). Logo o Canal Torácico terá sua origem intra-abdominal ou intra-torácica, conforme a fusão seja alta ou baixa. A partir daqui, segue pelo sulco existente entre o bordo direito da artéria Aorta (**Aorta Thoracica**) e a coluna vertebral (**coluna vertebralis**), cruza sua frente buscando uma situação dorso-medial à Artéria sub-clávia (**A. Subclávia**) esquerda, descreve uma curva de concavidade caudal (Crossa do canal torácico), desembocando nas proximidades da confluência da veia jugular interna (**V. jugularis interna**) com a subclávia (**V. Subclávia esquerda**). A crossa do canal torácico tem disposição anatômica bastante variável.

No sentido crânio-caudal o canal tem dimensões entre 50 e 77 mm, variando o seu diâmetro de 6 a 8 mm. Em seu trajeto recebe canais eferentes de linfonodos intercostais, justa-vertebrais e mediastinos dorsais. Drena então toda a linfa das porções infradiaphragmáticas do organismo (inclusive das vísceras abdominais), da parede torácica, especialmente a esquerda, e a linfa que emana do mediastino.

GRANDE VEIA LINFÁTICA — (VENA LYMPHATICA) — A circulação linfática da parte direita do pescoço pode se unir aos troncos provenientes do membro torácico homolateral e ainda receber vasos da porção supradiaphragmática direita, formando um conduto linfático que irá desembocar próximo ao ângulo de confluência venosa jûgulo-subclávia. No entanto, é raro a existência deste conduto. Quando presente recebe o nome de grande veia linfática. (**Vena Lymphatica**) podendo variar desde milímetros até centímetros de comprimento. O mais freqüente é a desembocadura direta destes vasos nos troncos venosos adjacentes.

FISIOLOGIA DO SISTEMA LINFÁTICO

O sistema linfático surge como consequência da complexidade do organismo dos mamíferos.

Na escala zoológica aparece, pela primeira vez, por um esboço nos Anelídeos.

Os batráquios, répteis e mesmo algumas aves (como avestruz, cegonhas, cisne e ganso) possuem propulsores de linfa, verdadeiros "corações linfáticos". Estes, quando preenchidos, recebem estímulos de inervação própria, possibilitando a movimentação ativa do sistema. Nestes animais a transudação da alça capilar sanguínea é bem superior à que ocorre nos mamíferos.

As válvulas começam a aparecer nos vasos linfáticos dos pássaros. Os linfonodos apenas alcançam seu desenvolvimento completo nos mamíferos.

A circulação linfática parte da periferia, dos espaços intercelulares, findando-se quando se junta ao sangue venoso.

Deste modo, rememorando noções da fisiologia dos capilares, podemos compreender o sistema linfático.

ESPAÇO INTERCELULAR — A figura 8 pretende mostrar, grosseiramente, as relações no espaço intercelular.

As células que forram os vasos sanguíneos e linfáticos, ainda que tipicamente epiteliais, provêm do mesoderma; assim são chamadas células endoteliais. E, sem dúvida, o endotélio é a unidade mais importante na constituição dos linfáticos.

A parede dos capilares é constituída pela adaptação entre tais células, ajustando-se de maneira a formar um tubo. É um sistema de encaixe, possibilitado pelo alongamento ondulante das margens celulares.

Tendo os núcleos achatados, tais células são formadas quase que exclusivamente por citoplasma. Entende-se pois, que os capilares são nada mais do que tubos citoplasmáticos delgados, o que permite a passagem de líquidos. Funcionam como membranas osmóticas.

O sangue chega à alça capilar através as múltiplas ramificações que sofrem as artérias. Basicamente, as trocas intercelulares existem em função da pressão hidrostática ao nível do capilar. Ora, sendo elevada a referida pressão dentro da luz arterial, poderíamos supor que fôssem as

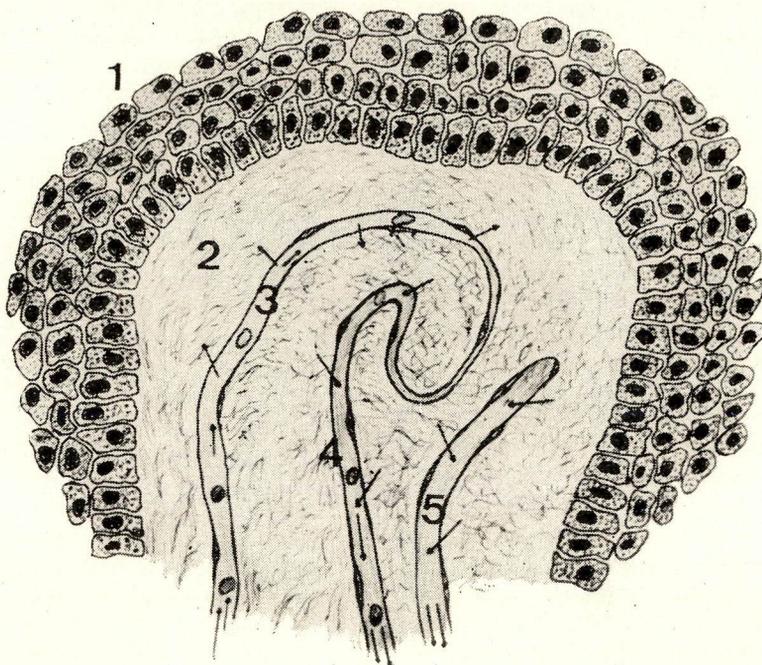


Fig. 8 — Mecanismo de trocas líquidas do espaço intercelular: 1) conjunto de células; 2) espaço intercelular; 3) extremidade arterial do capilar sanguíneo; 4) extremidade venosa do capilar sanguíneo; 5) capilar linfático.

artérias as grandes fornecedoras de líquidos para os espaços intercelulares. No entanto, a espessura de suas paredes, constituídas por rede de malhas tão justas a ponto de exigirem vasos próprios para a nutrição de suas camadas mais extensas, impede a saída de líquidos.

Nas terminações arteriais dos capilares, a pressão hidrostática já está convenientemente reduzida devido às multiplicações que sofrem as artérias, o que funciona como válvulas redutoras de pressão. O adelgaçamento da membrana endotelial, permite que a mínima pressão hidrostática exercida pelo sangue em sua trajetória, possibilite a saída do volume líquido. Sendo tubos estreitos, compreende-se que a pressão caia, no interior dos capilares, à medida que se aproxime das extremidades venosas, tornando-se mais baixa nestas, bem como na maioria das veias.

LÍQUIDO INTERSTICIAL — As substâncias nutritivas e o oxigênio dissolvidos no sangue, devem abandoná-lo ao nível dos es-

paços intercelulares, alcançando assim, por dispersão, as células que nutrem. De modo inverso, os elementos resultantes dos fenômenos catabólicos procuram atingir à corrente circulatória.

As paredes dos capilares não permitem a saída de células ou partes de células contidas no sangue. No entanto, tratando-se de membranas osmóticas, são permeáveis à água, cristalóides e gases.

O plasma sanguíneo contém sob forma de solução verdadeira, sais minerais (metabolitos), glicose e oxigênio. São as substâncias chamadas de "cristalóides" do plasma. Possui ainda macro-moléculas de proteínas com propriedades hidrófilas: diz-se que estas acham-se em solução "coloidal".

Sabe-se que, sob condições normais, a parede capilar procura bloquear a saída destas proteínas. Temos então que o produto da diálise do sangue, ou seja, o líquido que transuda através os capilares, normalmente é uma solução aquosa de cristalóides e gases. Este é o "líquido intersticial".

Já vimos que o líquido transuda devido à pressão hidrostática da extremidade arterial dos capilares, se bem que se admita a existência de uma pequena pressão no capilar venoso, vemos, pelo contrário, que neste ponto ocorre a absorção líquida. Este equilíbrio, que impede o entumescimento progressivo dos tecidos orgânicos, é devido ao antagonismo entre a pressão hidrostática e a pressão osmótica nos espaços intercelulares.

A concentração de substâncias cristalóides no sangue e no líquido intersticial é praticamente idêntica; já o mesmo não ocorre com os colóides. Dado o bloqueio que a parede capilar oferece à saída destes elementos, o maior conteúdo coloidal do sangue é suficiente para tornar mais alta sua pressão osmótica em relação à do líquido intersticial. Assim, embora haja isotonia cristalóide, a pressão osmótica marginal produzida pelos colóides, ainda que pequena, atrai o líquido para o interior dos capilares.

Este equilíbrio entre a pressão hidrostática e a diferença de pressões osmóticas do sangue e do líquido intersticial, determina a entrada ou saída de líquidos através a parede capilar.

Um terceiro fator intervém para esta regulação de trocas: a integridade da membrana capilar.

CAPILAR LINFÁTICO — Outro mecanismo que participa da absorção do líquido intersticial é constituído pelos capilares linfáticos, que se ramificam formando malhas, extremamente complexas, em quase toda extensão do corpo. A parte do líquido intersticial que penetra por difusão através da parede endotelial do capilar linfático recebe o nome de "linfa" e, já se sabe, será lançada na circulação venosa. Compreendido melhor em suas funções, reconhece-se atualmente o grande papel desempenhado por este sistema no organismo.

Aceita-se hoje que uma pequena parte de proteínas sanguíneas possa escapar, sendo lançada nos espaços intercelulares. Sabe-se ainda que esta parte não poderá retornar aos capilares sanguíneos. Ora, acumulados em grande concentração nestes espaços, as macromoléculas elevariam a pressão osmótica do líquido intersticial a níveis superiores à do sangue. Evidentemente, a absorção líquida do capilar seria prejudicada.

No entanto, através dos capilares linfáticos, permeáveis às moléculas proteicas, os colóides podem retornar à circulação.

Não há dúvidas também que as substâncias estranhas que atingem os espaços intercelulares, pela maior permeabilidade da parede capilar linfática, incorporam-se à linfa que as lança no interior dos linfonodos.

A quantidade de linfa formada é descontínua, variando conforme o momento e a região observada. Sabe-se que, em situações normais, o líquido intersticial pode ser removido, satisfatoriamente, apenas pelo sistema venoso.

Havendo excesso de transudação dos capilares sanguíneos, com o conseqüente aumento dos espaços intercelulares, um sistema de traves fibrosas microscópicas que ligam a membrana endotelial dos linfáticos às substâncias intercelulares, faz com que haja uma dilatação da luz dos capilares linfáticos.

Um fato de grande importância na histologia do capilar linfático é a ausência de membrana basal, que envolve sempre os capilares sanguíneos. Por este motivo tem-se procurado explicar a maior permeabilidade da parede linfática, bem como sua pouca seletividade, permitindo a fácil absorção de macromoléculas protéicas e de exsudatos inflamatórios.

Assim sendo, o aumento dos espaços intercelulares (com imediata dilatação do capilar linfático), o aparecimento no líquido intersticial de moléculas de proteína ou de substâncias estranhas (como bactérias, produtos de exsudação de processos inflamatórios, corantes vitais, entre outros) determinarão um maior fluxo linfático.

Em princípio, algumas células neoplásicas se difundem também através da parede capilar linfática.

A atividade tecidual aumentada, as massagens, o aquecimento, são ainda causas de maior circulação linfática. Em órgãos sujeitos a ininterrupta atividade metabólica (como o coração, fígado e o trato intestinal) a formação de linfa é constante.

É evidente que a composição da linfa varia conforme a zona em que ela se origina. Os cristalóides, em solução aquosa, são encontrados em proporção e concentração semelhantes à do plasma sanguíneo. Já suas proteínas, ainda que procedam do capilar

sanguíneo, têm concentração consideravelmente mais baixa do que nestes.

Há marcada diferença na linfa que se origina no intestino delgado. Os próprios vasos linfáticos localizados nas paredes intestinais, por transportarem um líquido leitoso, têm sido chamados de "Lácteos" ou "Quilíferos". Isto se explica porque cerca de 60% dos lipídios, absorvidos pelo organismo, entram na corrente circulatória através dos capilares linfáticos. Em plena fase digestiva, estes vasos apresentam um diâmetro aumentado e um aspecto distinto, pois que carregam uma emulsão de linfa rica em gotículas de gordura, denominada de quilo (térmo originário de vocábulo grego = "suco").

CIRCULAÇÃO LINFÁTICA — O líquido intersticial, coletado nos espaços intercelulares, poderá ser reabsorvido pelos capilares venosos, ser secretado por intermédio de glândulas ou lançado na luz dos capilares linfáticos. Já vimos que o aumento dos espaços intersticiais, pelo acúmulo líquido, provoca a imediata dilatação do vaso linfático. Pelo princípio físico, o líquido intersticial, sob maior pressão e mais concentrado, atravessará a membrana endotelial, tornando-se linfa. Este é o mecanismo mais comum para o aumento de volume linfático.

A reunião de vários capilares vai dando origem aos vasos linfáticos mais calibrosos; a circulação no interior destes assemelha-se à venosa, inclusive pela presença de válvulas que auxiliam e orientam a corrente.

Os anfíbios possuem um mecanismo propulsor próprio, fazendo autônoma a circulação linfática. Nos mamíferos, entretanto, não se distingue tal autonomia circulatória. Ainda que se saiba que os vasos linfáticos se contraem quando estimulados mecânicamente, ou sob ação de determinadas drogas ou ainda quando excitados por corrente elétrica, tal subordinação a estímulos nervosos não é suficiente para, por si só, garantir um fluxo líquido permanente.

Sabe-se que a circulação de linfa é praticamente nula quando uma extremidade está em repouso ou imobilizada. Estudos com injeções subcutâneas de corantes vitais seletivos, mostram que os vasos tornam-se coloridos e até com paredes distendidas, no entanto, o fluxo é consideravelmente lento. Nas paredes dos troncos linfáticos mais calibrosos distinguem-se uma camada de fibras musculares lisas; baseados neste fato alguns fisiologistas defendem a existência

de movimentos ativos peristálticos. No entanto, isto não está bem comprovado.

Vários fatores contribuem para a manutenção de um fluxo linfático. O principal é, sem dúvida, a compressão que sofrem as paredes dos vasos linfáticos sob a ação da tensão dos tecidos periféricos.

Sob o efeito do aumento de pressões extrínsecas, a linfa se move para as áreas de menor pressão. Dado a existência de válvulas, mais numerosas, portanto, mais próximas uma das outras do que nas veias, o sentido centripeto da corrente é sempre mantido. O número de válvulas é de tal ordem que, estendendo-se um vaso linfático sobre um plano liso, êle se assemelha a um rosário, dado às múltiplas dilatações entre as válvulas.

Estas válvulas apresentam geralmente duas valvas, formadas à custa de delgada estrutura conjuntiva revestida pela membrana endotelial. São realmente dobras da camada íntima. Funcionam de forma tal que, cada segmento vascular compreendido entre duas válvulas, representa um "coração em miniatura", porque forçado o conteúdo em sentido proximal, há imediatamente o fechamento da válvula de baixo; assim o relaxamento parietal que surge pode produzir uma ligeira aspiração da linfa dos segmentos distais.

Outros fatores extrínsecos, como os movimentos peristálticos e respiratórios agem, embora de maneira indireta, auxiliando o fluxo linfático. A sucção exercida pela inspiração é considerada importante fator para a circulação no canal torácico, bem como para a sua desembocadura. Os movimentos intestinais, pressionando os vasos quilíferos mantêm seu fluxo.

Nos membros, o fluxo linfático pode ser aumentado bastante por meio de massagens locais, pelo aquecimento, pela elevação da extremidade ou ainda pela simples atividade muscular, já que todos estes fatores aumentam a tensão tissular.

Já vimos que os feixes linfáticos profundos acompanham os troncos vasculares. As pulsações arteriais estimulam a circulação linfática adjacente, pois transmitem suas ondas às paredes do linfático.

Após seu percurso no interior dos vasos linfáticos, a linfa é alcançada no interior dos linfonodos.

LINFONODOS — A distribuição do tecido linfático no corpo humano é facilmente compreensível se tivermos em conta sua

importante função de protegê-lo contra os mais variados agentes patogênicos. É estrategicamente disposto de maneira a entrar em contato com tais agentes logo que estes conseguem penetrar no corpo e imediatamente disparam seu mecanismo produtor de anticorpos.

Se o antígeno se introduz através dos diversos tubos do organismo em relação com a vida exterior, encontram uma barreira imediatamente abaixo de suas membranas epiteliais de revestimento, representada por pequenos depósitos de tecidos linfáticos organizados na camada conjuntiva subjacente a estes epitélios. São denominados "folículos ou nódulos linfáticos", grupamentos assim organizados no tecido conjuntivo frouxo do tubo intestinal, das vias urinárias e das vias aéreas superiores (onde as adenóides, as amídalas palatinas e faríngeas são os locais onde existe maior intimidade entre o epitélio e o tecido linfático).

Quando o antígeno é lançado na corrente sanguínea, quer diretamente por invasão dos capilares nos espaços intercelulares, quer de modo indireto pela circulação linfática, passa constantemente através o Baço, órgão rico em células retículo-endote-

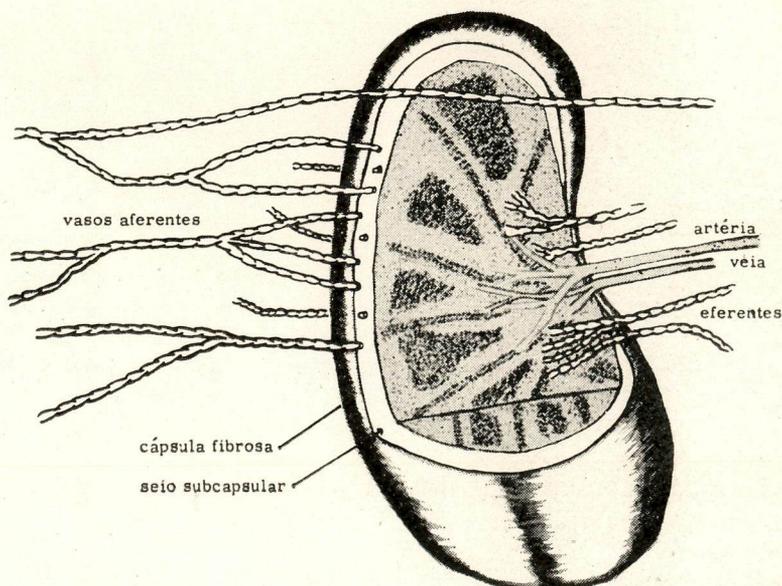
liais e linfocíticas, perfeitamente integrado no mecanismo de defesa orgânica.

A terceira via de penetração que dispõem os antígenos é através o capilar linfático. Misturando-se à linfa, são lançados nos linfonodos. A preferência que vem obtendo tal nome para designar as estruturas linfáticas encapsuladas não é recente conforme se imagina. Em 1895, TOLD propunha a utilização do termo "linfonodo" em uma reunião de anatomistas na Alemanha.

Os linfonodos variam bastante em número, tamanho e forma.

WINTROBE⁽²¹⁾ calcula existirem 500 a 600 distribuídos no organismo. Suas dimensões variam de 1 mm até 1 a 2 cm. Sob forma ovóide, arredondada ou alongada, dispõem-se em meio ao tecido conjuntivo ou adiposo o que faz com que dificilmente sejam palpáveis, quando normais. Todavia, no desempenho de suas funções defensoras, aumentam de volume, inclusive chegando a sacrificar sua integridade. Assim tanto podem ter sua estrutura substituída total ou parcialmente por tecido fibroso (ao fim de uma reação inflamatória intensa) como, se derrotados, podem abrigar células neoplásicas que passam a proliferarem servindo-se deles como ninhos.

Fig. 9 — Linfonodo. Vasos linfáticos aferentes e eferentes.



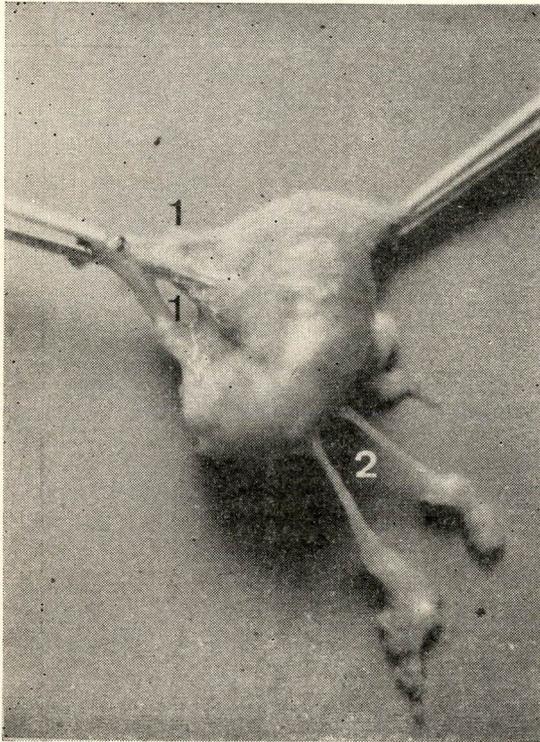


Figura 10

Fig. 10 — Linfonodo com seus elementos característicos: 1) vasos sanguíneos e linfáticos eferentes; 2) vasos linfáticos aferentes.

Fig. 11 — Linfonodo: aspecto microscópico. Observa-se vaso aferente (1) próximo a cápsula.

Fig. 12 — Linfonodo: aspecto microscópico. 1) cápsula fibrosa; 2) seio subcapsular; 3) zona cortical.

Figura 11

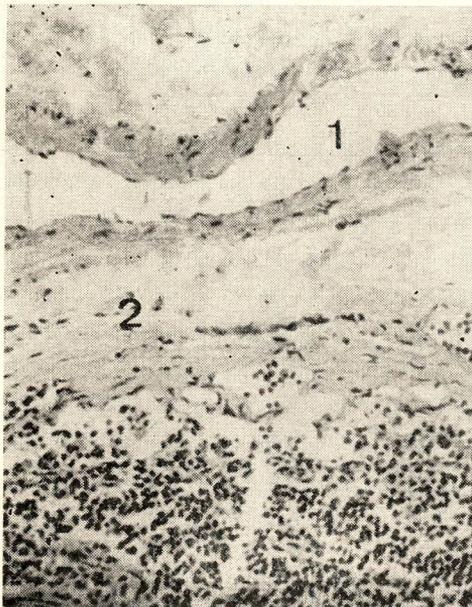
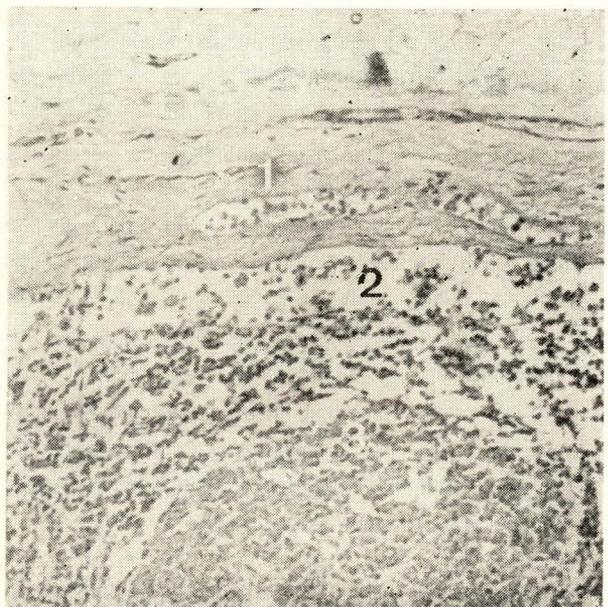


Figura 12



Por serem mais comuns, os linfonodos com formato de grão de feijão são os preferidos para sua descrição (Fig. 9).

Envoltos por uma cápsula de tecido conjuntivo, da qual dificilmente se consegue isolar grupamentos de células adiposas aí aderidas, êsses linfonodos possuem uma face convexa (onde penetram os vasos aferentes) e uma côncava; de uma porção mais profunda existente nesta, o hilo, saem os linfáticos eferentes (Fig. 10).

As imagens radiológicas de linfonodos ínguino-crurais mostram que há sempre maior número de vasos linfáticos aferentes; os eferentes, entretanto, são mais calibrosos e necessitam mais de um sistema valvular para manter o fluxo. Todavia conforme se afirmou, os vasos aferentes também possuem válvulas.

Da cápsula conjuntiva partem traves fibrosas para o interior do linfonodo. Ao nível do hilo estas trabéculas são mais espessas pois conduzem os vasos sanguíneos que os nutrem.

A estrutura do linfonodo normal mostra a existência de duas porções: a zona cor-

tical e a medular (Figs. 11 e 12). Na cortical os espaços intratrabeculares são ocupados por uma trama reticular onde vêm se agregar células retículo-endoteliais. Distinguem-se zonas mais densas, arredondadas, onde a trama possui malhas mais apertadas: são os "nódulos primários".

A parte central de um nódulo primário possui um aspecto distinto da periferia, pois contém células dotadas de maior quantidade de citoplasma, o que lhe dá um tom mais pálido. É o "centro germinativo", local onde são formados os linfócitos e os plasmócitos.

Os nódulos linfáticos corticais são separados entre si pelas traves fibrosas. São isolados da cápsula conjuntiva por meio de trabeculações reticulares de malhas largas que constituem os "seios subcapsulares ou periféricos".

Na zona medular existe também uma formação caracterizada por maior densidade de trama reticular, com malhas apertadas. São os "seios medulares", que por serem lineares e irregulares são também chamados de "cordões medulares".

A linfa, lançada pelos vasos aferentes nos seios subcapsulares, é filtrada pelas tramas reticulares de malhas largas, dispostas entre os nódulos primários e entre os cordões medulares, atingindo por fim os linfáticos eferentes.

Os cordões medulares ramifica-se de maneira irregular e fazem várias conexões com os nódulos primários. A razão da exis-

tência destas zonas mais densas é porque tendo o retículo mais apertado, retém melhor os linfócitos, preparando de forma mais eficiente o mecanismo de defesa contra os antígenos. É importante frisar que a linfa ao percorrer as rédes de malhas largas, entra em contato íntimo com as referidas áreas de malhas justas.

WINTROBE (21) realça ainda que as células retículo-endoteliais contidas no interior dos linfonodos podem reverter às funções de formar hemácias; este fenômeno, consequência do potencial embrionário hematopoiético, é chamado "metaplasia mielóide".

Resumindo: são duas as funções principais dos linfonodos — 1) filtração da linfa (o que possibilita que a ação fagocitária das células retículo-endoteliais retenham as partículas estranhas); 2) produção celular (os linfócitos e os plasmócitos formados aí e incorporados à linfa, possibilitam a fabricação dos vários anticorpos).

Já se falou que pelo hilo penetram artérias que nutrem os linfonodos. Em seu interior elas se ramificam formando rédes capilares envoltas em bainhas de células reticulares. Estes capilares são especialmente numerosos na periferia dos nódulos linfáticos, facilitando a penetração dos linfócitos diretamente na corrente sanguínea. Os capilares são reorganizados em vênulas e estas, sob forma de vasos mais calibrosos, abandonam o linfonodo também pelo hilo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ABBES, A. & cols.: La Lymphographie en Cancérologie. Expansion Scientifique Française Editeur. Paris, 1964.
- 2 — ARNULF, M. G. & BOELY, C.: Physio-Pathologie des Lymphatiques et du Canal Thoracique. La Presse Medicale, 69:2381, 1961.
- 3 — ARNULF, M. G. & BOELY, C.: Physio-Pathologie des Lymphatiques et du Canal Thoracique. La Presse Medicale, 69:2505, 1961.
- 4 — BIBLIA SAGRADA: 130/57. Edição Barsa. Rio de Janeiro, 1965.
- 5 — CABRAL, N.: Physica Médica. 3.ª edição. Editôra Guanabara. Rio de Janeiro, 1952.
- 6 — CANÇADO, J. C.: Contribuições para a aplicação clínica da linfografia. Tese de doutorando à Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais. Imprensa da Universidade de Minas Gerais. Belo Horizonte, 1965.
- 7 — DE ROO, T.: Técnica de La Linfografia, Radiol., 101/107, 1965.
- 8 — DICIONÁRIO TERMINOLÓGICO DE CIÊNCIAS MÉDICAS: 5.ª edição. Salvat Editôres. Barcelona, 1964.
- 9 — ENCICLOPÉDIA BARSA: Vol. 1, 3, 6, 7 e 14. Enciclopédia Britânica Editôres Ltda. Rio de Janeiro & São Paulo, 1965.
- 10 — FISCHER, A.: Compêndio de Embriologia Humana. 2.ª edição. Editorial Labor. Barcelona, 1955.
- 11 — GANONG, W. F.: Medical Physiology. 2.ª edição. Maruzen Company Ltd. Tokio, 1965.
- 12 — GRUART, F. J. & ALEJANDRO, W.: A via perlingual na linfografia do sistema linfático da cabeça e pescoço. Trabalho apresentado no IV Congresso Latino-Americano de Canceroologia. Buenos Aires, 1967.

-
- 13 — HAM, A. W.: Histologia. 3.^a edição. Editôra Guanabara. Rio de Janeiro, 1967.
 - 14 — HOUSSAY, A.: Fisiologia Humana. 2.^a edição. Editôra Guanabara. Rio de Janeiro, 1956.
 - 15 — LANGMAN, J.: Embriologia Médica. Livraria Atheneu Editôra. São Paulo. São Paulo, 1966.
 - 16 — MARQUES, R. & PEREIRA, L.: Linfografia. Angiopatas, 2:33, 1962.
 - 17 — PATTEN, B. M.: Embriologia Humana. 1.^a edição. Libreria El Atheneo Editorial. Buenos Aires, 1956.
 - 18 — PINTO, A.: Radiações Ionizantes e Carcinogênese. Rev. Bras. Cancerol., 30:127, 1965.
 - 19 — ROUVIERE, H.: Anatomia Humana Descriptiva y Topografia. 6.^a edição. Casa Editorial Bailly — Bailliere. Madrid, 1961.
 - 20 — SANTOS SILVA, M.: Introdução ao Estudo de Linfangiadenografia. Rev. Bras. Cancerol., 21:5, 1966.
 - 21 — SOUZA PEREIRA, J. M. M. & SOUZA PEREIRA, A.: A linfografia no estudo do sistema linfático normal. Rev. Bras. Cardiovasc.: 1:223, 1965.
 - 22 — SPALTE HOLZ, W.: Atlas de Anatomia Humana. 15.^a edição. Editôra Guanabara, Rio de Janeiro, 1965.
 - 23 — WINTROBE, M. M. apud HARRISON, T. R.: Medicina Interna. 4.^a edição. Editôra Guanabara. Rio de Janeiro, 1967.
 - 24 — WRIGHT, S.: Fisiologia Aplicada. 11.^a edição. Livraria Atheneu Editôra. São Paulo, 1967.
 - 25 — ZIEMAN, S. A.: El Linfodema. 1.^a edição. Ediciones Toray. Barcelona, 1966.
-

Histotopografia
do carcinoma epidermóide
do colo uterino

ONOFRE DE CASTRO *

* Patologista do Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, GB. Livre-docente de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro — Rio de Janeiro, GB.

SUMÁRIO

O autor, usando cortes sagitais totais do colo uterino, fez estudo histotopográfico de 71 carcinomas epidermóides cervicais incipientes (50 carcinomas "in situ" e 21 carcinomas invasores).

Ao estudá-los em função do orifício externo, verificou que 35,21% era de lesões **endocervicais** exclusivas; em 18,20% as lesões eram apenas **ectocervicais**; os restantes 46,47% eram simultaneamente, **endo & ectocervicais**.

Quanto à idade, observou que as pacientes com lesões endocervicais exclusivas eram mais idosas (diferença de 8,87 anos) do que as portadoras de lesões apenas ectocervicais.

Sugere todos os programas de rastreamento do câncer cervical devam incluir colheita de material endocervical para diminuir a taxa de falsos negativos; a colheita endocervical é ainda mais importante nas pacientes mais idosas.

SUMMARY

The author making use of panoramic sections of the whole cervix uteri in sagittal plane, studied 71 incipient epidermoid cervical carcinomas (50 "in situ" and 21 invasive carcinomas).

When he analysed them regarding the external os he found out that 35.21% were genuine endocervical lesions; in 18.20% the lesions were exclusively in ectocervical position; the remainder 46.47% were located, simultaneously, in endo and ectocervical situation.

The patients with endocervical lesions were older. The mean age is 8.87 years higher than those with ectocervical carcinomas.

The author then suggests that the programs of cervical cancer detection must include the endocervical sample in order to lower the false negative rates; the endocervical cell collection technique is therefore more important in older patients.

HISTOTOPOGRAFIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO COLO UTERINO

Quando se pesquisa a literatura em busca de dados sobre frequência relativa entre lesões carcinomatosas incipientes endo e ectocervicais topamos com casuísticas divergentes. O fato, com opiniões recentes contraditórias, aliado à importância prática do tema para as clínicas de Prevenção de Câncer Cervical despertou-nos o interesse desta averiguação utilizando cortes topográficos do colo uterino.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados peças cirúrgicas, úteros inteiros ou somente colos (amputação e conização), com carcinomas "in situ" (epitélio atípico acentuado) e carcinomas invasores de exíguas dimensões de modo a permitir estudo histotopográfico.

O material, produto de observação em série em 3 laboratórios de anatomia patológica, teve a procedência expressa na Tabela I.

Os 71 casos que obedecendo às especificações propostas, constam do presente trabalho são apresentados na Tabela II.

No INC o carcinoma "in situ" é denominado **epitélio atípico acentuado**, como proposto por Hinselmann (1954) e defendido por Fialho (1958), até certo ponto, sinônimo morfológico de carcinoma "in situ".

Para efeito deste estudo anátomo-patológico praticamos incisão transversa do úte-

ro, ao nível do istmo, cuja profundidade vai até a cavidade. Daí incisamos o corpo para cima, em Y, até os orifícios uterinos das trompas. Julgamos assim favorecer a fixação sem modificar a cérvix. Só depois de fixado é o colo separado do corpo completando-se a pequena incisão transversa previamente feita. As peças assim separadas são imersas em solução de formol a 10%, cuidando-se de mantê-las sobre algodão a fim de evitar novas fontes de deformações e possibilitar adequada penetração do fixador. As peças resultantes de amputação do colo ou de mera conização são fixadas intatas reconstituindo-se, no melhor possível, a forma original.

Fixado, é o colo dividido por 3 cortes em planos sagitais, um mediano e dois laterais, em 4 blocos de tecido (Fig. 1: A, B, C, e D), segundo técnica preconizada por Duarte (1958). O primeiro corte é mediano; destinado a seccionar o canal, ao meio, em

TABELA II
 RELAÇÃO GERAL DOS CASOS

N.º	REGISTRO	IDADE	MATERIAL	DIAGNÓSTICO
1	49523 INC	36	útero	ca in situ
2	48842 INC	43	útero	ca in situ
3	12061 LP	40	útero	ca in situ
4	52367 INC	54	útero	ca in situ
5	62244 INC	81	útero	ca in situ
6	38936 INC	30	colo (a)	ca in situ
7	4740 LP	35	útero	ca in situ
8	17271 IG	27	colo (a)	ca in situ
9	48543 INC	36	útero	ca in situ
10	7004 LP	58	útero	ca in situ
11	48959 INC	61	útero	ca in situ
12	46044 INC	46	útero	ca in situ
13	47222 INC	37	útero	ca in situ
14	47661 INC	54	útero	ca in situ
15	56359 INC	41	útero	ca in situ
16	38243 INC	36	colo (a)	ca in situ
17	52906 INC	49	útero	ca in situ
18	62082 INC	36	útero	ca in situ
19	19006 IG	45	colo (c)	ca in situ
20	11284 LP	52	útero	ca in situ
21	55461 INC	50	útero	ca in situ
22	59763 INC	49	útero	ca in situ
23	54260 INC	50	colo (a)	ca in situ
24	49452 INC	38	útero	ca in situ
25	64288 INC	55	útero	ca in situ
26	49080 INC	44	útero	ca in situ
27	20351 IG	42	colo (a)	ca in situ
28	19284 IG	38	colo (a)	ca in situ
29	21006 IG	44	colo (a)	ca in situ
30	56004 INC	67	útero	ca in situ
31	16748 LP	34	útero	ca in situ
32	53757 INC	55	útero	ca in situ
33	42216 INC	30	útero	ca in situ
34	2764 LP	52	colo (a)	ca in situ
35	14916 LP	35	útero	ca in situ
36	63544 INC	48	útero	ca in situ
37	20887 IG	41	útero	ca in situ
38	57184 INC	37	colo (c)	ca in situ
39	22040 IG	64	útero	ca in situ
40	46208 INC	44	colo (c)	ca in situ
41	20179 IG	38	útero	ca in situ
42	21967 IG	39	colo (c)	ca in situ
43	5199 LP	45	colo (c)	ca in situ
44	44414 INC	51	colo (a)	ca in situ
45	61789 INC	31	útero	ca in situ
46	20463 IG	40	útero	ca in situ
47	38773 INC	42	colo (a)	ca in situ
48	3914 LP	43	útero	ca in situ
49	21775 IG	45	colo (a)	ca in situ
50	4619 LP	42	colo (c)	ca in situ
51	41100 INC	36	útero	ca in situ
52	59982 INC	23	útero	ca in situ
53	3815 LP	39	útero	ca in situ
54	45117 INC	56	útero	ca in situ
55	14936 LP	46	útero	ca in situ
56	39853 INC	50	colo (a)	ca in situ
57	56006 INC	40	útero	ca in situ
58	20157 IG	30	útero	ca in situ
59	4133 LP	44	colo (c)	ca in situ
60	7922 LP	33	útero	ca in situ
61	41427 INC	34	colo (a)	ca in situ
62	46460 INC	36	útero	ca in situ
63	16253 IG	35	colo (a)	ca in situ
64	19987 IG	42	colo (c)	ca in situ
65	63619 INC	25	colo (a)	ca in situ
66	16421 IG	41	útero	ca in situ
67	50145 INC	36	útero	ca in situ
68	63801 INC	35	colo (a)	ca in situ
69	17706 IG	27	colo (c)	ca in situ
70	21821 IG	45	colo (a)	ca in situ
71	47817 INC	44	colo (r)	ca in situ

(a): amputação; (c): conização; (r): restante.

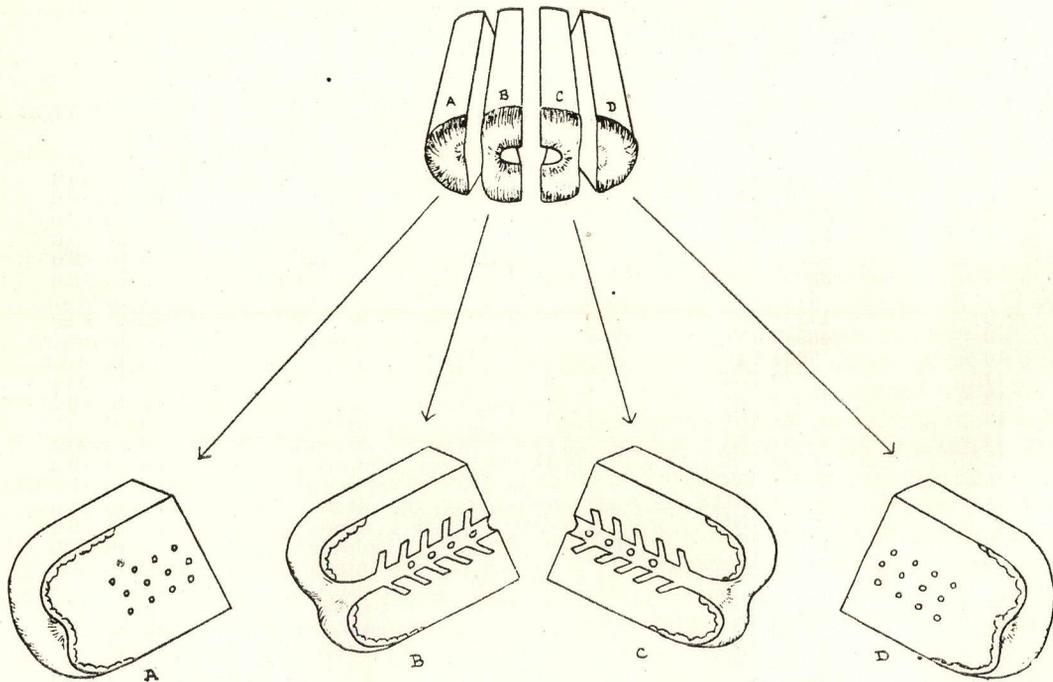


Fig. 1 — Representação esquemática da técnica utilizada de corte da cérvix uterina. Os 4 blocos de tecido obtidos abrangem todo o colo; os centrais, B e C, mostram toda a superfície da "portio" (ectocérvice) e do canal cervical (endocérvice), bem como as relações entre ambos.

toda sua extensão tem por referências os orifícios interno e externo. Os cortes laterais passam por fora do canal cervical de modo a permitir uma ponte de união entre os lábios anterior e posterior nos blocos centrais (B e C), mais um fator para evitar deformações. Assim operando, os blocos centrais propiciarão cortes histológicos que contêm as metades esquerda e direita do colo com o canal cervical em toda a extensão longitudinal contida na peça. Os blocos laterais (A e D) também estudados e muitos com lesão tumoral, tiveram nessa investigação apenas um papel secundário, já que não era propósito o mapeamento completo com relação à superfície ectocervical, razão

também pela qual não se farão referências a lábios, se anterior ou posterior, restringindo-se apenas aos dados de topografia no plano sagital, mediano ou paramediano.

Dos blocos centrais, incluídos em parafina, foram obtidos e estudados numerosos cortes histológicos, cuja espessura variou de 5 a 10 micros e corados pela hematoxilina-eosina; em alguns casos foram utilizados tricrômicos de Mallory, Van Gieson e Gomori.

Cortes mais espessos (10 micros), supercorados pela hematoxilina, foram reservados para estudo topográfico. Dêstes, um dos que continham maior extensão de lesão carcinomatosa era selecionado para desenho.

Projetado sobre papel branco, com aumento aproximado de 6 vezes, era feito decalque a lápis, com tôdas as minúcias vistas nesta ampliação, exceção apenas do conteúdo mucoso das glândulas. Para avaliação da escala de ampliação foi usada régua graduada de material plástico transparente projetada à mesma distância do corte histológico.

O debuxo assim obtido foi corrigido em seus pormenores com auxílio de microscópio, utilizando-se aumentos de 10 e 50 vezes. Prestou-se, nesta fase, especial atenção ao encontro do epitélio colunar com o escamoso, aos limites da lesão tumoral, à relação desta com glândulas e à posição da última glândula em ambos os lábios do colo. Foram omitidos os pequenos defeitos do preparado histológico, quando controláveis por cortes subseqüentes do mesmo bloco. O desenho foi coberto com tinta nanquim e novamente confrontado ao microscópico com os preparados histológicos, a fim de serem corrigidas falhas porventura existentes.

Convencionou-se representar o epitélio colunar, de superfície ou glandular, por

traço fino simples; o epitélio escamoso, não neoplásico por **área listrada**; o tecido neoplásico (carcinoma "in situ" e invasor) corresponde às **áreas negras**; por fim, os limites de corte do bloco e as áreas de erosão epitelial, reais ou por artifício de técnica, estão anotados por **linha interrompida**.

Desenho de todos os casos foram reproduzidos (Fig 2 a 10). Iniciamos pelos colos com lesão carcinomatosa de localização exclusivamente endocervical; a seguir estão as lesões de localização endo & ectocervical; por fim, estão alinhadas as lesões exclusivas da ectocérvice, ou seja, situadas para fora do orifício externo.

Os casos foram classificados em função do orifício externo em **endocervical** (casos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17; 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 e 25), **endo & ectocervical** (casos 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51; 52, 53, 54, 55, 56, 57 e 58) e **ectocervical** (casos 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 e 71). É o que observamos na Tabela III.

TABELA III

PERCENTAGEM DE LESÕES ENDOCERVICAIS

Relação com o O.E.	N.º de casos	%	Média das Idades
Endocervical	25	35,21	45,56
Endo & ectocervical	33	46,47	42,75
Ectocervical	13	18,20	36,69

Fig. 2 — Casos 1 a 9. Lesões endocervicais exclusivas.

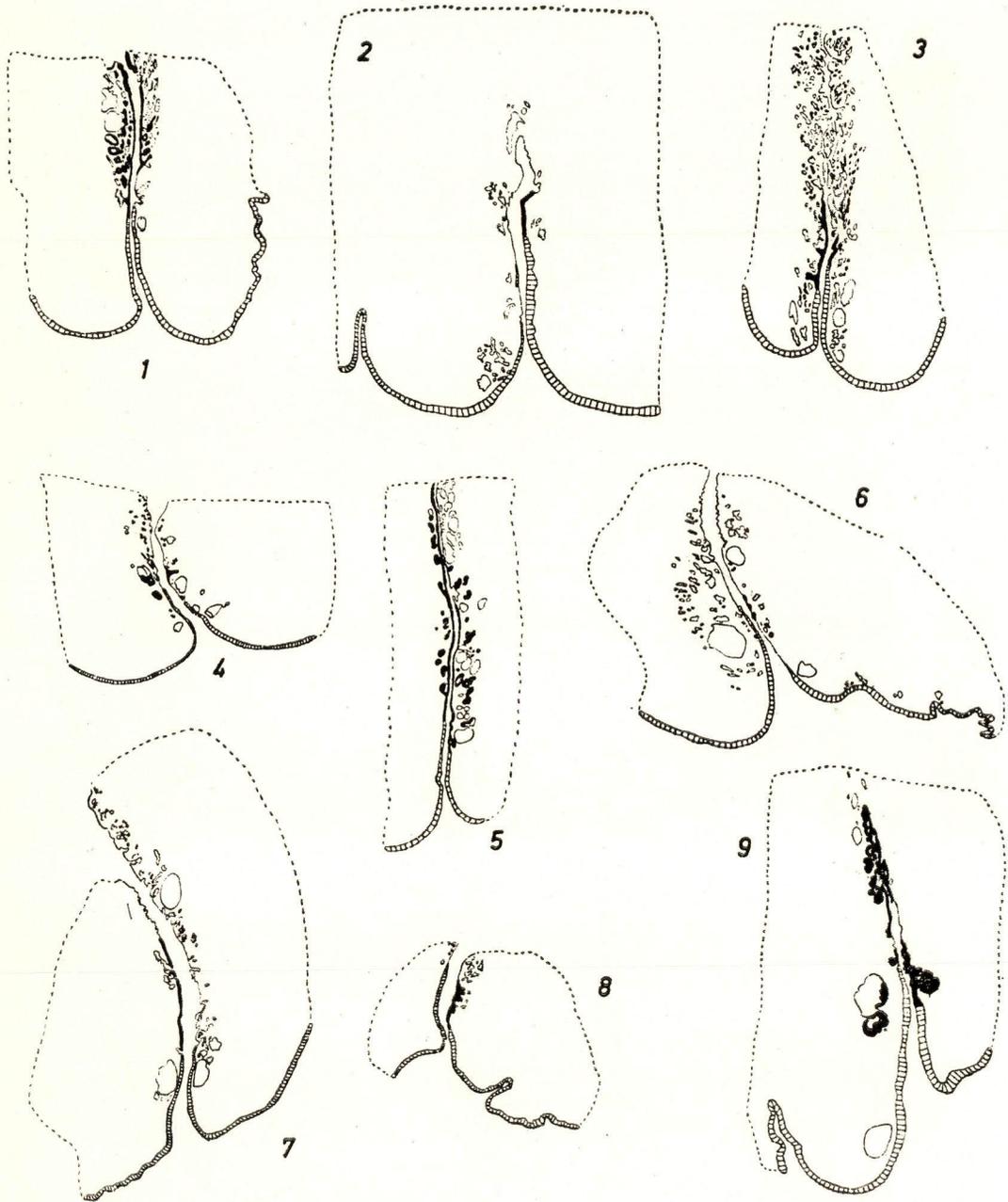


Fig. 3 — Casos 10 a 18. Lesões endocervicais exclusivas.

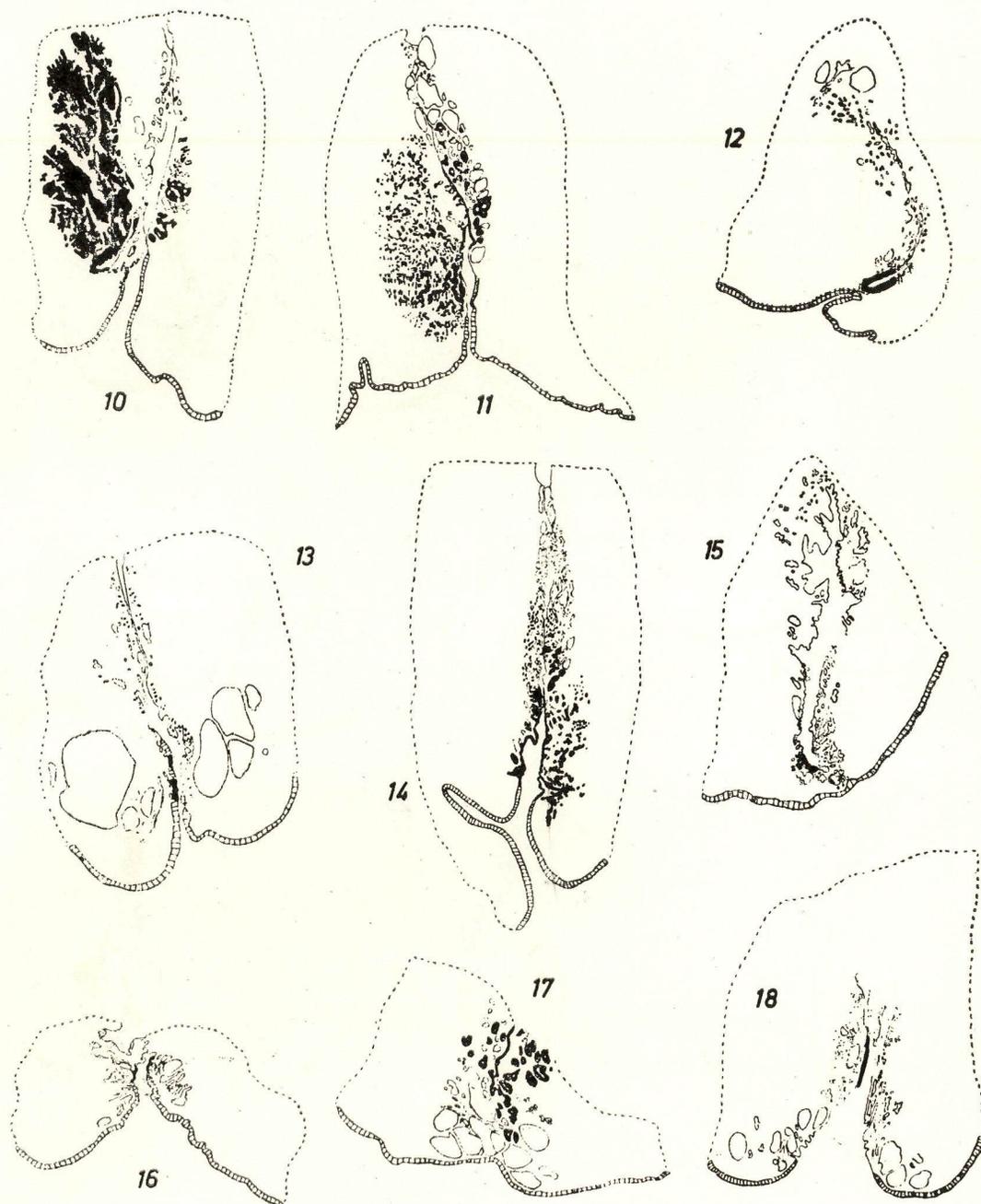


Fig. 4 — Casos 19 a 26. Lesões endo & ectocervicais.

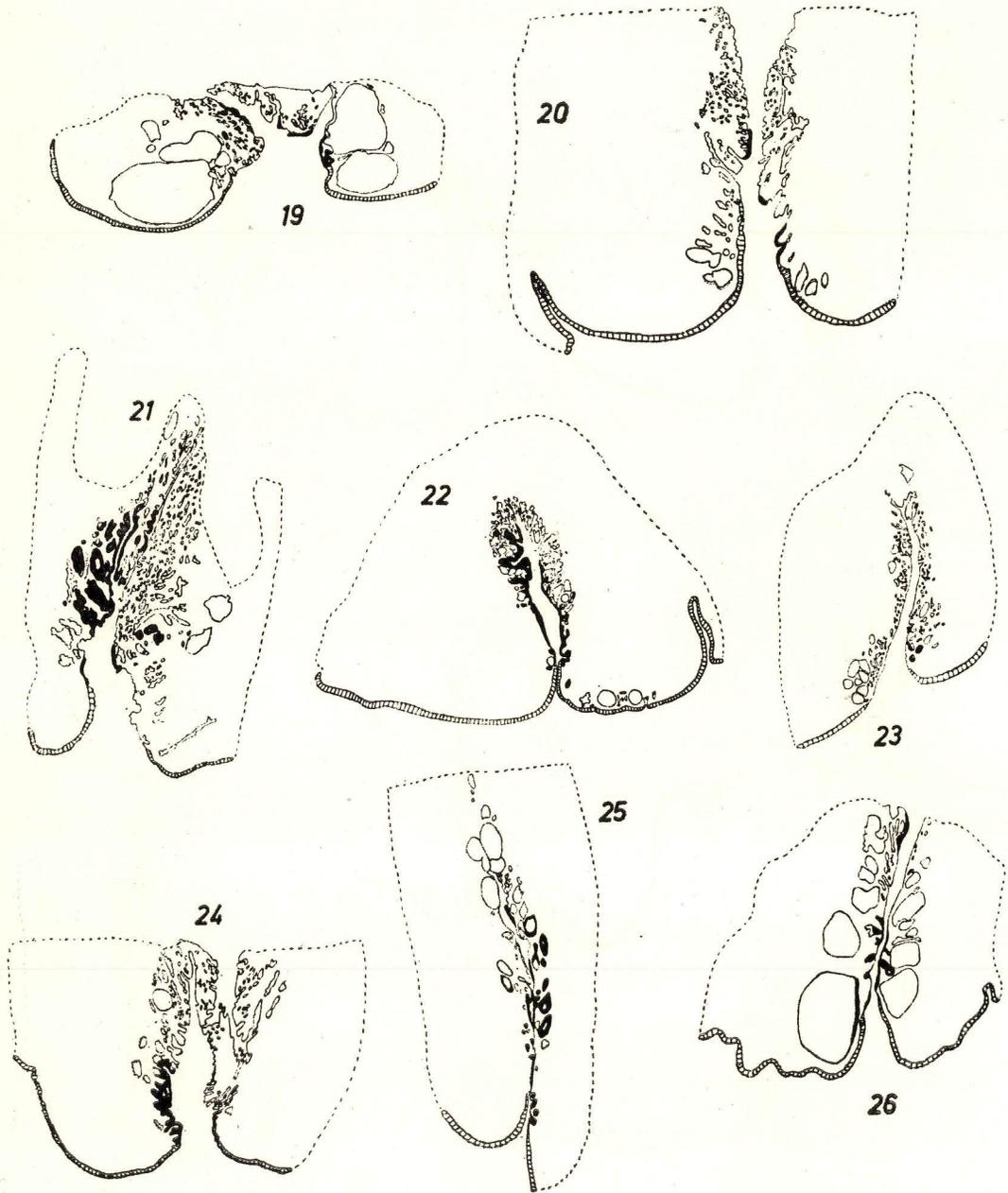


Fig. 5 — Casos 27 a 34. Lesões endo & ectocervicais.

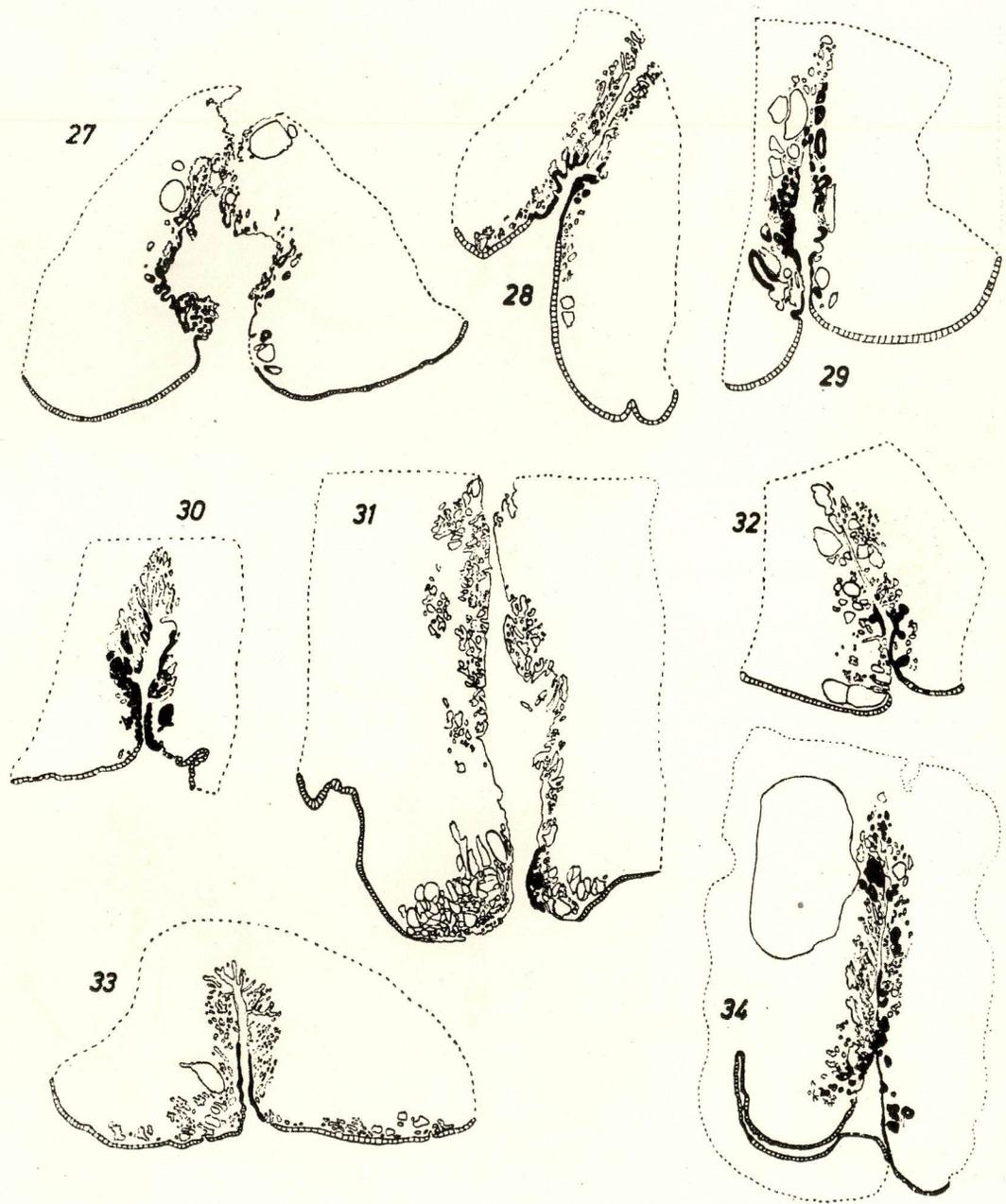


Fig. 6 — Casos 35 a 43. Lesões endo & ectocervicais.

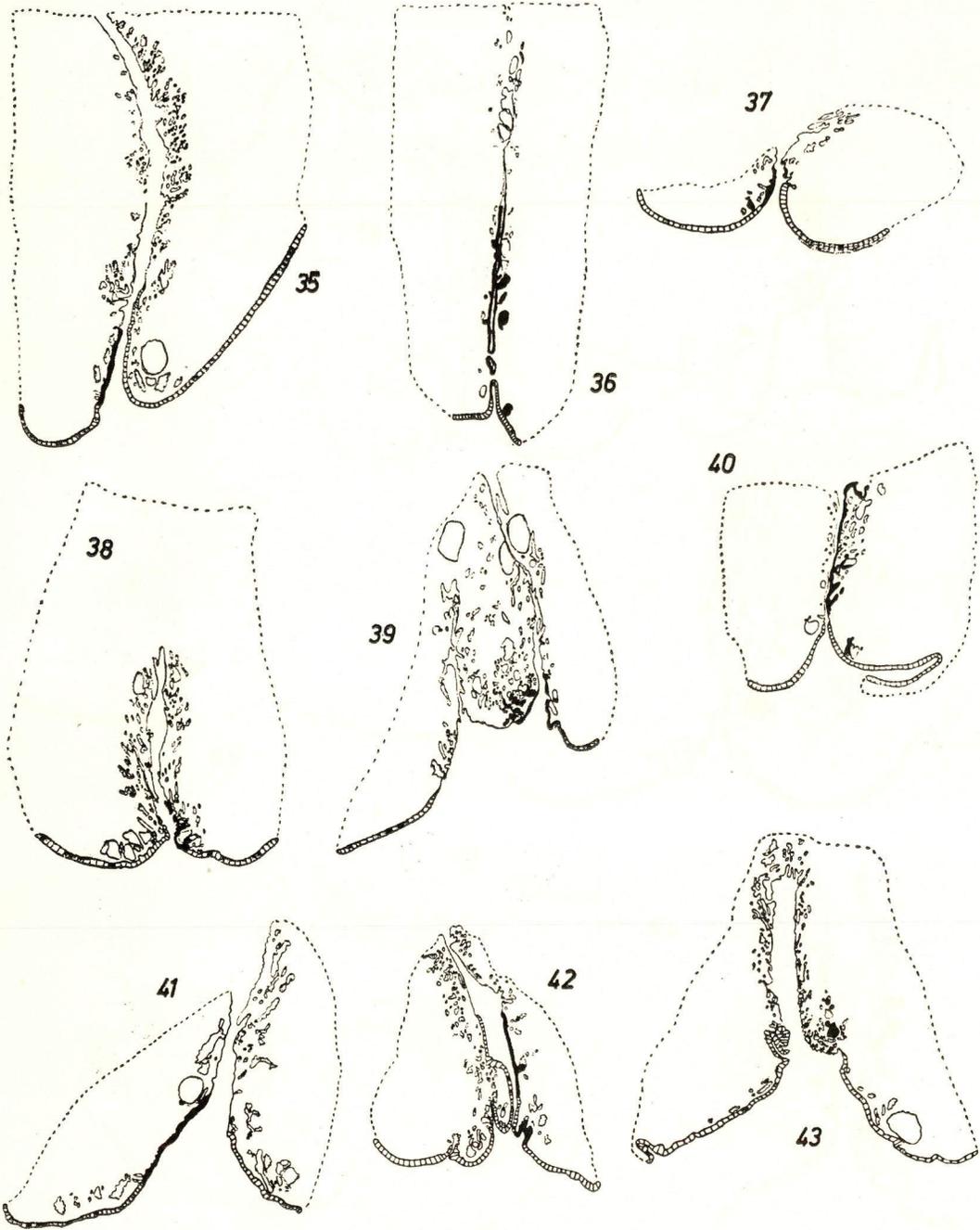


Fig. 7 — Casos 44 a 50. Lesões endo & ectocervicais.

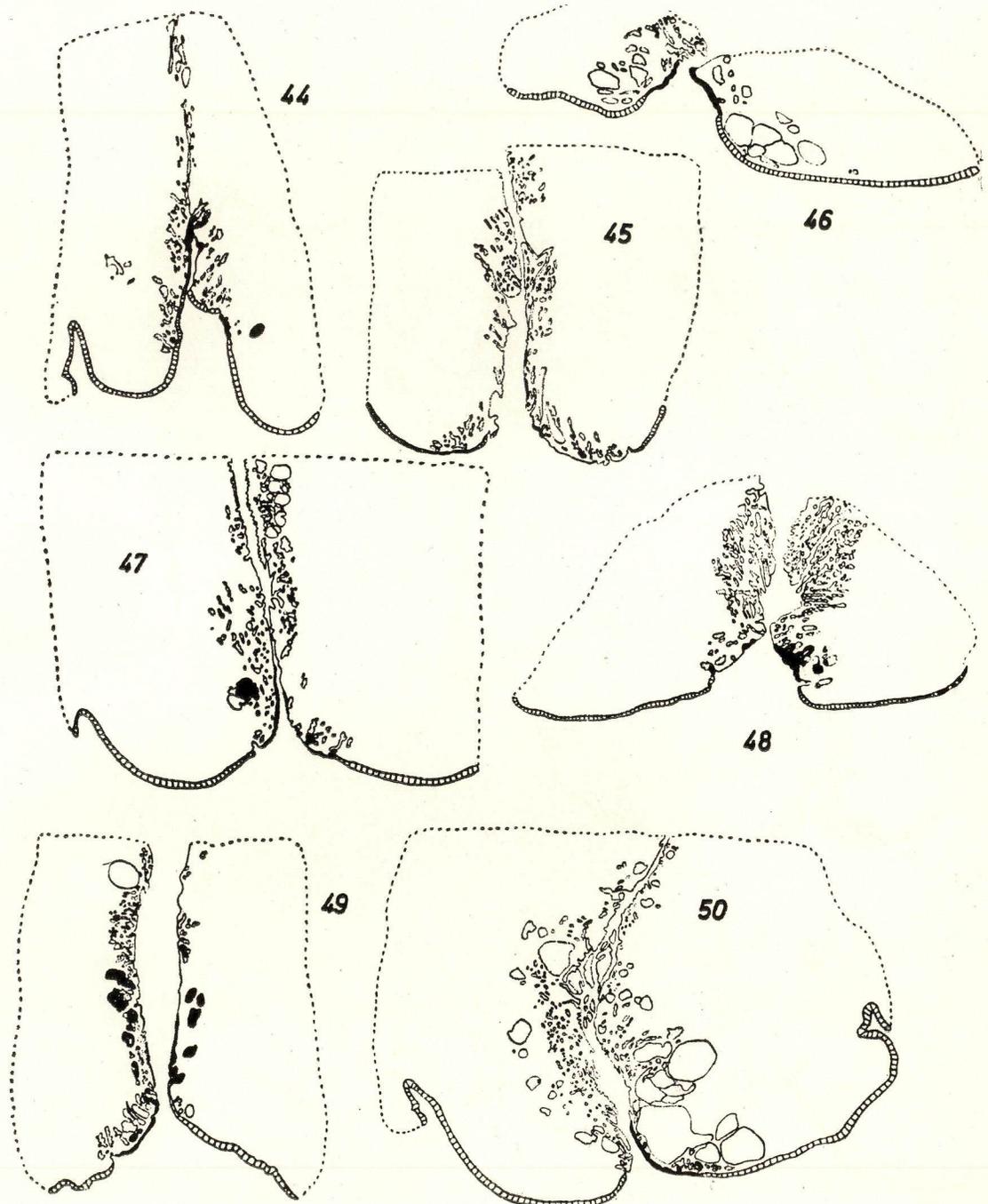


Fig. 8 — Casos 51 a 58. Lesões endo & ectocervicais.

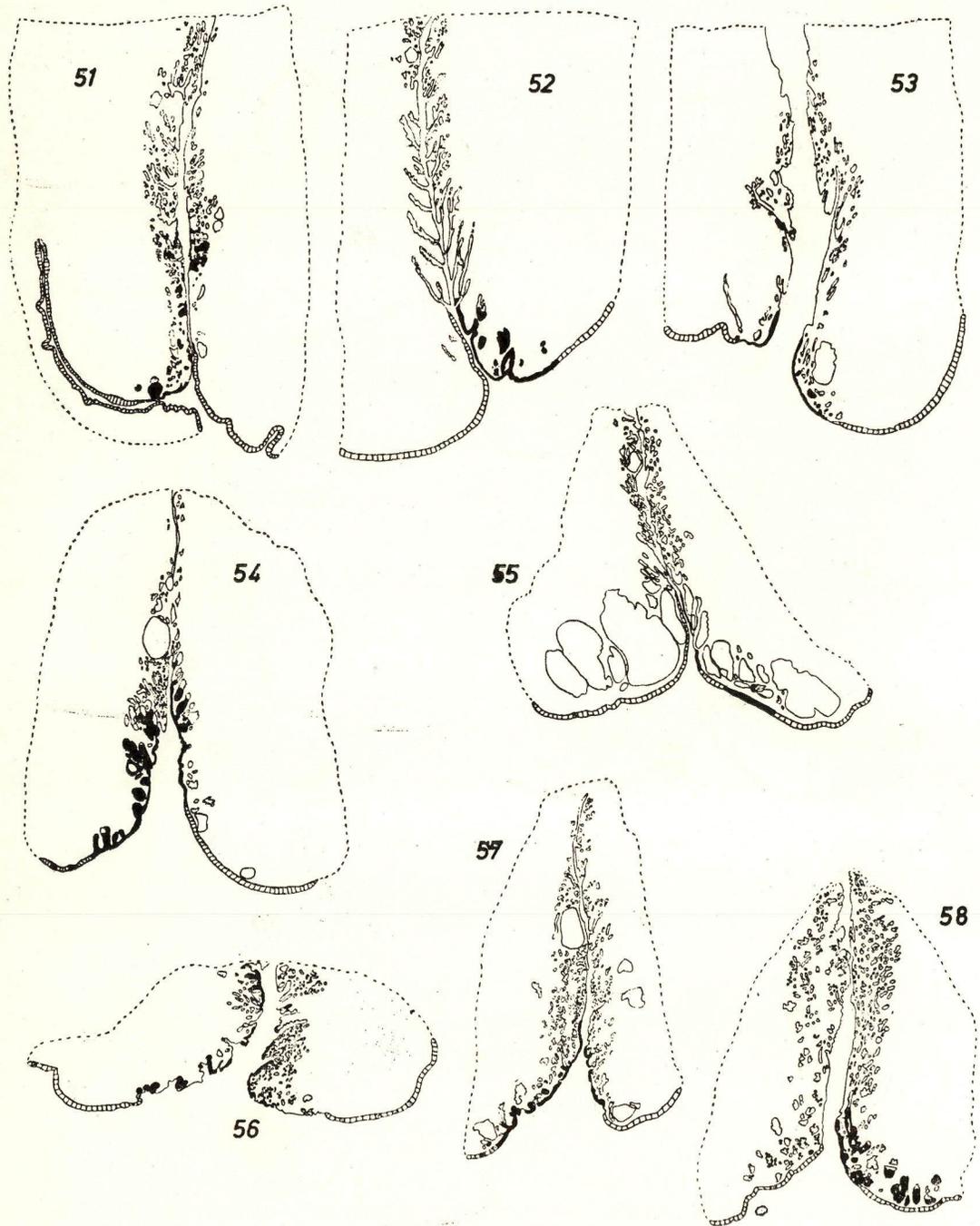


Fig. 9 — Casos 59 a 64. Lesões ectocervicais exclusivas.

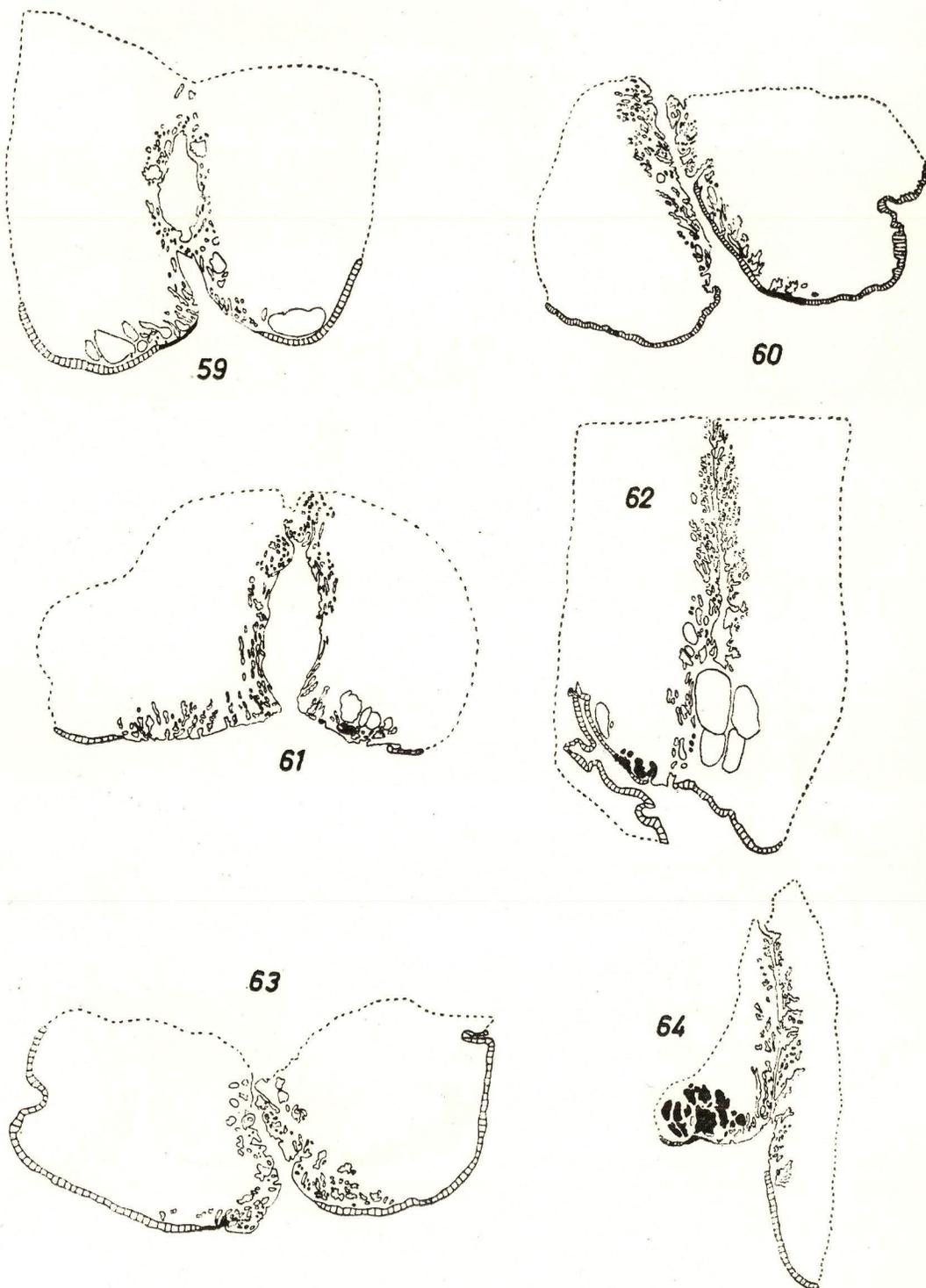
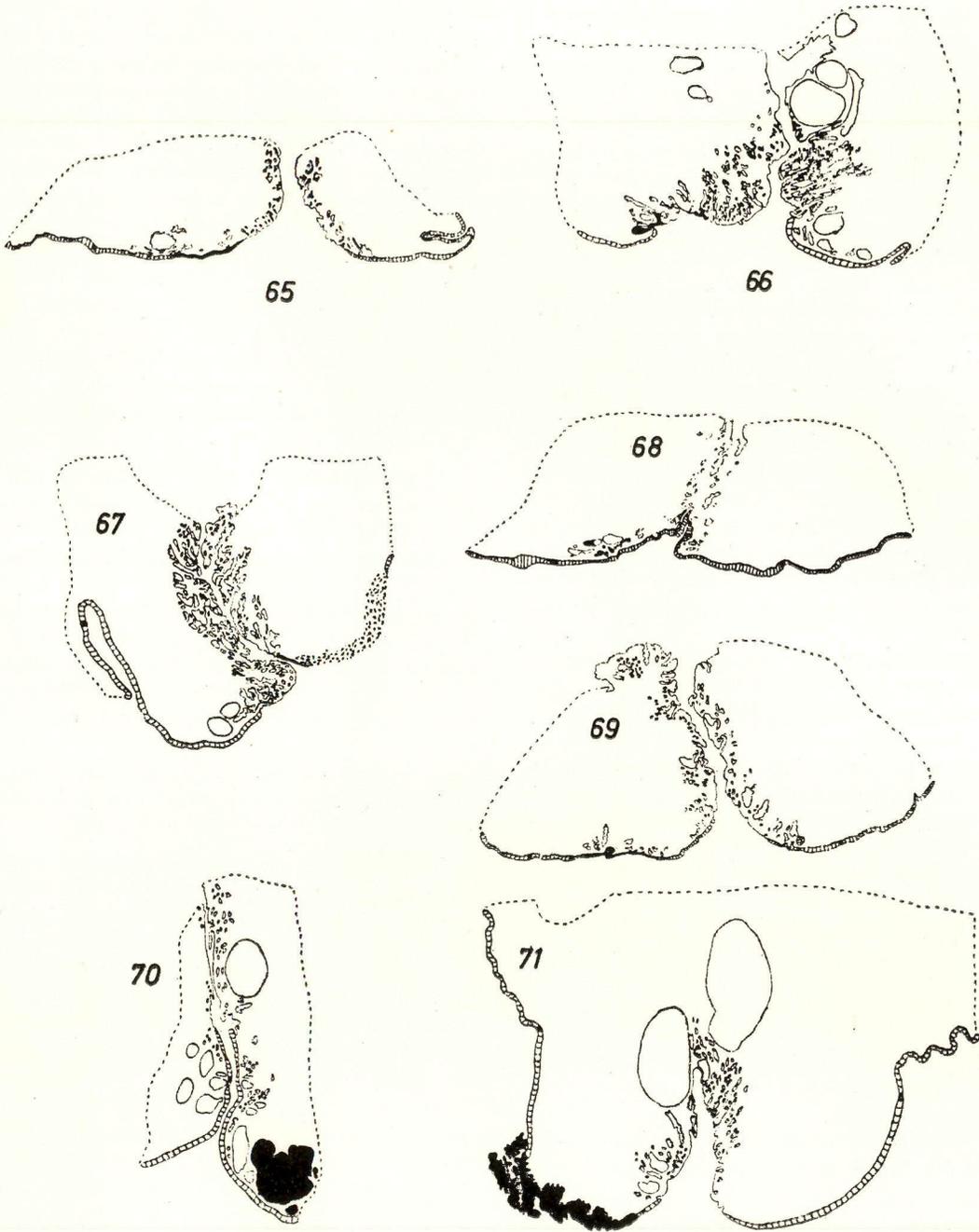


Fig. 10 — Casos 65 a 71. Lesões ectocervicais exclusivas.



ANÁLISE E DISCUSSÃO

1) Carcinoma do colo: lesões endo e ectocervicais

No colo padrão a mucosa glandular é da endocérvice é a mucosa epidermóide, pertence à ectocérvice. A eversão (descida da mucosa glandular) e a reversão e entrópico (ascensão da mucosa glandular) são fatos admitidos por muitos autores para explicar a presença de mucosa glandular para fora do orifício externo, assim como da mucosa epidermóide para dentro do orifício externo (Marsh, 1956; Duarte, 1958; Hamperl, 1959; Victor Rodrigues, 1962). Assim sendo, o carcinoma epidermóide situado em mucosa glandular poderia estar localizado dentro ou fora do canal cervical. Tal fato, tem importância prática, pois visa a separar lesões ectocervicais que possam ser vistas ao exame especular e ao colposcópico daquelas, endocervicais, que só poderiam ser identificadas em fase inicial pelo exame citológico e a curetagem. A caracterização de lesões em ecto ou em endocervicais depende da delimitação do orifício externo, ponto de reparo para a separação dos dois grupos.

Clinicamente, o orifício externo seria a borda que delimita a zona visível da ectocérvice na desembocadura do canal cervical. Na dependência da consistência mais elástica do tecido que o constitui pode-se, através de manobras com o espéculo, ver-se algo para dentro da entrada do canal cervical. No climatério, com a perda da elasticidade dos tecidos, este fenômeno perde sua importância.

Em cortes histológicos, o orifício externo seria o ponto em que a superfície das paredes do canal cervical se encontra com a superfície curva da ectocérvice. Critério arbitrário, fornecerá resultados variáveis de autor para autor. Não deverá se restringir a um ponto pois também há variação clínica do seu limite.

Muitos são os fatores que podem interferir na forma dos cortes histológicos comparados com a forma original do colo. Inicialmente, é de se admitir que o manuseio cirúrgico nas intervenções ginecológicas, por via vaginal, deva ter papel apreciável. A intensidade das deformações será muito mais acentuada quando se tratar da obtenção de peças de conização de colo; nestas, espe-

cialmente, quando há extensas lacerações do orifício externo, a reconstituição perfeita da forma original do colo só será possível por comparação com mapas ou colposcografias prévias; tais peças de cone de colo corresponderam a pouco mais de 1/10 de nosso material. As peças de amputação alta de colo assim como as provenientes de histerectomia têm, é óbvio, menores possibilidades de deformações. Isto pudemos verificar pessoalmente quando comparamos fotografias e mapas da superfície ectocervical de alguns dos colos deste trabalho e de outros com mapas prévios; verificamos, especialmente, nas peças de histerectomias, que as deformações eram mínimas. Admitimos, contudo, que a intensidade destas deformações só poderia ser corretamente avaliada em investigação dirigida em que fossem obtidas, sistematicamente, fotografias colposcópicas a serem comparadas com fotografias da superfície ectocervical da peça retirada.

A importância do fator fixação na preservação da forma original do colo e do canal cervical inicia-se com o cuidado dispensado na colocação da peça no fixador. A abertura prévia do canal cervical em peças de histerectomias ou de traquelectomias dificulta estudos desta natureza. Além de ampliar as áreas de deformação dos fragmentos, ficamos sem pontos de referência para determinar o orifício externo. Em todos os casos estudados os colos foram fixados intactos tendo-se o cuidado de, usando esquemas, quando possível, colocá-los no fixador mantendo sua forma original.

Os autores que usam fixadores à base de álcool terão resultados bastantes alterados, pois o álcool primeiro desidrata para depois endurecer os tecidos. Como a mucosa glandular tem estroma mais frouxo e rico em água, ela se retrairá mais que a vaginal, dando ao conjunto dos casos maior número de lesões endocervicais que o real. Isto aconteceu, provavelmente, na casuística de Moricard & Cartier (1956) que fixaram os colos em Bouin alcoólico. Os patologistas de Colônia-Bonn (Hamperl & Cols., 1962) usando líquido de Stieve (solução saturada de cloreto de mercúrio: 72,0; formalina, 20,0; ácido acético glacial: 4,0) opinam sobre 300 colos que foram fotografados antes da operação: "O colposcopista em 1/4 dos casos viu um pouco mais da entrada do canal cervical que o histologista po-

deria julgar pelos cortes" (Ober & Cols., 1959). Todas as nossas peças foram fixadas em solução aquosa de formol a 10%, sendo que em mais da metade a solução aquosa era isotônica de cloreto de sódio.

Endurecido o tecido pelo fixador, cortado em fragmentos espessos, conforme já descrito, é de nossa experiência através de alguns esquemas realizados, que a desidratação, a diafanização e a inclusão em parafina não alteram substancialmente a forma dos colos. Autores alemães opinam, contudo, que a distensão dos cortes na água morna possa ser fonte de graves deformações. Nossas observações, baseadas na comparação entre os numerosos cortes escalonados que obtivemos de cada bloco, nos levaram a constatar que quase todos tinham a mesma forma; só por exceção encontramos cortes com deformação apreciável.

Dos 71 casos apresentados anotamos 25 lesões puras endocervicais (35,21%) em comparação com 13 lesões puras ectocervicais (18,20%). Dados os numerosos fatores que intervêm na fidelidade da comparação entre a forma original do colo e aquela que é vista no corte histológico, temos de admitir que as percentagens obtidas possam não ser reveladoras da verdadeira posição da lesão. Tomando como hipótese de trabalho que a soma dos fatores de deformação tivesse possibilitado uma resultante de retração de sentido cranial obrigando-nos a excluir os casos limítrofes (22, 23, 24 e 25), teoricamente atingidos por ela, ficaríamos com o **número mínimo hipotético** de 21 le-

sões endocervicais exclusivas (29,57% do total). Se contudo, ainda por hipótese, a força de retração tivesse tido resultante de sentido caudal, teríamos que anexar ao número original de lesões endocervicais os casos limítrofes (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 e 39), teoricamente susceptíveis de serem atingidos por ela; desta forma o **número máximo hipotético** de lesões endocervicais exclusivas seria de 39 (54,92% do total).

Difícil é comparar nossos achados com os da literatura onde a percentagem de lesões endocervicais vai de 2,2 a 96,42 (Tabela IV). Diante de tão grandes diferenças, analisemos os métodos de estudo empregados. Os dois primeiros trabalhos são puramente de ordem clínica e nêles são analisados apenas os casos descobertos pela colposcopia ou então aqueles que, produzindo sintomas, levaram à indicação de curetagem cervical. Com este método de estudo as lesões precoces endocervicais não são diagnosticadas no início; o diagnóstico só se torna possível quando adquirem maior volume e afloram à superfície vaginal do colo ou quando, produzindo hemorragias, constituem indicação para curetagem.

Os outros autores citados buscaram suas estatísticas em revisão de preparados histológicos ou em lesões detectadas pela citologia. O exame citológico sistemático pode rastrear lesões precoces ainda totalmente endocervicais e assintomáticas. Lesões iniciais muito precoces e totalmente endocervicais fazem parte das casuísticas basea-

TABELA IV
RELAÇÃO DO CARCINOMA COM ORIFÍCIO EXTERNO (O.E.)

AUTOR	N.º de casos	Percentagem
Cramer & Lind (1962)	259	2,2 - 9,3
Held (1957)	203	2,5 - 3,65
Howard & col. (1951)	14	7,15
Fluhmann (1960)	50	8
Kern & Bötzen (1961)	105	10,47
Foot & Stewart (1948)	27	11,11
Przybora & Plutowa (1959)	100	12,0
Burghardt & Bajardi (1956)	79	13,68
Ober & Bontke (1956)	150	25
Gusberg & Moore (1953)	51	39,23
Finn (1952)	10	50
Marsh (1956)	55	76,36
Fennel (1956)	118	78,81
Carson & Gall (1954)	56	96,42

das na revisão cuidadosa de lâminas de colo retirado por outras causas. A propósito, nos casos 5 e 25 o carcinoma do colo foi achado histológico em histerectomia feita por câncer avançado do reto. As porcentagens muito elevadas revelam conceito diferente de orifício externo ou grande deformação do colo durante o processamento técnico do material. Como exemplo do primeiro, temos o trabalho de Fennell (1956), que considerou orifício externo como sinônimo de junção escamocolunar. Por outro lado, Marsh (1956) ao fazer 20 a 30 blocos de tecido de cada colo eliminou ou falseou todos os pontos topográficos de referência para a determinação do orifício externo em cortes histológicos

2) Carcinoma do colo: topografia em

função da idade

Observações recentes de autores alemães (Schneppenhein & Cols., 1958; Ober & Col., 1958; Hamperl & Col., 1959) trouxeram à tona fatos importantes sobre a histofisiologia da cérvix uterina no que respeita a posição flutuante da última glândula em função da idade das pacientes. Entre nós, Victor Rodrigues (1962), confirmando e ampliando tais trabalhos, mostrou que a eversão da mucosa glandular, (descida da última glândula) é mais encontrada na mulher adulta entre os 20 a 40 anos de idade; e que o fenômeno inverso (reversão e entrópico) tem sua ocorrência acentuada na 6.^a década da vida.

Do nosso material 33 carcinomas (46,47%) tinham localização **endo & ectocervical** com idade média de 42,75 anos. Se compararmos a idade média dos 25 carcinomas de localização **endocervical exclusiva** (45,56 anos) com os 13 de localização **ectocervical exclusiva** (36,69 anos) teremos uma diferença de 8,87 anos. Pacientes com lesões **exclusivas** endocervicais são, portanto,

mais idosas do que as com lesões **exclusivas ectocervicais**. São dados semelhantes aos de Ober & Bontke (1959) e Cramer & Lind (1962). Isto se explica em parte pelo fenômeno de reversão e entrópico da mucosa glandular, mais comum nas mulheres mais idosas, e que está presente de forma típica nos casos 1, 4, 5; 7, 8, 10, 11, 12, 13 e 14. Nos casos 2, 3, 6, 15; 16; 17 e 18 a lesão se desenvolveu no terço medido e/ou superior da mucosa glandular de que resultou sua posição endocervical alta mesmo sem o fenômeno da reversão e entrópico da mucosa; há até discreta eversão, à exceção do caso 15.

Tôdas as lesões ectocervicais se assentaram em mucosa glandular evertida com exceção dos 2 casos (67 e 71) de carcinoma **abaixo e abaixo & ao nível da última glândula**. A idade média relativamente baixa do grupo de localização glandular e ectocervical é explicada pela presença de eversão que é o fenômeno predominante nas 3.^a e 4.^a décadas da vida.

CONCLUSÕES

Da revisão da literatura e de nossos achados podemos concluir o seguinte:

É bastante elevada a percentagem de lesões endocervicais exclusivas (cerca de 1/3 dos casos);

A idade média das pacientes com lesões exclusivas endocervicais é maior do que aquelas com lesões exclusivas ectocervicais;

Todos os programas de rastreamento de câncer cervical devem levar em conta a possibilidade destas lesões endocervicais para diminuir número de falsos negativos da citologia; isto se pode conseguir pela colheita endocervical cuja indicação é mais necessária nas pacientes mais idosas.

BIBLIOGRAFIA

- BARCELOS, J. M.; BEATO, M.; NAHOUM, J. C. & CASTRO, O.: Contribución al estudio histogenético del carcinoma epidermoide del cuello uterino. Acta Gin., 16:713, 1965.
- BURGHARDT, E. & BAJARDI, F.: Ergebnisse der Früherfassung des Collumcarcinoms mittels Zytologie und Kolposkopie an der Universitäts Frauenklinik Graz, 1954. Arch Gynäk., 187:621, 1956.
- CARSON, R. P. & GALL, E. A.: Preinvasive carcinoma and precancerous metaplasia of the cervix. A serial block survey. Am. J. Path., 30:15, 1954.
- CASTRO, O.: Um estudo histotopográfico do carcinoma epidermoide do colo uterino. Tese. Faculd. Med. Cirurgia Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 1966

- CRAMER, H. & LIND, E.: Die endozervicale Lokalisation des Karzinoms und des sogenannten Oberflächenkarzinoms an Gebärmutterhals unter diagnostischen Gesichtspunkten. *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, 22:161, 1962.
- DUARTE, E.: Histogênese e localização original do carcinoma epidermóide do colo do útero. 1960.
- DUARTE, E.: Histogênese e localização original do carcinoma epidermóide do colo do útero. *Rev. Ginec. & Obst.*, 107:141, 1960.
- FENNELL, R. H. Jr.: Carcinoma "in situ" of the uterine cervix. A report of 118 cases. *Cancer.*, 9:374, 1956.
- FIALHO, F.: A propósito do chamado carcinoma "in situ". *Rev. Bras. Cir.*, 36:437, 1958.
- FINN, W. F.: Postoperative recognition and further management of unsuspected cervical carcinoma. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 63:717, 1952.
- FLUHMAN, C. F.: The cervix uteri and its diseases. Saunders. Philadelphia, 1961.
- FLUHMAN, C. F.: Carcinoma "in situ" and transicional zone of the cervix uteri. *Obst. & Gynec.*, 16:424, 1960.
- FONSECA, N. M.: Comunicação pessoal. Rio de Janeiro, 1965.
- FOOTE, R. W. & STEWART, F. W.: The anatomical distribution of intraepithelial epidermoid carcinomas of the cervix. *Cancer*, 1:431, 1948.
- FRIEDEL, G. H.; HERTIG, A. T. & YOUNGE, P. A.: Carcinoma "in situ" of the uterine cervix. Charles C. Thomas. Springfield, 1960.
- GUSBERG, S. B.; F. S. A. & WANG, Y. Y.: The growth pattern of cervical cancer. *Obst. & Gynec.*, 2:557, 1953.
- GUSBERG, S. B. & MOORE, D. B.: The clinical pattern of intraepithelial carcinoma of the cervix and its pathologic background. *Obst. & Gynec.*, 2:1, 1953.
- HAMPERL, H. & KAUFMANN, C.: The cervix uteri at different ages. *Obst. & Gynec.*, 14:621, 1959.
- HELD, E.: Intracervicale Lokalisation des nicht invasiven atypischen Pflasterepithels (Oberflächencarcinoma, Carcinoma "in situ") und des beginnenden Pflasterzellcarcinoms. *Arch. Gynak.*, 188:376, 1957.
- HINSELMANN, H.: La Colposcopia. Tratado Elemental. Editorial W. Girardete Wuppertal Elberfeld. Hamburgo, 1954.
- HOWARD, L. JR.; ERICKSON, C. C. & STODDARD, L. D.: A study of the incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and intraepithelial carcinoma. *Cancer.*, 4:1210, 1951.
- JAKOB, A.; ESCALANTE, D. & KRAUSS, J.: Diagnóstico e histogênese do cancer da endocervix. *An. Bras. Ginec.*, 40:187, 1955.
- KAUFMANN, C. & OBER, K. G.: The morphological changes of the cervix uteri with age, and their significance in the early diagnosis of carcinoma in "Cancer of the Cervix (Ciba Foundation Study Group N.º 3)". Churchill. London, 1959.
- MALTEZ, C. A.: Contribuição ao estudo do Epitélio Cervical. Tese Fac. Nac. Med. Rio de Janeiro, 1961.
- MARSH, M.: Original site of cervical carcinoma. *Obst. & Gynec.*, 7:444, 1956.
- MORICARD, R. & CARTIER, R.: Topographie orificielle des dystrophies et l'epithelioma intra-epithelial du col uterin. *Bull. Féd. Soc. Gynec. et Obst.*, 8:314, 1956.
- OBER, K. G.: Discussão do Trabalho de Kaufmann, C. & OBER, K. G. in "Cancer of the cervix (Ciba Foundation Study Group N.º 3)". Churchill. London, 1959.
- OBER, K. G. & BONTKE, E.: Sitz und Ausdehnung der Carcinomata in situ und der beginnenden Krebse der Cervix. *Arch. Gynäk.*, 192:55, 1959.
- PAZ, A. C. & BARCELLOS, J. M.: New endocervical brush. *Cancer Cytol.*, 5:19, 1964.
- PRZYBORA, L. A. & PLUTOWA, A.: Histological topography of Carcinoma in situ of the cervix uteri. *Cancer*, 12:263, 1959.
- RICHART, R. M.: Evaluation of the true false negative rate in cytology. *Am. J. Obst & Gynec.*, 89:723, 1964.
- RIEGER, J. P. & col.: Relatório sôbre o 2.º tema oficial (Junção escamocolumnar e localização do carcinoma incipiente do colo uterino) do "I Congresso Brasileiro de Colposcopia". *Bol. I.G.U.B.*, 2:17, 1964.
- RODRIGUES, F. V.: Um estudo histotopográfico das mucosas do colo uterino. Editorial Sul Americana. Rio de Janeiro, 1962.
- RODRIGUES, F. V.; PAZ, A. C.; BARCELLOS, J. M. & NAHOUM, J. C.: Sôbre a histogênese do carcinoma do colo do útero. *Obst. & Gynec. Lat-Amer.*, 8-10:519, 1962.
- SALABER, J. A. & BULLA, R. L.: Carcinomas del utero in "El Cancer Ginecológico (J. C. Ahumada)". El Atheneu. Buenos Aires, 1953.
- SCHNEPPENHEIN, P.; HAMPERL, H.; KAUFMANN, C. & OBER, K. G.: Die Beziehungen des Schleimepithels zum Plattenepithel an der Cervix uteri in Lebenslauf der Frau. *Arch. Gynak.*, 190:303, 1958.
- TAKEUCHI, A. & MAC KAY, D. G.: The area of the cervix involved by carcinoma "in situ" and anaplasia (atypical hyperplasia). *Obst. & Gynec.*, 15:134, 1960.
- WILKANKS, G. D.; IKOMI, E.; PRADO, R. B. & RICHART, R. M.: an evaluation of a one-slide cervical cytology method of the detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Cytol.*, 12:157, 1968.

A mastectomia alargada
no tratamento do
câncer da mama

UMBERTO VERONESI *

* Professor de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Milão - Milão, Itália.

SUMÁRIO

Após considerações sobre o problema do tratamento do câncer da mama o autor apresenta os resultados do Instituto Nacional de Câncer de Milão onde, nos últimos 20 anos, 850 pacientes foram submetidas a mastectomia radical. Um novo tipo de procedimento cirúrgico (mastectomia super-radical) foi o tratamento adotado em 40 pacientes como tentativa para verificar o que a cirurgia poderia oferecer quando levada ao máximo de suas possibilidades. A operação não apresenta maior mortalidade nem morbidade que a mastectomia radical convencional e os problemas estéticos e funcionais são limitados. Quanto aos resultados o que se tem a fazer é conduzir uma experiência clínica grande para avaliar a sobrevivência a longo prazo.

SUMMARY

After a preliminary introduction on the general problem of the treatment of the cancer of the breast the author presents the data of the Nacional Institute of Cancer of Milan where, over the past twenty years, 850 patients were subjected to enlarged mastectomy. A new type of surgical procedure (superradical mastectomy) was the treatment done in 40 patients as a attempt to find out what surgery can offer in this field when pushed to the limit of its possibilities. This operation involves no higher mortality or morbidity than is the case with conventional radical mastectomy and the esthetic and functional impairment is limited. There is no alternative but to conduct an exhaustive clinical trial to evaluate the long-terme survival.

A MASTECTOMIA ALARGADA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DA MAMA

Quando se pesquisa a literatura dos últimos 20 anos não se pode deixar de ficar surpreendido pela grande diferença de opiniões que existe em relação ao tratamento ideal do câncer da mama. Durante a década de 30, a profissão médica adotou a convicção de que o melhor tratamento era a mastectomia clássica de Halstead; depois da II guerra mundial, esta convicção sofreu uma revisão crítica que criou um estado de incerteza e desorientação. O mais desconcertante, contudo, é que a crítica se processou em dois sentidos diametralmente opostos. Um grupo de cirurgiões chegou à conclusão de que a mastectomia radical era muito mutilante e advogou um novo procedimento: mastectomia simples com ou sem radioterapia. Por outro lado, um grupo igualmente grande de cirurgiões, esposou exatamente a conduta oposta recomendando a extensão da mastectomia radical para incluir a remoção dos linfonodos retroesternais ou mesmo dos linfonodos supraclaviculares e mediastinais (Tabela I).

TABELA I

DIFERENTES CONDUTAS NO TRATAMENTO DO CANCER DA MAMA

Mais conservadora	Tumorectomia + radioterapia Mastectomia simples + radioterapia Mastectomia simples
Tratamento "Standard"	Mastectomia radical Mastectomia radical + radioterapia
Mais alargada	Mastectomia radical Mastectomia superradical

Quais seriam as razões para esta diversidade de opiniões? O ponto de partida para o grupo mais conservador foi o seguinte: quando se analisam os resultados das operações de câncer de mama, o fato saliente é que os casos sem metástases regionais mostram um índice de sobrevivência de 5 anos muito alto (80-85%) enquanto que os casos com metástases axilares mostram índice de sobrevivência de 35%. Em outras palavras, a presença ou ausência de metástases axilares influencia drasticamente o prognóstico da doença e os cirurgiões que advogam mastectomia simples apoiam-se no fato de que se não há metástases regionais não há razão para remover os linfonodos; se os linfonodos já estão comprometidos, também não se justifica a sua remoção, uma vez que o destino da paciente já estaria selado. Por outro lado, aqueles que defendem a mastectomia alargada argumentam de acordo com os seguintes princípios: é certo que os casos com metástases axilares tem um prognóstico pior, mas isso se deve parcialmente ao fato de que nestes casos o tratamento feito foi insuficiente porque não levou em consideração outros grupos de linfonodos que deveriam ser removidos. De fato, se tomarmos uma série não selecionada de pacientes com câncer da mama no estágio chamado "operável", veremos que em 25% há metástases para os linfonodos da mama interna. Ainda mais, se sistematicamente, examinarmos os linfonodos supraclaviculares, iremos encontrar metástases microscópicas em 15% desses casos. Contudo, a objeção principal à operação de Halstead é que em 1 caso de cada 3 a operação não tem condição de ser radical. A situação é ainda pior quando existem metástases axilares uma vez que 45% dessas pacientes tem também metástases na cadeia da mama interna à época da operação. Deste modo restringir-se à mastectomia radical significa não ser deliberadamente radical em, praticamente, 1 caso de cada 2.

Agora podemos perguntar como devemos proceder para saber qual é o melhor tratamento para o câncer da mama. Na minha opinião, a resposta só poderá vir de uma série de tentativas clínicas baseadas em seleção por acaso. Isto equivale dizer que se tem de utilizar séries com dois gru-

pos de pacientes comparáveis sob todos os aspectos, porém tratados diferentemente.

Uma observação clínica em grande escala feita por 7 instituições de câncer está agora chegando ao fim. Esta observação compara a mastectomia radical clássica de Halstead com a mastectomia alargada com a remoção da cadeia de linfonodos da mama interna. O grupo chegou a colecionar cerca de 1.600 casos durante 4 anos e a revisão deste material deverá começar este ano.

A primeira grande dificuldade em estudo desta natureza é a necessidade de acumular grande número de pacientes (cerca de 1.000 a 2.000) para poder dar significado estatístico a qualquer diferença que possa ser encontrada entre os dois grupos tratados por diferentes métodos. A segunda dificuldade é a longa duração da observação, pois deverá decorrer pelo menos um prazo de 5 anos para se poder avaliar a sobrevivência a longo termo; considerando-se o tempo de planificação e execução da experiência e a espera pelos resultados, 10 anos devem decorrer antes que se possa obter uma resposta razoável para qualquer uma das questões levantadas.

A razão porque é necessário ter um tão grande número de pacientes nas observações de câncer de mama, é de que não se pode esperar uma grande diferença na sobrevivência de 5 anos pelos dois tipos de tratamento. Isto porque o prognóstico de câncer da mama depende em grande parte das características biológicas do tumor e infelizmente só um número limitado de casos pode ser influenciado pelo tipo de tratamento. Assim as experiências clínicas são sobrecarregadas por esta percentagem de pacientes cujo prognóstico é predeterminado e que tende a mascarar os resultados gerais tornando-se essencial ter um grande número de casos para se poder detectar até pequenas diferenças.

Além das experiências clínicas controladas outra providência para permitir a comparação dos resultados a longo termo de diferentes centros será adotar método único para descrever a extensão anatômica da doença. Para isto a UICC propôs a adoção universal do sistema TNM que propicia a descrição separada do tumor primitivo, dos linfonodos regionais e das metástases à distância.

EXPERIÊNCIA DO INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER DE MILÃO

No Instituto Nacional de Câncer de Milão, nos últimos 20 anos, houve considerável experiência com a mastectomia alargada. De 1948 até julho de 1967, 850 mulheres foram submetidas a mastectomia alargada, incluindo remoção da cadeia da mamária interna; 40 foram submetidas a mastectomia superradical incluindo remoção dos linfonodos supraclaviculares, da mamária interna e mediastinais.

Dos 204 casos de mastectomia alargada que sofreram dissecação de linfonodos extrapleurais, três morreram no pós-operatório. Das 646 que foram submetidos a uma modalidade mais radical, com toracectomia esternocostal, uma faleceu, pós-operatoriamente (Tabela II).

Dos 850 casos, 46,6% não tinham metástases regionais; 28% tinham somente metástases axilares. Cerca de 5% dos casos apresentavam metástases apenas da mamá-

ria interna enquanto que mais 20% tinham comprometimento tanto axilar, como da mamária interna (Tabela III). Como pode ser visto na Tabela IV, metástases retroesternais foram encontradas em 18,9% dos tumores da metade externa da mama e em 27,5% daqueles situados na metade interna. Os tumores centrais apresentaram índice maior de metástases. Comprometimento de linfonodos da mamária interna foi muito mais comum nos casos com metástases axilares (42%), do que naqueles que não as apresentavam (9,7%). Tabela V.

A incidência de invasão da cadeia da mamária interna em relação ao tamanho do tumor está evidenciada na Tabela VI.

Embora a incidência de metástases aumente com o tamanho do tumor, em cerca de 50% dos casos não havia comprometimento da mamária interna, mesmo quando o tumor invadia a maior parte da mama.

A sobrevivência de 5 anos foi determinada em 380 casos tratados, seja por procedimento extrapleural seja por técnica em bloco com toracectomia. Seis pacientes per-

TABELA II

MASTECTOMIA ALARGADA (850 CASOS)

Mortalidade operatória	4 (0,5%)
Morbidade	27 (3,1%)
Pneumotórax	18
Hemotórax	2
Empiema	2
Abscesso mediastínico	5

TABELA III

FREQÜÊNCIA DE METASTASES REGIONAIS

	N.º de casos	%
Ausência de metástases	396	46,6
Axilares somente	238	28,0
Mamária interna somente	43	5,1
Axilares e da mamária interna	173	20,3
TOTAL	850	100,0

TABELA IV

METÁSTASES DA MAMÁRIA INTERNA E LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

Local	N.º de casos	N.º com metástases da mamária interna	%
Quadrantes externos	327	61	18,9
Quadrantes internos	403	111	27,5
Central	98	30	30,6
Tôda a glândula	22	14	63,6
Total	850	216	

TABELA V

RELAÇÃO DAS METÁSTASES DA MAMÁRIA INTERNA COM AS AXILARES

	N.º de casos	N.º com metástases da mamária interna	%
Sem metástases axilares	439	43	9,7
Com metástases axilares	411	173	42,9
Total	850	216	25,4

didadas de contato (follow-up) foram consideradas como se tivessem morrido. A sobrevivência total de 5 anos foi de 59,4%. É importante mencionar que enquanto o prognóstico é mau em casos de comprometimento de linfonodos axilares e da mamária interna (24% de sobrevivência), o prognóstico melhora para pacientes com comprometimento isolado de cadeia mamária interna; 9 dos 10 pacientes nesta situação estão vivos 5 anos após a operação (Tabela VII).

O follow-up de 10 anos de 190 casos submetidos ao procedimento extrapleural confirma o mau prognóstico dos pacientes nos quais tanto os linfonodos da mamária interna como axilares tenham sido invadidos pelo câncer (Tabela VIII).

Um novo tipo de procedimento cirúrgico foi recentemente preconizado no Instituto Nacional de Câncer de Milão. Trata-se da mastectomia superradical que significa remoção simultânea dos linfonodos axilares, da mamária interna, supraclaviculares e mediastinais. A razão desse procedimento se apóia no fato de que o exame sistemático dos linfonodos supraclaviculares no curso da mastectomia de Halstead, revela que metástases ocultas estão presentes em 15-20% dos casos; e, ainda, que cerca de 30% das pacientes submetidas a mastectomia radical retornam, após tempo variável, com metástases supraclaviculares isoladas o que significa que as metástases estavam presentes nesses locais à época da operação.

TABELA VI

INVASÃO DA MAMÁRIA INTERNA E TAMANHO DO TUMOR PRIMÁRIO

Tamanho do tumor	N.º de casos	Com metástases da mamária interna	%
menos de 1 cm	28	3	14,2
1,1 - 3 cm	404	74	18,3
3,1 - 5 cm	310	96	30,9
5,1 - 8 cm	89	33	37,0
mais de 8 cm	19	10	52,6
T o t a l	850	216	25,4

TABELA VII

SOBREVIVÊNCIA DE 5 ANOS EM 380 CASOS (204 EXTRAPLEURAL, 176 "EM BLOCO")

	N.º de casos	Sobrevivência de 5 anos	%
Sem metástases	175	141	80,5
Axilares sòmente	111	56	50,4
Axilares e da mamária interna	84	20	23,8
Mamária interna sòmente	10	9	(90,0)
T o t a l	380	226	59,4

Houve, pois, justificativa para preconizar técnica de exposição ampla das regiões supraclavicular e mamária interna e, especialmente, da área de confluência das veias subclávia e jugular interna, o ponto final de encontro do sistema linfático de drenagem da mama antes de alcançar a circulação venosa, com a finalidade de remoção de todos os linfonodos regionais. Para se obter boa exposição de tôdas estas regiões a clavícula, a porção medial da 1.^a, 2.^a e 3.^a costelas e a metade correspondente do esterno devem ser removidas. A pleura não necessita, obrigatoriamente, ser aberta, e a abertura torácica é simplesmente fechada com retalho de pele hermêticamente suturado. A drenagem extrapleural por aspira-

ção é essencial. A depressão torácica devida a toracectomia, embora visível, é bem tolerada e em pouco altera a deficiência cosmética deixada pela remoção da mama.

Já utilizamos esta técnica em 40 pacientes sem mortalidade operatória e sem complicações dignas de nota (Tabela IX). O procedimento tem sido reservado para casos com linfonodos axilares palpáveis clinicamente. Encontramos metástases axilares em 34 casos, metástases da mamária interna em 18 casos e metástases supraclaviculares em 17 casos (Tabela X).

Neste tipo de operação o mediastino anterior é removido em bloco com todo tecido linfático, o timo incluído. Como se sabe que o timo é importante imunologicamente

TABELA VIII

SOBREVIVÊNCIA DE 10 ANOS EM 190 CASOS DE MASTECTOMIA ALARGADA

	N.º de casos	Dez anos de sobrevivência	%
Sem metástases	76	51	67,1
Axilares somente	68	20	29,4
Axilares e da mama interna	44	5	11,3
Mama interna somente	2	1	(50,0)
T o t a l	190	77	40,5

TABELA IX

MASTECTOMIA SUPERRADICAL
(40 CASOS)

Mortalidade operatória	0
Morbidade	4
Pneumotórax	1
Pneumonia	1
Edema agudo do braço	2

TABELA X

MASTECTOMIA SUPERRADICAL. FREQUÊNCIA
DE METÁSTASES REGIONAIS
(40 CASOS)

HISTOLOGIA

Axilar	34
Supraclavicular	17
Mama interna	18
Mediastinal	7
Sem metástases	5

TABELA XI

ESTRUTURA DO TIMO DE ACÓRDO COM A IDADE

T I M O	Idade das pacientes			
	40	41-50	51-60	61-70
Normal	—	2	2	—
Normal a hipotrófico	—	3	1	—
Hipotrófico	1	3	2	—
Hipotrófico e atrófico	—	1	2	—
Atrófico	—	—	2	—

foi feito estudo especial deste órgão. Sua morfologia é altamente variável de um grupo de idade para outro e também dentro do mesmo grupo de tal maneira que será necessário estudar maior número de casos antes de fazer qualquer correlação (Tabela XI).

Como passo preliminar, a morfologia do timo foi correlacionada em 20 casos com o grau de malignidade tumoral (Tabela XII) e com o grau de hiperplasia de linfonodos já que se considera que o timo tenha alguma influência sobre a capacidade do tecido linfático reagir a estímulos antigênicos. Foi até certo ponto surpreendente verificar-se que a extensão da hiperplasia dos linfonodos foi menor nos casos com timo aparentemente normal do que naqueles casos com timo hipotrófico (Tabela XIII).

COMENTÁRIOS FINAIS

Não esperamos milagres desta operação. Estamos perfeitamente conscientes de que por melhores que sejam as técnicas cirúrgicas e radioterápicas elas melhoram o prognóstico do câncer da mama somente numa proporção limitada, pois o mesmo depende muito das características biológicas intrínsecas do tumor. Sentimos que até agora

não havia nenhuma tentativa séria, em larga escala, para descobrir o que a cirurgia poderia oferecer quando levada ao limite máximo de suas possibilidades. A única tentativa de remoção "integral" do sistema linfático satélite da mama foi a de Wangensteen, tentativa de valor limitado, em parte devido a alta mortalidade e pequeno número de casos e, em parte, devido a que determinado número de pacientes selecionadas para a operação era de casos bastante avançados.

Os primeiros 40 pacientes de nossa experiência mostraram que esta operação não implica em maior mortalidade ou morbidade que as da mastectomia radical convencional e que o prejuízo estético e funcional é limitado; é, portanto, possível colecionar uma grande série de casos nos quais a mastectomia seja complementada pela remoção integral de todo sistema linfático das duas principais vias de disseminação do câncer da mama, os linfonodos axilares e os da mama interna, assim como de sua confluência nas regiões retro e supraclaviculares. Teoricamente, a operação satisfaz as regras mais ortodoxas da cirurgia do câncer. Resta a avaliação dos resultados, e, portanto, o problema mais importante pois em oncologia clínica o que vale são fatos e não teorias. Aqui, outra vez, não temos outra alternativa se não conduzir uma experiência clínica exaustiva que esperamos iniciar tão cedo quanto possível.

TABELA XII

ESTRUTURA DO TIMO E GRADAÇÃO DO TUMOR

T I M O	Gradação do Tumor		
	I	II	III
Normal	2	1	1
Normal a hipotrófico	1	2	1
Hipotrófico	3	3	—
Hipotrófico a atrófico	—	1	1
Atrófico	1	2	1

TABELA XIII

ESTRUTURA DO TIMO E HIPERPLASIA DOS LINFONODOS

T I M O	Hiperplasia dos Linfonodos		
	+	++	+++
Normal	4	—	—
Normal a hipotrófico	3	1	—
Hipotrófico	2	3	1
Hipotrófico a atrófico	—	1	1
Atrófico	2	2	—

Valor da citologia esfoliativa
no diagnóstico precoce do
carcinoma da mama *

ALBERTO COUTINHO **
EDESIO M. NEVES ***

* Trabalho apresentado no 3.º Congresso Internacional de Citologia. Rio de Janeiro, GB.

** Chefe da Seção de Mama do Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, GB.

*** Chefe da Seção de Citologia do Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, GB.

SUMÁRIO

Os autores relatam o diagnóstico de 3 casos de carcinoma ductal não infiltrante pelo exame citológico da descarga mamilar de 1.450 pacientes do Instituto Nacional de Câncer; as 3 pacientes, nas quais ficou demonstrada a presença de células malignas na secreção mamilar, não apresentavam nem tumor palpável nem qualquer outro sinal ou sintoma além de descarga mamilar; estão vivas, passando bem, após tratamento cirúrgico efetuado há 14, 10 e 5 anos. Tais são as possibilidades da citologia esfoliativa na detecção e diagnóstico precoce do câncer da mama.

SUMMARY

The authors report the diagnosis of 3 cases of non infiltrant duct carcinoma of the breast through cytological examination of the mamary discharge in 1,450 patients of the National Institute of Cancer (Rio de Janeiro, GB — Brazil); the 3 patients in whom the presence of malignant cells in mammary discharge was demonstrated had neither palpable tumor nor any other sign or symptom apart from the mammary discharge; they are alive and well after surgery performed 14, 10 and 5 years ago, respectively. Those are the possibilities of exfoliative cytology in the detection and early diagnosis of breast carcinoma.

VALOR DA CITOLOGIA ESFOLIATIVA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CARCINOMA DA MAMA¹

O objetivo dêste trabalho é demonstrar as possibilidades da citologia esfoliativa na detecção e no diagnóstico precoce do câncer da mama, quando existe a secreção mamilar.

Segundo Stewart, o carcinoma ductal não infiltrante é forma rara observada em seu Laboratório, apesar do número elevado de casos diagnosticados por ano. Diz, ainda, que o diagnóstico clínico é pouco provável, desde que os sintomas e os sinais estão ausentes e a lesão é muito discreta. Pode haver ou não descarga mamilar, serosa ou sero-sanguinolenta, mas isto ocorre também em outras lesões benignas da mama, não sendo assim a existência de corrimento mamilar indicativo de benignidade ou de malignidade.

Em 1954, tendo em vista a confirmação histopatológica, em cortes seriados, de carcinoma ductal não infiltrante em paciente que apresentava somente descarga mamilar sero-sanguínea, sem qualquer outro sintoma ou sinal de câncer, cujo exame citológico foi positivo — Classe V — partiu o nosso interesse pelo estudo citológico da secreção mamilar.

Sistemáticamente, tôdas as pacientes examinadas na Seção de Mama, do Instituto Nacional de Câncer, apresentando corrimento mamilar, são encaminhadas à Seção de Citologia. Graças a tal orientação, tivemos novamente, em 1958, a oportunidade de

despistar outro caso de carcinoma ductal não infiltrante, em paciente que procurou, inicialmente, o Ambulatório Preventivo da Seção de Ginecologia para efetuar um exame. Outra vez, sem qualquer sintoma ou sinal, a não ser a descarga mamilar, a citologia revelou a presença de numerosas células malignas. O exame histopatológico confirmou a existência de carcinoma ductal não infiltrante, em cortes seriados.

Em agosto de 1963, paciente queixando-se de mastalgia procurou a Seção de Mama. Ao exame clínico, foi observada a existência de um nódulo, na mama direita, encontrando-se todo o parênquima engurgitado e endurecido. Na mama esquerda, o mesmo quadro de engurgitamento e de espessamento do parênquima. Secreção serosa à expressão mamilar D. e E. Considerado como mastopatia funcionante, foi iniciado tratamento clínico. Após três meses, sem qualquer melhora, foi pedido exame citológico da secreção mamilar D. e E., pela primeira vez, cujos resultados foram os seguintes: à direita; células atípicas mas sem evidência de malignidade — Classe II; à esquerda, numerosas células malignas — Classe V. O estudo histopatológico da peça ci-

rúrgica veio confirmar a existência de lesão maligna com pequenas áreas de invasão. Neste caso, o diagnóstico de malignidade, com grande probabilidade, poderia ter sido efetuado três meses antes, quando a paciente já apresentava corrimento mamilar bilateral.

O fato serve para demonstrar o que deve ocorrer com certa freqüência, isto é, o retardamento no diagnóstico precoce do câncer mamário, em pacientes apresentando descarga mamilar e não submetidas ao exame citológico.

Em 1964, paciente idosa apresentava corrimento mamilar à direita, sero-sanguinolento, sem outro sinal ou sintoma. A citologia revelou a presença de células com evidência de malignidade — Classe IV. O exame histopatológico da peça cirúrgica revelou a existência de carcinoma ductal não infiltrante.

Em todos os casos acima mencionados, a citologia esfoliativa foi o primeiro método diagnóstico na detecção de uma lesão maligna, em sua fase mais precoce, quando todos os sinais e sintomas ainda eram ausentes.

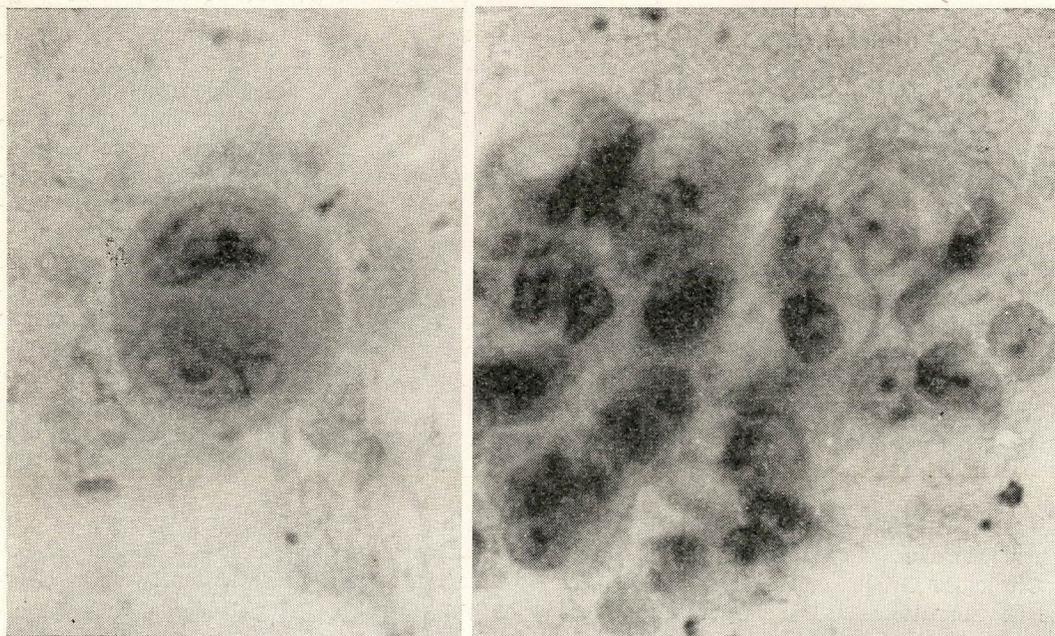
O presente estudo foi baseado em 1.450 pacientes apresentando corrimento mamilar, encaminhadas à Seção de Citologia pela

Seção de Mama do Instituto Nacional de Câncer.

Caso n.º 1: — Z.P.G., 54 anos, feminino, branca. Matriculada em 24-5-1954. **H.D.A.:** — Em 1952, dores na mama E. que se irradiavam para o ombro homólogo. Nunca engravidou. **Exame clínico:** — Mamas normais. Palpação negativa. Expressão mamilar E. deu saída a líquido seroso, escuro, em pequena quantidade. Ausência de adenopatia. Após período de melhora obtido com antibiótico, aplicações úmidas e suspensão da mama, voltou com as mesmas queixas, em 20-6-1954. O exame clínico não revelou a presença de tumor mamário e de adenopatia; existência de corrimento mamilar E., sero-sanguinolento. **Exame citológico:** — Numerosas células e grupamentos celulares malignos sugestivos de adenocarcinoma. Acentuada anisocariose e anisocitose, hiperchromatismo nuclear com irregular distribuição da cromatina, nucléos volumosos e múltiplos, vacuolização e inclusões citoplasmáticas. Material hemorrágico com numerosos leucócitos e histiócitos (Figs. 1 e 2). **Exame histopatológico:** — Carcinoma ductal não infiltrante (Fig. 3). **Cirurgia:** — Mastectomia radical. **Evolução:** — Em abril de 1968, decorridos 14 anos, a paciente está viva, passando bem de saúde.

Fig. 1 — Célula maligna binucleada.

Fig. 2 — Grupamento de células com núcleos irregulares, irregular distribuição da cromatina, gigantismo nucleolar e vacuolização do citoplasma.



Caso n.º 2 — N.M.M., 25 anos, feminino. Matriculada em 31-3-1958. **H.D.A.**: — Há três meses dores na mama E. relacionadas com o período menstrual. Descarga mamilar E. à expressão. Um parto a termo. Ciclo menstrual normal. **Exame clínico**: — Mamas normais. Corrimento mamilar E. à expressão, sero-sanguinolento. Ausência de tumor e de adenopatia. **Diagnóstico clínico**: — Mastopatia funcionante. **Exame citológico**: — Numerosas hematias, leucócitos e histiócitos (Figs. 4 e 5). **Cirurgia**: — Extirpação alargada do canal galactóforo, seguida de mastectomia radical esquerda. **Histopatologia de canal galactóforo**: — Carcinoma ductal não infiltrante (Fig. 6). **Histopatologia da peça cirúrgica**: — Ausência de malignidade. **Evolução**: — Em 1-4-1968 passando bem, sem a doença, decorridos dez anos. Deve-se salientar que a paciente teve um parto a termo há sete anos.

Caso n.º 3: — M.A.G., feminino, 70 anos. Matriculada em 8-XI-1963. **H.D.A.**: — Há 18 meses descarga mamilar espontânea, sero-sanguinolenta. Melhora com tratamento antibiótico. **Exame clínico**: — Ausência de tumor e de adenopatia. Corrimento mamilar D., sero-sanguíneo. **Exame citológico**: — Células e grupamentos celulares apresen-

Fig. 4 — Célula maligna isolada com intenso hiper-nomatismo nuclear, forma irregular.



Fig. 5 — Grupamento de células malignas com volumosos vácuolos.

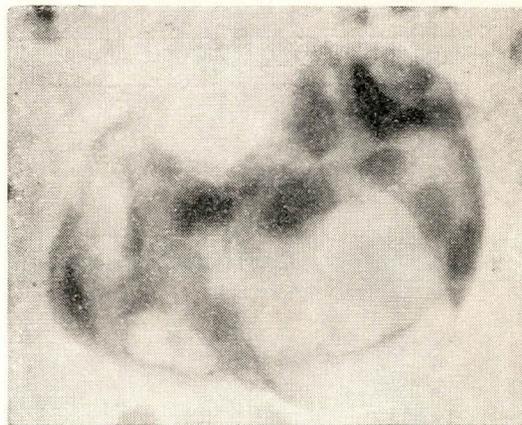
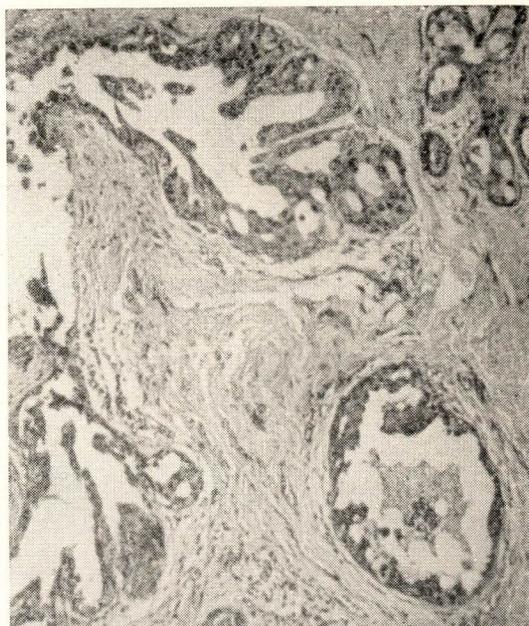


Fig. 3 — Carcinoma ductal não infiltrante.



Fig. 6 — Carcinoma ductal não infiltrante.



tando alterações morfológicas do núcleo sugestivas de malignidade. Classe IV. Hematias, leucócitos e histiócitos. **Cirurgia:** — Mastectomia simples. **Exame histopatológico da peça cirúrgica:** — Carcinoma ductal não infiltrante. **Evolução:** — Em abril de 1968, passando bem e livre da doença.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — KOS, LEOPOLD G., M. D.: "Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases". J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1961.
- 2 — PAPANICOLAOU, G.N., M.D.: "Atlas of Exfoliative Cytology". Harvard University Press. Cambridge, Mass., 1954.
- 3 — PAPANICOLAOU, G.N., M.D.; HOLMQUIST, D.G., M.D.; BADER, G. M., and FALK, E.A., M.B.; "Exfoliative cytology of human mammary gland and its value in diagnosis of cancer and other diseases of breast". *Cancer*, 11:377, 1958.
- 4 — SAPHYR, O. M.B.: — "Citologic examination of breast secretions". *Am. J. Clin. Path.*, 20:1001, 1950.
- 5 — STEWART, F. W.; M. D.: *Tumors of the Breast; Atlas of Tumor Pathology*. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC, 1950.

Papel das histonas na divisão e diferenciação celular.

I — Estudo das diferenças percentuais entre histonas de fígado normal de rato e de tumor ascítico de Ehrlich *

PAULO C. A. PREZA
ERNANI T. PIRES
MARIA CRISTINA A. FIALHO
FERNANDO G. MELLO
MAURO C. FARIA

* Do Laboratório de Bioquímica do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer e do Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas da U.E.G. Rio de Janeiro, G.B.

SUMARIO

A extração de histona de fígado normal de rato e de células ascíticas de Ehrlich, por CM-Celulose, evidenciou variações nítidas nas percentagens das frações fx, f2 e f3. A fração fx, não histona, apresentou maior percentagem nas células tumorais, enquanto nestas mesmas células houve uma diminuição da percentagem das frações f2 e f3.

São discutidas as implicações destas diferenças no mecanismo de controle da divisão celular.

SUMMARY

Histone fractions from normal rat liver has shown quantitative variations when compared to those extract from Ehrlich ascitis tumor cells. The fx fractions is percentually increased in Ehrlich tumor, while fractions f2 and f3 are increased in the normal liver.

Possible implications of these findings in the regulation of cell division are discussed.

PAPEL DAS HISTONAS NA DIVISÃO E DIFERENCIAÇÃO CELULAR. I — ESTUDO DAS DIFERENÇAS PERCENTUAIS ENTRE HISTONAS DE FÍGADO NORMAL DE RATO E DE TUMOR ASCÍTICO DE EHRlich

O papel das histonas na divisão celular e nos processos de diferenciação constitui-se num dos temas de maiores discussões em *Biologia* (1, 6, 17).

As histonas são proteínas básicas encontradas em núcleos de células somáticas animais e vegetais. Esta basicidade é conferida pelo grande teor dos aminoácidos lisina e arginina. Em função das quantidades desses aminoácidos, alguns autores (4, 9, 13) classificam-nas em cinco grupos, assim especificados: fla e flb, histonas ricas em lisina; f2a e f2b, histonas menos ricas em lisina e f3, histonas ricas em arginina.

Sua síntese é discutida (2, 15); entretanto, admite-se hoje que esta proteína está ligada ao DNA (11) exercendo aí um papel chave nos processos de transcrição em RNA e na divisão celular.

Vários são os trabalhos que discutem as diferenças qualitativas e quantitativas entre os núcleos histonas de diversos tecidos (3, 5, 7, 12, 16, 18).

Propomo-nos, neste trabalho, ao estudo das diferenças percentuais entre histonas de fígado de rato e de tumor ascítico de Ehrlich, separadas por cromatografia em Carboxi-Metil-Celulose (CM-Celulose).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram usados ratos endogâmicos, da estirpe "U" de nosso laboratório, como doadores de fígado.

O tumor ascítico foi colhido 10 a 15 dias após o transplante por via intraperitoneal, em camundongos machos do tipo SW55.

A separação dos núcleos celulares foi realizada pelo processo descrito por Hogeboom (8) e a histona total foi obtida após a hidrólise do material nuclear por HCl 0,1 M durante duas horas em temperatura ambiente (14).

A separação das diversas frações da núcleo histona em coluna de CM-Celulose foi realizada pelo método de Johns et al (10) com as seguintes modificações: a histona total dissolvida em HCl 0,1 M, foi dialisada durante 48 horas contra um tampão de acetato de Na 0,1 M, pH 4,2 (a) e, então, aplicada sobre uma coluna de CM-Celulose (14 cm de comprimento e 1,8 cm de diâmetro) e diluída da seguinte maneira: f1 com uma solução tampão de acetato de Na 0,17 M,

pH 4,2 e NaCl 0,42 M (b); f2 com uma solução tampão de acetato de Na 0,17 M, pH 4,2 e NaCl 1 M (c); f3 com uma solução de HCl 25 mM (d) e f4 com uma solução de HCl 50 mM (e). Cada cromatografia foi feita com 32 mg de histona total.

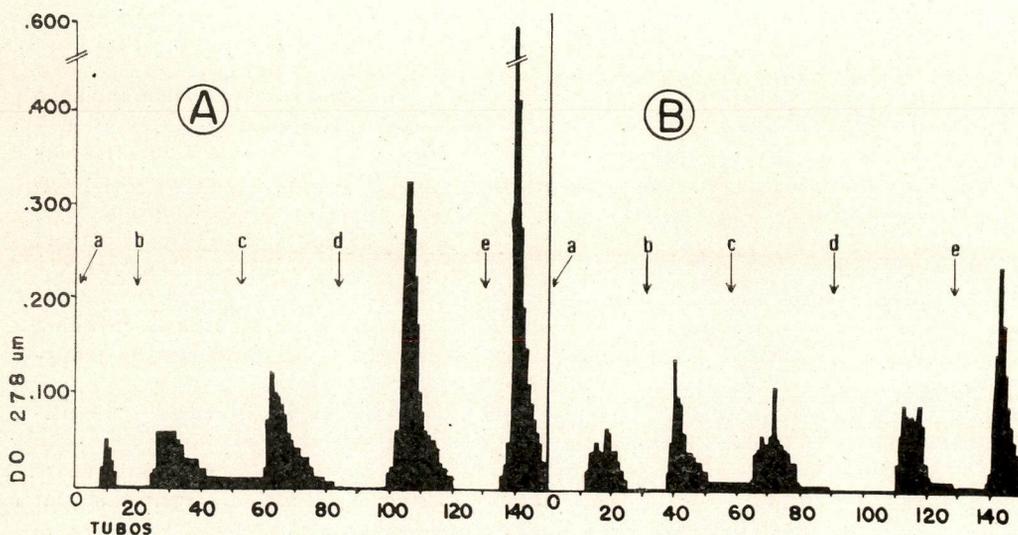
RESULTADOS

A fig. 1-a mostra a cromatografia de histona extraída do núcleo de fígado de rato e a fig. 1-b a de histona extraída de tumor ascítico de Ehrlich.

Nos gráficos notamos a presença de um pequeno pique nos primeiros tubos. A proteína existente ali é descrita por Johns et al (10) como sendo núcleo de proteínas mais ácidas que as histonas.

A fig. 2 mostra a percentagem de cada fração correspondentes ao fígado de rato normal e ao tumor de Ehrlich. Estas percentagens são referidas à proteína total de três cromatografias de histona de fígado e de duas de tumor ascítico de Ehrlich.

Fig. 1 — Diagrama da cromatografia em coluna de CM-celulose de núcleo histona extraída de fígado de rato normal (A) e extraída de tumor ascítico de Ehrlich (B). As setas mostram o local da mudança dos tampões especificados no texto. Cada cromatografia foi feita com 32 mg de histona total. Cada tubo continha um volume médio de 3 ml.



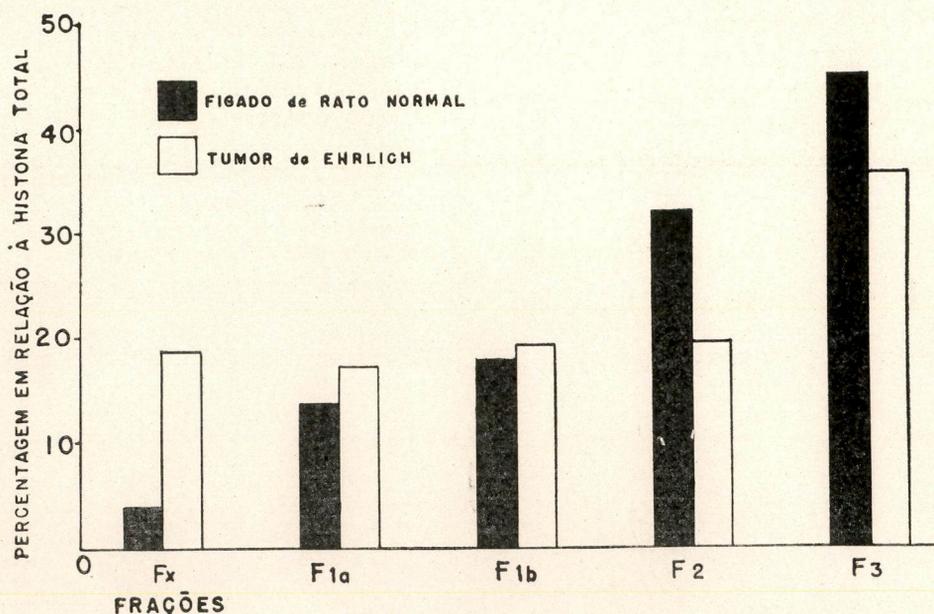


Fig. 2 — Percentuais das frações da núcleo histona de fígado de rato normal (barras cheias) e de tumor ascítico de Ehrlich (barras tracejadas), relativos à 96 mg e 64 mg, respectivamente, de histona total.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A velocidade de divisão celular varia de um órgão para outro. Sendo a histona uma provável reguladora dos processos de divisão celular, tecidos com velocidade de reprodução diferente apresentariam diferenças quantitativas entre as frações de histona.

Para este trabalho, a escolha de células de fígado de rato e células ascíticas é justificada pela grande diferença de frequência de divisões celulares. As células do tumor ascítico de Ehrlich multiplicam-se muito mais rapidamente que as células hepáticas normais.

Alguns pontos interessantes podem ser discutidos neste estudo, observando-se a figura 2.

Inicialmente, fazemos notar a diferença existente no que se refere à fração fx. As

células de Ehrlich têm esta fração aumentada. Este fato pode ser proveniente de uma contaminação por proteína citoplasmática, quando da extração da histona total da célula do tumor. Não está, no entanto, afastada a hipótese de que esta fração possa estar, de algum modo, ligada ao controle do processo de divisão celular.

Por esta mesma figura podemos notar que a histona rica em lisina (f1) não sofre variações no que se refere a sua quantidade.

As frações f2 e f3, apresentam modificações nítidas em seu percentual: estão diminuídas no tumor de Ehrlich. Este fato é bastante nítido, embora suas implicações, ainda hoje, sejam objeto de discussão.

É plano de nosso laboratório fazer um estudo das núcleo-histonas de diversos tecidos que tenham velocidade de divisão celular diferentes, visando a obtenção de um maior número de dados que possibilitariam conclusões mais objetivas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BONNER, J. & HUANG, R. C.: Histones as specific repressors of chromosomal RNA synthesis. Ciba Foundation Study Group nr. 24. 18, 1966.
- 2 — BLOCH, D. P., in J. Bonner and P.O.P. Ts'o eds, The nucleohistones holden-day. San Francisco, 1964.
- 3 — CRAMPTON, C. F.; STEIN, W. H. & MOORE, S.: Comparative studies on chromatographically purified histones. J. Biol. Chem., 225: 363, 1957.
- 4 — DAVISON, P. F.: Chromatography of histones Biochim. J., 66: 708, 1957.
- 5 — DAVIS, J. R. & BUSCH, H.: Chromatographic analysis of radioactive cationic nuclear proteins of tissues of tumor-rearing rats. Cancer Res. 20: 291, 1960.
- 6 — GOODWIN, B. C.: Histones and reliable control of protein synthesis. Ciba Foundation Study Group nr. 24: 68, 1966.
- 7 — HNILICA, L.; JOHNS, E. W. & BUTLER, J. A. V.: Observation on the species and tissue specificity of histones. Biochim. J., 82: 123, 1962.
- 8 — HOGBOON G. H.: Isolation of liver cell nuclei in an aqueous medium in Methods in Enzymology. First Edition. N. Y. Academic Press. New York, 1955.
- 9 — JOHNS, E. W.: Studies on histones: 7 — Preparative methods for histones fractions from calf thymus. Biochim. J., 92: 55, 1964.
- 10 — JONS, E. W.; PHILIPS, D.M.P.; SIMSON, P. & BUTLER, J.A.V.: Improved fractionations of arginine-rich histones from calf thymus. Biochim. J., 77: 631, 1960.
- 11 — MARUSHIGE, K. & BONNER, J.: Template properties of liver chromatin. J. Molec Biol., 15: 160, 1966.
- 12 — NEELIN, J. M. & CONNELL, G. E.: Zone electrophoresis of chicken erythrocyte histone in starch gel. Biochim. Biophys. Acta, 31: 539, 1959.
- 13 — PHILLIPS, D. M. P. & JOHNS, E. W.: A study of the proteinase content and the chromatography of thymus histones. Biochim. J., 72: 538, 1959.
- 14 — PALAU, J. & BUTLER, J. A. V.: Histone of trout liver. Biochim. J., 100: 779, 1966.
- 15 — REID B. R.; STELLWAGEN, R. H. & COLE, R. R.: Further Studies on the biosynthesis of very lysine-rich histone in isolated nuclei. Biochem. Biophys. Acta, 155: 593, 1968.
- 16 — STARBUCK, W. C. & BUSCH: Kinetics of incorporation of L-arginine U-C14 into nuclear proteins of tumor and other tissues in vitro. Cancer Res., 20: 891, 1960.
- 17 — SHERBERT, G. V.: Effects of histones and other inhibitors on embryonic development. Ciba Foundation Study Group nr. 24: 81, 1966.
- 18 — VENDRELY, R.; KNOBLOCH, A. & MATSUDAIRA, H.: A comparative biochemical study of nucleohistones from different vertebrates. Nature, 181: 343, 1958.

Aspectos moleculares da regeneração de fígado de rato.

I — Atividade da aspartato transcarbamilase em função do tempo de regeneração em fígado de ratos submetidos a hepatectomia parcial *

FERNANDO G. MELLO
MARIO P. C. SALEK
CYRO C. SAMEL
PAULO C. A. PREZA
MAURO C. FARIA

* Do Laboratório de Bioquímica do Serviço de Pesquisa e Experimentação do Instituto Nacional de Câncer e do Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Ciências Médicas da U.E.G. Rio de Janeiro, GB.

SUMÁRIO

A Aspartato Transcarbamilase foi estudada em fígado de rato em regeneração. Sua atividade sofre um aumento em função do tempo de regeneração, com aumento de até 47% sobre sua atividade basal na décima segunda hora após a hepatectomia.

SUMMARY

ATCase showed increase in its activity in rat liver regeneration following partial hepatectomy.

The activity of the enzyme had a 47% increase from the basal level in the twelveth hour after partial hepatectomy.

ASPECTOS MOLECULARES DA REGENERAÇÃO DE FÍGADO DE RATO.
I — ATIVIDADE DA ASPARTATO TRANSCARBAMILASE
EM FUNÇÃO DO TEMPO DE REGENERAÇÃO
EM FÍGADO DE RATOS SUBMETIDOS A HEPATECTOMIA PARCIAL

A aspartato Transcarbamilase é a enzima que cataliza a reação entre o carbamil fosfato e o ácido aspártico, com formação do ácido uréico succínico; esta reação é a primeira de uma série que leva à formação das bases pirimídicas.

É sugerido ser este passo importante no controle da síntese dos nucleotídeos em bactéria. Em animais superiores tem sido verificado um comportamento diferente da ATCase quanto à sua regulação, visto que em *E. coli* a Aspartato Transcarbamilase sofre a ação dos produtos finais da reação: ATP e CTP ativando ou diminuindo respectivamente sua atividade (5). Por outro lado, estes mesmos nucleotídeos não parecem exercer ação semelhante sobre a enzima de animais superiores, a não ser em altas concentrações (1).

Estudos têm sido feitos, com a finalidade de verificar o comportamento molecular de uma série de enzimas, segundo a variação da atividade metabólica de células. Assim, estudos sobre variação da Timidina Quinase, Citidina Desaminase e outras (3, 4, 6, 7), mostram que a atividade destas enzimas varia de acordo com a atividade de regeneração de fígado de rato e, também, em tumores.

Foi sugerido que a ATCase teria importância na regulação da síntese de DNA, RNA

e, conseqüentemente, de proteína, em bactéria, não se podendo deixar de lado a hipótese de que, em animais superiores, esta mesma enzima tenha papel relevante no controle da síntese de ácidos nucleicos, através o controle da síntese das bases pirimídicas. Assim, uma alteração no comportamento dessa enzima, com aumento ou diminuição de sua atividade, influenciaria o "pool" de nucleotídeos da célula. Sendo esta variação no sentido de acelerar o processo de síntese de nucleotídeos, poder-se-ia admitir que este aumento levaria o sistema responsável pela síntese de ácidos nucleicos a acelerar seu processo, com conseqüente aumento de síntese de DNA, que, em células em repouso, é praticamente desprezível e, também, de síntese de RNA. Este processo poderia ocorrer, como um meio pelo qual a célula restauraria seu equilíbrio normal.

O nosso trabalho tem a finalidade de estudar a variação da atividade da Aspartato Transcarbamilase em função da regeneração de fígado de rato, uma vez que ao

sofrer a retirada de 60% de tecido hepático o restante do fígado do animal entra em franco processo de regeneração, com aumento da síntese de DNA, RNA e proteína.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram usados ratos endogâmicos da linhagem "R" de nosso laboratório, pesando entre 150 a 200 g.

Os ratos foram operados com retirada de cerca de 2/3 (os dois maiores lobos) do fígado e colocados com alimentação e água "ad libitum" para perfazerem os períodos de regeneração.

A ATCase foi dosada pelo método colorimétrico descrito por Cygan et. al. (2).

TABELA I

Tempo de Regeneração	Aumento da atividade enzimática sobre o nível basal	Atividade específica (DO/mg proteína)
0 h	—	36 ± 3,5
6 h	30%	47 ± 8,4
12 h	47%	53 ± 14

Ratos foram operados com retirada de 2/3 do tecido hepático e colocados para perfazerem os períodos de regeneração, com alimentação e água "ad libitum"; cada ponto representa a média de, pelo menos, 4 animais.

RESULTADOS

A tabela mostra a variação da atividade enzimática em função de tempo de regeneração do fígado. Observa-se que, 6 horas após a hepatectomia, a ATCase mostrou um aumento de sua atividade de 30% em relação ao nível basal da enzima. Na 12.^a hora, o aumento percentual de sua atividade foi de 47%.

DISCUSSÃO

A Aspartato Transcarbamilase sofre um aumento de sua atividade quando da regeneração de fígado de rato; este fato vem mostrar, que com o aumento da atividade anabólica do fígado em regeneração, a ATCase responde ao estímulo rapidamente, a fim de fornecer material (bases pirimídicas) para o processo de síntese de ácidos nucleicos. O controle desta enzima em animais superiores não é, ainda, muito definido; a possibilidade de um controle tipo alostérico é sugerida por Cygan (2). Por outro lado, não há evidência de que o controle desta enzima em seres superiores seja o mesmo que em bactéria (5). Assim, é provável que outros mecanismos possam existir, como por exemplo, controle ao nível de síntese de proteína.

Estamos, no momento, estudando a regulação da Aspartato Transcarbamilase em regeneração de fígado de rato, já que esta enzima parece responder satisfatoriamente a este estímulo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — CURCI, M. R. & DONACCHIE, W. P.: Attempt to find pyridine inhibitors of mammalian aspartate transcarbamilase. *Biochim. Biophys. Acta*, 85:338, 1964.
- 2 — CYGAN, Z. & ZAK, T.: The latent activities of Aspartate Transcarbamilase in beef liver homogenates. *Biochim. Biophys. Acta*, 134:289, 1967.
- 3 — FAUSTO, N. et al: Molecular mechanism of liver regeneration. VI Thymidyl Kinase and deoxyribonucleic acid polymerase activities in normal and regenerating liver. *Biol. Chem.*, 240:1247, 1965.
- 4 — FIALA, S., FIALA, A. E. & GLINSMANN: Proliferation of tumor cells in rat liver and its relationship to the transformation of Deoxycytidylic Acid. *Federation Proc.*, 9:398, 1960.
- 5 — GERHARD, J. C. & PARDEE, A. B.: The Enzymology of Control by feedback inhibition. *J. Biol. Chem.*, 237:891, 1962.
- 6 — MALEY, F. & MALEY, G. F.: Nucleotide interconversions in Embryonic and Neoplastic Tissues. I — The conversion of Deoxycytidylic Acid Thymidyl Kinase. *J. Biol. Chem.*, 234:2975, 1959.
- 7 — MALEY, F. & MALEY, G. F.: Nucleotide interconversions. IV — Activities of Deoxycytidylate Deaminase and Thymidylate Synthetase in Normal Rat liver and Hepatomas. *Cancer Res.*: 21:1341, 1961

Fosfolipídios retardam
e colesterol e seus derivados aceleram
a formação de tumores
induzidos por hidrocarbonetos cancerígenos *

REINOUT F. A. ALTMAN,
OLGA PUGACHIOV,
ITÁLIA BALLINI-KERR,
DELCÁCIO J. DA SILVA,
LEONOR L. S. PINTO-LEON
CARLOS R. N. LOPES e
IVAN B. FREIRE **

* Realizado com o auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas, foi apresentado ao "Congresso de Cancerologia Comemorativo do XXX Aniversário de Instituto Nacional de Câncer", Rio de Janeiro de 22 a 28 de setembro de 1968.

** Do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, GB — Brasil.

SUMÁRIO

Ficou experimentalmente comprovado que os fosfolipídeos retardam e o colesterol e seus derivados aceleram a formação de tumores induzidos por hidrocarbonetos cancerígenos. Acentua-se a suma importância deste fenômeno, pois trata-se de dois grupos de lipídeos comuns, aliás componentes naturais de qualquer célula animal, capazes de influenciar, positivamente, o mecanismo da carcinogênese. O fato de que os fosfolipídeos e o colesterol, ao lado das proteínas, constituem quantitativamente os componentes principais da **membrana** celular, conduziu ao raciocínio lógico que as membranas devem representar uma posição chave na etiologia do câncer.

SUMMARY

It could be experimentally proved that phospholipids retard and cholesterol and its derivatives promote the formation of tumors induced by carcinogenic hydrocarbons. No sufficient stress can be laid upon the important phenomenon that two very common groups of lipids, i. e. natural components of whatever animal cell, positively influence the mechanism of carcinogenesis. The fact that phospholipids and cholesterol, besides proteins, constitute quantitatively speaking the most important components of cell **membranes**, led to the logic reasoning that cell surfaces actually do represent a key position in cancer etiology. A series of thusfar ununderstood phenomena can thus be explained satisfactorily.

**FOSFOLIPÍDEOS (FL) RETARDAM E COLESTEROL (Col) E SEUS DERIVADOS
ACELERAM A FORMAÇÃO DE TUMORES INDUZIDOS POR
HIDROCARBONETOS CANCERÍGENOS**

Dickens e Weil-Malherbe (9, 10, 32, 33) descobriram, há mais de 20 anos, que os fosfolipídeos retardam e o colesterol acelera a formação de tumores quando aplicados subcutânea e simultaneamente com o hidrocarboneto cancerígeno, o benzopireno. Este trabalho nunca foi comentado na literatura: parece que ninguém percebeu a suma importância deste fato experimental que dois grupos de lipídeos comuns, representando componentes naturais de qualquer célula animal, influem positivamente no mecanismo da carcinogênese.

Entretanto, esta observação notável dos pesquisadores ingleses apresenta um dos principais fundamentos nos quais baseamos a nossa teoria sobre a origem do câncer (1, 2). Era portanto, para nós, de uma significação extraordinária se pudéssemos provar a validade geral da tese de Dickens e Weil-Malherbe. Temos agora a maior satisfação em comunicar que acabamos de confirmar a tese desses autores em relação aos tumores induzidos por um outro hidrocarboneto com uma forte ação cancerígena: o metilcolantreno.

MATERIAL E MÉTODO

Foram realizadas duas experiências envolvendo um total de 280 camundongos "Swiss". Os animais foram divididos, em ambas experiências, em quatro grupos. Os do Grupo I, representando os testemunhas, são indicados no Gráfico (Fig. 1) pelas curvas marcadas "MeC", pois êsses animais receberam a dose única de 0,5 mg metilcolantreno dissolvido em 0,2 ml do solvente neutro trioctanoína (Eastman). Os camundongos do Grupo II da 1.^a Experiência receberam além de 0,5 mg MeC, mais 20 mg de fosfatidilcolina e os animais do Grupo II da 2.^a Experiência: 0,5 mg MeC + 50 mg Asolectin (composto de partes iguais de fosfatidilcolina-etanolamina e inositol). Êsses Grupos II são marcados "PL" no Gráfico. Os camundongos dos Grupos III das duas Experiências receberam 0,5 mg MeC + 20 mg de colesterol, apresentados no Gráfico pelas

curvas marcadas "Col". Finalmente, os representantes dos Grupos IV (no Gráfico marcados por "PL + Chol") receberam u'a mistura de fosfolipídeos e colesterol além do metilcolantreno.

RESULTADOS

Os resultados obtidos são apresentados pelo Gráfico (Fig. 1). Tomamos como base o momento no qual 50% dos animais foram positivamente atingidos pelo câncer. Observa-se que a incidência de tumores em ambas experiências é consideravelmente retardada pelos fosfolipídeos, pois comparando as curvas "MeC" (testemunhas) com as marcadas "PL" obtivemos um retardamento de mais de 4 semanas, tempo considerável na curta vida do camundongo.

Quanto à influência do colesterol, aplicado junto ao MeC, observamos somente na 2.^a experiência uma importante aceleração

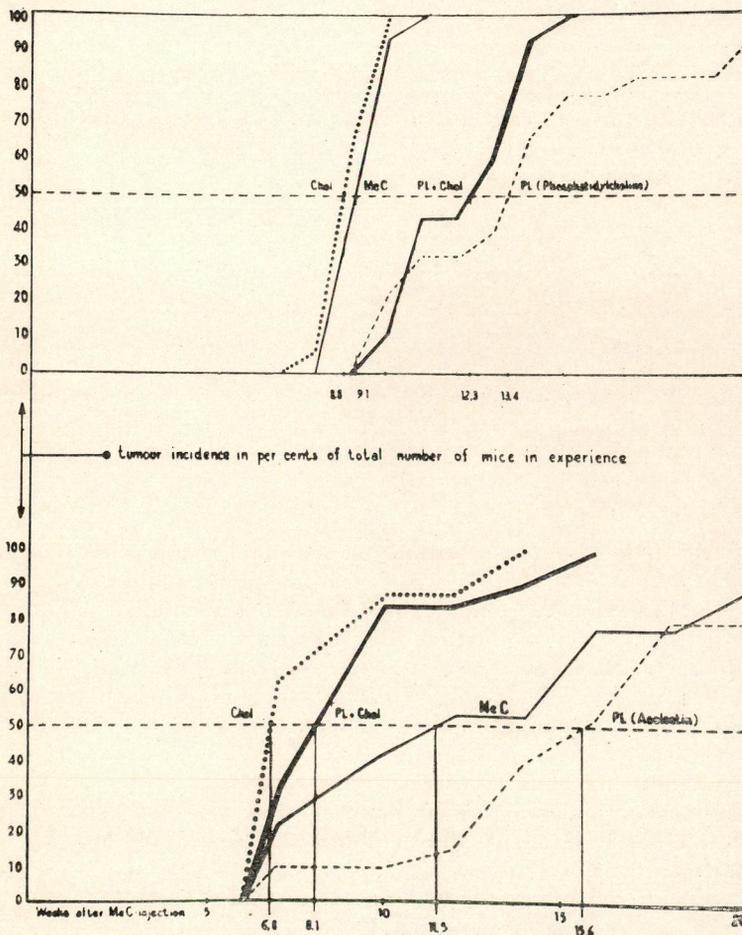


Figura 1

de quase 5 semanas do aparecimento dos tumores. A mistura PL + Chol resultou na 1.^a experiência num efeito predominante dos FL e na 2.^a experiência num efeito maior do Col.

De acôrdo com êsses resultados ficou plenamente confirmado que os fosfolipídeos retardam e o colesterol promove a formação de tumores induzidos por dois hidrocarbonetos fortemente cancerígenos, a saber: benzopireno e metilcolantreno. Uma nova série de experiências está neste momento em andamento com a finalidade de provar a tese para tumores induzidos por dibenzantraceno, outro hidrocarboneto destacadamente cancerígeno.

DISCUSSÃO

Não há explicação para o fenômeno que acabamos de descrever, pois não é possível recorrer aos diversos agentes até agora considerados como prováveis causas do câncer,

a saber: vírus, irritações, mutações da célula, regiões K na molécula do cancerígeno, modificações na constituição dos ácidos nucleicos, variação da atividade de enzimas, etc.

Como, então, esclarecer esta influência notável dêsses dois grupos de lipídeos sobre o mecanismo da carcinogênese? A resposta está, parece-nos, numa outra pergunta: Qual o papel verdadeiro dos fosfolipídeos e do colesterol na própria célula?

Sabe-se com certeza absoluta que êsses grupos de lipídeos constituem, além das proteínas, **os principais componentes da membrana celular**. Citamos, como exemplo, os resultados analíticos obtidos por Emmelot e seus colaboradores (11) da membrana da célula de fígado do rato (Fig. 2).

Vemos (e desejamos salientar a importância dêste fato) que ocorre apenas uma molécula de Col sobre cada duas e meia moléculas de FL. Existe, portanto, um excesso de FL na membrana em relação ao Col.

Figura 2

A membrana da célula do fígado do rato contem sobre cada 100 moléculas de Fosfolipídeos:

50 mol. de colina
40 mol. de colesterol
17 mol. de hexose
16 mol. de hexosemina
9 mol. de ácido siálico
3000 mol. de amino ácidos
(calculados como
mono amino ácidos
para proteína total)

P. Emmelot c. s. : Biochim.
Biophys. Acta 90, 126 (1964)

É, naturalmente, de interesse fundamental saber o arranjo e a orientação de todos os componentes mencionados dentro da membrana. Em outras palavras: como é o aspecto da verdadeira estrutura da membrana celular?

O assunto é relativamente novo, pois embora em princípio esclarecido há muito tempo (5, 7, 8), o problema foi estudado profundamente somente nos dez últimos anos. Chamamos a especial atenção aos números especiais das Revistas "Circulation", "Journal of the American Oil Chemists' Society" (17) e "British Medical Bulletin" (28) e às monografias de Chapman (6) e Stein (25).

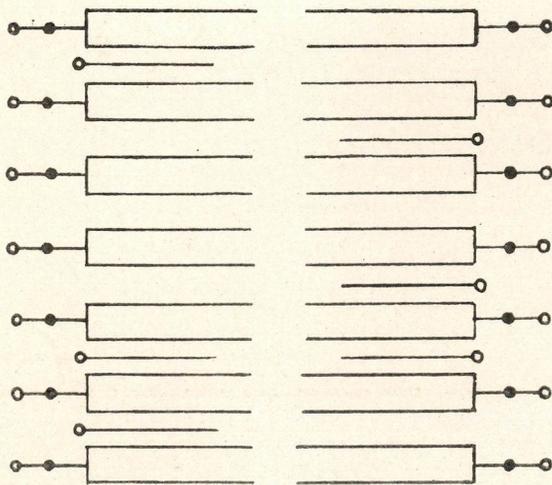
Seja como for, a membrana celular **na sua forma mais simples** se compõe de uma película dupla de FL e Col como é demonstrada na Fig. 3 (cf. Willmer (34), apresentando um possível arranjo e orientação das duas espécies de moléculas, **deixando lugares vagos** entre as moléculas de FL para moléculas de Col ou seus derivados que, além disso, poderiam ser "solubilizadas" na parte lipofílica do sistema. Já na Fig. 4 (cf. Stoeckenius (26, 27) vemos o arranjo e a orientação de moléculas de FL em relação às proteínas que se acham estendidas com

os grupos básicos NH_2 dos amino ácidos ligados aos grupos ácidos P-OH dos fosfolípidos.

Segundo as concepções de Finean (13), as moléculas de FL e Col formam facilmente "associações como é demonstrado pela Fig. 5. Existem neste sistema, além das forças de London-Van der Waals, que ligam as partes lipofílicas dos FL e do Col, também ligações químicas entre o grupo positivo da base orgânica dos FL e o grupo OH do Col com carga negativa, formando assim um conjunto homogêneo de uma firmeza extraordinária.

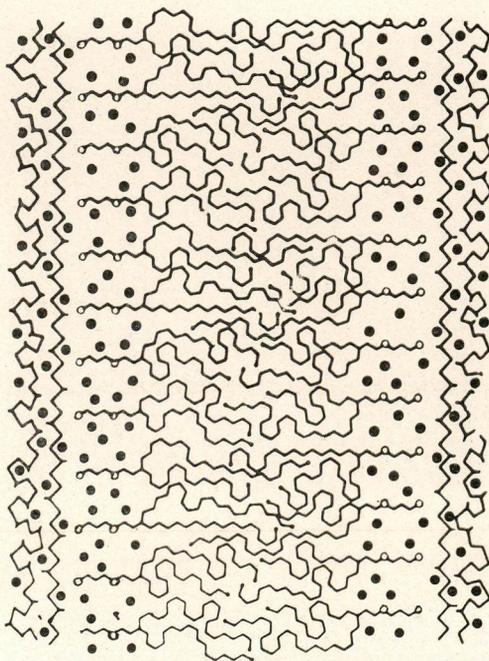
É fácil de compreender, então, que um excesso de colesterol (ou um dos seus derivados) pode perfeitamente ser absorvido pela membrana, que contém uma molécula de Col sobre cada duas e meia moléculas de FL no caso da célula de fígado do rato. O colesterol será fixado na membrana que muda assim de composição química e, conseqüentemente, de permeabilidade. Esta modificação da permeabilidade muda, por sua vez, lenta porém profundamente a composição do conteúdo da célula, isto é, o plasma e o núcleo. Esta nova célula com uma composição diferente da célula original, possui evidentemente propriedades diferentes e po-

Fig. 3



Possible arrangement and orientation of PL and Chol. in bimolecular leaflets of cell surfaces

Fig. 4



de se apresentar, por acaso, como uma célula cancerosa.

A semelhança entre as estruturas químicas do colesterol de um lado, e de vários compostos cancerígenos de outro lado, é flagrante como demonstra a Fig. 6. Temos aqui como autênticos derivados do colesterol: 3.4-benzopireno, o 3-metilcolantreno como representantes dos mais ativos cancerígenos, além de 2 hormônios igualmente com uma ação cancerígena. Devemos salientar que o próprio colesterol é, sob determinadas circunstâncias, também cancerígeno como foi indiscutivelmente provado por Hieger (15, 16), Bischoff (3, 4), e Szepsenwol (30, 31). Aliás o perigo de um excesso de colesterol em relação ao câncer já foi acrescentado pelo grande e saudoso Prof. Angel Roffo (18, 24).

Fica, desta maneira, perfeitamente esclarecida a ação cancerígena do colesterol e seus derivados como consequência duma ação molecular direta sobre a membrana celular. Resta-nos ainda explicar a ação benéfica dos FL.

Voltemos à Fig. 5. Vemos que os FL são capazes de evitar que os derivados cancerígenos do colesterol entrem na membrana,

pois as associações entre eles e os FL são demasiado grandes para poderem entrar na película dupla de FL e Col ou bem de penetram e se fixar ou solubilizar na zona lipofílica. Esta ação protetora dos FL é evidentemente anulada por Col livre que, devido ao seu grupo — OH com carga negativa, é capaz de deslocar (libertar) o cancerígeno da sua associação com os FL da seguinte maneira:

$FL-MeC + Col \rightarrow FL-Col + MeC$,
possibilitando uma nova ação do MeC libertado.

Chegamos assim à conclusão importantíssima de que os fosfolípidos, quando administrados juntamente ao cancerígeno, são capazes de **retardar consideravelmente o aparecimento de tumores malignos**. Se é possível retardar, isto é, **evitar temporariamente** a formação de tumores, deve também existir a possibilidade de evitar o fenômeno **permanentemente**. Conseguir esta real profilaxia do câncer experimental é, no momento, a nossa maior preocupação. Trata-se, evidentemente, de estabelecer a proporção correta entre FL e Col e seus derivados no organismo, quer no sangue, quer nos outros tecidos.

Agradecemos ao Sr. José de Carvalho Filho pelos excelentes diapositivos e ao Sr. Vivaldo C. do Amaral pela incomparável assistência técnica.

Fig. 5

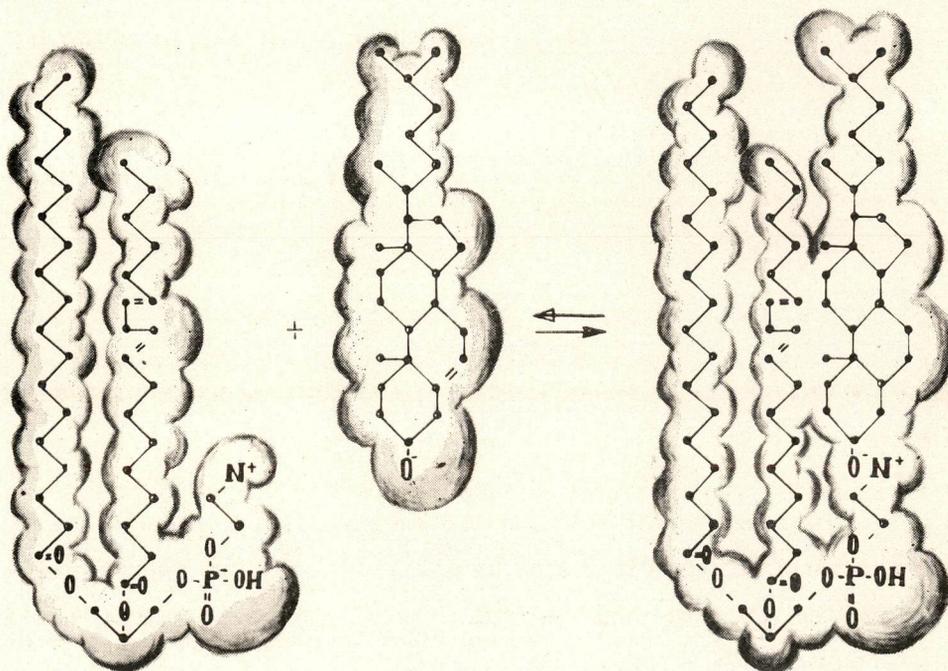
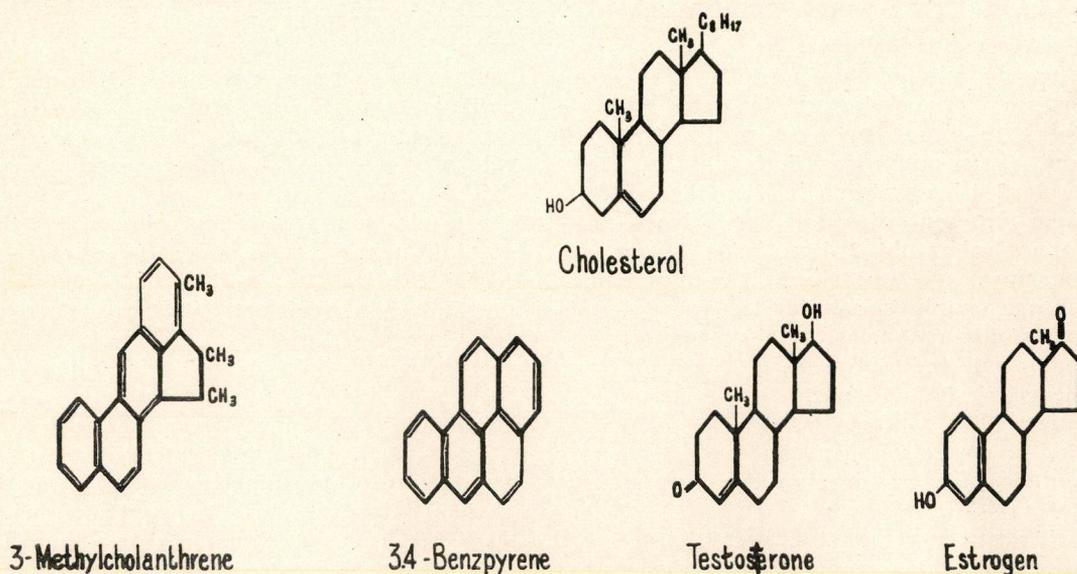


Fig. 6



BIBLIOGRAFIA

- 1 — ALTMAN, R. F. A.: The origin of the first cancer cell. Arch. Geschwulstforsch., 19: 1 e 97, 1962.
- 2 — ALTMAN, R. F. A.: A possible definition of the cancer problem. O Hospital, 73: 1525, 1968.
- 3 — BISCHOFF, F.: Carcinogenesis through cholesterol and derivatives. Progr. Exp. Tumor Res., 3: 412, 1963.
- 4 — BISCHOFF, F.: Solid state carcinogenesis (cholesterol-induced). 47th. Ann. Meeting of the Federation of Am. Soc. for Exp. Biology. 1963.
- 5 — BUNGENBERG DE JONG, H. G. & BONNER, J.: Phosphatide auto-complex coacervates as ionic systems and their relation to the protoplasmic membrane. Protoplasma, 24: 198, 1935.
- 6 — CHAPMAN, D.: Biological membranes Academic Press. London & New York, 1966.
- 7 — DANIELLI, J. F.: Some properties of lipid films in relation to the structure of the plasma membrane. J. Cell. Comp. Physiol., 7: 393, 1936.
- 8 — DAVSON, H. & DANIELLI, J. F.: The permeability of natural membranes. Cambridge Univ. Press. Cambridge, 1943.
- 9 — DICKENS, F. & WEIL-MALHERBE, H.: Factors affecting carcinogenesis, I. The effect of lipid solvents on tumor production by 3,4-benzpyrene, Cancer Res., 2: 560, 1942.
- 10 — DICKENS, F. & WEIL-MALHERBE, H.: Factors affecting carcinogenesis. III. The effect of hydrogenation of lipid solvents on carcinogenesis by 3,4-benzpyrene. Cancer Res., 6: 161, 1946.
- 11 — EMMELLOT, P.; BOSS, C. J.; BENEDETTI, E. L. & RÜMKE, P.: Studies on plasma membranes I. Chemical composition and enzyme content of plasma membranes isolated from rat liver. Biochim. Biophys. Acta, 90: 126, 1964.
- 12 — FINEAN, J. B.: Phospholipid-cholesterol complexes in the structure of myelin. Experimentia, 9: 17, 1953.
- 13 — FINEAN, J. B.: The nature and stability of the plasma membrane. Circulation, 26: 1151, 1962.
- 14 — HISGER, I: Carcinogenesis by cholesterol. Brit. J. Cancer, 13: 439, 1959.
- 15 — HIEGER, I: Cholesterol as carcinogen I. Sarcoma induction by cholesterol in asensitive strain of mince. Brit. J. Cancer, 16: 716, 1962.
- 16 — HIEGER, I. & ORR, S. F. D.: On the carcinogenic activity of purified cholesterol. Brit. J. Cancer, 8: 274, 1964.
- 17 — Proceedings of the Symposium on "Behavior of lipids at interfaces and in biological membranes". The American Oil Chemists' Society at its 39th. Fall Meeting. Cincinnati, Ohio, 1965.

- 18 — ROFFO, A. H.: Lesiones precancerosas definidas y su relación con la colessterina. Bol. Inst. Med. Exp. del Cancer (Buenos Aires), 3:11, 1926
- 19 — ROFFO, A. H.: La colessterina segun la edad y su relación con el desarrollo del cancer. Ibid., 3: 195, 1926.
- 20 — ROFFO, A. H.: Propriedades colesterogeneticas de los tejidos normales y neoplasticos. Ibid., 3: 584, 1926.
- 21 — ROFFO, A. H.: Relación de la colessterina con el crecimiento de tecidos normales y neoplasticos in vitro. Ibid., 4: 55, 1927.
- 22 — ROFFO, A. H.: Absorción de la colessterina por el tumor. La colessterina en su passaje por el tejido neoplasico. Ibid. 5: 101, 1928.
- 23 — ROFFO, A. H.:Influencia de la colessterina sobre el desarrollo del cancer de alquitrán. Ibid. 6: 144, 1929.
- 24 — ROFFO, A. H.: La nutrición y el desarrollo de los tumores: Importancia de los lipoides. Ibid. 6: 170, 1929.
- 25 — STEIN, W. D.: The movement of molecules across cell membranes. Academic Press. London, 1967.
- 26 — STOECKENIUS, W.: The molecular structure of lipid-water systems and cell membrane models studied with the electron microscope. Symp. Intern. Soc. Cell Biology, I: 349, 1961.
- 27 — STOECKENIUS, W.: Structure of the plasma membrane. An electronmicroscope study. Circulation, 26: 1066, 1962.
- 28 — Structure and Function of Membranes. British Medical Bulletin, Vo. 24, N.º 2, May, 1968.
- 29 — Symposium on the Plasma Membrane. Circulation, Vol. 26, N.º 5, Part. 2. November, 1962.
- 30 — SZPSENWOL, J.: Carcinogenic effect of egg white, egg yolk and lipids in mice. Proc. Soc. Exp. Biol., 112: 1073, 1963.
- 31 — SZPSENWOL, J.: The carcinogenic effect of alcohol extract of egg yolk in mice. 47th. Ann. Meeting of the Federation of Am. Soc. Exp. Biol., 1963; (c. Biol. Abtst. 43 (4), Entry n° 14.726, 1963).
- 32 — WEIL-MALHERBE, H. & DICKENS, F.: Factors affecting carcinogenesis II. Incorporation of 3.4-benzypyrene in media containing purified licithin or cephalin. Cancer Res., 4: 425, 1944.
- 33 — WEIL-MALHERBE, H. & DICKENS, F.: Factors affecting carcinogenesis IV. The effect of tricapyrylin solutions of cholesterol and phospholipins. Cancer Res., 6: 171, 1946.
- 34 — WILMER, E. N.:Stroids and cell surfaces. Biol. Rev., 36: 1961.

Efeitos antimetastáticos
e citostáticos dos fosfolipídios
associados a insulina e aloxana *

REINOUT F. A. ALTMAN e
LUIZ G. SPOLADORE **

* Realizado com o auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas, foi apresentado ao "Congresso de Cancerologia Comemorativo do XXX Aniversário do Instituto Nacional de Câncer", realizado no Rio de Janeiro de 22 a 28 de setembro de 1968.

** Do Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, GB - Brasil.

SUMÁRIO

Baseando-se em certas relações existentes entre a etiologia do câncer e a do diabetes, os autores procuram combinar de uma maneira adequada a ação benéfica dos fosfolipídeos com a da insulina. Os resultados experimentais foram surpreendentes, pois foi conseguida uma inibição total do crescimento do sarcoma de Yoshida em nada menos que 60% dos animais tratados, enquanto nos 40% restantes foi observado um retardamento do crescimento do tumor de 50% em relação ao controle. Aloxana, associada aos fosfolipídeos demonstrou, embora em menor escala, também um efeito favorável.

SUMMARY

Basing themselves on certain existing relations between cancer and diabetes, the authors attempted to combine in an adequate manner the beneficent action of phospholipids with that of insulin. The experimental results were surprisingly favourable for it could be stated that the growth of the transplanted Yoshida sarcoma was inhibited completely in not less than 60 per cent of the treated animals, whereas in the remaining 40 per cent the growth was reduced to less than half. Alloxan, although in a lesser degree, showed similar favourable results when combined with phospholipids.

EFEITOS ANTIMETASTÁTICOS E CITOSTÁTICOS DOS FOSFOLIPÍDEOS ASSOCIADOS A INSULINA E ALOXANA

As experiências aqui descritas foram executadas por várias razões: 1) indicações, embora ainda vagas, da existência de certas relações entre a etiologia do câncer e a do diabete; 2) a ação retardante dos fosfolipídeos no crescimento de tumores malignos em formação (2, 3, 4, 5, 6, 9, 11); 3) a ação inibidora da insulina e do glucagon sobre o crescimento de tumores já formados (7, 8).

Do ponto de vista anatomopatológico, o sarcoma de Yoshida ao ser transplantado de um animal para outro, pode ser encarado como metástase artificial. Neste caso, o foco de transplante ou metastático sofre, como veremos logo mais, uma inibição total em 60% dos casos, sendo que, nos restantes, nos quais o tumor se formou, o seu crescimento sofre retardo que varia de acordo com a época em que se administram os fosfolipídeos.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 5 grupos de ratos Wistar do sexo masculino com um peso médio de 120 g no início da experiência. O material de transplante, sarcoma de Yoshida, frescamente retirado de alguns portadores deste tumor, foi macerado por passagem numa peneira e adequadamente diluído com solução fisiológica. Injeta-se, dessa suspensão, 0,5 ml na pata traseira, assegurando, assim que cada animal receba

aproximadamente o mesmo número de células cancerosas, possibilitando uma comparação razoavelmente exata dos resultados obtidos.

Os ratos do Grupo I serviam como testemunhas, recebendo a ração usual e água de beber à vontade. O Grupo II recebeu a ração e fosfolipídeos ("Asolectin", produto da "American Lecithin Company", Atlanta, EEUU, composto de partes iguais de fosfatidil-colina-etanolamina e-inositol) na água de beber numa concentração de 1%, correspondendo a uma dose diária de aproxi-

madamente 300 mg de fosfolípidos por animal. A administração dos fosfolípidos foi iniciada neste Grupo 22 dias antes do transplante e continuou até o fim, isto é, 15 dias depois do transplante. Além disso, os animais receberam por injeção subcutânea diariamente (inclusive aos domingos) 1,6 U de insulina IPZ nos 15 dias depois do transplante. O Grupo III recebeu a mesma dose de fosfolípidos na água de beber, porém iniciada somente no dia do transplante, junto às 1,6 unidades diárias de insulina. Os animais do Grupo IV receberam 22 dias antes e 15 dias depois do transplante 1% de fosfolípidos na água de beber além de 25 mg de aloxana intraperitonealmente por dia durante os 5 dias antes do transplante. O Grupo V, finalmente, recebeu 25 mg de aloxana em dose única 5 dias antes do

transplante além da solução de fosfolípidos durante os 15 dias depois do mesmo.

Todos os animais foram sacrificados 15 dias depois do transplante. A determinação do peso do tumor de cada animal foi feita pela diferença do peso da pata com tumor e da pata sem ele (7), sendo estas desarticuladas na sua junção com a coluna. A pele foi cortada num plano perpendicular à coluna, meio centímetro acima da massa muscular dos gastrocnêmios. O peso médio das patas sem tumor atinge geralmente 10% do peso total do animal.

RESULTADOS

A Tabela I representa um resumo dos resultados obtidos.

TABELA I

INFLUÊNCIA DE FOSFOLÍPIDOS ASSOCIADOS COM INSULINA E ALOXANA SOBRE O CRESCIMENTO DE TRANSPLANTES DO SARCOMA DE YOSHIDA EM RATOS

N.º dos animais e peso dos tumores correspondentes	GRUPOS				
	I Testemunhas	II 22 + 15 dias FL e 15 dias insulina	III 15 dias FL e insulina	IV 22 + 15 dias FL e 5 dias aloxana	V 15 dias FL e 5 dias aloxana
1	25,0	14,5	16,0	9,0	18,0
2	19,0	9,5	12,0	11,0	15,5
3	18,5	7,5	11,0	11,5	14,0
4	18,0	1,0	10,0		12,5
5	18,0	0,0	0,0	0,0	11,0
6	17,5	0,0	0,0	0,0	11,0
7	16,0	0,0	0,0	0,0	9,5
8	15,0	0,0	0,0	0,0	9,5
9	13,0	0,0	0,0	0,0	9,0
10	12,0	0,0	0,0	0,0	9,0
% Animais com inibição total do crescimento do tumor	0	60	60	60	0
Peso total dos tumores em % do peso total dos animais	10,8	5,2	7,5	6,2	7,0
Retardamento do crescimento do tumor comparado com o dos testemunhas	0%	52%	31%	43%	35%

DISCUSSÃO

Ficou evidente que os fosfolípidos em associação seja com insulina ou com aloxana efetua uma considerável (60%) inibição total do crescimento do sarcoma de Yoshida quando administrados algumas semanas antes do transplante (Grupos II e IV). Esta ação favorável foi também observada mesmo quando os FL foram administrados somente a partir do dia do transplante simultaneamente com a insulina (Grupo III). Já no caso da aplicação da aloxana, (Grupo V), os FL quando administrados somente a partir do transplante, ficaram sem efeito na inibição total do crescimento do tumor.

Todavia, em todos os casos observa-se um apreciável retardamento (30 a 50%) do crescimento dos tumores formados, tomando como base o peso médio dos tumores desenvolvidos nos testemunhas.

Esses resultados experimentais, embora extremamente animadores, deixam-nos um tanto confusos quanto à explicação da ação inibidora dos fosfolípidos. Dentro das nossas concepções da etiologia do câncer (1), pois, entendemos perfeitamente a ação favorável dos FL sobre os tumores em forma-

ção provocados direta ou indiretamente por agentes químicos. Todavia, segundo essas mesmas concepções os FL não devem exercer ação nenhuma sobre tumores já formados como é o caso dos nossos transplantes do sarcoma de Yoshida. Vêmo-nos, desta maneira, obrigados a estudar, separadamente, a influência dos FL de um lado, e da insulina e aloxana de outro lado, sobre o referido sarcoma. Não é impossível que os FL, na sua qualidade de agentes emulsificantes, facilitam a penetração da insulina através da membrana celular, garantindo assim uma ação mais eficiente deste hormônio do pâncreas sobre o metabolismo da célula (9), aumentando assim o seu efeito inibidor sobre o crescimento de tumores já formados (7,8).

Seja como for, estão sendo executadas amplas experiências com a finalidade de melhor esclarecer a mencionada ação benéfica dos FL. Nesta investigação em andamento foi, naturalmente, incluído o colesterol.

AGRADECIMENTO

Agradecemos a valiosa assistência técnica dos Srs. Carlos R. N. Lopes e Vivaldo C. do Amaral.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ALTMAN, R. F. A.: A possible definition of the cancer problem. *O Hospital*, 71:1525, 1968.
- 2 — ALTMAN, R. F. A. & PINTO, L. L. S.: The retarding effect of phospholipids on the formation of tumours induced by 3-methylcholanthrene. *Arch. Geschwulstforsch.*, 25:269, 1965.
- 3 — ALTMAN, R. F. A.; PUGACHIOV, O.; BALLINI-KERR, I. & DA SILVA, D. J.: Phospholipids retard and cholesterol promotes the formation of tumours induced by carcinogenic hydrocarbons. *Z. Naturforsch.*, 23b:1277, 1968.
- 4 — ALTMAN, R. F. A.; PUGACHIOV, O.; BALLINI-KERR, I. & PINTO, L. L. S.: The influence of subcutaneously injected phospholipids and cholesterol on the formation and growth of tumours induced by 3-methylcholanthrene. *Arch. Geschwulstforsch.*, 31:133, 1968.
- 5 — DICKENS, F. & WEIL-MALHERBE, H.: Factors affecting carcinogenesis. I. The effect of lipid solvents on tumor production by 3,4-benzpyrene. *Cancer Res.*, 2:560, 1942.
- 6 — DICKENS, F. & WEIL-MALHERBE, H.: Factors affecting carcinogenesis. III. The effect of hydrogenation of lipid solvents on carcinogenesis by 3,4-benzpyrene. *Cancer Res.*, 6:161, 1946.
- 7 — SALTER, J. M.; DE MEYER, R. & BEST, C. H.: Effect of insulin and glucagon on tumor growth. *Brit. Med. J.*, II:5, 1958.
- 8 — SPOLADORE, L. G.: Efeitos da insulina e glucagon sobre o crescimento do sarcoma de Yoshida. *Rev. Bras. Med.*, 24:711, 1967.
- 9 — SPOLADORE, L. G. & PEREIRA SPOLADORE, L. C.: Metabolismo celular. *Rev. Bras. Med.*, 25:254, 1968.
- 10 — WEIL-MALHERBE, H. & DICKENS, F.: Factors affecting carcinogenesis. II. Incorporation of 3,4-benzpyrene in media containing purified lecithin or cephalin. *Cancer Res.*, 4:425, 1944.
- 11 — WEIL-MALHERBE, H. & DICKENS, F.: Factors affecting carcinogenesis. IV. The effect of tricaprilyn solutions of cholesterol and phospholipins. *Cancer Res.*, 6:171, 1946.

RELATÓRIO	atividades da IV reunião de presidentes e diretores de entidades participantes da campanha nacional de combate ao câncer	HIRAM SILVEIRA LUCAS *
-----------	--	------------------------

* Chefe da Seção de Organização e Contrôlo do Serviço Nacional de Câncer — Ministério da Saúde — Brasil.

Alguns participantes da IV RPDEPCNCC, da esquerda para a direita: Dr. R. Porfirio Sampaio Netto (CE), Dr. Amaurilio Monteiro de Oliveira (GO), Dr. Alberto de Araújo Jorge (GO), Dr. J. Caetano Cançado (MG), Dr. Antonio Ribeiro Gonçalves (PB), Dr. Hiram Silveira Lucas (Chefe da Seção de Organização e Contrôlo do SNC), Dr. Artur Cândido de Assunção (PI), Dr. Oswaldo Leite (SE), Dr. Raphael Scapulatempo (MT), e Dr. Edgard Diefenthaeler (RS).



ATIVIDADES DA IV REUNIÃO DE PRESIDENTES E DIRETORES DE ENTIDADES PARTICIPANTES DA CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER — (RPDEPCNCC)

A IV RPDEPCNCC foi realizada entre os dias 23 e 26 de setembro de 1968, no auditório do Instituto Nacional de Câncer, simultaneamente às comemorações do XXX Aniversário de sua Fundação. A Seção de Organização e Controle (SOC) planejou as atividades realizadas, contando com a inequívoca colaboração da Diretoria do Centro de Estudos e Ensino do INC.

1 — ORGANIZAÇÃO

A SOC, em nome da Direção do Serviço Nacional de Câncer, convidou todas as Entidades que, no Brasil, sob diferentes formas, dedicam-se ao Combate do Câncer. As que mantêm vínculo direto e tem atividade inteiramente voltada para a Cancerologia, foi destinada uma ajuda de custas. Seguimos um critério proporcional, baseado na tarifa das linhas aéreas vigente, e convidando-se um representante de cada Estado, já que se dispunha de verba restrita. Também foi reservada ajuda, igualmente proporcional, aos membros-relatores das Mesas Redondas programadas.

2 — COMPARECIMENTO

Das 81 Entidades integradas à Campanha Nacional de Combate ao Câncer, 27 (vinte e sete) se fizeram representar.

Dos Estados da União apenas quatro estiveram ausentes, a saber: Acre, Amazonas, Maranhão e Rio Grande do Norte.

É importante frisar que o comparecimento do grupo, classificado como efetivamente atuante na Cancerologia, foi maciço.

3 — INSTALAÇÃO

A instalação foi feita oficialmente pelo Professor Adayr Eiras de Araújo, Diretor do Serviço Nacional de Câncer, saudando os Senhores Representantes presentes e pres-

tando contas das providências tomadas conforme as resoluções finais emanadas da III Reunião, realizada em 1967.

Assim, comunicou a criação, através Portaria datada de 30-10-67, do Registro Central de Câncer e do Registro de Câncer do Estado da Guanabara, ambos sediados no Serviço Nacional de Câncer e subordinados à Seção de Epidemiologia e Estatística (SEPE). A do Serviço de Câncer do Estado da Guanabara encontra-se em pleno funcionamento.

Vencidos inúmeros entraves administrativos, foram assinados os convênios para o estabelecimento do Registro de Câncer do Estado de São Paulo. Funcionará efetivamente a partir do mês de dezembro deste ano.

Em Belém, PA, o Registro de Câncer está funcionando normalmente, graças à modelar organização imprimida pelo Prof. J. Monteiro Leite, membro do Corpo Médico do Instituto Ofir Loyola.

Referindo-se à sugestão dos participantes da III Reunião, visando conseguir que o Instituto Nacional de Previdência Social aumentasse a tabela de pagamentos nos casos de assistência aos cancerosos, o Diretor do SNC informou ao Plenário que a consulta por ele formulada à Superintendência Nacional do INPS obteve resposta negativa, sendo justificada a impossibilidade de tal acréscimo em função das novas estruturas impostas à assistência aos previdenciários.

Comunicou ainda que, de acordo com as instruções do Ministério do Planejamento, visando conter as despesas orçamentárias, está prevista uma redução superior a NCr\$ 1.300.000,00 (Hum milhão e trezentos mil cruzeiros novos) nas dotações concedidas às Entidades participantes da Campanha Nacional de Combate ao Câncer. O Serviço Nacional de Câncer vem mantendo intensa luta visando evitar a concretização de tal medida, sem dúvida alguma catastrófica. A Seção de Organização e Controle está, em fase final, de elaboração de um plano financeiro a ser proposto ao Sr.

Ministro da Saúde visando, em última instância, reduzir a taxa de contenção ao mínimo possível. Para nós que conhecemos a realidade dos esforços sobrehumanos que os Dirigentes das Entidades mantêm diuturnamente, é uma tarefa árdua lutar contra os números frios de esquemas insensíveis.

Visando estabelecer, em moldes universitários, o ensino da Cancerologia, o Serviço Nacional de Câncer dirigiu consulta a 43 (quarenta e três) Escolas Médicas existentes no Brasil, conforme relação enviada pelo Ministério da Educação e Cultura. Soube-se então que apenas 7 (sete) contam com cadeira de Cancerologia incluída em seu currículo. O Serviço Nacional de Câncer, juntamente com a Comissão de Ensino da Sociedade Brasileira de Cancerologia, encetará campanha visando a reformulação do ensino desta especialidade.

A Sra. Carmen Prudente viajou, credenciada pelo Serviço Nacional de Câncer, a vários Estados, visando coordenar a reorganização das Redes Femininas de Educação e Combate ao Câncer.

O Dr. Alberto de Araújo Jorge, DD Presidente da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, a seguir proferiu a saudação em nome dos participantes da IV RPDEPCNCC.

4 — CONFERÊNCIAS

No decorrer dos trabalhos, duas Conferências foram proferidas, a primeira pelo Doutor Seraphim Dutton Netto, sobre o tema: "Planejamento financeiro e o Ministério da Saúde". Nesta ocasião, o orador que exerce o cargo de Inspetor Geral de Finanças do Ministério da Saúde, após sua exposição, foi vivamente inquirido pelo plenário, podendo avaliar a situação lastimável e injusta em que está sendo lançada a luta contra o Câncer em nosso País.

Na outra conferência, sobre a "Campanha Nacional de Combate ao Câncer", o orador Doutor Lourival Perri Chefaly, Assessor-técnico da CNCC, expôs os planos da Campanha instituída oficialmente pelo Decreto n.º 61.968 de 22 de dezembro de 1967.

5 — MESAS REDONDAS

Foram realizadas três mesas redondas. Os temas debatidos, assim como os nomes

dos membros convidados e as conclusões finais são referidos a seguir :

A) M. R. sobre "Recursos Extra-Oficiais na manutenção de um Hospital de Câncer". Coordenador: Jorge de Marsillac (GB)

Relatores: Haroldo Levy (SP)
Edgard Diefenthaler (RS)
Antônio Carneiro Arnaud (PB)
Jaime de Queiroz Lima (PE)
Luiz de Oliveira Neves (BA)
José Caetano Cançado (MG)
Itamar Demétrio de Souza
(INPS-GB)

Secretário: Alberto Coutinho Filho (GB)

Conclusões: 1 — Aproveitamento das Entidades de Combate ao Câncer existentes no País, sem fins lucrativos, participantes da Campanha Nacional de Combate ao Câncer, pelo Instituto Nacional de Previdência Social, que firmará prioritariamente convênios para assistência ao doente canceroso, abrangendo desde a profilaxia até internação e tratamento completo do doente.

2 — Apêlo ao Presidente da República, Ministro do Planejamento, Ministro da Fazenda, Ministro da Saúde, bem como aos órgãos do Congresso Nacional responsáveis pelo orçamento, para liberação global de tôdas as verbas do Ministério da Saúde no exercício de 1968.

3 — Promover uma campanha junto aos poderes federais, Legislativo e Executivo, para aprovação de uma lei especial que determine à Contabilidade da União a aceitação de procurações perpétuas quando doadas em caráter irrevogável para entidades assistenciais de Utilidade Pública Federal.

4 — Chamar a atenção das autoridades no sentido de conseguir modificação da legislação vigente para que as chamadas cartas patentes de sorteio, rifas, tómbolas, e outros sejam liberadas em benefício das Entidades de Câncer no país, podendo elas requererem e promoverem tais sorteios.

5 — Apêlo ao SESI e ao SESC nacionais para, caso sejam extintos seus Serviços médicos e odontológicos, doem sua estrutura à Campanha Nacional de Combate ao Câncer.

6 — Apêlo às loterias estaduais, a exemplo do Estado de Pernambuco, para conceder um percentual em suas receitas para Entidade oficial de combate ao câncer.

B) M. R. — sobre "Residência em Hospitais de Câncer"

Coordenador: M. Roxo Nobre (SP)
Relatores: Jean Bitar (PA)

Anibal Silvano Filho (BA)
 Carlos Murilo Vasconcelos
 Linhares (GB)
 Antonio Pádua Bertelli (SP)
 Jaime Luiz Pieta (GB)
 Afonso Bianco (ES)

Secretário: José Emilio de Osório Alcalde
 (GB)

Conclusões: 1 — Somente Instituições que dispõem de condições materiais e técnicas e de Corpo Médico altamente diferenciado, devem ser credenciadas para a execução de Residência especializada.

2 — Deverá ser proposto ao Serviço Nacional de Câncer que baixe normas para instituir e orientar a Residência em Cancerologia, designando para tal um órgão com poderes de inspeção e controle.

3 — É substancial o acompanhamento contínuo das condições de aprendizado do Médico Residente, como também é indispensável o estudo criterioso das condições que avaliem a capacidade de cultura e a médico-psico-social que possua o candidato a residência.

4 — Ao final da Residência, o candidato deverá ser submetido às provas adequadas para avaliação de seu aproveitamento.

5 — A forma fundamental de motivação da Residência em Cancerologia, deve ser desenvolvida por estímulo no ensino curricular da especialidade, bem como de informações sobre a matéria durante o curso médico e nos Centros Universitários.

6 — A duração da residência em Cancerologia deve ser de 2 a 3 anos, conforme a especialidade seguida. Períodos mais curtos são admitidos, entretanto, sem dar direito a condições e títulos que somente a residência completa confere. Por outro lado, deverão ser concedidos estímulos especiais aos residentes que se candidatarem a especialidade como: a Radioterapia, a Citologia e a Anatomia Patológica, considerando a carência de tais especialistas.

C) M. R. sobre: "Planejamento da Prevenção do Câncer Ginecológico no Brasil"

Coordenador: Clóvis Salgado (MG)

Relatores: João Sampaio Góes Júnior
 (SP)

Jaime de Queiroz Lima (PE)
 Adayr Eiras de Araújo (GB)
 A. Francia Martins (SP)
 A. Campos da Paz (GB)
 Magdalena Hildegard Stoltz
 (GB)

A. Vespasiano Ramos
 (INPS-GB)

Secretário: Aloysio Almendra (GB)

Conclusões: 1 — O método utilizado deve ser principalmente a colpocitologia, por permitir uma maior triagem. Posteriormente a colposcopia e a histopatologia podem ser acrescentadas.

2 — Incentivar principalmente o preparo de citotécnicos.

3 — Recomendar ao INPS que utilize todo o seu equipamento disponível, no sentido de tornar as campanhas de prevenção de Câncer Ginecológico prioritárias; bem como, interessar outros Serviços públicos e particulares.

4 — A prevenção do Câncer Ginecológico deve ser feita preferivelmente em Clínicas Ginecológicas e Obstétricas (Pré-Natal) já existentes, podendo, no entanto, ser executadas em Serviços isolados: Ambulatórios de Prevenção de Câncer Ginecológico.

5 — As campanhas de educação sanitária devem visar os médicos e o povo.

6 — MOÇÃO APRESENTADA PELO DR. ARAÚJO JORGE (GO)

Solicitar que o Departamento Nacional de Previdência Social, considere, através do INPS, as campanhas de Prevenção como procedimentos prioritários, através da execução do exame colpocitológico, como rotina nas suas beneficiárias, ou pelo menos nas seguradas que solicitem carteira de saúde.

7 — MEMORIAL

Foi aprovado por unanimidade o memorial que transcrevemos abaixo:

A IV Reunião de Presidentes e Diretores de Entidades Participantes da Campanha Nacional de Combate ao Câncer realizada de 23 a 26 de setembro de 1968, no Rio de Janeiro, obviamente composta de elementos de vanguarda na luta pela saúde pública em todo o território nacional e consciente da gravidade do problema, considerando:

1 — Que o primeiro direito do homem é o DIREITO À VIDA, que implica o DIREITO À SAÚDE;

2 — Que as populações brasileiras estão assoladas por múltiplas, extensas e graves endemias;

- 3 — Que faltam, de modo geral, às cidades, grandes e pequenas, condições de saneamento básico;
- 4 — Que é alarmante o índice de mortalidade infantil;
- 5 — Que o câncer, na esmagadora maioria dos casos, atinge o homem na fase máxima de sua produção;
- 6 — Que o combate ao câncer tem ainda âmbito e armas muito limitadas;
- 7 — Que a assistência médica é precária não alcançando o homem do campo e sendo limitada nas cidades;
- 8 — Que o desenvolvimento do País só pode ser conseguido como empresa de homem sadio;
- 9 — Que os Serviços de Saúde, públicos e privados, sofrem da falta de recurso **até para o essencial**;
- 10 — Que os Hospitais privados dedicados ao câncer, **lutam para sobreviver**, tendo inclusive **diminuído** o número de seus leitos;
- 11 — Que a dotação global do Ministério da Saúde é **inexpressiva** diante do vulto das tarefas a enfrentar;
- 12 — Que tal dotação, ao invés de crescer, **reduziu-se à metade, em termos reais nos últimos dez anos**;
- 13 — Que além disso sofre ela no seu emprego, cortes profundos e adiamentos perturbadores;

Formula o mais veemente e enérgico apêlo para ser enviado aos Excelentíssimos Senhores Presidente da República e Minis-

tros de Estado da Saúde, da Fazenda, do Interior, e do Planejamento e Coordenação Geral, no sentido de se adotar uma política nacional de saúde mais vigorosa, para cuja execução se recomenda, desde logo **Três**

ordens de providências:

- 1 — Refôrço substancial e progressivo do orçamento da saúde;
- 2 — Exclusão das verbas da saúde dos Planos de Economia e transferência;
- 3 — Liberação total das verbas de saúde no corrente exercício.

8 — CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente responsável pela Seção de Organização e Contrôlo do Serviço Nacional de Câncer tendo participado ativamente das três Reuniões antecedentes, entendemos que as "REUNIÕES DE PRESIDENTES E DIRETORES DAS ENTIDADES PARTICIPANTES DA CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER" devem ser preservadas por serem a única e real possibilidade de ser analisada a situação da Cancerologia em um território de características sócio-econômicas tão polimorfas como no Brasil.

O debate dos múltiplos problemas, o conhecimento das soluções experimentadas, a dissertação franca dos insucessos, trazem um benefício somente calculado pelos que realmente conhecem o problema do Combate ao Câncer em nosso País.

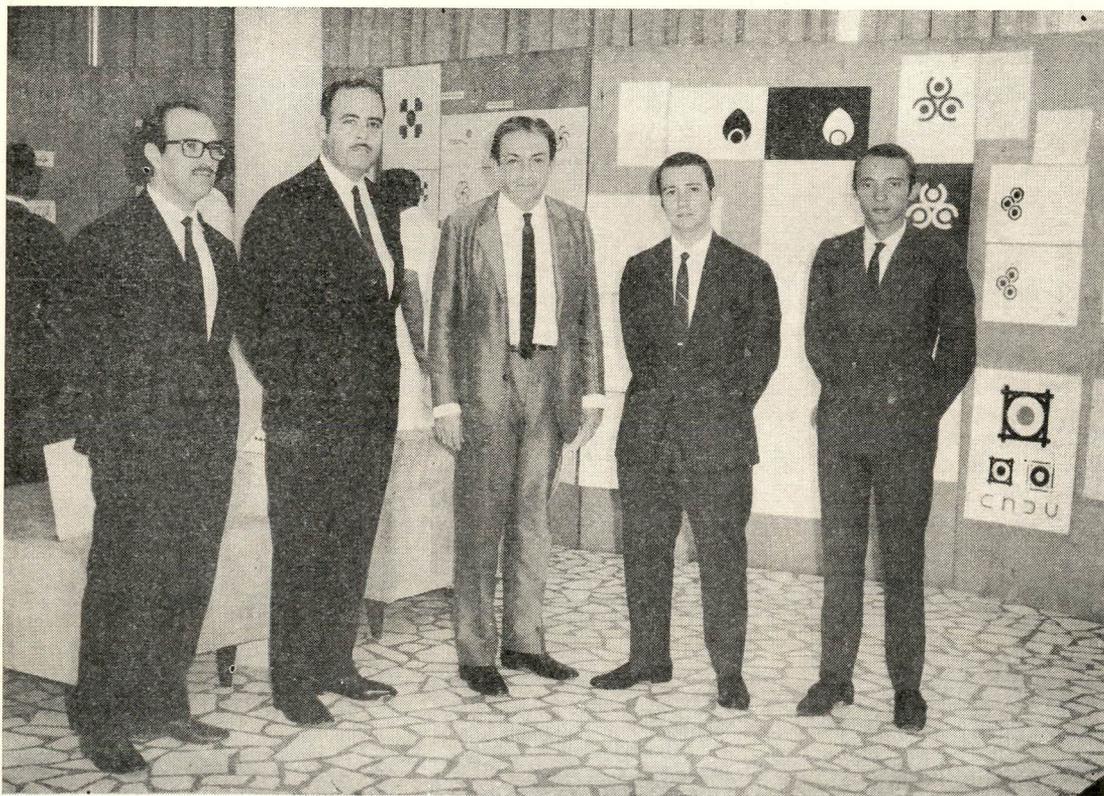
CAMPANHA NACIONAL
DE
COMBATE AO CÂNCER

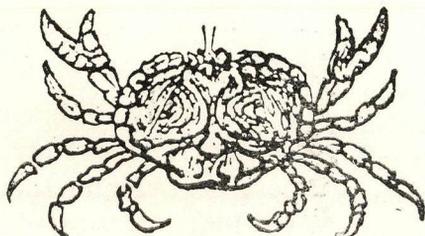
o caranguejo
a campanha
e o concurso

DAVID I. BERDITCHEVSKY *

* Chefe de artes, autor da capa e diagramação da RBC.

CONCURSO DE LOGOTIPO — A Campanha Nacional de Combate ao Câncer, na entrega do prêmio ao vencedor, organizou uma exposição para apresentar o 1.º colocado, os que obtiveram Menção Honrosa e mais 12 trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora. O autor do trabalho vencedor, Sr. Roberto Mario da Silva Vasconcellos Filho, "Roma", recebeu do Superintendente da CNCC, Prof. Adayr Eiras de Araujo, um cheque de NCr\$ 1.000,00 e do Supervisor de Grupos e Eventos, da VARIG, Sr. Henrique Gonçalves Magalhães, uma passagem para qualquer ponto do território nacional. Na foto: Dr. Lourival Perri Chefaly, Assessor da CNCC, Sr. Henrique Gonçalves de Magalhães, Supervisor de Grupos e Eventos da VARIG, Prof. Adayr Eiras de Araujo, Superintendente da CNCC, Sr. Roberto Mario da Silva Vasconcellos Filho — 1.º lugar, e o Sr. Enivaldo Serra Araújo, do Dept.º de Vendas da VARIG.





O CARANQUEJO, A CAMPANHA E O CONCURSO.

A figura do caranguejo, forma gráfica de grande impacto visual, recebeu da Cancerologia honras de elemento identificador da doença.

A origem dessa escolha remonta a tempos antigos e caminha sempre no sentido da comparação com forte dose de emotividade.

Para a Escola Hipocrática, na Grécia, o caranguejo, quando em movimento, se assemelhava ao aspecto apresentado pelo crescimento dos tumores malignos, donde "Karkinos, Karkinoma, Câncer". O Câncer era assim chamado dada a maneira idêntica pelo qual aderiu de forma obstinada ao corpo humano, "agarrando-se" tal como o caranguejo.

Galeno é mais explícito: "Exato como pés do caranguejo estendendo-se de cada parte de seu corpo, nesta doença, as veias são distendidas formando uma figura similar". A descrição desta semelhança mostra claramente as razões pelas quais até hoje o caranguejo, como "marca-símbolo", vem servindo indiscriminadamente às atividades relacionadas com o câncer. Resulta da comparação lógica, porém predisposta pela natureza da doença, a um sentido dramático acentuado, com sua figura de garras prontas a atacar, comunicando à população uma idéia de "terrível mal". Atende ao antigo conceito de que "pelo medo" o doente se aproximaria.

Atualmente a Cancerologia dá grande importância ao Diagnóstico Precoce, justificando as Campanhas de Combate ao Câncer em âmbito popular, onde a tônica principal é o chamamento para Prevenção e Detecção. Dentro desse objetivo a presença agressiva do caranguejo faz do símbolo uma "imagem-mêdo", pessimista demais para uma filosofia de luta.

A Campanha Nacional de Combate ao Câncer que, entre muitas tarefas importantes, se destina a coordenar em todo território nacional as atividades públicas e privadas de Prevenção e Diagnóstico Precoce, vem de criar uma imagem nova dentro de conceitos modernos de comunicação, com o objetivo de divulgar, por **atitudes de alerta e não de alarme**, uma nova filosofia de luta contra o câncer.

Para esse fim foi lançado um Concurso de Logotipo pelo Prof. Adayr Eiras de Araujo, Superintendente da CNCC e com a Assistência do Dr. Lourival Perri Chefaly, onde a publicação do respectivo edital pela imprensa proporcionou condições psicológicas para a futura adoção de um novo símbolo identificador da campanha na luta contra o câncer. Increveram-se 116 concorrentes com trabalhos de várias partes do País.

O trabalho vencedor que, no dizer da Comissão Julgadora, "melhor desen-

volvido do ponto de vista criativo e técnico, atendendo não só as exigências do edital como também a melhor programação e conseqüente aplicação da marca-símbolo", resulta da fusão de dois símbolos conhecidos: a Cruz Vermelha — imagem de solidariedade — e a Bandeira Brasileira — imagem da nacionalidade, numa feliz associação de idéias.

A Comissão Julgadora esteve composta de Renina Katz, Professora da Escola de Desenho Industrial; Zivaldo Alves Pinto, Artista Plástico, Humorista; Reinaldo Jardim, Jornalista, sob a presidência do Prof. Jorge de Marsillac, Superintendente substituto, selecionou 16 trabalhos de onde três receberam "Menção Honrosa" e um o 1.º lugar. Roberto Mario da Silva Vasconcelos Filho, Programador Visual, 1.º lugar. Receberam Menção Honrosa: João Carlos Moura, "A Flor"; Maria de Lourdes P. Machado Costa, Jurandir Durval Cordeiro, Alcino Deruby Correia Neto, Amaury Rodrigues Prado, "Proposta" (equipe); J. A. de Menezes, "Jorme".

A Campanha Nacional de Combate ao Câncer poderá agora, programar suas atividades na Cruzada a que se propõe com uma nova bandeira como símbolo otimista de comunicação de massa.

M.S. — D.N.S. — S.N.C.

Campanha Nacional de Combate ao Câncer

1.º LUGAR — CONCURSO DE LOGOTIPO

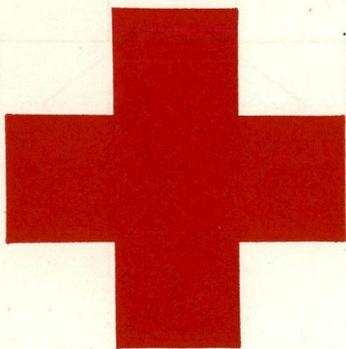
Para conseguir esta marca, tomei como base, dois símbolos, que são, já por demais conhecidos. Associados, formaram um inteiramente novo, com uma forma conhecida, mas que com cores bem proporcionadas e bem divulgado, será uma excelente marca para a

CAMPANHA NACIONAL DE COMBATE AO CÂNCER.

No decorrer desta apresentação, limito-me apenas a uma pequena legenda em cada página, pois tenho a certeza, de que será facilmente compreendida, assim também como a marca apresentada.

Roberto Mario da Silva Vasconcellos Filho — "Roma"

- 1** — A cruz vermelha, símbolo mundialmente conhecido.



- 2** — A bandeira brasileira, o símbolo do Brasil.



3— 1.^a etapa de nossa marca:
a cruz.

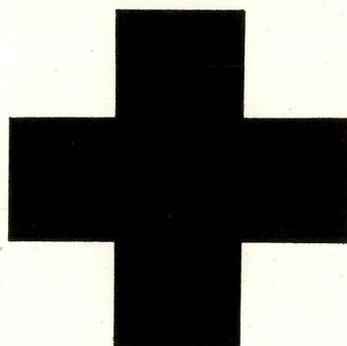
4— 2.^a etapa: o losango e o
centro da bandeira.

5— 3.^a etapa: a marca, en-
cerrando os dois símbo-
los.

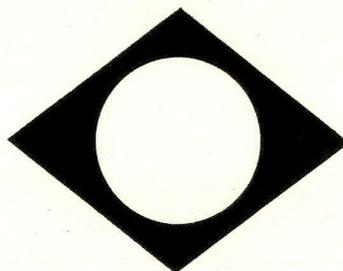
6— Como é construída.

Ao lado: suas côres.

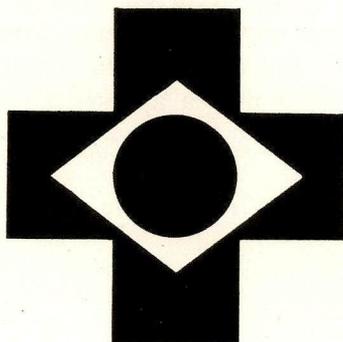
3



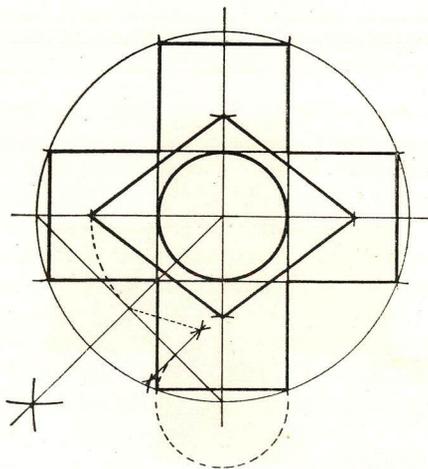
4



5



6



noticiário

**X CONGRESSO INTERNACIONAL
DE CÂNCER**

Sob os auspícios da União Internacional contra o Câncer, será realizado de 22 a 29 de maio de 1970, em Houston, Texas, o X Congresso Internacional de Câncer.

A taxa de inscrição, até 1.º de dezembro de 1969, é de 40 dólares para os membros e 20 dólares para membros associados. Após aquela data, as taxas serão majoradas para 55 e 35 dólares, respectivamente.

Para maiores informações e detalhes, a Secretaria Geral está localizada no seguinte endereço :

X International Cancer Congress
P.O. Box 20465, Astrodome Station
Houston, Texas 77025, U.S.A.

SIMPÓSIO SÔBRE DAUNOMICINA

A Sociedade de Cancerologia do Estado da Guanabara realizou com a colaboração de Proquifar S.A., representante dos produtos Farmitália, no dia 5 de outubro de 1968, Simpósio sôbre a Daunomicina, nôvo antibiótico com atividades anti-neoplásicas. Presidiu ao conclave o Dr. Moacyr Santos Silva, presidente da S.C.E.G. e dêle participaram os especialistas Prof. A. de Mavo (Itália), Dra. C. Tan (USA), Dr. S. Pavlaovscy (Argentina), Dr. J. Holland (USA), Dr. L. C. Famadas (Brasil) e Dra. L. Mas-sino (Itália).

OBITUÁRIO

Com imenso pesar, assinalamos o falecimento de três queridos membros do Instituto Nacional de Câncer: Dr. Ebroino de Araújo, antigo colaborador da Seção de Radioterapia, o Dr. Klaus Reverdy, da Clínica Médica e o Dr. Sérgio de Barros Azevedo, que ocupava, há muito tempo, o subido pôsto de Vice-Diretor do Serviço Nacional de Câncer.

O Dr. Sérgio foi um dos fundadores e pioneiro da luta contra o Câncer no Brasil. Sempre se dedicou a pesquisa e à experimentação no sentido de desvendar os mistérios da biologia da célula cancerosa, tendo organizado e sempre chefiado o Laboratório de Pesquisa e Experimentação do INC. Autor de muitos estudos e trabalhos de âmbito internacional, ocupou desde os tempos iniciais, o cargo de Vice-Diretor do SNC. Seguindo os seus ideais, deixa na Seção de Pesquisa o Prof. Ugo de Castro Faria e sua equipe so-bejamente conhecidos por seus trabalhos experimentais sôbre bioquímica e fisiologia celular.

CLUBE DOS MÉDICOS

A pedido do Clube dos Médicos, participamos a eleição da Nova Diretoria para o biênio 1968/1970, assim constituída :

Presidente :

Dr. José Carlos Pereira de Sampaio

Vice-Presidente :

Dr. Osmar Teixeira da Costa

Diretor de Comunicações :

Dr. Walter Studart

Diretor Financeiro :

Dr. Emanuel Lins Ribeiro Gonçalves

Diretor de Administração :

Dr. Elísio de Souza Rego

Diretor de Patrimônio :

Dr. Milano Ferrari

Diretor Social :

Dr. José de Ribamar Pinto Serrão

Diretor de Esp. Terrestres :

Dr. Walter Ferrari

Diretor de Esp. Aquáticos :

Dr. Luiz Gonzaga Moncada Leite

Depart. Publicidade :

Dr. Guaracy C. Souza Castro

Redator-Chefe :

Dr. José Herculano Costa.

**CENTRO DE ESTUDOS E ENSINO
 PROF. AMADEU FIALHO**

O CEE Prof. Amadeu Fialho, do INC continua mantendo elevado e ativo programa técnico-científico de alto interesse através das reuniões ordinárias das sextas-feiras, às 11 horas. Transcrevemos a programação do primeiro semestre de 1968.

Janeiro :

- 5 — "QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DA MAMA"

Dr. Alberto Coutinho

- 11, 12-13 — "SIMPÓSIO INTERNACIONAL SÓBRE CÂNCER DA MAMA"

Dr. R. C. Mc Whirte - Inglaterra

Dr. C. D. Haagensen - USA

Dr. Umberto Veronesi - Itália

Dr. Eduardo Cáceres - Peru

- 19 — "TIREÓIDE ENDOTRAQUEAL"

Dr. Jacob Kligerman

- 26 — "IMPRESSÕES DO CONGRESSO NACIONAL DE RESIDENTES"

Dr. Ulpio Paulo de Miranda

Dr. João Batista Simões

Fevereiro

- 2 — "TRATAMENTO CIRÚRGICO DOS TUMORES DO MAXILAR"

Dr. Mário Jorge Noronha

Dr. José Emílio Osório Alcade

Dr. José Walter Moura

- 9 — "ENCERRAMENTO DA RESIDÊNCIA — 1967"

Patrono - Dr. Adayr Eiras de Araújo

Paraninfo - Dr. Ary Frauzino Pereira

Orador - Dr. Hugo Jordão de Souza

- 23 — I - "IMPORTÂNCIA CLÍNICA DO FATOR RH - CONSIDERAÇÕES"

Dr. Francisco A. Heredia

- II - "CRITÉRIO DE DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL"

Dr. Samuel Rozemberg

Março

- 1 — "MICOSES PROFUNDAS"

Dr. José Lisboa de Miranda

- 8 — "AS SEÇÕES RESPONDEM" SEÇÃO DE EPIDEMIOLOGIA E ARQUIVO MÉDICO

Dr. Aloysio José Almendra

- 15 — "HISTERECTOMIA TOTAL POR VIA ABDOMINAL (FILME). COMENTÁRIOS"

Dr. Aloysio José Almendra

- 22 — "TUMORES DO CORPO CAROTÍDEO"

Dr. Geraldo Matos de Sá

- 29 — "CONSIDERAÇÕES SÓBRE AS NEOPLASIAS DA AMÍGDALA"

Dr. Carlos Murillo V. Linhares

Abril

- 5 — "MAMA RESTANTE"

Dr. Alberto Coutinho

- 19 — "INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES DOS ANOVULATÓRIOS"

Dr. Celso Werneck

- 26 — "ANOMALIAS CONGÊNITAS DA FACE LATERAL DO PESCOÇO"

Dr. Mário Jorge Noronha

Maiio

- 3 — "TRATAMENTO DO COTO CÍSTICO"

Dr. David Michalevicz

"REPARAÇÃO DE VIAS BILIARES"
(Filmes)

- 10 — "ÚLCERA RECURRENTE"

Dr. David Szpacenkopf

17 — “EXAME GINECOLÓGICO PARA O NÃO ESPECIALISTA”
Dr. Aloisio Almendra

24 — “PROVA DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA EM ANESTESIA”
Dr. Adelino Nascimento

31 — “CONSIDERAÇÕES EM TÔRNO DAS CORRELAÇÕES HORMONAIS E CÂNCER GINECOLÓGICO”
Dr. Sales Soares

Junho

7 — “BLOQUEIOS NERVOSOS DOS MEMBROS SUPERIORES”
Dr. José Leonardo M. Vaz

14 — “HISTEROSALPINGOGRAFIA”
Dr. Aloisio Almendra

“CIRCULAÇÃO LINFÁTICA NO MEMBRO PÉLVICO APÓS LINFADENECTOMIA ILÍACO-INGUINAL”
Dr. Hiram Silveira Lucas

21 — “FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA DOS ADRENÉRGICOS”
Dr. José Leonardo M. Vaz

“CONSIDERAÇÕES SÓBRE O INSTITUTO GUSTAVO ROUSSY”
Dr. Raul de Carvalho Filho

28 — “TUMORES DO OUVIDO”
Dr. Ataliba B. Bellizzi
Dr. Carlos Murillo V. Linhares

O PROBLEMA DO CANCER *

A Associação Latino-Americana de Academias Nacionais de Medicina considera que, com base nos dados epidemiológicos disponíveis e nos conhecimentos científicos atuais, é necessário firmar o conceito que se tem com relação ao **câncer como problema de saúde pública**.

Sua alta frequência o coloca entre as principais causas de incapacidade (e portanto de diminuição de força de trabalho) e também como causa principal de mortalidade, com as conseqüentes repercussões econômicas.

Além disso o câncer é, na maioria dos casos que se apresentam em nossos países, uma enfermidade “previsível” e portanto “reduzível”.

Os altíssimos índices de morbidade e de mortalidade podem baixar com bases em 4 pontos fundamentais :

- a) a possibilidade de “prevenir” um elevado número de casos.
- b) a segurança que o diagnóstico precoce aumenta consideravelmente as possibilidades de cura.
- c) a promoção do ensino da cancerologia no programa de estudos médicos e para-médicos.

d) o convencimento de que mediante a investigação experimental básica é possível encontrar métodos de prevenção e tratamento mais eficazes que os atualmente disponíveis.

Portanto se permite recomendar a coordenação e concentração dos recursos necessários para uma luta integral contra o câncer.

A Direção da Associação Latino-Americana de Academias Nacionais de Medicina firma este documento na cidade de Bogotá, a 2 de agosto de 1968.

Academia Nacional de Medicina
Marcial I. Quiroga
Academia Nacional de Medicina do Brasil
Dagmar A. Chaves
Academia Nacional de Medicina da Colômbia
Gonzalo Esguerra Gômes
Academia Nacional de Medicina do Chile
Alfonso Asenjo
Academia Nacional de Medicina do México
Isaac Postero
Academia Nacional de Medicina do Peru
Jorge Voto Bernales
Academia Nacional de Medicina da Venezuela
Oscar Beaujon
Presidente da Associação
Gonzalo Esguerra Gômes
Secretário da Associação
Alberto Cárdenas Escovar

* Boletim de la Academia Nacional de Medicina. Ano IV - Vol. 4 - Bogotá, D.E., Setembro de 1968. N.º 30 - Pág. 3, 4.

revista brasileira de cancerologia

índice

Editorial	5
Sistema Linfático. Revisão Crítica de sua Anatomia e Fisiologia <i>Hiram Silveira Lucas</i>	7
Histotopografia do carcinoma epidermóide do colo uterino	27
<i>Onofre de Castro</i>	
A Mastectomia alargada no tratamento do câncer da mama	47
<i>Umberto Veronesi</i>	
Valor da citologia esfoliativa no diagnóstico precoce do carcinoma da mama	57
<i>Alberto Coutinho e Edésio M. Neves</i>	
Papel das histonas na divisão e diferenciação celular. I — Estudo das diferenças percentuais entre histonas de fígado normal de rato e de tumor ascítico de Ehrlich	63
<i>Paulo C. A. Preza, Ernani T. Pires, Maria C. A. Fialho, Fernando G. Mello e Mauro C. Faria</i>	
Aspectos Moleculares da regeneração do fígado de rato. I — Atividade da aspartato transcarbamilase em função do tempo de regeneração em fígado de ratos submetidos a hepatectomia parcial	69
<i>Fernando G. Mello, Mario P. C. Salek, Cyro C. Samel, Paulo C. A. Preza e Mauro C. Faria</i>	
Fosfolipídeos retardam e colesterol e seus derivados aceleram a formação de tumores induzidos por hidrocarbonetos cancerígenos	73
<i>Reinout F. A. Altman, Olga Pugachiov, Itália Ballini-Kerr, Delcácio J. da Silva, Leonor L. S. Pinto Leon, Carlos R. N. Lopes e Ivan B. Freire</i>	
Efeitos antimetastáticos e citostáticos dos fosfolipídeos associados a insulina e aloxana	83
<i>Reinout F. A. Altman e Luiz G. Spoladore</i>	
suplemento	
Relatório	89
<i>Hiram Silveira Lucas</i>	
Campanha Nacional de Combate ao Câncer	95
<i>David I. Berditchevisky</i>	
Noticiário	101

outubro, 1968 — guanabara — brasil