

PORTUGAL MÉDICO

DIRECTOR: ALMEIDA GARRETT, Prof. da Faculdade de Medicina do Porto.
ADMINISTRADOR e EDITOR: António Garrett.

SUMÁRIO

AMÂNDIO TAVARES & E. ESTEVES PINTO — Mesoteliomas localizados da pleura.
EUGÉNIO CÔRTE-REAL — Duas observações de raro desvio metabólico (Alcaptonúria).

MOVIMENTO NACIONAL — Revistas e boletins: *Jornal da Sociedade das Ciências Médicas* (Estudos serológicos de pneumonias atípicas. Myleran na terapêutica da leucemia mielóide crónica. Acladiose). *Clinica, Higiene e Hidrologia* (Diagnóstico laboratorial em endocrinologia). *Folia Anatomica Universitatis Coninbrigensis* (Largactil como preventivo nas perturbações vasculares cerebrais). *Arquivos do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana* (Mecanismos celulares de defesa antibacteriana). *Clinica Contemporânea* (Hormonas sexuais e cancro. A aldosterona, nova hormona do córtex suprarrenal. Comissurotomia mitral). *Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia* (Tratamento local das tinhas tonsurantes. Nódulo doloroso da orelha). *Jornal do Médico* (Aspectos cirúrgicos dos miomas uterinos. Hemorragias ano-rectais). *Anais Portugueses de Psiquiatria* (Personalidade e ambiente). *O Médico* (Seborreia e doenças relacionadas. Modificações anatómicas das lesões tuberculosas sob a influência dos antibióticos e da quimioterapia). *Coimbra Médica* (Um falso diagnóstico de tuberculose pulmonar).

REVISTA GERAL — O soluço, por MAURICE PESTEL.

SÍNTESES E EXCERTOS — O pneumotórax simples espontâneo. Sobre quimioterapia da meningite tuberculosa. Perturbações devidas às lombrigas intestinais. A dose óptima de morfina.

NOTAS E NOTÍCIAS — Júlio Dantas e a Medicina. Trabalhos apresentados a reuniões médicas. Intercâmbio. Conferências. Jimenez Diaz. Necrologia.

Registo de livros novos (em face da pág. 235).

Redacção e Administração — Rua do Doutor Pedro Dias, 139, PORTO

Syphilis:

Bismogenol

Fama Mundial

Perturbações digestivas do lactente e da criança de tenra idade. Alimentação do recém-nascido. Alimentação mista. Alimentação do prematuro.

Eledon

2 FÓRMULAS

BABEURRE EM PÓ
NESTLÉ

- ♦ Eledon “amarelo” — sem hidratos de carbono
- ♦ Eledon “azul” — com amido já cozido e “açúcar nutritivo” (dextrina-maltose).

Teor em gordura suficiente, segurança bacteriológica, regularidade de composição e preparação muito simples.

PREPARADO PELA
SOCIEDADE DE PRODUTOS LÁCTEOS



PORTUGAL MÉDICO

(SUCESSOR DA ANTIGA REVISTA «GAZETA DOS HOSPITAIS»)

VOL. XXXIX — N.º 4

ABRIL DE 1955

Mesoteliomas localizados da pleura ⁽¹⁾

por

AMÂNDIO TAVARES

&

E. ESTEVES PINTO

*Prof. de Anatomia Patológica
na Fac. de Medicina do Porto*

*Prof. extraordinário de Cirurgia
e Dir. do Centro de Cir. Torácica
da Zona Norte (I. A. N. T.)*

Os tumores das serosas — nos quais se revela a conhecida instabilidade evolutiva do tecido mesenquimatoso, desde a aptidão fagocitária à diferenciação fibroblástica e epitelióide —, têm merecido nos últimos anos especial atenção dos patologistas, que à roda do assunto travaram controvérsia ainda não acabada. Não vamos repetir a resenha histórica da questão, mas apenas lembrar os traços gerais, cingindo-nos de preferência ao caso particular dos blastomas pleurais primitivos, que vemos ocuparem um lugar cada vez mais importante no grupo dos tumores endotorácicos, embora muito mais raros do que os cancros bronco-pulmonares (HOCHBERG cita a percentagem de 0,07 em 60.042 autópsias de 11 serviços diferentes).

Quem esteja um pouco familiarizado com este capítulo da patologia conhece as hesitações e perplexidades evidenciadas acerca dos aspectos clínicos, radiológicos e anátomo-patológicos de tais neoplasias, que uns consideram derivadas das células dos espaços linfáticos subpleurais e que outros filiam no revestimento mesotelial da serosa.

KAUFMANN e EWING, entre mais, admitem a possibilidade de distinguir duas espécies de «endoteliomas serosos»: um, invasor, metastasiante, oriundo do endotélio dos espaços linfáticos, e outro, superficial ou papilar, originado das células do referido

(¹) Comunicação às Reuniões Científicas da Faculdade de Medicina do Porto e à XVI Reunião da Sociedade Anatómica Portuguesa (Coimbra).



revestimento. Menos impressionados pela noção embriológica do que pela morfo-fisiologia destes elementos celulares e pelos caracteres gerais das neoplasias dele derivadas, descrevem-nas como «endoteliomas», e a formação de tecido conjuntivo à custa das células neoplásticas apoiaria este conceito.

Não vale a pena insistir no valor relativo deste argumento, mas, se necessário fosse, recordaríamos o que se passa com o problema histogenético dos meningiomas (CUSHING) ou meningoblastomas (OBERLING), também por aqueles autores e muitos outros incluídos no quadro, demasiado vasto e impreciso, dos endoteliomas, por via do elevado potencial evolutivo do meningócito ou meningoblasto, que ora se transmuda e diferencia até ao fibroblasto, ora produz células virtualmente idênticas às do endotélio vascular, ou evoluciona, inclusivamente, no sentido condroblástico ou osteoblástico — pluripotencialidade muito semelhante à do tecido conjuntivo, não obstante a sua natureza e origem ectodérmica.

Os trabalhos de CORNIL, AUDIBERT, MONTEL & MOSINGER, de STOUT e MURRAY, de CLAGETT e colaboradores, de YESNER & HURWITZ, de BENOIT & ACKERMAN, e tantos outros, dão-nos a conhecer a evolução do problema das referidas neoplasias do revestimento pleural no conceito dos anátomo-patologistas, bem como definem a importância clínica, as dificuldades de diagnóstico e as formas e variedades dependentes da extraordinária labilidade das células mesoteliais, já demonstrada nas culturas de tecidos por LEWIS (1923) e MAXIMOW (1927) e verificada nos tumores pleurais que iam sendo publicados, levando ROBERTSON a concluir, na sua revisão de 1924, que eles representavam ou sarcomas ou carcinomas metastáticos, como WILLIS defendia a opinião de que todos os «endoteliomas pleurais» eram secundários a carcinomas bronquiogêneos. Não haveria, pois, neoplasmas primitivos do endotélio pleural, ao contrário do que muitos outros pensavam, desde que BENDA, em 1897, e MILLER & WYNN, em 1908, puderam demonstrar a existência de aspectos de transição entre as células mesoteliais normais e as dos tumores da pleura que estudaram e descreveram. Embora reconhecendo ser muitas vezes difícil distinguir neoformações que derivam, realmente, do revestimento seroso, daquelas que provêm dum órgão subjacente (neste caso, o pulmão), MASSON, ROUSSY e colaboradores admitiam a existência de determinadas formas, excepcionais, de tumores que, dada a origem celômica e a natureza endoepitelial das células constituintes, são estreitamente aparentados com os carcinomas. Assim os considerava também RIBBERT.

Marcando a primeira tentativa notável de orientação na desordem até então existente na literatura acerca da origem e

classificação dos blastomas pleurais, o trabalho de KLEMPERER & RABIN (1931) define, ao lado da forma difusa — ocupando extensas áreas da pleura parietal ou visceral, com invasão do mediastino, e lenta, mas progressiva evolução maligna, e sua arquitetura epitelial (atribuindo-lhes origem mesotelial, chamaram-lhes *mesoteliomas*) — um grupo de tumores solitários ou localizados, descritos como fibromas, fibro-sarcomas, liomio-sarcomas, sarcomas, sarcomas gigantes da pleura, tumores sarcomatóides, endoteliomas, etc. (cerca de três dezenas de designações diferentes lhes haviam sido dadas); baseados na falta de células epiteliais e na sua estrutura exclusivamente conjuntivo-vascular, tomaram-nos por sarcomas pleurais (provenientes do tecido subpleural), denominação que, todavia, não se harmonizava com a benigna evolução clínica dalguns deles.

Em 1938, CORNIL, AUDIBERT, MONTEL & MOSINGER propõem a designação de *pleuroma* para o cancro pleural primitivo, dada a sua origem certa à custa do endotélio da serosa e porque a sua frequente complexidade estrutural, por vezes extraordinária, está de acordo com o facto de, em cultura, o endotélio pleural poder evolucionar tanto no sentido epitelial como no conjuntivo. Ao lados dos pleuromas difusos ou complexos, consideram os pleuromas localizados ou conjuntivos.

Pouco depois (1942), STOUT & MURRAY agrupam todas as neoformações pleurais localizadas sob a designação genérica de *mesotelioma fibroso solitário*, forma rara mas, em todo o caso, muito mais frequente do que o discutido *mesotelioma difuso*. Dada a sua propensão ao desenvolvimento lento, puramente local, mesmo quando maligno, a exêrese cirúrgica pode ser praticada com êxito, como no caso de DOR, eitquetado de conjuntivoma (histiocitofibroma da cúpula pleural). É assim, ao rever, alguns anos mais tarde (1950), a patologia dos mesoteliomas, STOUT define com mais precisão: a) a variedade difusa, altamente maligna, constituída por elementos epitelióides, de disposição tubular, com as características culturais de células mesoteliais e a capacidade de segregar ácido hialurónico; e b) o grupo dos mesoteliomas fibrosos solitários, ora benignos, nascidos numa área circunscrita da pleura parietal ou visceral e livremente desenvolvidos para a cavidade pleural, ora malignos, com tendência a invadirem o parênquima pulmonar e a parede torácica — uns e outros com suas particularidades histológicas próprias: aspecto celular uniforme, ausência de mitoses, estroma com abundante reticulina e colagénio nos primeiros, acentuadas variações morfológicas e tintoriais, mitoses frequentes, estroma de escassa substância intersticial e focos de necrose hemorrágica nos segundos.

No ano seguinte, STOUT & HIMADI coligem oito casos (dos quais cinco malignos) de mesoteliomas localizados, a que se podem juntar, em sua opinião, três descritos por BROWN & JOHNSON no mesmo ano e tidos por «lesões pós-inflamatórias da pleura».

CLAGETT, McDONALD & SCHMIDT (1952) reuniram, em 20 anos, uma série de 24 casos, o que prova que eles são menos raros do que geralmente se julga, e é de esperar que o número aumente desde que o seu conhecimento por parte dos cirurgiões torácicos e dos anátomo-patologistas leve a pensar neles e se operem com mais frequência.

Observações recentes são devidas a THOMAS & DREW — que ainda os descrevem como fibromas ou fibro-sarcomas — e PRICOLO & LOMONACO.

Num período relativamente curto ofereceu-se-nos a oportunidade de observar dois casos,, cujas observações a seguir se resumem.

Obs. I — R. C. da S., 49 anos, internado no Centro de Cirurgia Torácica da Zona Norte (I. A. N. T.).

Em princípios de 1953 começou a notar arrefecimento da mão direita e a ter a sensação de peso em todo o membro superior do mesmo lado. Durante o inverno teve tosse frequente e um pouco de expectoração mucosa, que atribuiu a catarro das vias respiratórias. Em Junho apareceu-lhe uma dor discreta no ombro direito, dor que as mudanças de posição faziam abrandar temporariamente. As dores do ombro foram atribuídas a reumatismo de origem focal (granuloma dentário), o que impôs a avulsão do dente afectado. Este diagnóstico de reumatismo condicionou o tratamento com atofanil, irgapirina, vitamina B — mas sem resultado: as dores intensificaram-se progressivamente, tornando-se difíceis de suportar. A aplicação de uma «vacina» ocasionou agravamento das dores, que passaram a irradiar para a axila e região peitoral, ao mesmo tempo que aparecia hiperestesia cutânea em todo o hemitórax direito.

Fez então, por indicação do Dr. HERNÂNI DE VASCONCELOS, um exame radiológico e tomográfico do tórax, em face do qual o nosso Colega pôs o diagnóstico provável de neoplasia da pleura parietal ou do pulmão, aconselhando-o a internar-se para toracotomia exploradora.

Sem antecedentes familiares de interesse, há anos que sofre de úlcera duodenal, confirmada radiologicamente e agora em longa acalmia ou cicatrizada; teve, há 20 anos, uma pneumopatia aguda, à direita.

Ao internar-se, em 10-x-1953, o estado geral é bastante precário: o doente, muito emotivo, está emagrecido, com ar de sofrimento, a pele e mucosas pálidas. Não tem febre, nem tosse ou expectoração. Queixa-se de dores violentas no ombro direito, axila e hemitórax do mesmo lado, do tipo inter-

costal, no território dos cinco ou seis primeiros nervos. Não há gânglios palpáveis nas axilas nem nas regiões supra-claviculares. A palpação e a percussão do hemitórax direito são dolorosas. A auscultação mostra diminuição de murmúrio no terço superior do mesmo lado.

Os sons cardíacos são normais, a frequência do pulso é de 72 pulsações por minuto e as tensões arteriais, iguais dos dois lados, são 13/7/4. O electrocardiograma (Dr. PEDRO BARBOSA) mostra um ritmo sinusal normal, sem sinais de miopatia ou alterações das coronárias.

Dos elementos laboratoriais estudados, apenas merece referência a sedimentação sanguínea elevada: 1.^a hora — 34 mm., 2.^a hora — 64 mm., índice de KATZ = 33.

As radiografias torácicas mostram (Fig. 1) a existência de uma imagem densa na região súpero-externa do hemitórax direito, de contornos regulares, embora não nítidos em toda a extensão. De perfil, verifica-se que esta imagem é posterior e se sobrepõe à coluna. As radiografias do esqueleto são negativas. Na tomografia aparece uma sombra densa, de aspecto tumoral, que se inicia no plano 4, é evidente no plano 6 e apresenta toda a extensão no plano 7, bem limitada na parte interna e superior e mal definida na zona parietal, para se esbater progressivamente nos planos 9, 10 e 11.

Como as dores se tornem intoleráveis, especialmente com os movimentos, há que recorrer aos analgésicos não opiáceos, e em 13-x faz-se a anestesia dos intercostais com efocaína, que lhe permite uma acalmia relativa durante uns 10 dias, sem, contudo, se poderem evitar os analgésicos.

Em 14-x instaura-se pneumotórax à direita. A radioscopia e a radiografia revelam, depois de duas insuflações, que há uma sínfise pleural na metade superior do pulmão direito, a qual começa à altura do limite inferior da imagem tumoral.

Em 20-x as dores intensificam-se bruscamente, com irradiação em fisgada para o pescoço e cabeça (região parietal direita), o doente fica semi-inconsciente, incapaz de reacção a estímulos visuais e auditivos. Este estado cede poucos minutos depois (espasmo? embolia cerebral minúscula?).

Operação (28-x): Anestesia geral com intubação traqueal. Curare-pen-total, procaina intravenosa, NO²-O². Sangue total em perfusão.

Toracotomia direita, com ressecção da 6.^a costela. O pulmão encontra-se aderente à parede na zona superior e externa do lobo superior, na extensão da palma duma mão, os lobos médio e inferior estão livres. A simples pressão digital separa o pulmão da parede, mas nota-se que a massa tumoral se deixa dividir em duas partes, uma pulmonar e outra parietal, ambas de aspecto lardáceo e friáveis: a primeira invade o pulmão e tem as dimensões de uma laranja, os limites da segunda são imprecisos e impossíveis de calcular. A biopsia extemporânea de um fragmento permite a hipótese de adeno-carcinoma.

Conclui-se pela inoperabilidade porque, ao tentar a secção dos nervos intercostais com o fim de atenuar o sofrimento pós-operatório, se verifica que

o tumor invade a parede, infiltrando-se na espessura dos músculos e penetrando nos buracos de conjugação. Não se podendo ser útil ao doente, mesmo à custa de larga ressecção parietal, resolve-se encerrar o tórax, deixando pequeno dreno, que se retirará 3 dias mais tarde.

O período pós-operatório é assinalado por um acidente, que surge 5 dias depois da toracotomia e em tudo idêntico ao do dia 26 (espasmo, ou minúscula embolia cerebral?).

As dores, que não aparecem durante cerca de 15 dias, voltam e tornam-se intoleráveis. A radioterapia não traz qualquer alívio ao doente, que vem a falecer meses depois. Não foi possível a necropsia.

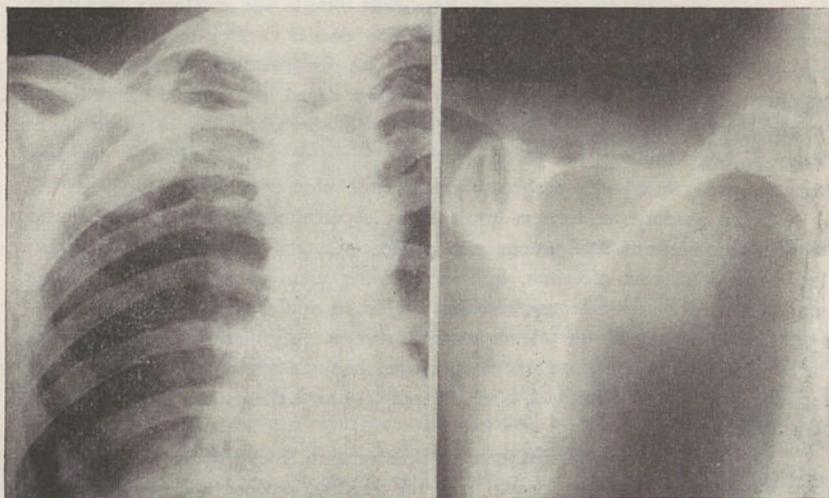


Fig. 1—Mesotelioma localizado maligno da pleura (Obs. I)

Exame histológico: Neoplasia maligna com a arquitectura geral de um carcinoma alveolar e esboço de diferenciação glanduliforme, a justificar o diagnóstico (por biopsia extemporânea, no momento da intervenção) de «adenocarcinoma em evolução atípica», propagado à pleura (Figs. 2 e 3).

Entretanto, o estudo pormenorizado dos cortes após inclusão faz-nos inclinar para a ideia de se tratar de um *endoepitelioma* ou *mesotelioma maligno* do revestimento pleural propagado ao pulmão, não obstante a referida arquitectura e a própria actividade mucosa, tida correntemente como característica, embora não específica, daquela primeira forma neoplástica, oriunda das glândulas mucosas brônquicas, e aqui definida pelo aspecto claro do tecido (Fig. 4) e a coloração leve, mas indubitável, pelo MAC MANUS.

Melhor se pode agora apreciar a morfologia das células, cúbicas ou poliédricas, às vezes cilíndricas e de núcleo basal, dispostas em maciços, em pequenos ninhos ou em compridos cordões de espessura variável, simples ou ramificados por entre o tecido conjuntivo, mais ou menos denso ou hialinizado (Figs. 5 e 6). De onde a onde, vegetações revestidas de uma ou mais camadas de células encostam-se para formar cordões; noutros pontos formam-se tubos, que por vezes o são apenas na aparência; trata-se, com efeito, de uma disposição pseudo-glandular, que se tomara por verdadeira diferenciação glanduliforme na biopsia peroperatória.

A acrescentar, ainda, o achado de células neoplásticas dentro de vasos sanguíneos.

Obs. II — J. P. da S., 40 anos, motorista, internado no Centro de Cirurgia Torácica da Zona Norte em 28-VIII-1953.

Sem antecedentes pessoais de interesse (apenas icterícia em 1932), nos familiares refere o falecimento de um irmão, há 4 anos, de tuberculose pulmonar.

Em Setembro de 1951, anorexia acentuada, sem qualquer outra sintomatologia. Radiografado a 18 de Outubro, verifica-se a presença de uma imagem justa-mediastínica direita, considerada na ocasião como processo infiltrativo pulmonar. Em virtude dessa interpretação diagnóstica, tomou 35 grs. de estreptomomicina, cálcio e vitamina C.

Em 26-XI internou-se num sanatório e aí tomou mais 60 grs. de estreptomomicina e 250 comprimidos de hidrazida do ácido nicotínico. Radiografias sucessivas assinalam o desaparecimento progressivo do componente exsudativo (Agosto de 1952), mas a tomografia revela a persistência de uma imagem tumoral à direita, junto do mediastino superior.

A negatividade da baciloscopia e da inoculação na Cobaia, em Março e em Setembro do mesmo ano, associadas à tomografia levaram a corrigir o diagnóstico, e o doente foi transferido para o Sanatório de D. Manuel II (I. A. N. T.), onde se põem as hipóteses diagnósticas de tumor do mediastino, tuberculoma, neurinoma (Fig. 8). Depois de nova transferência para outro sanatório, pede para ser internado no Centro de Cirurgia Torácica.

É excelente o estado geral do doente, que não tem tosse, expectoração, febre ou dores, os elementos laboratoriais estão perfeitamente equilibrados, assim como as funções respiratórias (Dr. JOÃO GASPAS) e o electrocardiograma em repouso e em esforço (Dr. PEDRO BARBOSA). A broncoscopia é normal, e na broncografia (Dr. AZEVEDO GOMES) não se notam alterações de calibre nem preenchimento bronco-alveolar na área do brônquio lobar superior. A sombra densa na zona interna do vértice parece corresponder a uma formação que desloca em bloco o lobo superior direito.

Operação (24-XI-1953): Anestesia geral com intubação traqueal; curare, pentotal, procaína intravenosa, NO²-O². Sangue total, em perfusão.

Toracotomia com ressecção da 6.^a costela e secção posterior da 5.^a. O pulmão encontra-se aderente à parede na parte superior, imediatamente para fora dos vasos do vértice, encapsulando uma formação tumoral de consistência dura, elástica, que adere à parede, mas conserva certa mobilidade. Liberta-se o pulmão pelo plano de clivagem, laqueiam-se algumas aderências e com os dedos isola-se completamente o tumor. Tampona-se com gaze embebida em soluto fisiológico para deter a hemorragia em toalha, e coloca-se uma pequena folha de spongostan com topostasina. Depois de introduzir na câmara pleural 500.000 unidades de penicilina e 1 gr. de estreptomycinina, drena-se na base do hemitórax e sutura-se.

O período pós-operatório decorreu sem incidentes e o estado torácico do paciente está documentado na radiografia feita em Janeiro de 1954 (Fig. 9). A ideia que se radicara era a de um neuro-fibroma e com este diagnóstico é a peça mandada para o Laboratório, onde se precede ao

Exame anátomo-patológico: Nódulo duro, com a forma e tamanho de um ovo de galinha, perfeitamente capsulado, de superfície exterior levemente bosselada e de superfície de corte esbranquiçada, de aspecto fibroso (Fig. 7). Ao exame histológico, a arquitectura geral é a de um *fibroma* denso, pouco vascularizado e com extensas áreas de rarefacção celular, densos feixes de colagénio e abundante reticulina (Figs. 10, 11 e 12) e de hialinose. Não há indícios de malignidade.

Conhecedores dos trabalhos publicados nos últimos anos, em particular os de STOUT, procurámos com cuidado, nos cortes de dois fragmentos da peça, quaisquer pormenores que pudessem justificar o diagnóstico de mesotelioma. Nada, porém, se encontra, como nada justifica a ideia de neurinoma, e acabámos por concluir que estávamos em presença de um simples fibroma, que não era legítimo, só pelos elementos de que se dispunha, filiar seguramente no revestimento mesotelial da pleura.

Todavia, lembrando-nos da variabilidade estrutural destes tumores, não só consoante os exemplares, mas também segundo os diversos pontos do mesmo, variabilidade dependente da multipotencialidade dos elementos constituintes, decidimos continuar o exame e torná-lo extensivo a novos fragmentos. A nossa insistência foi frutuosa. Com efeito, alguns pormenores novos surgiram: áreas mais vascularizadas apresentavam dissociação edemática e até um pouco de infiltração hemorrágica; em outras, de maior densidade celular e, às vezes, dispersos no meio das zonas densas, viam-se aglomerados de células não fusiformes ou até de nítido aspecto epitelióide (Figs. 13, 14 e 15) perdidos na toalha monótona da estrutura fibromatosa que de começo se observara. Em certos pontos abrem-se uns espaços limitados por células fusiformes ou cubo-cilíndricas (Fig. 16) e num dos cortes apareceu uma cavidade de aspecto glandular, limitada por células cubo-cilíndricas e contendo um produto de secreção (Fig. 17). Não se encontram focos de necrose, nem irregularidades nucleares ou mitoses, mesmo nestas áreas de maior densidade celular.

Estes novos pormenores estruturais assinalavam a natureza especial do

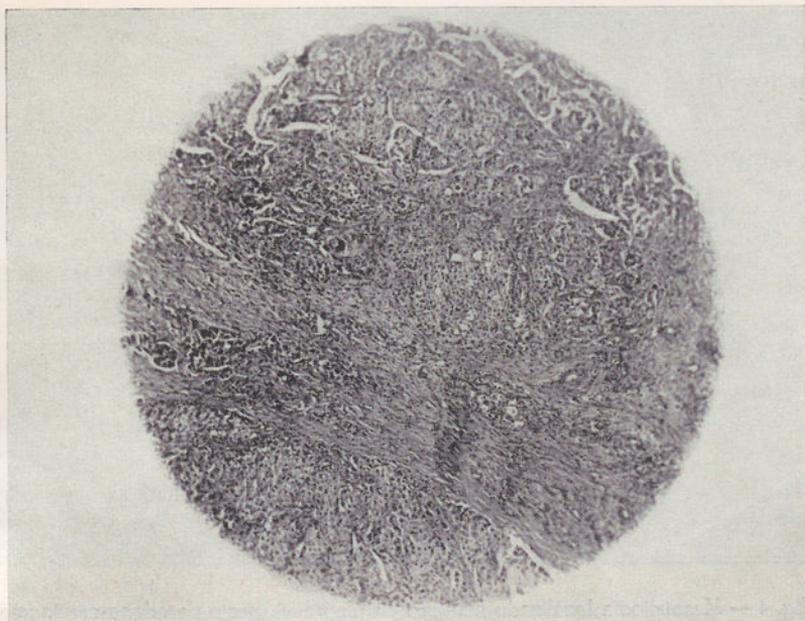


Fig. 2 — Mesotelioma localizado maligno da pleura. Invasão do parênquima pulmonar (que também se poderia interpretar como invasão da pleura por carcinoma pulmonar) (Obs. I).

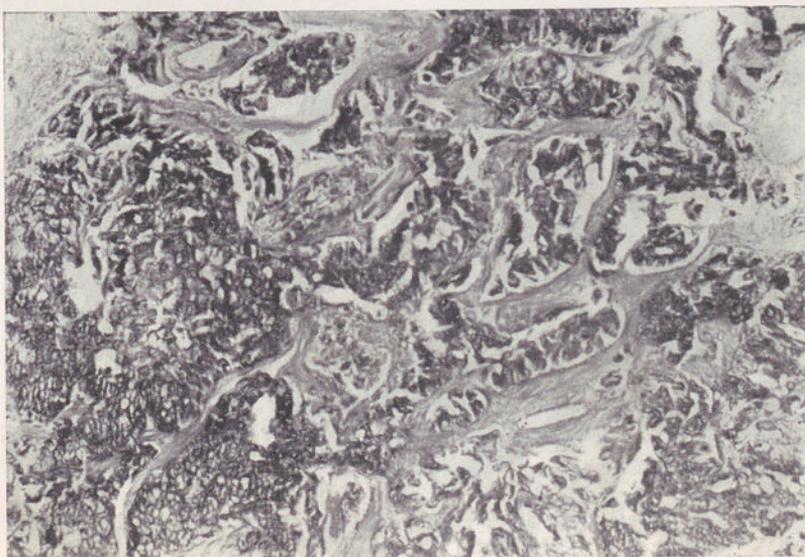


Fig. 3 — Mesotelioma localizado maligno da pleura. Aspecto de adeno-carcinoma em evolução atípica (Obs. I).

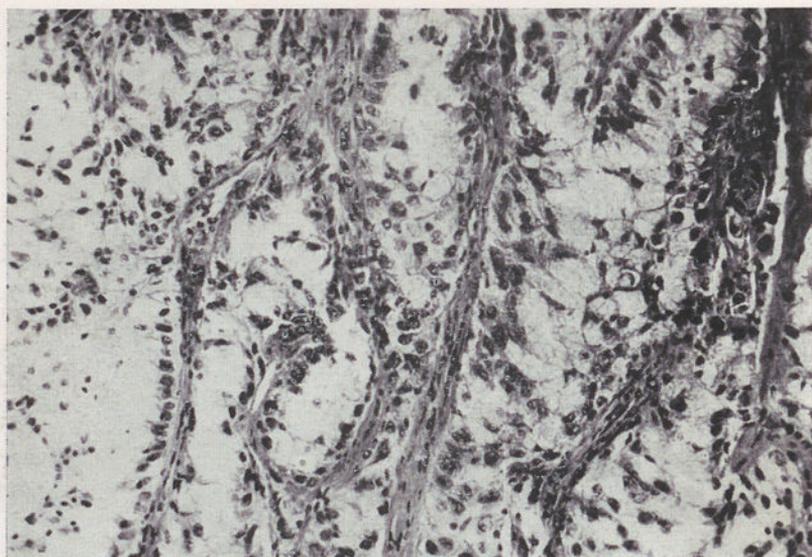


Fig. 4 — Mesotelioma localizado maligno da pleura. Aspecto de adeno-carcinoma mucoso (Obs. I).

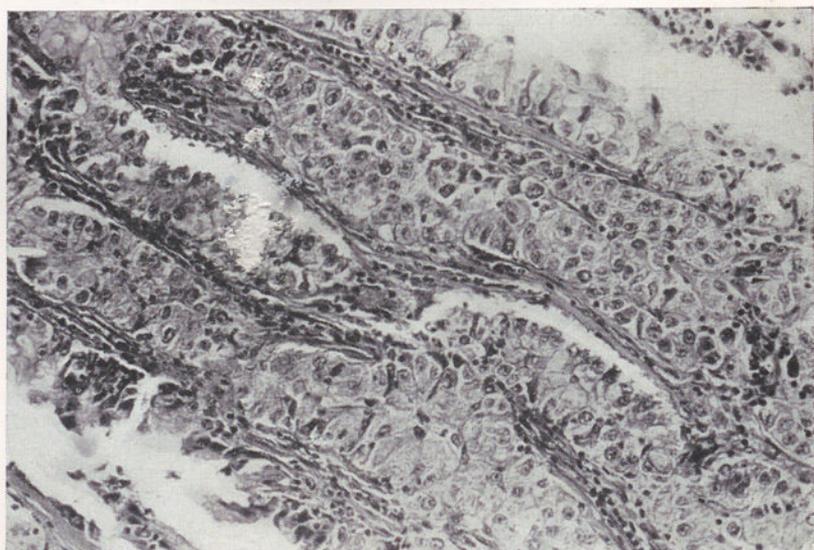


Fig. 5 — Mesotelioma localizado maligno da pleura. Estrutura cordonal e tubulosa (Obs. I).

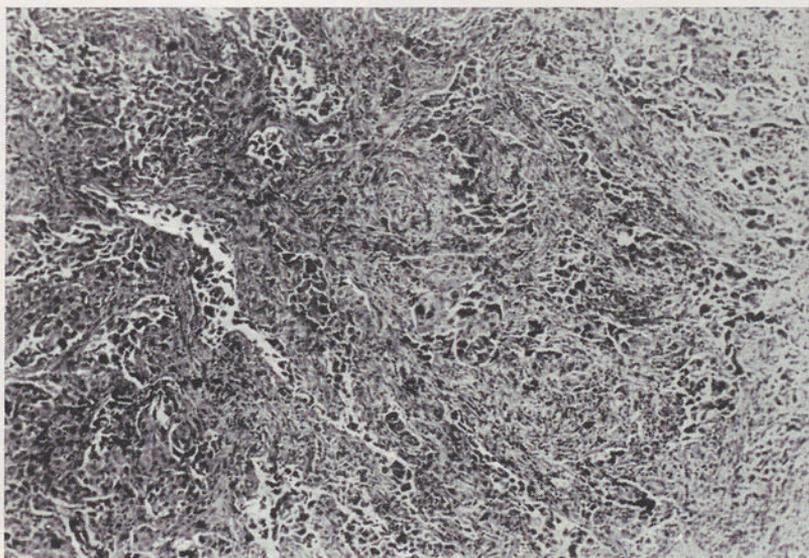


Fig. 6 — Mesotelioma localizado maligno da pleura. Aspecto de carcinoma cirroso (Obs. I).

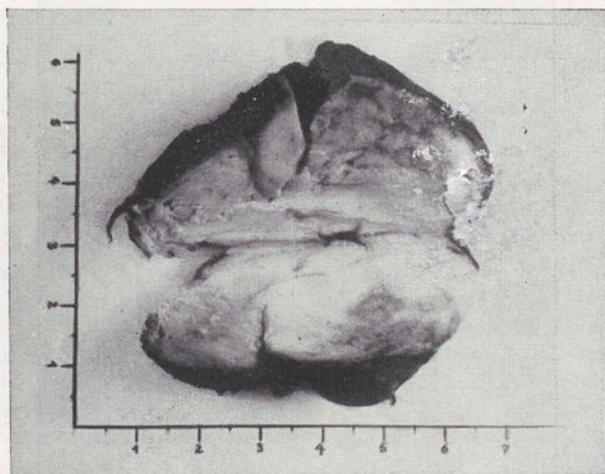


Fig. 7 — Mesotelioma fibroso localizado benigno da pleura. Aspecto macroscópico (Obs. II).

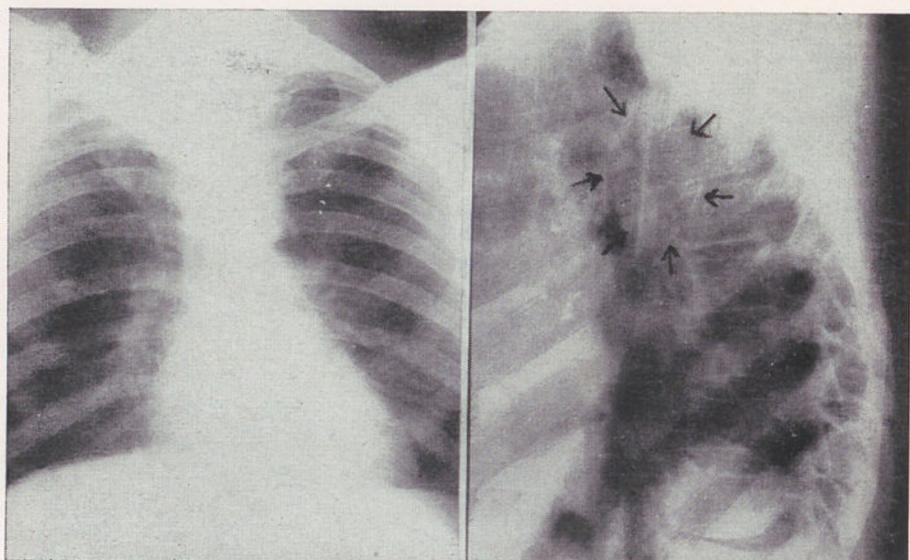


Fig. 8 — Mesotelioma fibroso benigno da pleura (Obs. II).

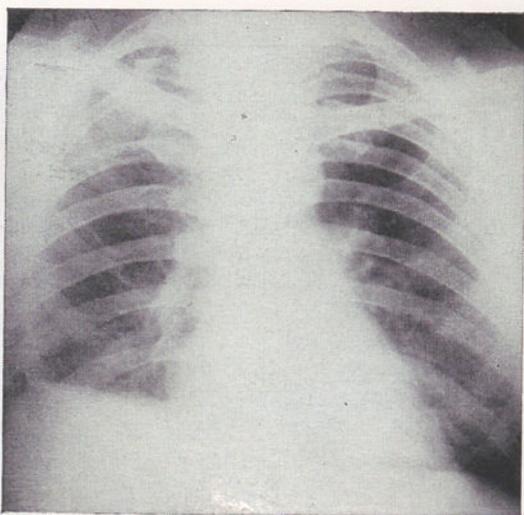


Fig. 9 — Radiografia do doente após a operação (Obs. II).

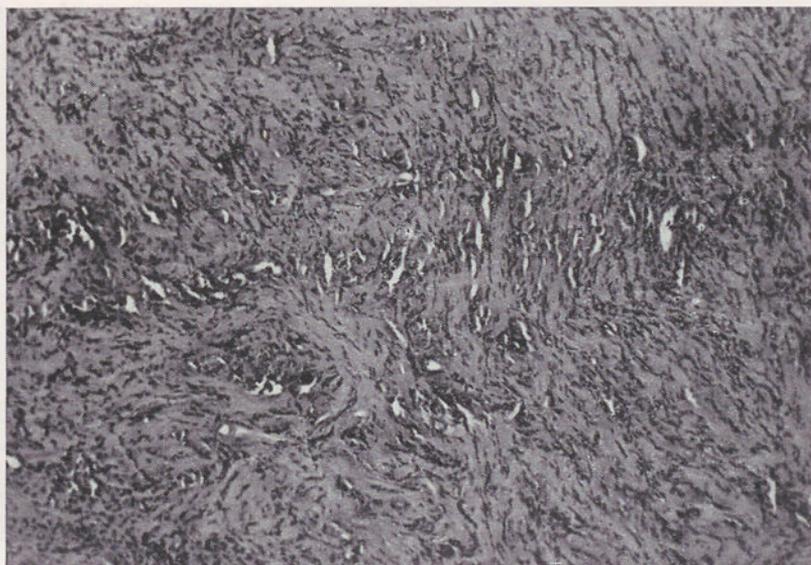


Fig. 10 — Mesotelioma fibroso benigno da pleura. Aspecto de fibroma denso, de abundante substância intersticial (Obs. II).

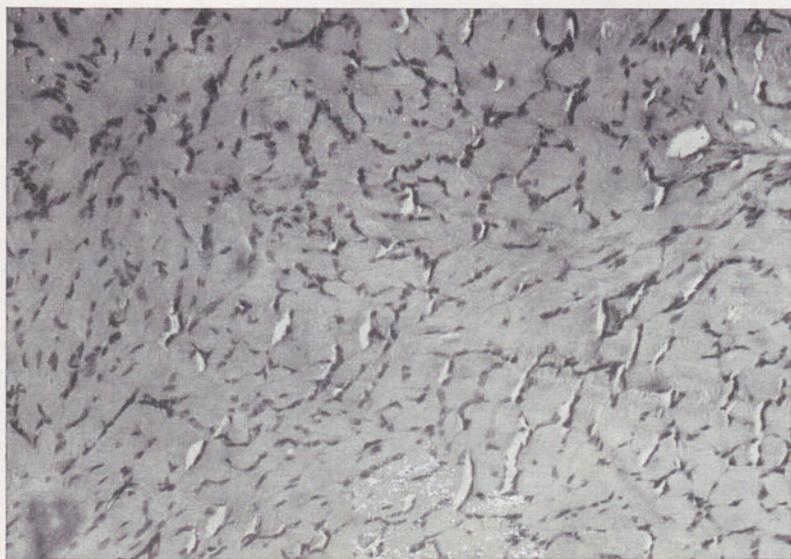


Fig. 11 — Idem, idem; pormenor, a maior ampliação.

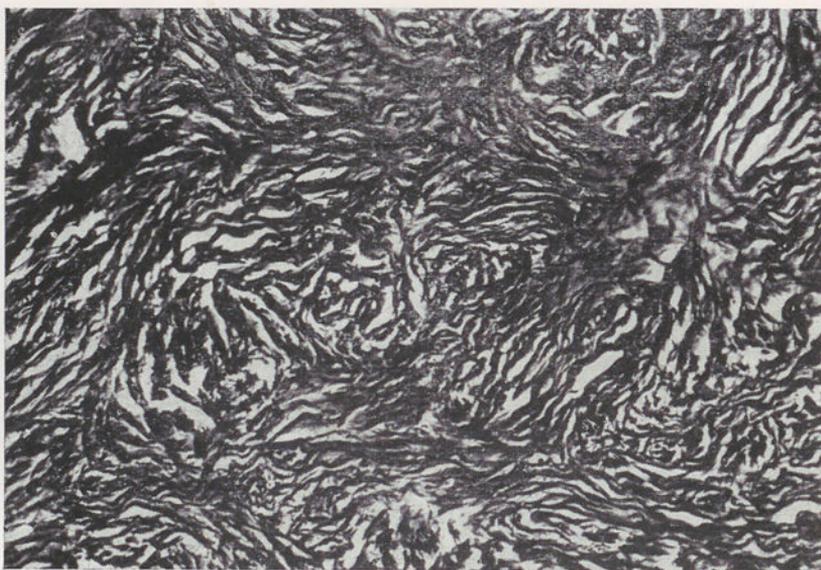


Fig. 12 — Mesotelioma fibroso. Zona muito rica de colagénio e de reticulina (Obs. II).

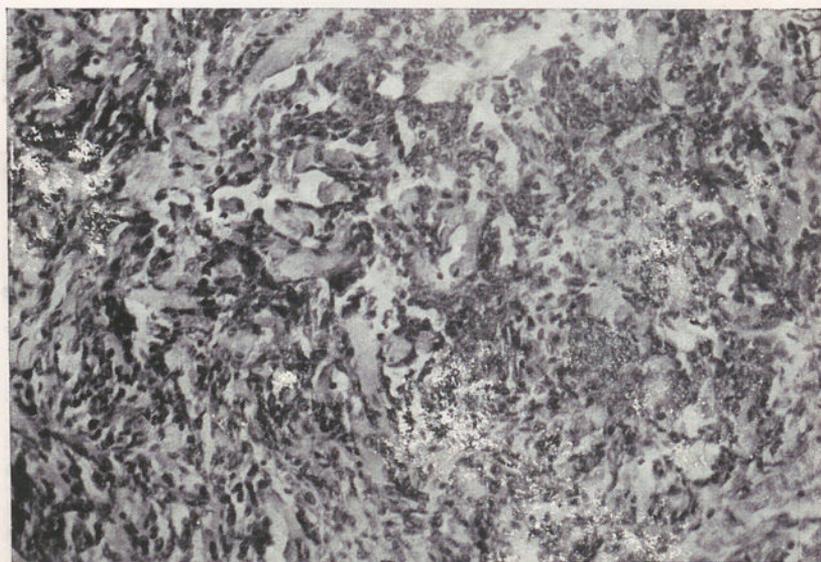


Fig. 13 — Mesotelioma fibroso localizado da pleura. Ninhos de células epitelióides (Obs. II).

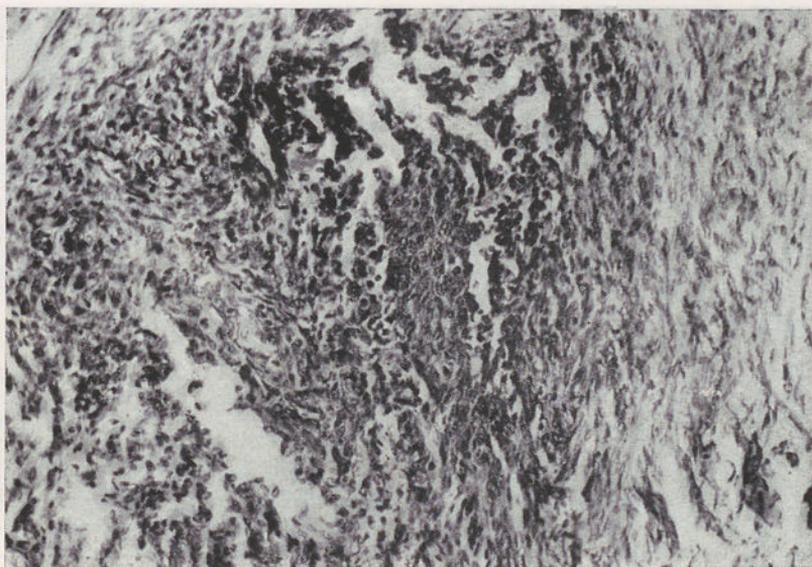


Fig. 14 — Mesotelioma fibroso benigno da pleura. Ninho de células epitelióides no meio de tecido fibroso (Obs. II).

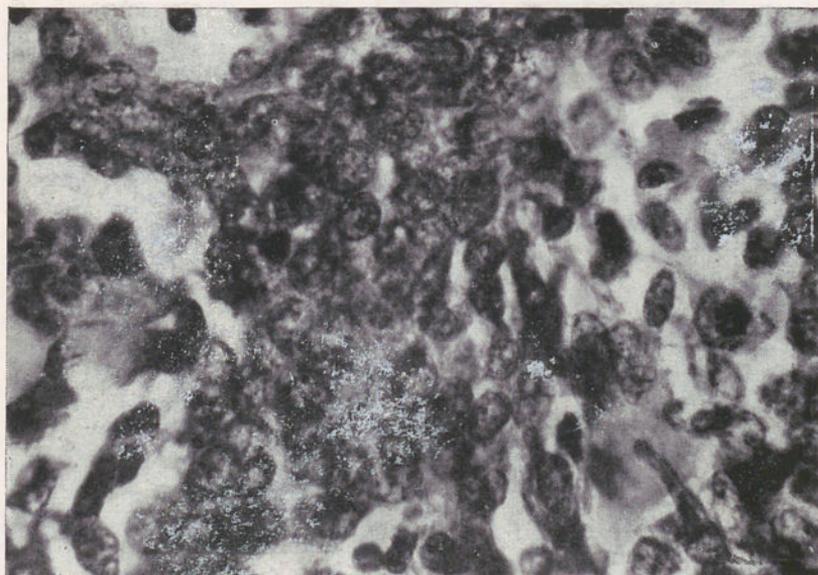


Fig. 15 — Idem, idem (grande ampliação).

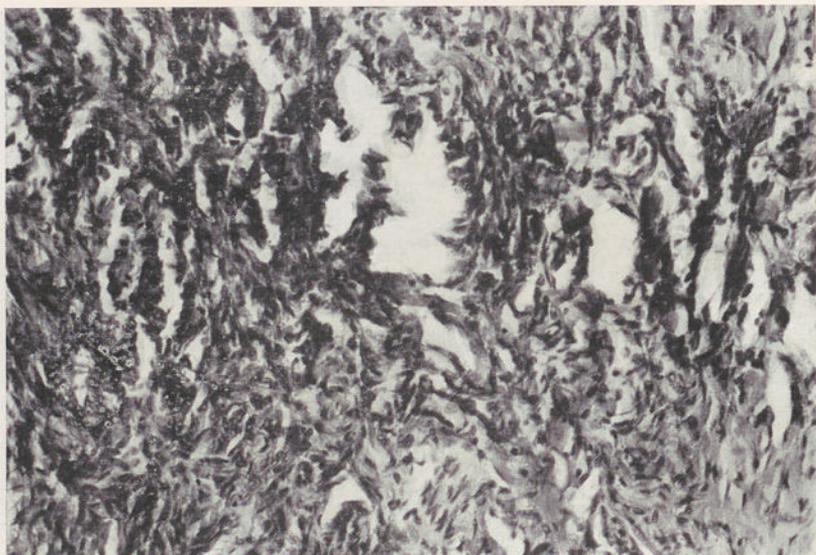


Fig. 16 — Mesotelioma localizado da pleura. Cavidade glanduliforme aberta no tecido fibroso (Obs. II).



Fig. 17 — Idem, idem. Cavidade contendo um produto de secreção.

tumor e autorizavam a sua inclusão no grupo das neoplasias derivadas do revestimento mesotelial da pleura e o diagnóstico definitivo de *mesotelioma fibroso*.

Se as duas observações que são objecto desta comunicação têm certo interesse clínico, não menor é o que oferecem no aspecto anátomo-patológico.

Na primeira, a sintomatologia clínica permitiu o diagnóstico pré-operatório de tumor da parede torácica, talvez neoplasia maligna da pleura. Muito externo para ser neurinoma, a violência das dores e a acentuada e progressiva decadência do estado geral indicavam malignidade quase certa. A participação parietal e pulmonar simultâneas lançavam a dúvida: ou carcinoma pulmonar com propagação pleuro-parietal, ou tumor maligno da pleura a invadir os espaços intercostais, para um lado, e o pulmão para o outro.

A esperança com que se decidira a toracotomia era débil quanto às possibilidades terapêuticas. No entanto, a ser uma neoplasia do pulmão, apesar da propagação à parede, a sua localização periférica, permitindo pressupor um bom pedículo, tènicamente fácil de trabalhar, sem grande invasão ganglionar ou mediastínica, deixava antever a possibilidade de pneumonectomia total com esvaziamento ganglionar hilar e mediastínico, supra e infra-hilar e, se necessário, larga ressecção parietal. A ser um tumor da pleura, acalentava-se a esperança de que o desenvolvimento se tivesse dado predominantemente para a cavidade e, embora obrigasse a ressecção pulmonar total e a extensa parietectomia, nos deixasse no fim da operação a impressão de ter realizado obra, ainda que mutilante, útil quanto à possível sobrevivência do doente e ao alívio do seu sofrimento.

No paciente da Obs. II não havia semiologia clínica, apenas se verificavam os sinais radiológicos. O diagnóstico era incerto, mas a longa evolução excluía a malignidade. Ao exame histológico do fragmento colhido na peça operatória tinha-se a impressão de um banal fibroma denso, cuja filiação no revestimento mesotelial da pleura só se pôde admitir ao cabo de repetidos exames incidindo sobre diversas parte do tumor.

Mais uma vez se verifica que o esquema traçado segundo o critério, geralmente aceito hoje, de dividir os tumores nascidos da pleura ou «pleuromas» (na expressão de CORNIL, AUDIBERT, MONTEL & MOSINGER), em dois grupos inteiramente diferentes — tanto pelas suas características macro- e microscópicas como pelas manifestações clínicas e evolutivas, prognóstico e tratamento —, nem sempre se cumpre com rigor.

Com efeito, num dos nossos casos (Obs. I), o tumor, apesar de localizado, não se assemelhava ao fibroma nem ao fibro-sarcoma e não era benigno, oferecendo, clínica e histologicamente, características de forte malignidade, com sua arquitetura epitelial, própria da forma difusa. Verdade seja que, apesar de localizado, não era circunscrito, antes invadia as estruturas vizinhas, parênquima pulmonar, músculos da parede torácica e vasos, conferindo-lhe este último pormenor decisivo carácter de inoperabilidade.

Também no caso de YESNER & HURWITZ havia uma lesão tumoral bem circunscrita, mas que diferia de todos os mesoteliomas localizados fibrosos, anteriormente descritos, por sua disposição epitelial aparentemente benigna, de aspecto papilar, com células cúbicas bem diferenciadas e muito semelhantes às mesoteliais; envolvia-o uma cápsula fibrosa e não havia membrana basal nem mucicarminofilia.

Tais elementos existiam também no caso da nossa Obs. II, mas em número diminuto e a tal ponto que não se encontraram em várias preparações dos primeiros fragmentos incluídos.

Importa, pois, sublinhar, antes de mais, que nem todos os tumores localizados da pleura se parecem histologicamente a fibromas ou fibro-sarcomas, pela presença só de células fusiformes; neles podem aparecer células epitelíoides, misturadas em escasso número (nosso caso) ou a constituírem o elemento dominante e característico (caso de YESNER & HURWITZ), assim como pode haver mesoteliomas de crescimento difuso, rapidamente fatal, cujo quadro histológico é o de um sarcoma fibroblástico idêntico ao encontrado habitualmente na forma localizada, de crescimento lento; tal sucedia no caso de GERMAIN, CHERTIN & AURÉGAN e no estudado por SANO, WEISS & GAULT: a cultura do tecido neoplástico em plasma autógeno revelava o carácter conjuntivo, de aspecto idêntico ao encontrado naquela forma; a cultura em plasma de Galinha reproduzia células epiteliais próprias da forma maligna, de acordo com o comportamento clínico observado.

Estes factos, se restringem de certo modo o conceito de STOUT & MURRAY, não afectam a importância essencial que o mesotelioma fibroso localizado — por eles individualizado como entidade autónoma em 1942 —, tem para o cirurgião especializado, dado que se trata de tumores ressecáveis, e para o anatómopatologista, que deve conhecê-los e não os considerar malignos só pela sua riqueza celular, levando a uma injustificável abstenção operatória. Já tem acontecido a revisão de preparações — motivada pela discordância do diagnóstico histológico com a evolução clínica benigna do que, pela densidade celular e actividade mitótica, se etiquetara fibro-sarcoma ou schwannoma maligno —

levar a rectificar para simples mesotelioma fibroso localizado o diagnóstico anteriormente feito.

Devemos acrescentar que em trabalho recente reuniu STOUT 165 mesoteliomas da pleura, do peritoneu e do pericárdio, acen-tuando, a par do valor da demonstração dada pela cultura de tecidos, a variabilidade estrutural destes tumores, que podem ser glanduliformes ou fibrosos, ou apresentarem simultaneamente os dois aspectos morfológicos, como podem ser circunscritos, soli-tários, ou difusos, benignos ou malignos.

Pode-se perguntar se será possível o diagnóstico pré-opera-tório destes tumores.

Para a forma difusa — que se pode observar em todas as idades (MARIA LUÍSA TAVARES DE LIMA e colaboradores encon-traram-na numa criança de 8 anos) — são bem conhecidas as dificuldades de diagnose, especialmente no começo, dos mesote-liomas, que ao exame radiológico se manifestam, em regra, por um derrame pleural maciço, com ou sem sombras de nódulos tumorais.

Segundo alguns autores, um derrame pleural viscoso, como o que se tem encontrado em certos casos (MEYER & CHAFEE, BLIX, TRUEDSSON, BARLAS) deve levar a pensar em um meso-telioma, mormente se essa viscosidade depender da abundância de ácido hialurónico (0,7 p. 100 no caso de TRUEDSSON). Nor-malmente, ele só se encontra em tecidos de origem mesenqui-matosa, mas não está ainda assente que a sua presença num derrame constitua índice da proveniência do blastoma ou, de um modo geral, que a análise química qualitativa dos muco-polis-sacáridos tumorais possa servir para a sua diferenciação histo-genética.

Entretanto, recorde-se, de passagem, a semelhança dos aspec-tos histológicos do mesotelioma pleural e do sinovioma, e bem assim o ponto de contacto que se tem procurado estabelecer entre o mesotélio pleural e a membrana sinovial, por meio do ácido hialu-rónico, que existe na sinóvia e se tem encontrado nalguns casos de pleuroma. Essa analogia estrutural não deixa de ser curiosa, tratando-se de dois tipos de revestimentos serosos de distinta ori-gem embriológica.

Há quem pretenda que se pode fazer o diagnóstico do meso-telioma fibroso localizado pelas manifestações artríticas que alguns doentes acusam e que desaparecem após a exérese da neofor-mação. CLAGETT frisa, porém, que tais sintomas artríticos apa-recem em tumores pleurais ou pulmonares doutra natureza e não estão subordinados a uma secreção especial das células neo-plásticas.

Perante a incerteza do diagnóstico baseado apenas nos elementos clínico-radiológicos, justifica-se a toracotomia exploradora seguida de biopsia extemporânea, porque o aspecto macroscópico, por si só, pode não permitir um diagnóstico seguro. Não são raros os casos em que o diagnóstico clínico-radiológico e operatório ou autóptico macroscópico tem sido rectificado pelo exame histológico, inclusive conhecem-se exemplares de cancro do pulmão que simulavam as formas nodulares e infiltrantes do mesotelioma.

Isto leva-nos a aflorar, de modo mais geral, o problema da atitude terapêutica nos tumores endotorácicos, cuja frequência tem aumentado em virtude do uso, cada vez mais frequente, do exame radiológico. Neste domínio, como nos demais, ela tem de ser alicerçada num diagnóstico histológico precoce e correcto, em muitos casos só possível mediante a exploração cirúrgica e a biopsia extemporânea da lesão suspeita ou de um gânglio.

De facto, como ainda recentemente sublinhavam ESCHAPASSE e colaboradores, salvante os casos em que o exame histológico (cancro dos brônquios grossos) ou citológico (cancros bronquiolares) tenha permitido um diagnóstico seguro, este fica pendente até à toracotomia exploradora, que nem sempre permite descobrir a natureza da massa tumoral por simples inspecção e palpação, sobretudo nas formas incipientes do cancro pulmonar, o que torna aconselhável a biopsia. Esta não é, contudo, infalível e tem também suas dificuldades, a começar pela colheita, por vezes difícil e que deve rodear-se de certas precauções para não se correr o risco de examinar apenas o invólucro do tumor ou o parênquima circunvizinho, mais ou menos alterado por fenómenos supurativos e necróticos, tão frequentes no cancro do pulmão.

No que respeita especialmente aos mesoteliomas, a própria identificação do tumor não está isenta de erros, como acima se disse e se verificou em um dos nossos casos de suposta origem pulmonar, e isso devido à sua variabilidade estrutural, uma vez mais demonstrada, de exemplar para exemplar e, no mesmo, consoante os pontos examinados, como, aliás, seria de esperar da natureza dos elementos constituintes — as células mesoteliais, de extraordinária labilidade e múltipla potencialidade evolutiva — a explicar o polimorfismo e a frequente estrutura complexa das neoplasias dele derivadas, e a justificar, pelo predomínio de um ou outro dos variadíssimos aspectos apresentados, as diversas denominações que lhes têm sido atribuídas.

BIBLIOGRAFIA

- BANTZ (E.) — Über die malignen Pleurageschwülste. *Klin. Wschr.*, 17, 1938.
- BARLAS (Osman) — A propos d'un cas de mésothéliome de la plèvre. *La Presse Méd.*, 62 (2), 1954, p. 493.
- BENOIT J.^{or} (Hector B.) & ACKERMAN (Lauren V.) — Solitary pleural mesotheliomas. *Jour. Thor. Surg.*, 25 (4), 1953, p. 316.
- CAMPBELL (W. N.) — Cfr. ref. in *Excerpta Medica*, v, 4, 1951, p. 196.
- CORNIL (L.), AUDIBERT IV., MONTEL (L.) & MOSINGER (M.) — Considérations anatomiques sur le cancer de la plèvre. *Bull. Assoc. fr. Cancer*, 27, 1938, p. 51.
- CUTTINO (John T.) — Mesothelioma of the pleura. Report of a case characterized by the formation of macrophages and giant cells. *Arch. Pathol.*, 51, 1951, p. 553.
- DOR (J.) — Conjonctivome du dôme pleural. *Mém. Acad. Chir.*, 74, 1948, p. 124.
- ESCHAPASSE (H.), BOLLINELLI (R.) & MOREAU (G.) — Intérêt et difficultés de la biopsie extemporanée dans le diagnostic du cancer du poumon. *Bull. Cancer*, 40 (2), 1953, p. 224.
- EWING (James) — Oncología. Trad. esp. da 4.^a ed. ingl. Barcelona, 1948, p. 380.
- FIX (L. W.) — Carcinoma of lung. Report of a case simulating pleural mesothelioma. *U. S. Armed Forces Med. Jour.*, 1/31, 1950, p. 269.
- GERMAIN (A.), CHERTIN (F.) & AURÉGAN (Y.) — Un cas de cancer primitif de la plèvre du type fibro-sarcomateux à évolution rapide. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946 (20-21), p. 351.
- HOCHBERG (L. A.) — Endothelioma (mesothelioma) of the pleura. A review with a report of seven cases, four of which were extirpated surgically. *Amer. Rev. Tuberc.*, 63 (2), 1951, p. 150.
- JOSELEVICH (M.) & SUGARI (L.) — El diagnóstico del endotelioma de la pleura. *Sem. Méd. (Buenos Aires)*, 1951, p. 607.
- KLEMPERER (P.) & RABIN — Primary neoplasms of the pleura. A report of 5 cases. *Arch. Pathol.*, 11, 1931, p. 385.
- MASSON (P.) — Tumeurs. Paris, 1923.
- PICARD (E.) & GASPARD (P.) — Les tumeurs pleurales. *Scalpel*, 1953, p. 603.
- PRIGOLO (V.) & LOMONACO (F.) — Cfr. ref. in *Exc. Med.*, v, (7), 1954, p. 498.
- RAMSTRÖM (S.) & HELISTEN (H.) — Surgical treatment of three cases of pleural sarcoma. *Jour. Thor. Surg.*, 21, 1951, p. 116.
- ROUSSY (Gustave), LEROUX (ROGER) & OBERLING (Charles) — Précis d'Anatomie Pathologique. Paris, 1950.
- SANO (M. E.), WEISS (E.) & GAULT (E. S.) — Pleural mesothelioma. *Jour. Thor. Surg.*, 19, 1950, p. 783.
- SCHWARTZ (H.) — Roentgen diagnose of pleural mesothelioma (endothelioma). Case report. *Amer. Jour. Roentgn.*, 65 (4), 1950, p. 530.

- STOUT (A. P.) — Les mesothéliomes de la plèvre, du péritoine et du péricarde. *La Sem. Hôp. — Arch. Anat. Pathol.*, n.º 3, 1954, p. 115.
- TAVARES DE LIMA (Maria Luísa M.), SAN JUAN (Edgar S.), & ZERBINI (Euríclides J.) — Mesotelioma da pleura. *Rev. Med. Cir. São Paulo*, 14, 1950 (5), p. 233.
- THOMAS (C. P.) & DREW — Cfr. ref. in *Exc. Med.*, v (7), 1954, p. 498.
- TOTI (A.) — Endotelioma pendulo nel cavo pleurico. *Radiol. Medica*, 37, 1951, p. 12.
- TRIZZINO (E.) — Sarcoma mesoteliale della pleura. *Pathologica*, 39, 1947, p. 634.
- TRUEDSSON (Edbon) — A case of mesothelioma of the pleura and peritoneum producing hyaluronic acid. *Acta Soc. Med. Upsal.*, 56 (1-2), p. 39.
- YESNER (Raymond) & HURWITZ (Alfred) — Localized pleural mesothelioma of epithelial type. *Journ. Thor. Surg.*, 26 (3), 1953, p. 325.

RÉSUMÉ

Présentation de deux cas de mésothéliomes localisés de la plèvre, dont l'un fibreux, bénin, et l'autre avec une architecture épithéliale, franchement malin (invasion du parenchyme pulmonaire, de la paroi thoracique et des vaisseaux).

A ce propos, les A.A. font remarquer que la division des mésothéliomes en deux groupes tout à fait différents, non seulement par leurs caractères macroscopiques et microscopiques, mais aussi par leurs manifestations cliniques et évolutives, pronostic et traitement — a) localisés, fibreux, bénins, et b) diffus, épithélioïdes, malins — n'a rien d'absolu et ne doit être acceptée que comme une règle générale, vu que dans les formes localisées, à côté de tumeurs dont la bénignité n'offre pas de doutes, on en trouve d'autres franchement malins. D'autre part, les tumeurs localisés, en général fibreuses ou fibro-sarcomateuses à faible malignité, peuvent présenter une architecture épithéliale prédominante ou contenir des éléments épithélioïdes en proportion peu importante.

On ne peut alors les distinguer que par l'examen histologique, préféralement par biopsie peropératoire, qui n'est pas d'ailleurs sans difficultés pour l'identification exacte de la variété de tumeur (dans un des cas ici rapportés on avait diagnostiqué un adéno-carcinome pulmonaire qui se serait propagé à la plèvre), — par suite du polymorphisme et de la structure fréquemment complexe de ces néoformations provenant des éléments mésothéliaux qui conservent les différentes potentialités évolutives du tissu mésenchymateux.

Duas observações de raro desvio metabólico (Alcaptonúria) ⁽¹⁾

(Trabalho do Laboratório Prof. Alberto de Aguiar)

por EUGÉNIO CÔRTE-REAL

No tomo III da sua *Revista de Semiótica Laboratorial* publicou o Prof. ALBERTO DE AGUIAR, em 1933, interessante nota relativa a um caso de alcaptonúria, afecção curiosa e muito pouco frequente, pois foi o primeiro e único que este Professor observou, num total muito próximo de 40.000 exames de urina, como registam os arquivos do seu laboratório no momento em que, por falta de saúde, foi obrigado a abandonar a actividade incansável que definiu a sua vida. PIETER, em Fevereiro de 1924, refere-se a 112 casos publicados e WHITE e colaboradores registam que até 1954 se encontram referidos cerca de 200.

No *Laboratório de Análises Clínicas do Prof. Alberto de Aguiar* e num total de mais 52.000 exames de urina, tive oportunidade de ver mais dois casos desta afecção, rodeado, um deles, de circunstâncias cuja gravidade justifica que para eles se chame a atenção dos clínicos.

A afecção designada por alcaptonúria e descrita por BAEDKER ⁽²⁾ em 1859, teve o mérito de contribuir de maneira decisiva para os conhecimentos relativos ao metabolismo da fenilalanina e da tirosina ou oxi-fenilalanina.

De facto, a alcaptonúria, que se caracteriza pelo enegrecimento da urina em consequência da oxidação da alcaptona em melanina, enegrecimento que progride da superfície para a profundidade e só aparece por alcalinização, espontânea ou provocada ⁽³⁾, reflecte vício ou perturbação do metabolismo dos referidos ácidos aminados, metabolismo que rápida e sumariamente vou recordar.

A tirosina, ácido aminado de considerável importância, está relacionada não só com os pigmentos melânicos e com as substâncias sulfo-conjugadas, como ainda com 3 hormonas fundamentais: a insulina, a tiroxina e a adrenalina.

⁽¹⁾ Comunicação apresentada nas Reuniões Científicas do Corpo Docente da Faculdade de Medicina do Porto — Fevereiro de 1955.

⁽²⁾ Anteriormente há casos descritos, seguramente de alcaptonúria, em 1584 por SCRIBONIUS, em 1609 por SCHENCK, em 1649 por LUSITANIUS e em 1823 por MARCET.

⁽³⁾ Alkali + kaptein = captador de alcali.

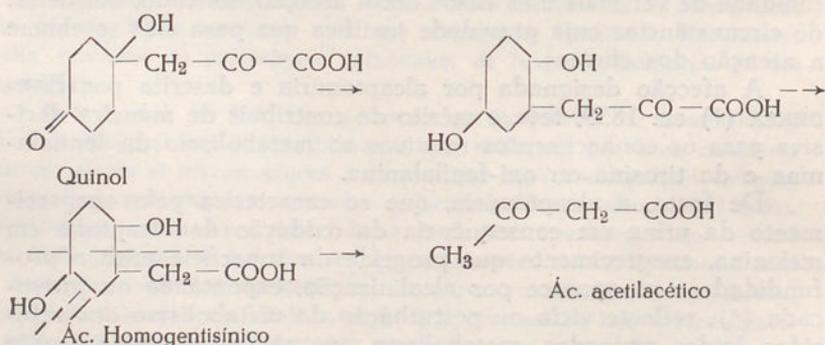
Do seu metabolismo normal resulta, como se sabe, o ácido acetilacético, por intervenção hepática e renal, com passagem pelo ácido homogentisínico, composto que particularmente nos interessa neste momento. Estas relações estão hoje clara e seguramente estabelecidas pelo isolamento do ácido homogentisínico contendo deutério após administração a um alcaptonúrico de fenilalanina ou tirosina marcadas com hidrogénio pesado.

Pode esquematizar-se do modo seguinte a passagem da fenilalanina a alcaptona (ácido homogentisínico):

Fenilalanina — *oxidação* → tirosina — *trans* ou *desaminação* → ácido para-hidroxifenilpirúvico — *oxidação* → quinol — *descarboxilação* — *oxidação* → ácido homogentisínico

A administração, a um alcaptonúrico, de fenilalanina, de ácido para-hidroxifenilpirúvico ou de tirosina, aumenta a excreção de ácido homogentisínico.

Os trabalhos de GURIN, DELLUVA e SCHEPARTZ permitiram localizar a rotura do ciclo aromático com prévia transposição da cadeia lateral



Os desvios metabólicos dos ácidos aminados, resultam, quer da inibição, quer da ausência de determinado sistema enzimático, o que acarreta, ou paragem da degradação numa fase normalmente transitória, ou desvio da sequência metabólica normal. A alcaptonúria está exactamente nesta situação.

No ciclo metabólico da fenilalanina e da tirosina podem verificar-se bloqueios em fases diversas, cada um deles com feição bioquímica e clínica próprias. Conforme o andar em que se situam os bloqueios, assim estaremos na presença da oligofrenia fenilpirúvica, da tirosinose, da tirosinúria, do albinismo, ou, finalmente, da alcaptonúria.

Novo!

EM NEUROLOGIA, PEDIATRIA,
CLÍNICA GERAL, GERIARTRIA, etc.

COBENIL *

AZEVEDOS

FOSFATO DE ADENINA + VITAMINA B₁ *
+ VITAMINA B₁₂

* Aneurina activada pelo ião-pirofosfórico, em
meio adenosino fosfórico glicosado

APRESENTAÇÃO

Injectável:

- | | | |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| ● NORMAL | ● FORTE | ● FORTÍSSIMO |
| 5 × 2,2 cm ³ . | 3 × 3,3 cm ³ . | 3 × 3,3 cm ³ . |

Oral:

- XAROPE — Frascos com 100 cm³ para uso oral.

INDICAÇÕES

Adinamia neuro-muscular e cardíaca * Convalescências * Astenia consecutiva ao uso de antibióticos * Neurastenia, nervosidade, instabilidade psíquica * Estados de desnutrição * Deficiências de crescimento e desenvolvimento das crianças e lactentes * Anorexia e astenia dos velhos e crianças * Dermatoses seborreicas * Neurodermites e certos eczemas * Dermatites de contacto * Urticária crónica * Lupus * Zona * Esclerose em placas * Nevrites * Nevralgias do trigémio * Polinevrites diversas * Osteoartrite e osteoporose * Hemicrânia * Hepatopatias * Perturbações da gravidez: vômitos, hiperestésias, etc.

LITERATURA DETALHADA E AMOSTRAS PARA ENSAIO À DISPOSIÇÃO DOS EX.^{mos} CLIENTES



LABORATÓRIOS AZEVEDOS

MEDICAMENTOS DESDE 1775

* Este mesmo produto estava anteriormente à venda sob a designação de COBENAL.

PRODUTOS LAB

para

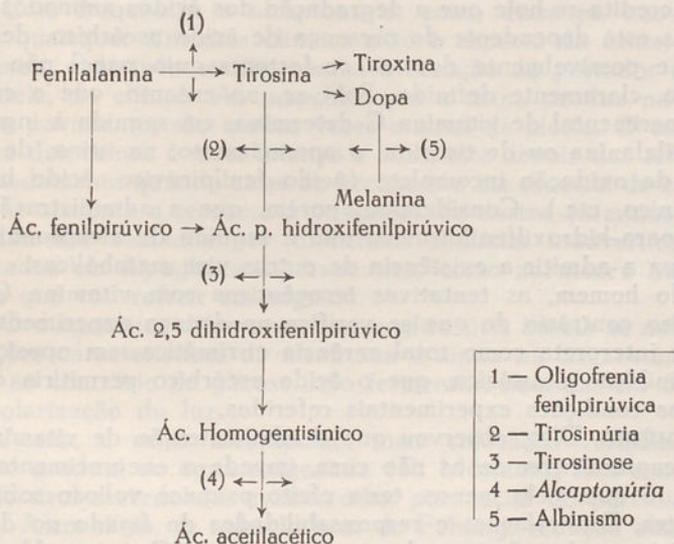
Medicação do Aparelho Respiratório

Citrus Lab Injectável	{ A 5 % e 10 %	Caixas de 6 ampolas de 5 c. c.
Citrus Nasal	Bisnaga de 12 grs.
Transbronquina Gotas	Frasco de 20 grs.
Transbronquina Injectável	{ Ampolas de 1 c. c. (Infantil) > de 2 c. c. > de 3 c. c. (Forte)	} Caixas de 6 ampolas
Transbronquina P. Injectável	{ Frasco de 400.000 U. Ampola de Transbronquina de 3 c. c.	} Caixa de uma unidade > de três unidades
Transbronquina Rectal Supositórios	{ Infantil e Adultos	} Caixas de 6 supositórios
Transbronquina P. Rectal Supositórios com Penicilina	{ Infantil e Adultos	} Caixas de 3 supositórios

DIRECÇÃO TÉCNICA
DO
Prof. COSTA SIMÕES

Avenida do Brasil, 99
LISBOA

O esquema, copiado de POLONOVSKI, mostra os diversos pontos em que o ciclo metabólico se interrompe para dar lugar a cada uma das perturbações referidas.



No alcaptonúrico tudo se passa, pois, como se o organismo tivesse perdido a possibilidade de levar a degradação além de ácido homogentisínico, o qual, assim, é eliminado na urina. Nunca se encontrou este ácido, em taxa apreciável, nem no sangue das pessoas normais, nem no dos alcaptonúricos, o que levou REMINGTON a explicar a sua presença na urina, por exagero da permeabilidade renal e ausência de reabsorção tubular.

O ácido homogentisínico, ácido hidroquinona acético ou alcaptona é altamente redutor, o que se traduz não só por avidez para o oxigénio do ar com consecutivo enegrecimento, como ainda pela redução dos sais de cobre e prata, circunstância que, tantas vezes, tem permitido confundir estes doentes com glicosúricos; na referida propriedade se baseiam também técnicas que permitem a sua avaliação quantitativa (1).

(1) A determinação quantitativa da alcaptona pode fazer-se, por exemplo, pelo método de DENIGÉS ou, como preferiu o Prof. ALBERTO DE AGUIAR, sobre o precipitado de prata reduzida, depois de lavado com água amoniacal, até eliminação da prata solúvel, subsequente dissolução no ácido azótico e doseamento pelo sulfocianeto, segundo a técnica de VOLHARDT.

Ainda a propósito desta propriedade recorde, como o fez o Prof. ALBERTO DE AGUIAR no seu trabalho, a sugestão de PETER a um alcaptonúrico que estudou, aconselhando-o a fazer-se fotógrafo, pois disporia assim de abundante revelador gratuito.

Acredita-se hoje que a degradação dos ácidos aminados aromáticos está dependente da presença de ácido ascórbico, de glutatião e possivelmente doutros co-factores cujo papel não está, todavia, claramente definido. Sabe-se, no entanto, que a carência experimental de vitamina C determina, em seguida à ingestão de fenilalanina ou de tirosina, o aparecimento, na urina, de produtos de oxidação incompleta (ácido fenilpirúvico, ácido homogentisínico, etc.). Considere-se, porém, que a administração de ácido para-hidroxilfenilpirúvico não é seguida de alcaptonúria, o que leva a admitir a existência de outras vias metabólicas.

No homem, as tentativas terapêuticas com vitamina C fallam, ao contrário do que se verifica na doença experimental, o que se interpreta como total carência enzimática, em opposição à mera inibição diastásica, que o ácido ascórbico permitiria corrigir, nas condições experimentais referidas.

JIMÉNEZ DÍAZ observou que a administração de vitamina C aos alcaptonúricos, se os não cura, impede o enegrecimento das urinas, o que, pelo menos, teria efeito psíquico valioso sobre os pacientes. Das relações e responsabilidades do fígado no desvio enzimático pode inferir-se da circunstância de GIBSON e HOWARD terem mostrado que a injeção intramuscular de extracto hepático suspende a eliminação do ácido homogentisínico por períodos de 8 a 10 horas.

A anomalia parece ser hereditária e constitucional e na dependência de factor Mendeliano recessivo, pelo que nem sempre se exterioriza. Sem consequência na maioria dos casos pode por vezes determinar infiltração pigmentar da íntima arterial, das meninges, da esclerótica e das cartilagens. Neste último caso o facto adquire particular importância se as cartilagens atingidas são articulares. Quando assim acontece não é raro o aparecimento de distúrbios reumatóides ou de artrites deformantes alcaptonícas. O enegrecimento pode estender-se ao cerúmen e à secreção das glândulas sebáceas, mas não ao suor, elementos que podem ser os reveladores da afecção. A impregnação a que me refiro foi descrita em 1865 por VIRCHOW com o nome de *ocronose*, em virtude da cor ocre que então apresentam os tecidos impregnados, em corte delgado.

A *ocronose*, de que estão referidas cerca de 100 observações e que ALBRECHT, em 1902, relacionou com a alcaptonúria, o que, todavia, não é obrigatório, pois estão descritos casos devidos ao uso prolongado de fenol ou a melanúrias, pode em muito raras

circunstâncias originar manifestações cárdio-vasculares, valvulares ou aneurismáticas. O mecanismo da produção da doença, na alcaptonúria, seria talvez a formação de melanina por acção diastásica sobre os derivados fenólicos circulantes.

Com frequência a alcaptonúria, como disse já, não determina quaisquer sintomas clínicos e só o aspecto da urina, ou do cerúmen, aliás inconstante, chama a atenção do portador e através dele, do clínico. As manchas que a urina produz na roupa ou no pavimento, são muitas vezes o sinal de alerta. O escurecimento das urinas é mais intenso e constante depois das refeições, nomeadamente quando ricas de proteicos e em especial de caseína.

O acidente a reçar é a possibilidade destes enfermos serem erradamente tomados por diabéticos e assim inadvertidamente colocados em hipoglicemia terapêutica, como aconteceu num dos casos que vou referir em seguida.

O diagnóstico diferencial com a glicosúria baseia-se nalgumas reacções características da alcaptona e ainda na circunstância de esta, ao contrário da glicose, não fermentar, nem desviar o plano de polarização da luz.

Assim, a urina alcaptonica, toma coloração vermelha pela adição gradual de água oxigenada (R. MÖNERS), fica com tonalidade azul-esverdeada, evanescente, por acção do percloreto de ferro. Além disto, se reduz o licor de Fehling, redução aliás anómala, que também se verifica a frio, não reduz o ácido picrico nem os sais de bismuto (reagente de Nylander). Descreve-se ainda, com o nome de «sinal de Fishberg», o rápido enegrecimento do papel fotográfico exposto à luz, provocado por uma gota de urina alcaptonúrica.

Como advertência refiro que se tem apontado nestes doentes resultados não específicos da R. de Wassermann no sangue. Vejamos agora os casos que observei:

1.ª observação — Em 8 de Março de 1951 foi enviada ao Laboratório Médico do Prof. Alberto de Aguiar uma amostra de urina para exame sumário, acompanhada da seguinte nota: «A urina, clara à emissão, torna-se acastanhada em contacto com o ar».

Imediatamente se pensou em provável alcaptonúria, o que a verificação do progressivo escurecimento da amostra em exame, da superfície para a profundidade, mais arreigou.

Procedendo às reacções características do ácido homogentísínico, confirmou-se a suspeita: o seu doseamento revelou conter a urina 3,36 g. de alcaptona por litro.

Procurado o médico assistente, e o próprio doente, de ambos ouvimos a história curiosa que motivou o exame. O doente, Diamantino D. F., de 25 anos, franzino, moreno, sem pigmentações cartilagineas aparentes e com

manifesta astenia actual, é portador de periviscerite generalizada e muito provavelmente de poliserosite. Embora não possa precisar a data, desde há bastante tempo que, por períodos, a sua urina escurece em contacto com o ar. O inquérito a que procedeu, a meu pedido, permitiu saber que logo após o nascimento já as fraldas escureciam quando molhadas pela urina. Um médico consultado por este motivo aconselhou exame de urina, o qual revelou presença de glicose em quantidade que ignora. Mais tarde a repetição deste exame registava uma glicosúria de 39 g. por litro. Estes achados permitiram a prescrição de dieta que se pensou ser adequada. Tempos depois, em virtude de persistir a glicosúria, foi-lhe aconselhado o emprego da insulina, de que fez uso durante oito dias. Porém, o aparecimento de crises hipoglicémicas graves levou o doente a recusar a continuação do tratamento pois, como recorda emocionado... «ia morrendo». Alarmado então, o clínico manda proceder à determinação da taxa glicémica que se mostrou bastante baixa.

O seu internamento actual numa Casa de Saúde desta cidade coincidiu com o reaparecimento do fenómeno urinário causador dos factos relatados. Chamou para ele a atenção do clínico assistente que resolveu enviar-me a amostra de urina que de início referi.

Um doseamento de glicemia feito nessa data mostrava: Glicose por cento — 115 mg. As reacções de Takata-Ara, MacLagan e similares foram negativas. A reacção de Wassermann foi igualmente negativa.

O estudo radiológico do doente (25-II-55) revelou apenas, leve tendência ao aparecimento de aspecto eburneo da porção distal das epífises radiais, circunstância que só por se tratar dum alcaptonúrico chamou a atenção do radiologista. O exame da coluna não mostrou qualquer pormenor relacionável com ocronose.

2.^a observação — Muito recentemente (3 de Novembro de 1954) recebeu-se no Laboratório onde trabalho, sem qualquer indicação, uma amostra de urina para doseamento da glicose, urina que além de provocar redução anormal de licor de Fehling, escurecia ligeiramente em contacto com o ar, circunstância que chamou novamente a minha atenção para as alcaptonúrias e me decidiu, afinal, à publicação desta curta nota.

Examinada a urina nesse sentido, verificou-se a existência de franca alcaptonúria: 5,628 g. de ácido homogentisínico por litro de urina. Convidada a doente a vir ao Laboratório, eis o que foi possível apurar:

Alzira F. S., 41 anos, solteira, serviçal, natural de Vilarandelo. Tem aspecto robusto, sem pigmentação aparente das cartilagens acessíveis. Salvo hemoptise aos 18 anos, não refere doenças no seu passado. Desde há dois anos que nota edema dos tornozelos com dores articulares e mesmo edemas generalizados, motivo que a levou a enviar a urina para análise, a qual revelou a presença de 2 gr. de glicose por litro. Procedendo, um mês depois, à determinação da taxa glicémica, esta mostrou-se normal (82 mgr. por cento). Só nessa data notou que a urina escurecia espontaneamente, provocando o aparecimento de manchas onde caía, particularmente na roupa e no chão. Não

Para a
Terapêutica de iodo em doentes sensíveis

Endoiodina

o preparado de iodo orgânico

Injecções indolores

Administração pelas vias intramuscular e intravenosa. Efeito iódico rápido e persistente na sífilis, hipertonia, arteriosclerose, angina pectoris, aortalgia, asma brônquica, bronquite crónica etc.

Embalagem original
Caixa com 10 ampolas de 2 cm³



»Bayer« Leverkusen, Alemanha

Representante para Portugal:

»Bayer«, Limitada, L. do Barão de Quintela, 11, 2º Lisboa

Espasmos intestinais
Cólicas por cálculos biliares e renais
Em obstetrícia

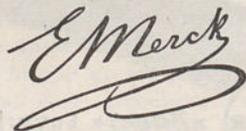
Eupaco

Espasmolítico comprovado da musculatura lisa

Comprimidos
Tubo de 10

Ampolas
Caixa de 3

Supositórios
Caixa de 5



DARMSTADT-ALEMANHA

Amostras e literatura:

Químico-Farmacêutica, Lda.
Rua das Pretas, 26-2.º
LISBOA

Eduardo de Almeida & Cia.
Rua do Cativo, 22-24
PORTO

tem quem a informe se este facto se verificava em pequena. Tem dois irmãos e uma irmã. Ignora se as suas urinas escurecem como as dela.

Em virtude dos factos analíticos antes referidos, foi-lhe aconselhada dieta, tanto mais que no verão de 1954 a glicosúria tinha aumentado, em relação às determinações anteriores (16 g. por litro). Esta circunstância fez com que enviase uma amostra de urina a este Laboratório, a qual mostrou a presença de alcaptona, na taxa, como disse, de 5,628 g. por litro. Doseamentos do teor glicémico em 6-XII-1954 e 10-I-1955 revelaram respectivamente: 91 e 103 mg. por cento. O estudo radiológico, que como o anterior devo à muita amabilidade do Dr. Albano Ramos, não mostrou quaisquer alterações relacionadas com a ocronose.

Eis as curtas, mas sugestivas histórias dos alcaptonúricos que tive oportunidade de estudar.

Verificou-se, nas duas observações, a confusão da alcaptonúria com a diabetes, confusão não isenta de sério risco no primeiro doente.

Se a raridade destes casos, por si só, justificava, como nota curiosa, a sua apresentação, a circunstância de terem sido ambos erradamente rotulados de glicosúricos, como tantas vezes acontece, aconselha sem dúvida que para eles se chame a atenção dos clínicos.

BIBLIOGRAFIA

- AGUIAR, Alberto — Um caso de alcaptonúria — *Rev. Semiótica Lab.* (3): 119-132, 1933.
- DUNCAN, G. G. — *Diseases of Metabolism* — W. B. Saunders Company — Philadelphia — London.
- JIMÉNEZ DÍAZ, C. — Lecciones sobre las Enfermedades de la Nutricion (T. III de las Lecciones de Patologia Médica) — Editorial Cientifico Médico — Madrid — Barcelona — 1941.
- MCLESTER, J. S. — *The Diagnosis and Treatment of Disorders of Metabolism* — Oxford University Press — New York — 1935.
- MILCH, Henry & R. A. MILCH — Alcaptonúria — *J. Intern. Coll. Surgeons*, 15 (6): 669-685, 1951.
- POLONOVSKI, M., P. BOULANGER, M. MACHEBOEUF & J. ROCHE — *Biochimie Médicale* — Masson — Paris — 1952.
- POLONOVSKI, M., P. BOULANGER & G. SÇHAPIRA — *Pathologie Chimique* — Masson — Paris — 1952.
- RONDONI, PIETRO — *Elementi de Biochimica* — Unione Tipografico Editrice — Torinese — 1951.
- WHITE, A., P. HANDLER, E. L. SMITH & D. STETEN, JR. — *Principles of Biochemistry* — McGraw — Hill Book Company — New York, Toronto — London — 1954.
- WILLIAMS JR., J. N. & SREENIVASAN, A. — Further studies on the cofactors of the liver tyrosine oxidase system. — *J. Biol. Chem.*, 203 (2): 605-612, 1953.

MOVIMENTO NACIONAL

REVISTAS E BOLETINS

JORNAL DA SOCIEDADE DAS CIÊNCIAS MÉDICAS, CXVIII, 1954 — N.º 8-9 (Out.-Nov.): *A Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa e os médicos da Índia Portuguesa*, por Costa Sacadura; *Pneumonias atípicas, resultados de estudos serológicos*, por Manuel Pinto e Plácido de Sousa; *Myleran na terapêutica da leucemia mielóide*, por Francisco Branco e Marques da Gama; *Identificação em culturas de tecidos de vírus poliomielíticos de Angola*, por Plácido de Sousa; *Acerca de um caso de acradiose*, por Juvenal Esteves e M.^a Manuela Antunes. N.º 10 (Dez.): *Os fenómenos de indução em biologia médica*, por Xavier Morato.

ESTUDOS SEROLÓGICOS DE PNEUMONIAS ATÍPICAS. — Pesquisas utilizando apenas os antigénios de *Coxiella burnetii* e de um vírus do grupo *Ornitose-L.G.V.*, no estudo serológico (reação de fixação do complemento) de doentes com pneumonia atípica observados desde o 2.º semestre de 1951 até ao fim de 1954. Foi pequeno o número dos que mostraram dever atribuir-se a doença a vírus daquele grupo Ornitose, mas porque sempre se encontraram alguns nas séries anuais, confirma-se a persistência da presença entre nós de esse grupo de vírus. Mantém-se também a presença da *C. burnetii*, mas com menor frequência que a assinalada no período de 1947 a 1949, o que está de acordo com o estudo feito sobre a epidemiologia da febre Q em Portugal por F. Fonseca e seus colaboradores.

MYLERAN NA TERAPÊUTICA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÓNICA. — Trata-se de uma substância conhecida por G.T.41 ou Myleran, e que é a «1:4 dimetanesulfaniloxibutana». Administra-se por via oral, habitualmente na dose de 4 a 10 mg diariamente, podendo-se usar-se durante meses, controlando a sua acção por exames de sangue. Geralmente é bem tolerado. Actua sobre as estruturas mielóides, que deprime; não exerce nítida influência sobre a linfa e a eritropoiése. As células imaturas são as que mais sentem a sua acção; à medida que a leucocitose se vai normalizando, e hemoglobina primeiramente, e depois os glóbulos rubros, vão subindo para a normalidade. Com as grandes doses, de 100 ou mais mg podem observar-se trombocitopenia e hemorragias; doses muito altas levam a irreversível depressão da medula óssea.

Galton, com a sua experiência afirma ter obtido remissões, até de 21 meses, e equipara os efeitos do Myleran aos da roentgenterapia.

Os AA. apresentam 3 observações clínicas de doentes com leucemia mielóide crónica, em que a droga foi aplicada. No 1.º caso a doença tinha quatro anos de evolução, tendo beneficiado de 3 séries de radiote-

rapia, e abandonando a 4.^a série por rádio-intolerância. Passou a ser tratado com Myleran, que toma há um ano, com resultado equivalente ao dos Raios X. No 2.^o caso, o Myleran foi o primeiro tratamento utilizado; administrou-se durante 77 dias, o que deu remissão hemática completa, que se prolonga por 8 meses; terminada esta remissão, semelhante às observadas com a radioterapia, ensaiou-se sem efeito sensível o Demecolin, e voltou ao Myleran, que está a tomar. No 3.^o caso, a doença iniciara-se há cerca de 7 anos, sendo tratada primeiramente por radioterapia, com a qual se obtiveram remissões de 6 a 8 meses, e depois por trietilenamelanina sem resultado; com o emprego de Myleran conseguiu-se uma remissão de 16 meses.

Os AA. consideram que terapêutica radiológica deve colocar-se em primeiro lugar. Concedem, porém, ao Myleran acções semelhantes, estando indicada a sua prescrição nos seguintes casos: doentes rádio-resistentes, intolerância às radiações, doentes com periesplenite (que os Raios X sempre agravam), doentes gravemente deprimidos, e, naturalmente, quando se não dispuser de radioterapia.

ACLADIOSE. — Descrição pormenorizada, clínica e laboratorial, de um caso de dermatose crónica de tipo ulcerocrostoso disseminada na face, pescoço, nuca e tronco, com dois anos de evolução, em indivíduo de 46 anos, sem perturbações subjectivas nem modificação do estado geral. A doença apareceu seis meses depois do regresso de Bissau (Guiné Portuguesa), onde viveu durante dez meses. O exame histológico revelou tratar-se de granuloma tuberculóide produzido por fungo. O estudo micológico permitiu identificar aquele como «*Aleurisma Castellanii*» (Pinoy).

Além da raridade da doença, tem interesse particular o facto de se ter observado o parasita nos cortes histológicos e de só ter sido possível obter culturas a partir do fragmento de biopsia.

CLÍNICA, HIGIENE E HIDROLOGIA, XX, 1954 — N.^o 10 (Out.) e N.^o 11 (Nov.): *Diagnóstico laboratorial em endocrinologia*, por L. Dias Amado. N.^o 12 (Dez.): *O regulamento sanitário internacional*, por A. de Carvalho Dias; *Tendências e conceitos na defeza sanitária dos portos*, por Mendonça e Moura; *Cianidrização*, por Santos Nunes.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL EM ENDOCRINOLOGIA. — Sucessivamente expõe-se as provas e respectivas técnicas, colecionadas nos seguintes capítulos: Pâncreas endócrino, Tiroideia, Paratiroideia, Hipófise e hipotálamo, Suprarrenal, Gónadas.

FOLIA ANATOMICA UNIVERSITATIS CONINBRIGENSIS, XXVIII, 1953 — *Ansa nervosa da artéria intercostal superior do homem*,

por Herménio Cardoso; *Acerca da constituição da membrana de Desce-met*, por Silva Pinto; *Um caso de doença de Hirschsprung numa criança de dois anos*, por Fernandes Ramalho; *Papel preventivo do ganglioplégico Lagarctil na apoplexia cerebral, nas perturbações vasculares cerebrais, sobretudo na hemorragia cerebral espontânea e experimental* (em fran-cês), por Correia de Oliveira, M. Mosinger e Herménio Cardoso.

LAGARCTIL COMO PREVENTIVO NAS PERTURBAÇÕES VASCULARES CERE- BRAIS. — Nota de investigação anátomo-patológica das lesões cerebrais de causa vascular no homem e sua patogenia, e sobre experiências no animal, demonstrativas do papel de sistema neuro-vegetativo e dos pro- cessos vaso-motores na gênese dos acidentes vasculares cerebrais, e pos- sível papel de certas hormonas hipertensivas e de permeabilização. Elas mostram que a desconexão pelos glanglioplégicos pode impedir a pro- dução das hemorragias viscerais e cerebrais, confirmando a utilidade do seu emprego precoce na hemorragia já produzida, bem como a sua utili- zação como profilático.

ARQUIVOS DO INSTITUTO BACTERIOLÓGICO CÂMARA PESTANA — X, Fasc. 2.º (1952): *Mecanismos celulares de defesa antibacteriana*, por F. Rodrigues Nogueira. Extenso e minucioso trabalho, do qual não é possível dar aqui mais do que um resumo das principais noções apresentadas.

A entrada de bactérias no sangue circulante é muito frequente no decurso das doenças de etiologia bacteriana, não estando ainda completa- mente esclarecidos o destino de esses microrganismos e os processos da sua eliminação.

Em todas as experiências até agora publicadas de inoculação de coelhos com estirpes de estreptococo não patogénicas para eles, viu-se que os microrganismos desapareciam do sangue rapidamente e de maneira definitiva. O A. confirmou o facto, mas verificou que a desapareição se efectua intensamente nos primeiros 5 a 7 minutos, e que, numa percentagem elevada dos animais inoculados, apareciam bacteriemias de retorno, uma ou mais vezes, nos dias seguintes, levando a pensar que os microrga- nismos se fixaram nos tecidos, sem contudo neles provocarem a formação de focos de desenvolvimento de uma septicemia.

As experiências feitas com pneumococo moderadamente virulento em coelhos inumizados para a estirpe empregada e noutros não inumi- zados, confirmam a noção de que os resultados dependem da virulência da estirpe e da dose inoculada. As grandes doses de inóculos de maior virulência produzem bacteriemias constantes até à morte do animal; os inóculos pequenos, muito inferiores à dose mortal, dão bacteriemias passageiras, semelhantes às verificadas com microrganismos não pato- génicos. Nos coelhos vacinados, inóculos mortais para o animal normal originam bacteriemias que rapidamente desaparecem em minutos ou horas,



Nas insuficiências de secreção digestiva, dispepsias,
meteorismo, e no complexo de síndromas gastro-cardíacos

FESTAL

preparado enzimático padronizado e estável, contendo lipase,
amilase, protease, hemicelulase e componentes biliares.

Nas colangites, colecistites, colelitiasas e hepatopatias

CHOLEFLAVINA

Desinfecção das vias biliares • Aumento da colerese
Normalização do funcionamento intestinal

EMBALAGENS

FESTAL Frasco com 20 drágeas

CHOLEFLAVINA Frasco com 60 pérolas

FARBWERKE HOECHST AG.

vormals Meister Lucius & Brüning

FRANKFURT (M)-HOECHST • ALEMANHA

REPRESENTANTES PARA PORTUGAL:

MECIUS LDA.

RUA DO TELHAL, 8-1.º

LISBOA

UM PROGRESSO NA SULFAMIDOTERAPIA

DIMERAZINA

Uma diazina copulada com uma merazina, tendo poder bacteriostático equivalente à soma do poder bacteriostático de cada uma destas sulfamidas isoladas

ELEVADA POTÊNCIA · VASTO CAMPO DE ACÇÃO · ÓTIMA TOLERÂNCIA
LARGOS INTERVALOS DE ADMINISTRAÇÃO

XAROPE, solução a 10 %

Não é uma suspensão

COMPRIMIDOS, a 0,50 gr.

Tubos de 20 comprimidos

Associada a outros antibióticos, a
DIMERAZINA reforça a sua acção

LABORATÓRIOS DA FARMÁCIA BARRAL

Representantes no Porto: QUÍMICO-SANITÁRIA, L.D.A

Quinarrhenina Vitaminada

Elixir e granulado

**Alcalóides integrais da quina, metilarsinato de sódio e — vitamina C
em veículo estabilizador**

Soberano em anemias, anorexia, convalescenças difíceis. Muito útil no tratamento do paludismo. Reforça a energia muscular, pelo que é recomendável aos desportistas e aos enfraquecidos.

Fórmula segundo os trabalhos de Jusaty e as experiências do Prof. Pfannestiel

XAROPE GAMA

DE CREOSOTA LACTO-FOSFATADO
NAS BRONQUITES CRÓNICAS

FERRIFOSFOKOLÁ

ELIXIR POLI-GLICERO-FOSFATADO

TRICALCOSE

SAIS CÁLCICOS ASSIMILÁVEIS
COM GLUCONATO DE CÁLCIO

Depósito geral: FARMÁCIA GAMA — Calçada da Estrela, 130 — LISBOA

seguidas por surtos bacteriémicos discretos, e depois esterilização; inócuos muito inferiores à dose letal dão bacteriemias fugazes.

Para avaliar da importância do papel bacteriopéxico ou fagocitário das células do sistema retículo-endotelial, realizou experiências usando a adrenalina como depressora da referida função (acção conhecida em relação a pequenas partículas) e, como exaltadores da granulopexia a pituitrina, a tiroxina e a insulina. Verificou a acção depressora, pois as bacteriemias tornaram-se mais duradouras e as de retorno mais frequentes e repetidas; mas não confirmaram a acção exaltadora das aludidas hormonas, pois não modificaram a evolução das bacteriemias.

Noutra série de experiências apurou que a redução do plasma sanguíneo e dos leucócitos circulantes não tem qualquer influência sobre a duração das bacteriemias nem sobre o número de bactérias fixadas nas vísceras.

Depois de rever as técnicas empregadas para apreciar a velha noção de que o sangue possui propriedades bactericidas, sem relação com a presença de anticorpos ou o seu título, destacando os factores técnicos de erro e de interpretação dos resultados, expõe o método que empregou e lhe permitiu apreciar o papel do sangue e em especial das células. Ao contrário de muitos investigadores, o A. provou que o sangue tem fraco poder de inibição do desenvolvimento das bactérias, e que nesta discreta acção aos leucócitos pertence a parte decisiva; mas as experiências «in vitro» não reproduzem exactamente as condições existentes «in vivo», e as transposições rígidas tem sua limitação.

As bactérias desaparecem rapidamente do sangue porque se fixam nos tecidos, e não apenas nos ricos em elementos do sistema retículo-endotelial, mas também nos que de eles são pobres; ao contrário do que se tem afirmado. E também que o invocado papel da estase, da filtração, não tem valor.

As bactérias fixadas nos tecidos podem neles viver durante muitos dias, sem dar lugar a processos inflamatórios; e as células do sistema retículo-endotelial não desempenham papel exclusivo, ou mesmo apenas dominante, na sua destruição. Nos animais vacinados, como todos os autores o têm verificado, esses fenómenos de desaparecimento das bactérias do sangue e sua fixação nos tecidos são muito mais rápidos; mas o A. mostrou um facto novo, o de que não é preciso haver macrófagos e células do sistema retículo-endotelial para que as bactérias sejam destruídas, tratando-se portanto de uma propriedade geral dos tecidos, que o possuem como órgãos vivos. Tem-se valorizado os factores físicos no processo da fagocitose (adesão à parede para ingestão ulterior); nessa orientação, o A. procurou explicar a importância de essa noção de superfície, na fixação e destruição das bactérias nos tecidos, e verificou que há proporcionalidade entre esses factos e a riqueza em vasos sanguíneos, sendo de admitir que a fixação nas paredes dos vasos seja um fenómeno simples, de natureza física, de adsorção, interferindo com a energia de

superfície das bactérias e impedindo a sua normal multiplicação, e isto sem necessidade de especialização biológica das células em questão.

CLÍNICA CONTEMPORÂNEA, VIII, 1924 — N.º 3 (Set.): *Hormonas sexuais e cancro*, por L. Silveira Botelho; *Aldosterona, nova hormona do córtex suprarenal*, por Mário Ceia; *Alguns aspectos da leucose no murganbo*, por Nunes Petisca; *Um caso de melanossarcomatose generalizada*, por Tito de Noronha; *Derivações próximas e a distância*, por Araújo Moreira. N.º 4 (Dez.): *Comissurotomia mitral*, por Arsénio Cordeiro e E. Lima Basto; *Fibroma da pleura*, por E. Lima Basto e F. Gentil Martins; *Uma nova técnica para a aplicação terapêutica de rádio-isótopos*, por Vítor Hugo Franco, M. Gentil Quina e António M. Baptista; *Nomenclatura dos tumores*, por J. Neves da Silva.

HORMONAS SEXUAIS E CANCRO. — Os estudos das relações entre as hormonas e os cancros tem sido objecto de largas investigações. O A. dividiu o seu estudo em 2 partes: 1.ª — Quais as hormonas consideradas factores de cancerização; 2.ª — Se as hormonas podem melhorar ou curar o cancro. Dado o interesse de este trabalho, vai dar-se aqui largo resumo, com transcrição de muitas das suas passagens.

O problema da *hereditariedade do cancro* não pode aplicar-se ao homem com a mesma simplicidade empregada na investigação oncológica, onde os estudos genéticos têm sido feitos, principalmente, em estirpes homozigóticas, em contraste flagrante com o tão variado património hereditário da espécie humana, onde apenas a polipose do cólon e o retinoblastoma se provou serem directamente hereditários.

Como em todos os processos mórbidos, o tumor maligno é consequência da predisposição e do meio ambiente, isto é, para que o cancro se desenvolva é necessário que os agentes cancerizantes actuem num organismo predisposto. É o que mostram as aturadas investigações científicas empreendidas neste sentido: não há hereditariedade cancerosa, herda-se, sim, a predisposição para determinada localização. Seria admissível que, nesse terreno favorável, certa influência endócrina possa evitar ou facilitar o aparecimento da neoplasia, considerando-se, assim, a participação hormonal como seu factor indirecto.

Os tumores mamários no murganbo constituem o exemplo em que o aspecto endócrino tem sido mais estudado e a sua intervenção mais patente, motivos porque o A. o analisa pormenorizadamente.

Aponta os resultados das investigações de Cori, Murray, Mark Athias, Lacassagne, etc. que vieram apoiar as condições que Leob expusera anteriormente: o adenocarcinoma mamário dos murganbos devia ser o resultado da conjunção de dois factores: um hereditário — predisposição transmitida de pais a filhos, em menor ou maior grau, consoante as estirpes; outro endócrino — a secreção interna do ovário. A predisposição hereditária latente seria despertada pela função ovárica ou, por outras

palavras, o factor hereditário consistiria no grau de resposta da glândula mamária à estimulação ovárica.

O parentesco químico entre as hormonas sexuais e os hidrocarbonetos cancerizantes, alguns dos quais possuem propriedades estrogénicas, fez supor que a acção oncogénica das hormonas ováricas dependesse de certas particularidades da estrutura química. Mas tal não foi verificado; os resultados estão antes em relação com a actividade fisiológica do estrogénio empregado e, quando se administram doses fisiologicamente comparáveis, os efeitos são semelhantes e directamente proporcionais à capacidade de produzirem cornificação do epitélio vaginal.

Em animais hipofisectomizados não se forma cancro da mama e, quando já surgiu, nota-se que a ausência da hipófise atrasa, mas não evita, o seu crescimento. Dos trabalhos nesta matéria deduz-se que, provavelmente, a principal influência da hipófise na ocorrência do cancro da mama depende do seu poder de estimular os ovários para segregarem estrogénios.

Os resultados obtidos com a progesterona são bastante contraditórios; mas doses elevadas de testosterona fazem diminuir a percentagem de cancro em animais susceptíveis, e a glândula mamária torna-se rudimentar, como nas fêmeas recém-nascidas ou nos machos adultos, pelo que a sua acção pode comparar-se à da ovariectomia. Este efeito é atribuído à inibição da hipófise, e, conseqüentemente, do ovário.

Todas estas neoplasias experimentais são adenocarcinomas do mesmo tipo dos tumores espontâneos, com crescimento rápido e metástases pulmonares por via sanguínea. Embora necessitem da participação hormonal para se desenvolverem, uma vez formados tornam-se independentes de factores endócrinos e continuam a crescer após castração ou hipofisectomia, transplantam-se com facilidade, mas, nos machos, a viabilidade do enxerto é favorecida pela administração de estrogénios.

A interpretação destes factos, fruto de pacientes investigações e que parecia definitivamente assente, sofreu um grande abalo com as experiências que levaram Bittner a descobrir e individualizar o chamado factor lácteo ou vírus de Bittner. Este investigador, partindo da observação de que os híbridos, procedentes de mãe com herança cancerosa acentuada, apresentavam maior percentagem de tumores mamários do que os filhos de fêmeas pouco susceptíveis, procurou determinar o grau de influência materna e a altura em que se exercia. Separou as crias logo após o nascimento e fê-las amamentar por fêmeas pouco predispostas, verificando o facto surpreendente de que a incidência do cancro da mama baixava de 90 para 9 %.

Como resultado destas e de outras experiências que se seguiram o tumor mamário dos murganhos passou a ser atribuído a um factor lácteo que, pelo seu comportamento e natureza núcleo-proteica foi identificado como um vírus, que seria inactivado pela placenta, explicando-se, assim, a não transmissão durante a gravidez. Esta descoberta, motivo de entu-

siasmo para os partidários da teoria virótica do cancro, pôs em dúvida as conclusões anteriores e todos os factos que as apoiavam. Não era, porém, fácil de admitir que todo o material de investigação acumulado fora mal interpretado, e não tardou a provar-se que a susceptibilidade hereditária e a influência hormonal não podiam, na realidade, desprezar-se; eram factos assentes. Assim experiências posteriores demonstravam que os híbridos de mães pouco susceptíveis, alimentados por fêmeas com elevada incidência tumoral e contendo o factor lácteo, não apresentavam maior número de neoplasias.

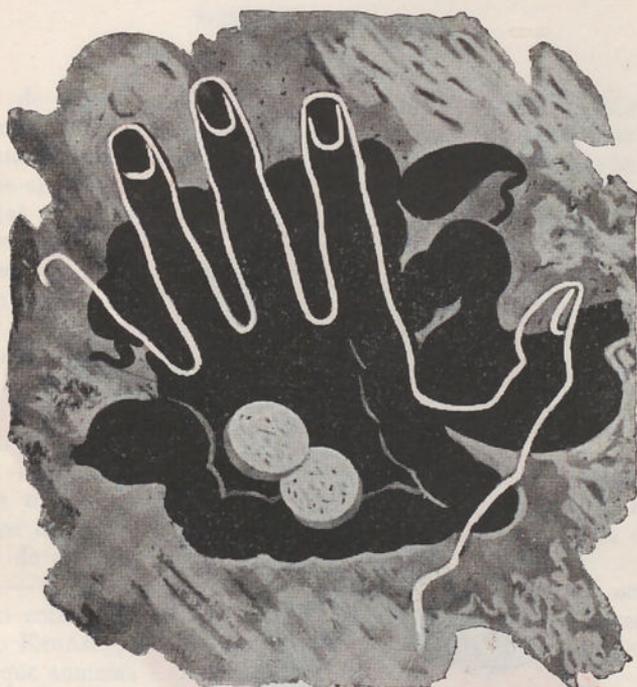
Teve, então, de reconhecer-se que esta variedade de tumor do murganho era uma neoplasia resultante da conjunção de três agentes: determinada constituição genética, presença do ovário ou suas hormonas e factor lácteo. Bittner atribuiu-lhes uma importância aproximadamente igual; outros investigadores valorizam mais os factores hereditário e hormonal, principalmente depois de Dobriner verificar que os animais contendo o vírus do leite apresentam uma excreção menor de 17-cs, o que indica a possibilidade de este factor determinar qualquer alteração hormonal. O que pode concluir-se, porém, é que a estimulação hormonal, só por si, falha para provocar o cancro mamário do murganho, e que em nenhuma outra espécie animal foi individualizado o factor lácteo.

Noutras espécies, o carcinoma da mama não aparece espontaneamente, sendo especialmente significativo este resultado negativo na macaca, por apresentar um ciclo sexual semelhante ao da mulher.

Mas a acção oncogénica dos estrogénios tem sido incriminada em vários órgãos e, embora mais pronunciada no sistema reprodutor, não se limita a estes órgãos, variando os resultados com a espécie e estirpe do animal experimentado. Assim se tem observado: na cobaia, lesões fibromiomasas, não apenas no útero mas também na cavidade abdominal, onde estas reacções são comuns aos machos; em certa estirpe de murganhos, em que é frequente a esterilidade, o carcinoma do colo do útero; na coelha, o carcinoma do endométrio, associado a alterações hepáticas e renais, características da toxémia da gravidez. Noutros animais tem sido provocado por estrogénios, levando à convicção de que se origina a partir da hiperplasia glandular do endométrio. Observou-se a formação de tumores hipofisários consecutiva à aplicação de estrogénios, bem como de tumores linfóides e tumores ósseos. É provável que a obtenção de sarcomas cutâneos, pela aplicação local de estrogénios, seja devida, principalmente, ao veículo em que a hormona é dissolvida.

Há, portanto, motivos suficientes para, em condições experimentais (que o A. descreve), considerar os estrogénios como agentes cancerizantes, mas é difícil avaliar o mecanismo dessa acção. Na maior parte dos tecidos, influenciam a actividade mitótica, especialmente sobre os órgãos reprodutores, mas a resposta varia de intensidade, consoante a estrutura, podendo considerar-se, até, uma característica celular individual. Como Bullough demonstrou, os estrogénios não só aumentam o

NAS DORES ANGIOCOLÍTICAS



BILAMIDE

Suprime: As causas da inflamação, pelos seus princípios anti-infecciosos,
O estado espasmódico, pelas suas propriedades espasmolíticas.

Contra: Hepato-colepatias, inflamações intestinais,
fístulas de infecção mista.

APRESENTAÇÃO:

Tubos de 20 comprimidos
Caixas de 5 ampolas de 10 cm³



CILAG, S. A. SCHAFFHOUSE — SUÍÇA

Representante exclusivo para Portugal:

SOCIEDADE INDUSTRIAL FARMACÉUTICA, S. A. R. L. — LISBOA



Cada cápsula contém:

Codeína	15 mg.
Cloridrato de papaverina	15 mg.
Acetilaminocarbazol	25 mg.
Ácido ascórbico (sob a forma de sal cálcico)	25 mg.



LABORATÓRIOS DO INSTITUTO PASTEUR DE LISBOA

número de mitoses, como reduzem a duração de cada divisão celular. O ácido fólico também favorece a velocidade da mitose, mas os seus antagonistas inibem esta acção e, experimentalmente, verificou-se que tais produtos anulam a acção fisiológica dos estrogénios.

Estas noções sugerem que a influência carcinogénica destas substâncias possa depender mais do estímulo sobre a mitogénese do que de qualquer potencialidade oncogénica específica.

Em suma, *as características das neoplasias estrogénicas são:*

1.^a — Só por si, os estrogénios não provocam cancro; só determinam tumores, sob circunstâncias favorecedoras e em animais com tendência particular para apresentarem determinadas formas de neo-crescimento, factos que provam a necessidade de cooperação de factores adicionais.

2.^a — Só são cancerizantes depois de administrados durante longos períodos e sem interrupção. Como Lipschutz demonstrou, a formação do tumor depende menos da quantidade de estrogénio do que da continuidade de administração.

3.^a — Como noutras experiências de cancerização, há um longo intervalo entre a aplicação do agente cancerizante e o efeito neoplásico. Segundo Kennany, o aumento de dose encurta mais o tempo de incubação do que aumenta a incidência do cancro.

4.^a — O crescimento do tumor não está dependente da presença contínua do agente que o provoca. Para Haddow, a alteração celular é permanente, mas não o agente que a causa.

5.^a — O desencadeamento do cancro estrogénico passa, gradualmente, por três estádios: hiperplasia, neoplasia benigna e cancro. Assim, no útero, a hiperplasia do endométrio e a formação de pólipos precedem o aparecimento do adenocarcinoma; na glândula mamária, o fibro-adenoma e a mastite quística podem ser estádios iniciais do cancro da mama.

6.^a — De uma maneira geral, a testosterona exerce um efeito protector contra as neoplasias estrogénicas, efeito que é tanto mais pronunciado quanto mais precoce for a sua aplicação. Consegue fazer regressar o estádio de hiperplasia, pode parar a evolução de um pólipo do endométrio ou do fibro-adenoma mamário, mas inibe, apenas transitòriamente, a evolução do cancro já desenvolvido.

Seria, contudo, prematuro, e, proàvelmente erróneo, adoptar todas as conclusões a que permite chegar a cancerização experimental à *cancerização na espécie humana*.

Em todas as experiências os estrogénios só provocam tumores quando administrados em doses elevadas e sem interrupção, isto é, em condições extrafisiológicas. Ora, uma característica geral da fisiologia sexual feminina é a sua natureza cíclica ou rítmica: mercê de um adequado equilíbrio hipófiso-ovárico, a períodos de abundante produção de estrogénios, seguem-se intervalos em que o seu baixo nível sanguíneo permite que os tecidos regressem a uma fase de repouso.

Em situações anormais, porém, pode a secreção de estrogénios persistir ou não diminuir o suficiente para que desapareçam os seus efeitos de estimulação, e, se tal condição se prolonga bastante tempo, pode temer-se o aparecimento de formações malignas. É o que sucede em algumas situações patológicas da mulher, em que há hiperplasia do endométrio; e há situações na mulher em que a falta de ovulação em cada período menstrual pode determinar persistentemente níveis elevados de estrogenemia, os quais podem originar todos os graus de actividade do endométrio, desde a simples hiperplasia, até ao cancro do corpo uterino. Embora para alguns autores a hiperplasia do endométrio seja uma lesão pré-cancerosa, para outros não representa tal perigo, argumentando que se assim fosse, o carcinoma do endométrio seria muito mais frequente do que é na realidade.

Mas em quase todos os tumores dos órgãos reprodutores da mulher se suspeita a existência de perturbações hormonais prévias.

O *fibromioma uterino* pode ser considerado como um exemplo do efeito dos estrogénios sobre o estroma conjuntivo do órgão, interpretação que o trabalho de Witherspoon confirma, ao referir a existência de micro-quistos ováricos em cada uma das 924 mulheres que operou de fibromioma uterino. De facto, este tumor aparece principalmente, durante a actividade reprodutora e, geralmente, o seu crescimento pára ou regressa após a menopausa ou castração; se isto não se verifica pode pensar-se na acção substitutiva desempenhada pelas supra-renais.

Quanto ao *cancro da mama* na mulher, note-se que a glândula mamária faz parte integrante do seu sistema reprodutor e, como tal, está submetida aos mesmos estímulos e variações cíclicas dos outros órgãos de reprodução. Assim, é preparada mensalmente para a gravidez, apresentando uma fase proliferativa, desencadeada pelos estrogénios, seguida de uma fase secretora, induzida pelo corpo amarelo e hipófise. Do conhecimento deste mecanismo fisiológico que regula o desenvolvimento e actividade da mama vem a suspeita de que as suas lesões sejam devidas a perturbações hormonais.

O *fibroadenoma mamário* resulta, provavelmente, de um estímulo anormal ou excessivo, visto aparecer, principalmente, durante o período de actividade ovárica e ser raro antes da puberdade ou após a menopausa. Mas como estas lesões são mais frequentes em determinados tipos constitucionais, e os estudos hormonais não são elucidativos, é-se forçado a admitir que possam actuar outros factores ou que a lesão represente uma resposta localizada a um estímulo normal.

A *mastite quística*, mais comum no período climatérico, é também atribuída a uma origem endócrina e parece desempenhar um papel indubitável na génese do cancro mamário. Esta neoplasia, embora apareça em todas as idades, é mais frequente em nulíparas ou múltíparas com lactação anormal e perto da menopausa, principalmente em mulheres com climatério tardio, constituindo a gravidez e a lactação um estímulo

evolutivo. Este agravamento é explicado por Taylor e Meltzer pelas alterações de estrutura sofridas pela glândula, sugerindo que o aumento de vascularização favorece o crescimento do tumor, e a riqueza de linfócitos ajuda a disseminação cancerosa. A sua maior frequência após a menopausa explica-se por o ovário continuar a segregar, durante bastante tempo, relativamente grandes quantidades de estrogénios, secreção que pode ser potenciada ou substituída pelas supra-renais, sobretudo numa fase em que já não se exerce o efeito protector da progesterona.

Não há provas de que as hormonas sejam uma causa directa do cancro da mama, mas podem ser indirectamente responsáveis, quer produzindo lesões prévias, quer desenvolvendo um substracto adequado, onde qualquer outro factor possa actuar. Quer isto dizer que o sistema endócrino da mulher não é indiferente à génese da afecção, embora, como diz Maisin, os factores em jogo devam ser múltiplos.

Apesar de já há vários anos se empregar a hormonoterapia feminina, encontram-se escassas referências de cancros mamários em mulheres que receberam, durante muito tempo, doses importantes destas hormonas. Mais sugestiva é a sua observação, uni ou bilateral, em homens com cancro da próstata, tratados com largas quantidades de estrogénios por períodos prolongados, parecendo admissível uma relação causal entre a medicação estrogénica e o aparecimento subsequente da neoplasia.

Cramer e Horning pensam que as lesões da hipófise, provocadas nos roedores pela administração de estrogénios, possam aparecer, também, na espécie humana pelo mesmo motivo, sendo embora necessário um longo período de terapêutica, mas as referências clínicas a este respeito são escassas, e apenas Marañón atribui o aumento actual de adenomas cromófobos ao abuso que se tem feito de grandes doses de estrogénios.

Parece provável que a capacidade do fígado para reduzir a actividade biológica dos estrogénios possa actuar como agente protector contra a neoplasia, acção que, para exercer-se, necessita de suficiente quantidade de vitaminas do complexo B e de factores proteicos, considerados lipotrópicos. Por isso, a alimentação deficiente de certas raças africanas, originando lesões hepáticas e conseqüente inactivação estrogénica, parece ter influência patogénica no aparecimento frequente de fibromiomas e cancros da mama. Um aspecto ainda pouco conhecido, mas a que se vai atribuindo importância crescente é a riqueza de determinados alimentos em estrogénios, nomeadamente ovos, leite, batatas, etc. Melhor conhecida e igualmente importante, é a possibilidade de absorção destes produtos, através da pele ou por inalação como sucede na preparação de estrogénios sintéticos.

Destá análise de algumas situações patológicas da espécie humana, relacionadas com a produção prolongada de estrogénios, não pode concluir-se seguramente (afirma o A.) que estes sejam indubitáveis agentes cancerizantes, e é impossível sobrepor os resultados experimentais às

observações clínicas, visto não se conhecer o grau de predisposição cancerosa herdado por determinado indivíduo, como se conhece nas várias estirpes de animais, seleccionadas por sucessivos cruzamentos homozigóticos. Pode deduzir-se, contudo, acrescenta, que o uso indiscriminado destas hormonas em mulheres com tendência familiar para o cancro da mama ou dos órgãos genitais, principalmente depois da menopausa, pode favorecer o eventual aparecimento do cancro. Antes de qualquer tratamento com estrogénios, devia avaliar-se a situação hormonal da doente pelo exame inicial e repetido das glândulas mamárias e do estado funcional do endométrio, provas hepáticas, citologia vaginal e doseamentos hormonais.

E cita o parecer de Barrows: — Na presença de qualquer tipo de neoplasia atribuível aos estrogénios, é necessário ter presente:

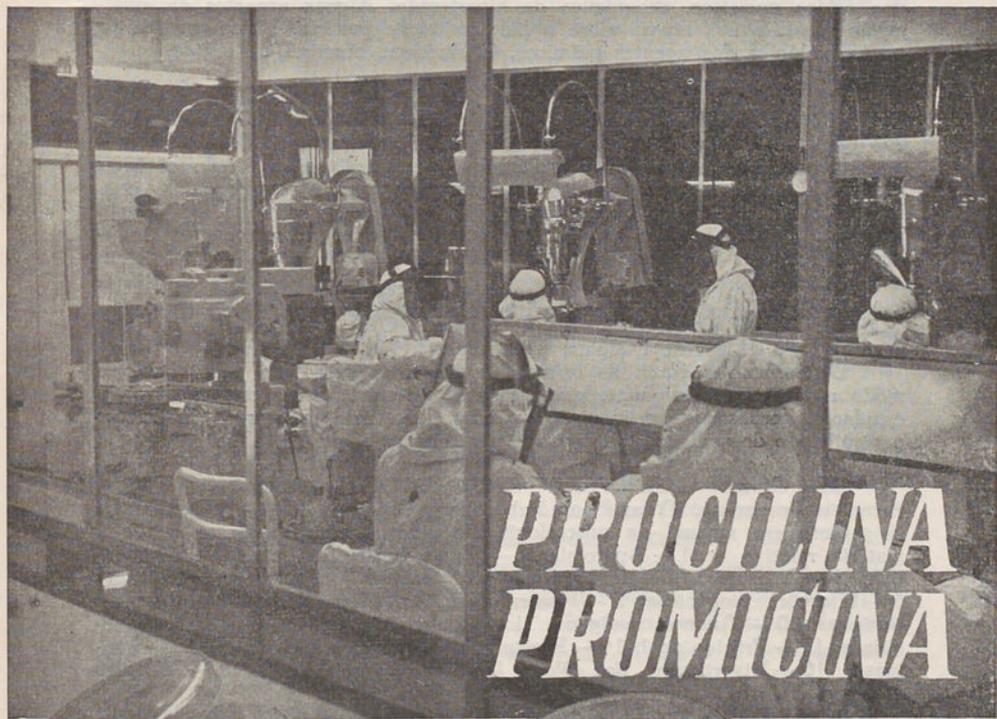
1.º — que há um longo intervalo entre o factor excitante e o aparecimento do tumor; por isso, a investigação mais cuidada do débito hormonal de uma doente que está sofrendo do cancro pode falhar para identificar a causa principal, que actuou dez ou vinte anos antes;

2.º — e saber que a neoplasia estrogénica tem um desenvolvimento gradual, que nas fases mais precoces é reversível, sendo a cura completa possível; o emprego profiláctico da testosterona em casos de mastite quística, principalmente na menopausa, em que são tão frequentes, parece ser de bastante valor.

Como assinala Lipschutz, o problema fundamental da terapêutica pelos estrogénios não é procurar o produto menos tóxico ou menos tumorigénico, mas estabelecer condições de administração que garantam a sua acção descontínua, isto é, imitar o ritmo sexual. Consequentemente, o uso de comprimidos de implantação não é de aconselhar, e, como veremos só é admissível empregar demoradamente os estrogénios em determinadas situações cancerosas. Pelo contrário, a terapêutica estrogénica não apresenta qualquer perigo desde que se empreguem doses mínimas, interrompidas periódicamente. O emprego fisiológico destas hormonas e a observação frequente dos doentes permite evitar qualquer efeito desagradável e é, certamente baseado nestas considerações, que Turner afirma que a acção cancerígena dos estrogénios deve ser considerada como «um voo de espírito».

Agora, relativamente a *neoplasias da próstata*, são muitas as observações clínicas que ligam a perturbações hormonais tanto o adenoma benigno como o cancro. Já em 1855, White, baseado em estudos experimentais, referira o efeito possível da castração na hipertrofia benigna da glândula. Só modernamente, as experiências se dirigiam no sentido da hormonoterapia, podendo concluir-se, de essas experiências, que a acção dos androgénios varia com as doses empregadas: as pequenas determinam aumento de volume da próstata e da actividade do epitélio glandular, acção favorecida pela adição de pequenas quantidades de

*Os antibióticos de J.L.F.
são rigorosamente doseados
em câmaras assépticas
especiais e submetidos
a constante controle.*



**PROCILINA
PROMICINA**



*...dois antibióticos
de grande eficácia e
reconhecida confiança*

REGISTO DE LIVROS NOVOS

Michel Polonovski — EXPOSÉS ANNUELS DE BIOCHIMIE MÉDICALE. — 260 págs., 43 figs., 26 quadros. (Masson, Edit., Paris, 1954 — 2.200 fr.).

Sexta série das conferências do Serviço de Bioquímica da Faculdade de Paris, da autoria de reputados especialistas, versando os seguintes assuntos: Desnaturação das proteínas. Ciclo dos ácidos gordos, Estado macromolecular dos ácidos nucleicos. Bioquímica da hipertensão. Alguns aspectos da eliminação renal. Dados novos sobre a bioquímica da porfíria. Físico-química da acção biológica dos agentes químicos. O síndrome humoral da fadiga.

O. Lambret, P. Razemon & P. Decoux — TECHNIQUE DE LA CHIRURGIE DU SYMPATIQUE ET DE SES INFILTRATIONS. — 256 págs., 115 figs., 4 estampas. (G. Doin, Edit., Paris, 1953 — 1.600 fr.).

Quarta edição, revista e melhorada, de um livro que pelo carácter prático e apresentação clara dos procedimentos logo obteve grande voga. Expõe todas as técnicas a empregar, para os diferentes sectores do sistema simpático, desde a cadeia cervical até aos gânglios segrados, com as modalidades relativas às viscerais visadas.

E. Lovasy & E. Veillon — DICTIONNAIRE DES TERMES D'ANATOMIE, D'EMBRYOLOGIE, ET D'HISTOLOGIE. — 624 págs. in 8.º peq., encadernado (Librairie Maloine, Edit., Paris, 1954 — 2.000 fr.).

De formato portátil, de agenda de bolso, impresso em papel fino, de modo a fazer pouco volume, presta-se este dicionário a ser companheiro do estudante, fornecendo-lhe serviços valiosos, pois nele encontrará facilmente o significado de qualquer termo usado nas ciências a que se refere.

Emil Granet — MANUAL OF PROCTOLOGY. — 346 págs., 119 figs., encad. em percalina. (Year Book Publishers, Chicago, 1954 — 7,50 dólares).

Completo manual da proctologia, no qual sucessivamente se expõe a matéria relativa a: 1 — Anatomia; 2 — Sinais ano-rectais, exame e diagnóstico; 3 — Anestesia; 4 — Terapêutica em geral; 5 — Proctologia pediátrica; 6 — Infecções piogénicas; 7 — Fissura anal; 8 — Hemorróidas; 9 — Tumores benignos; 10 — Tumores malignos; 11 — Colite ulcerosa; 12 — Infecções específicas; 13 — Prurido anal; 14 — Proctalgias e discrasias ano-rectais; 15 — Prolapso; 16 — Divertículos do cólon; 17 — Doença pilodinal; 18 — Afecções diversas.

M. C. Chatton, S. Margen & H. D. Brainerd — HANBOOK OF MEDICAL TREATMENT. — 580 págs. com muitos mapas, encad. capa maleável (Lange Medical Publications, Los Altos, Califórnia, 1954 — 3 dólares).

Esta é a 4.ª edição de um manual de terapêutica clínica, indicador dos tratamentos a adoptar em cada situação patológica, de cada aparelho ou sistema. Os primeiros capítulos são de ordem geral: Aspectos genéricos do tratamento médico, terapêutica por líquidos e electrólitos, tratamentos gerais sintomáticos, dietética e nutrição. O emprego de papel muito pouco espesso e de caracteres tipográficos muito pequenos permitiu dar uma enorme soma de noções num volume portátil, que cada médico pode trazer consigo, nele encontrando facilmente uma indicação que de momento não lembre. Quadros de teores fisiológicos e variações patológicas dão os números interpretativos de análises.

estrogénios; em doses elevadas, a porção glandular atrofia-se e aumenta o tecido conectivo.

A experimentação no animal é pouco produtiva a este respeito, porque a hipertrofia da próstata é doença característica do homem; o cão é o único animal que a apresenta espontaneamente, embora com carácter difuso e não nodular.

As interessantes investigações de Teilum mostraram que o conteúdo lipóide das células de Sertoli e Leydig só aparece nestas duas espécies de células na puberdade, e, à medida que indivíduo envelhece passa a predominar nas células de Sertoli; o que também sucede na hipertrofia benigna e nos tumores de testículo que levam à secreção de estrogénios (corioepiteliomas e tumores das células de Sertoli), mas não se observa nos tumores das células de Leydig que não segregam hormonas femininas.

Mais uma prova das relações íntimas entre o testículo e a hipertrofia benigna da próstata está no facto de esta não aparecer nos eunucos ou hipopituitários.

Parece não ser devida, a hipertrofia benigna da próstata, a excessiva quantidade de uma dada hormona sexual, mas a uma perturbação do equilíbrio androgénico-estrogénico, que originará um predomínio relativo desta última hormona. Nesta noção se funda o seu tratamento pelas hormonas masculinas, mas os efeitos favoráveis sobre os sintomas urinários são, às vezes, tão rápidos que se atribuem, não à redução do adenoma, mas à melhoria da vascularização e da tonicidade fibromuscular.

O conhecimento da dependência hormonal do *cancro prostático* resulta de muitos estudos experimentais e observações clínicas que se integram num importante capítulo da medicina experimental. Durante muitos anos este tumor, a neoplasia maligna mais frequente no homem a partir dos 70 anos, foi considerada doença incurável. Foram experimentadas várias técnicas cirúrgicas para remover toda a glândula e estruturas adjacentes, fez-se aplicação de agulhas de rádio por via supra-púbica e perineal, mas os resultados clínicos eram apenas paliativos. Nesta fase de pessimismo, os trabalhos de Huggins e colaboradores marcam profundo contraste, ao referirem que, depois de uma simples operação de castração, os doentes com carcinoma da próstata adiantado melhoravam, de uma maneira geral, que o tumor primário se reduzia e as metástases regressavam. Estes trabalhos foram precedidos de rigorosas observações experimentais efectuadas no cão. Anteriormente, não tinham tido qualquer projecção os trabalhos de Rendal, que já empregara a castração no cancro da próstata e os de Murger, que irradiara os testículos em alguns destes doentes, com o que obtiveram melhores resultados do que empregando outro método de tratamento: e os de outros investigadores que já em 1938 tinham começado a tratar doentes com carcinoma da próstata, com hormonas femininas.

Observações dirigidas noutro sentido contribuirão, também, para a compreensão deste problema. Referem-se à descoberta da fosfatase

ácida e ao conhecimento das alterações que apresenta nos vários graus de evolução do cancro da próstata, a partir dos trabalhos, em 1935, de Kustcher e Wolbergs, que, proseguidos, levaram a admitir que a fosfatase ácida está em relação com a actividade da próstata, e que a cápsula intacta da glândula impede a sua passagem ao sangue, visto que, em condições normais, existe a mesma percentagem nos dois sexos, não havendo nenhum órgão feminino rico neste fermento.

As investigações feitas neste campo conduzem a conclusões clínicas de grande interesse diagnóstico e prognóstico: assim, a normalidade da fosfatase ácida no sangue de um doente com carcinoma prostático indica que a cápsula não foi invadida: é um caso cirúrgico ideal; mas se já foi atingida, 75 % dos casos mostram valores elevados; e, se há metástases ósseas, não só este aumento é muito mais acentuado, como é comum a mais de 90 % dos doentes. A curva de fosfatase ácida refere também a evolução da neoplasia: diminui depois da extirpação do tumor e volta a aumentar nas recidivas.

Huggins utiliza estes conhecimentos fisiológicos nos seus trabalhos e verifica que a fosfatase ácida também é influenciada pelas hormonas sexuais: aumenta com a testosterona e diminui com os estrogénios ou após castração. Desta maneira, não só a evolução do tumor, mas os resultados precoces do tratamento, podem ser avaliados.

Horning, refere, no entanto, algumas experiências que indicam que nem todos os casos de cancro prostático apresentam dependência hormonal: assim consegue provocar, numa determinada estirpe de murghanos, tumores da próstata e, quando os enxerta noutros machos da mesma estirpe castrados precocemente, os tumores regressam. Durante sucessivas transplantações, porém, muitos dos tumores sofrem uma indiferenciação espontânea e acabam por crescer mesmo em animais castrados, o que indica a independência dos androgénios testiculares.

Os resultados benéficos obtidos na maioria dos doentes com cancro avançado da próstata, pelo emprego dos estrogénios ou pela castração, permitem concluir a sua dependência hormonal, na maior parte dos casos, mas existem ainda incógnitas que indicam que o problema é mais complexo do que o simples excesso de uma determinada hormona. Contudo, do que actualmente se sabe de cancro prostático depreende-se uma aplicação prudente de hormonas masculinas em indivíduos de mais de 50 anos.

Insistentemente se tem procurado estudar o metabolismo dos esteróides em relação com o cancro da próstata, mas os resultados a que se tem chegado não permitem ainda conclusões definidas.

A destruição de todas as células neoplásicas, pela cirurgia e pelas radiações, só dá alta percentagem de curas quando o diagnóstico do cancro da próstata foi precocemente feito. E porque assim é, porque qualquer atraso de terapêutica encurta as probabilidades de vida, compreende-se que não haja oportunidade para estabelecer estudos seriados

de terapêuticas químicas ou hormonais em doentes com cancros susceptíveis de cura pela cirurgia ou pelas radiações. Só depois de comprovada a ineficácia destes métodos clássicos de tratamento é que é possível, e lícito, ensaiar outros recursos terapêuticos que, embora paliativos, proporcionem esperança ou alívio ao doente.

Não se tendo ainda encontrado substâncias químicas com acção tóxica electiva para a célula neoplásica, são as hormonas os produtos a que se recorre, se não como curativas, pelos seus efeitos paliativos.

A sua acção inespecífica tem sido largamente aproveitada nos doentes cancerosos em situação de caquexia, pois favorecendo o anabolismo proteico contribuem para melhorar o estado geral dos doentes. Noutras situações, ainda não cancerosas, mas que se consideram devidas a perturbações hormonais, também se utilizam as hormonas masculinas, nomeadamente na mastite quística da mulher, em que parece exercer acção profiláctica contra o aparecimento da neoplasia; no fibromioma uterino, provocando redução do tumor e paragem das hemorragias; e na hiperplasia da próstata, em que as melhoras observadas são, principalmente, subjectivas, pois, na realidade, o tamanho da glândula raramente se reduz.

É conhecida há muito tempo a relação entre o desenvolvimento das mamas e próstatas e o sistema endócrino, particularmente as gónadas. A dependência hormonal que conservam alguns carcinomas destes órgãos e o efeito benéfico da castração são um facto bem estabelecido e de relativo valor terapêutico; também os efeitos da aplicação de hormonas sexuais nestas neoplasias em estádios avançados confirmam a sua sensibilidade hormonal. Relativamente mais recentes são as referências à suprarrenalectomia bilateral, só possível desde que pode utilizar-se a cortisona como terapêutica de substituição. Castração, hormonas sexuais e adrenalectomia bilateral constituem, actualmente, os principais meios de ataque das neoplasias avançadas da próstata e da mama.

A orquidectomia bilateral ou a administração de estrogénios representam norma terapêutica no cancro disseminado da próstata e as vantagens do seu emprego estão, agora, bem estabelecidas.

À castração segue-se quase invariavelmente uma melhoria espectacular na maior parte dos doentes: a dor desaparece nas 24-48 horas seguintes, o apetite e o peso aumentam com rapidez, as metástases das partes moles e dos órgãos linfáticos regressam, embora o tumor primário pouco se reduza. É de crer que as metástases ósseas também se modifiquem, mas como são, geralmente, de natureza osteoblástica, as alterações radiológicas são difíceis de interpretar; é pela diminuição dos valores sanguíneos da fosfatase ácida que se avalia a redução da sua actividade ao passo que a fosfatase alcalina — normalmente elevada nesta situação, como índice de um mecanismo ósseo de defesa —, pode permanecer elevada, diminuir depois, gradualmente, passados alguns meses, ou sofrer um aumento adicional, após a castração. Esta elevação

ulterior pode atribuir-se a regeneração óssea, o que pode explicar, também, o facto de alguns doentes apresentarem, depois da operação e apesar da ausência de dores e da normalização da fosfatase ácida, metástases que, previamente, não eram visíveis.

Pequeno número de doentes nada beneficia com a castração e a doença continua a sua evolução progressiva; porém dos que melhoraram, após um período de saúde aparente, que pode ultrapassar 8 meses, quase todos recaem, recaída que é suspeitada pelo reaparecimento das dores e elevação da fosfatase ácida.

Com o emprego dos estrogénios, geralmente *estilbestrol* «per os», 2-5 milig. diários, as melhoras não são tão súbitas, mas, passadas algumas semanas, os efeitos são semelhantes aos dos doentes que beneficiaram com a orquidectomia. Inicialmente, pode haver certa intolerância ao medicamento, manifestada por náuseas e vômitos, inconveniente que quase desaparece, tomando o remédio ao deitar. Parece que a redução do tumor prostático é mais frequente com a terapêutica estrogénica, observando-se, também mais rapidamente, diminuição da urina residual. Estes efeitos estão, aparentemente, em proporção com o grau de feminização sofrido pelos doentes: aumento da glândula mamária que se torna tensa e dolorosa, e escurecimento acentuados dos mamilos. Por este motivo, que encerra, potencialmente, a possibilidade de desencadear o cancro da mama, aconselha-se a interrupção do tratamento uma semana em cada mês.

Depois de um período de 4-18 meses, grande percentagem de doentes recidiva, mas o número de recaídas parece ser menor do que após a castração. Twombly, ensaiou *estilbestrol* nos doentes que recidivaram após castração e praticou a orquidectomia naquelas em que os estrogénios se tornaram ineficazes, mas não refere nenhum sucesso nesta terapêutica adicional, excepto alguns efeitos paliativos quando empregou grandes doses de etinil-estradiol nos doentes operados.

Nesbit e Baunn publicaram uma revisão do tratamento do cancro da próstata, efectuado durante 10 anos em 14 clínicas americanas, e chegaram aos seguintes resultados: — de 115 doentes tratados com *estilbestrol* — só 18 % sobreviveram 5 anos; de 359 que sofreram castração 26 % alcançaram este período; e praticando simultaneamente as duas terapêuticas, 36 % vivem além dos 5 anos. Dos doentes que permanecem clinicamente bem, passados vários anos, ainda não pode dizer-se se estão verdadeiramente curados, embora se acredite que, ocasionalmente, possa dar-se a cura.

Observa-se que, com esta terapêutica combinada, os resultados são significativamente melhores do que empregando, isoladamente a castração ou os estrogénios. Embora estes dois métodos de tratamento causem efeitos clínicos semelhantes e a mesma diminuição da fosfatase ácida, diferem bastante nos seus efeitos sobre a excreção hormonal.

Dean e Twombly estudaram a excreção dos 17-cs, estrogénicos e

gonadotropinas, em dois grupos de doentes com carcinoma metástico da próstata: um grupo foi submetido a estrogenterapia e outro sofreu orquidectomia. Verificou que, sob o ponto de vista da excreção hormonal, os dois tratamentos divergem completamente, mas esta diferença pode ser mais aparente do que real: o aumento de gonadotropinas após castração surge, claramente, por hiperfunção hipofisária, depois de faltar a inibição testicular; os 17-cs poderão aumentar por a supra-renal segregar mais hormonas masculinas depois da orquidectomia, e este mecanismo vicariante explica, também, a diminuição dos estrogénios. No entanto, só depois do estudo com fraccionamento dos 17-cs é que pode verificar-se se, na realidade, é assim. Por outro lado, depois do emprego do estilbestrol, inibe-se a função hipofisária e, portanto, diminuem as gonadotropinas e os 17-cs e aumenta a excreção de estrogénios, porque uma certa quantidade de dietilestilbestrol é excretada na urina.

O facto de alguns doentes não reagirem à castração e da sobrevivência dos que melhoram, inicialmente, com estas normas terapêuticas só ultrapassar os três anos em 55 % dos casos, levou Huggins e Scott a pensarem que devia existir, ainda, no organismo alguma produção de androgénios que explicasse as recidivas. Em 1945 publicaram um trabalho referente à suprarrenalectomia bilateral em 4 doentes com cancro avançado da próstata; só um dos doentes conseguiu sobreviver 116 dias num estado hipoadrenal, chegando a observar-se certa inibição na evolução do tumor. A insuficiente terapêutica de substituição dessa época não permitiu prosseguir esses trabalhos, mas a queda brusca dos 17-cs urinários, observada nesse caso, levou os autores à conclusão de que a secreção extra-gonadal de androgénios se localizava nas supra-renais.

Logo que foi possível empregar a cortisona vários grupos de investigadores retomaram os estudos sobre o efeito da *suprarrenalectomia* bilateral no cancro. Em Setembro de 1951, Huggins e Bergenstal publicaram os primeiros resultados obtidos e actualmente são já relativamente numerosas as estatísticas de vários autores que se referem a este assunto. Os efeitos verificados estão em relação, principalmente, com melhoras subjectivas, que consistem na diminuição ou desapareição dos sintomas predominantes; mas a eficácia objectiva quer na diminuição do tamanho do tumor primitivo, quer na regressão das metástases, só se observa excepcionalmente, e apenas com carácter transitório.

Por isso, parece de admitir, presentemente, que a adrenalectomia bilateral não é de grande utilidade no tratamento do cancro avançado da próstata, visto que a curta duração dos efeitos obtidos torna a sua eficácia duvidosa.

Apesar da teoria, defendida inicialmente por Huggins, de que o benefício da castração e, agora, da suprarrenalectomia era devido à supressão das hormonas masculinas, a testosterona só exacerba a doença em alguns casos. Este facto e outras observações clínicas e experimentais acabaram por levar o próprio Huggins, juntamente com Hodbes, a admi-

tirem a existência de dois grupos de carcinomas prostáticos: um, dependente dos androgénios, outro, independente na sua evolução das hormonas masculinas. Neste último grupo falta definir as características biológicas, para que possam ser influenciadas terapêuticamente, e nem a infiltração do tumor com o ouro radioactivo permite encarar estes casos com mais optimismo, visto que a sua eficácia é, apenas, local.

Tem-se procurado explicar as recidivas nos casos que se mostraram inicialmente sensíveis à terapêutica hormonal, o que é difícil, dada a diversidade de factores a considerar.

No *cancro inoperável da mama*, a orientação terapêutica apresenta directrizes semelhantes e, actualmente, a hormonoterapia tem, nestas lesões, uma aplicação vasta e definida.

De uma maneira geral, depois da extirpação dos ovários, há uma melhoria do estado geral, aumento de apetite, de peso e desaparecimento das dores, que permite uma recuperação transitória dos doentes. As lesões específicas podem reagir também favoravelmente, embora na maior parte dos casos a avaliação dos resultados seja perturbada pela aplicação simultânea das radiações. Contudo, a castração, só por si, pode provocar a regressão da lesão inicial e das metástases ganglionares e, por vezes, a sua influência benéfica abranger, também, as metástases ósseas e pulmonares. Apenas, porém, cerca da quarta parte dos doentes beneficia, temporariamente, com esta menopausa artificial, cuja indicação principal se limita aos casos de cancro mamário inoperável em mulheres pré-climatéricas.

No homem, embora o cancro mamário seja muito mais raro, não é infrequente observar-se num estágio evolutivo avançado. Nestes doentes, a orquidectomia origina modificações favoráveis semelhantes, mas, em contraste com a mulher, é mais eficaz nos indivíduos idosos e, não só há menor discrepância entre as melhoras subjectivas e objectivas, como os resultados são mais duradouros; mas a recidiva é, também, a regra.

A partir de 1939, após trabalhos experimentais de Nathanson, começou a ensaiar-se a androgenoterapia no cancro mamário metastático; inicialmente descrevera-se, apenas, melhoras sintomáticas, mas depois surgiram observações mostrando, também, regressão das metástases ósseas e dos tecidos moles.

Os estrogénios que, até então, se consideravam como agravantes da neoplasia mamária, foram experimentados com resultados favoráveis por Haddow, em 1944, e, posteriormente, por Nathanson, que condiciona o seu emprego em relação à idade. A aplicação das hormonas sexuais nestas neoplasias malignas generaliza-se nos anos seguintes e, actualmente, estão estabelecidas as suas indicações em relação ao sexo, idade, natureza das metástases, etc.

Esta terapêutica deve ser instituída por períodos prolongados e os efeitos benéficos que se obtêm não surgem senão passados 2-3 meses; até

esta altura não deve alterar-se o esquema terapêutico, a não ser que haja progressão evidente da doença.

Os estrogénios tem uma indicação mais restrita do que as hormonas masculinas: o seu emprego limita-se aos casos de cancro avançado da mama no sexo masculino e às mulheres em idade avançada ou que, pelo menos, estejam em menopausa há mais de cinco anos. Nas mulheres mais jovens, o seu uso não só não tem, praticamente, valor, como em cerca de 20 % dos casos pode determinar progressão rápida da neoplasia. A aplicação das hormonas masculinas não está sujeita a esta limitação e, por isso, podem ser utilizadas, sem este perigo, em mulheres de todas as idades, mas contra-indicam-se no homem.

Os benefícios conseguidos com os dois tipos de hormonas sexuais são quase semelhantes: melhoria do estado geral; redução ou latência do tumor primário e regressão das metástases ganglionares; a supressão da dor é quase geral, proporcionando maior alívio do que os opiáceos ou outros analgésicos e, mesmo quando a doença progride, a sensação de bem-estar costuma persistir.

Os estrogénios são mais eficazes para provocar melhoria das metástases dos tecidos moles, ao passo que os androgénios determinam alívio sintomático mais acentuado nas metástases ósseas, em mais de 80 % dos doentes; mas propriamente a regressão só se observa em cerca de 20 %. Com os estrogénios não há tanta diferença entre as melhoras subjectivas e as objectivas, que se obtém em, mais ou menos, 40 % dos doentes seleccionados.

A sobrevivência dos doentes submetidos a terapêutica hormonal não apresenta diferença apreciável em relação aos casos em que se não empregam hormonas, mas se a hormoterapia não prolonga, provavelmente, a vida, permite, pelo menos, que a evolução da doença decorra num estado de menor sofrimento.

A *dose de hormonas* a empregar não está fixada uniformemente. Das hormonas masculinas, o propionato de testosterona tem sido empregado preferentemente: a dose considerada mais eficaz é a de 100 milig., em dias alternados, e só quando, depois de uma dose total de 3 g, não surge nenhuma alteração, é que se abandona o tratamento, pois é provável que já não ocorra. Mas se o doente apresenta algumas melhoras, deve prosseguir-se, não só porque os doentes tratados durante mais tempo conseguem melhores resultados, como também porque a experiência tem mostrado que, continuando a hormonoterapia até haver exarcebação dos sintomas, a interrupção brusca do tratamento pode originar outra remissão.

A metiltestosterona, na dose diária de 40 milig., parece deduzir resultados semelhantes aos da testosterona e evita o custo e o incómodo das injeções.

Últimamente tem-se empregado, também, o metilandrostenediol na dose diária de 40 milig. e os seus efeitos podem considerar-se igualmente favoráveis e sensivelmente iguais aos dos outros produtos. Tem a grande

vantagem de evitar ou tornar muito menores os fenómenos de virilização e, além disso, tem uma acção mais pronunciada sobre as metástases dos tecidos moles do que os outros androgénios, referindo-se também o aparecimento de remissões em doentes que se tinham tornado refractários à metiltestosterona.

Há quem tenha feito a implantação de testosterona na dose de 600 milig.; este método tem a vantagem de durar cerca de 2 meses, mas a tolerância e a absorpção são falíveis e a prevenção de complicações mais difícil.

Das hormonas femininas, o produto mais empregado é o estilbesterol, devido à sua eficácia por via oral e custo mais económico; tem-se usado na dose diária de 15 milig. O etinil-estradiol também é bastante utilizado na dose de 2 milig., fraccionada diariamente, o que representa uma dose bastante elevada e, talvez por isso, os resultados parecem melhores do que com os outros estrogénios.

Os androgénios costumam empregar-se continuamente, enquanto que para os estrogénios é preferível uma administração cíclica, para evitar os efeitos de acumulação sobre o endométrio e tecido mamário são. Com esta orientação resulta uma hemorragia uterina periódica que recorda a menstruação, o que não só não tem nenhum inconveniente, como põe de sobreaviso em relação a qualquer outra perda de sangue fora destes períodos, que leva a pensar na possibilidade de carcinoma do endométrio ou fibromioma.

Doses tão elevadas destas substâncias e, por períodos relativamente prolongados, podem originar efeitos desagradáveis ou mesmo perigosos. Esta possibilidade impõe o exame periódico da doente; quando está submetida a estrogénoterapia requer uma observação ginecológica cuidadosa e colpocitológica, pelo menos de 6 em 6 meses.

Tanto os androgénios como as hormonas femininas podem provocar retenção de sódio e água, complicação que pode prevenir-se com uma dieta pobre em sal e a pesagem semanal do doente. Se as funções cardio-renais são normais, o aparecimento do edema é, geralmente, transitório, restabelecendo-se naturalmente um equilíbrio homeostático apropriado. Mas, se há insuficiência cardíaca ou renal, pode surgir hipervolemia mais acentuada e edema pulmonar, complicações que impõem parar a terapêutica e instituir adequadas medidas diuréticas e de digitalização.

A hipercalcémia pode surgir como complicação espontânea (síndrome hiper-calcémica espontânea — 10 %) em doentes com metástases osteolíticas, mas é precipitada pelo emprego de androgénios e, mais raramente, pelos estrogénios (síndrome hiper-calcémica provocado — 20 %). As principais manifestações clínicas da hipercalcémia são náuseas e vômitos que também podem surgir por intolerância medicamentosa, mas como a hipercalcémia representa um perigo que pode ser fatal, exigindo, por isso, a supressão imediata do medicamento, é necessário esclarecer, rapidamente, a natureza destes sintomas e uma das vantagens da terapêutica

hormonal «per os», em relação aos preparados de acção mais prolongada, é poder suspender-se imediatamente e evitar o perigo da calcemia se elevar demasiado.

Como era de esperar as hormonas masculinas em doses tão altas originam, geralmente, sintomas desagradáveis de virilização. Em relação à gravidade da doença, tais sintomas tem importância secundária, mas tornam-se tão obsessivos para algumas doentes que é necessário suspendê-las. É nestss casos que o metilandrostenediol tem a sua mais útil aplicação visto possuir uma acção androgénica menos acentuada.

Utilizar, simultâneamente, hormonas masculinas e femininas parece não proporcionar resultados superiores aos do seu uso isolado. Os ensaios feitos com progesterona apresentam-se, ainda, confusos, mas, de uma maneira geral, não parecem optimistas; o que parece mais útil, quando possível, é associar o Rx terapêutico com a hormonoterapia, provavelmente devido a aumento de vascularização, que torna o cancro mais radio-sensível.

Não se estabeleceu, ainda, a duração máxima do tratamento hormonal, mas só excepcionalmente os efeitos ultrapassam um ano. Porém, quando a doente deixa de responder a uma determinada hormona, pode empregar-se outra, e, instituindo, assim, vários planos terapêuticos é possível, por vezes, manter a sobrevivência durante bastante tempo.

No entanto, raramente se observam, em biopsias seriadas, alterações do tumor, mesmo quando há regressão clínica evidente. Godwin e Escher trataram durante um mês, com hormonas sexuais, casos de cancro mamário que depois foram submetidos à operação, e concluem não haver alterações histológicas patognomónicas; em nenhum caso se verificou a vacuolização do citoplasma e picnose do núcleo, observadas no carcinoma prostático, submetido a tratamento estrogénico.

A explicação mais aceitável dos efeitos clínicos é filiá-los na acção metabólica das hormonas sexuais. Como o cancro conduz a alterações do metabolismo proteico, é possível que estas hormonas produzam melhoria do tumor sobre o organismo. As consequências benéficas sobre as metástases, ósseas também podem estar relacionadas com uma formação mais acelerada do tecido osteóide, e não parecem específicas, visto que produzem resultados semelhantes nas metástases ósseas do carcinoma da tiroideia. Como, no entanto, em alguns casos, se observa fibrose do tecido neoplásico, não se exclui a hipótese de que as hormonas sexuais possam determinam algum efeito directo sobre as células cancerosas.

Os trabalhos de Pearson e colaboradores recentemente publicados, vêm esclarecer exactamente este aspecto e focam o grande interesse que oferece o estudo do metabolismo do cálcio, em doentes com metástases osteolíticas por carcinoma mamário.

Em condições normais, ingerem-se habitualmente, cerca de 200 milig. diários de cálcio. o qual é excretado, principalmente, pelas fezes e, em menor quantidade, pela urina, mas em proporção um pouco superior

à ingestão, o que determina um balanço negativo de cerca de 50 milig. por dia. Quando existem metástases osteolíticas, este balanço negativo acentua-se progressivamente, mas à custa da calciúria, e, só quando ultrapassa o poder de excreção renal — fixado em 500 milig. diários —, é que surge hipercalcémia. Assim, a elevação sanguínea do cálcio, não só representa uma fase tardia, como também tem o inconveniente de ser uma determinação laboratorial demorada. A avaliação de calciúria pelo reagente de Sulkowitch tem a vantagem de ser um método bastante rápido e de orientação precisa, consoante o grau de turvação que origina.

Depois de verificar a hipercalcúria em casos com carcinoma metastático da mama, Pearson efectuou a castração cirúrgica em 6 doentes, verificando que a excreção urinária do cálcio diminuiu precoce e acentuadamente em 3. Decorridas 3 semanas, começou a notar a remissão clínica da doença, apenas nos doentes em que se normalizara o metabolismo do cálcio, e, durante a remissão, a aplicação de estrogénios aumentava a calciúria e determinava o reaparecimento das dores ósseas. Nas doentes em que se mantivera elevada a excreção renal do cálcio, depois da castração, não só os estrogénios não acentuavam a calciúria, como a aplicação de hormonas masculinas, que se mostrara benéfica no primeiro grupo, era, também, ineficaz.

Chega, assim, à conclusão de que, na mulher, existem, possivelmente, dois tipos de carcinomas mamários: um dependente dos estrogénios, outro independente, que, clinicamente, não se distinguem; mas em que o estudo do metabolismo do cálcio permite caracterizá-los e, até, orientar a terapêutica. O exame histológico revela, porém, que só os tumores melhor diferenciados, isto é, os adenocarcinomas e carcinomas papilíferos apresentam dependência hormonal e, por isso, só eles beneficiam com a castração.

Após uma remissão que, geralmente, não ultrapassa 5 meses, mas que, em casos isolados, pode manter-se um ou dois anos, há um agravamento das lesões. Se, nesta altura, se pratica a suprarrenalectomia bilateral, surge nova remissão que se atribui à falta dos estrogénios supra-renais. Esta interpretação parece ser verdadeira porque as doentes, que não melhoraram com a castração, tão pouco beneficiam da adrenalectomia, operação que também se mostrou ineficaz em todos os outros tumores sem relações hormonais. Esta remissão costuma surgir depois de 2-3 semanas de praticada a operação e manter-se vários meses. Um sinal precoce de bom prognóstico é o aparecimento de afrontamentos, significando que a hipófise reage à falta súbita de estrogénios e que este aumento da actividade hipofisária, manifestando pelo elevação das gonadotropinas, não é incompatível com a regressão da neoplasia.

A remoção das supra-renais pode, assim, considerar-se um meio adicional para controlar, temporariamente, o cancro mamário avançado, principalmente nos doentes que apresentaram remissões depois da castração. Mas como é um processo terapêutico demasiado drástico alguns

autores americanos tentaram anastomosar as veias supra-renais na circulação portal ou implantar as supra-renais no fígado na esperança de que os estrogénios sejam inactivados.

Em suma, a orientação terapêutica actual do cancro da mama pode formular-se do seguinte modo: — A cirurgia e as radiações continuam a ser as formas primárias de tratamento, as únicas que determinam curas ou remissões bastante prolongadas da neoplasia; todos os outros métodos produzem apenas efeitos benéficos transitórios. A hormonoterapia é aconselhada, geralmente, o mais tarde possível, só quando a intensidade dos sintomas exige tratamento, embora o Prof. Prudente afirme que a aplicação de hormonas masculinas, logo a seguir à cirurgia, diminui, apreciavelmente, o aparecimento ulterior de metástases.

Se a neoplasia é já inoperável e a doente ainda é menstruada, deve fazer-se o estudo do metabolismo do cálcio, e a elevação da calcúria durante o período menstrual constitui a melhor indicação para a castração cirúrgica.

No período post-menopausa, a relativa elevação da estronase sanguínea e os sinais, mesmo pouco acentuados, de cornificação do epitélio vaginal aconselham, também, a castração, que também está indicada nos casos submetidos a irradiação ovárica, mas em que os resultados da citologia vaginal permitem supor que existe, apenas, amenorreia radiológica.

As radiações e as hormonas masculinas acentuam os efeitos da castração, e as indicações do seu emprego, previamente referidas, justificam-se pelos resultados clínicos obtidos. É certo que a sua aplicação começou a fazer-se empiricamente e, não sabia explicar-se o mecanismo por que actuavam. Com os trabalhos de Pearson já se compreende a acção das hormonas masculinas, mas é ainda difícil esclarecer se os estrogénios determinam outros efeitos, além dos metabólicos. Outra interpretação possível é que as hormonas sexuais em doses elevadas provoquem uma hipofisectomia química, baseados em raros casos clínicos que mostram o antagonismo entre a insuficiência hipofisária crónica e o desenvolvimento do cancro da mama.

A suprarrenalectomia bilateral constituía, até há pouco tempo, o término terapêutico no cancro avançado da mama e o mecanismo da sua eficácia justifica que a terapêutica de substituição, administrada em tais casos, contribua para manter as melhoras, ao contrário do que parece suceder no cancro da próstata, que se agrava com a cortisona.

Surpreendente, porém, foi a verificação de que os tumores independentes de estrogénios, que não beneficiavam com a castração, androgenoterapia ou suprarrenalectomia, apresentavam remissões apreciáveis com a *cortisona*, medicamento que, até agora, se se considerava ter um efeito paliativo apenas subjectivo, mas parecia contribuir para a disseminação das neoplasias. Ora, segundo Pearson e Harrison, não só a cortisona determina melhoras subjectivas e objectivas nestes doentes, como

a calciúria, que se mantivera elevada com as outras terapêuticas, diminui consideravelmente. Nestes casos, a dose de cortisona administrada eleva-se a 300 milig. diários e, como a manutenção desta dose pode conduzir a lesões de osteoporose, aconselham um emprego simultâneo de androgénios para as evitar.

Estes trabalhos são recentes e baseiam-se num número reduzido de casos, devendo, por isso, considerar-se preliminares, mas o seu interesse não necessita acentuar-se, visto que contribui para aliviar o doente numa fase da doença em que já se tinham esgotado todos os recursos.

A ALDOSTERONA, NOVA HORMONA DO CÓRTEX SUPRARRENAL. — A divisão clássica dos corticóides em mineralocorticóides e glucocorticóides foi abalada por sucessivos estudos que mostraram não ser inteiramente nítida a distinção entre as duas ordens de produtos hormonais do córtex suprarrenal. De uma série de experiências resultou a noção de que, além das hormonas cristalizáveis conhecidas, havia um composto diferente, do qual dependia primordialmente a actividade mineral do extracto do córtex. E em Agosto de 1953, Reichstein anunciou ter isolado um esteróide sob a forma cristalina, com marcada acção sobre a retenção do sódio, 50 a 100 vezes maior que a exercida pela desoxicorticosterona; por estudos combinados, em 1954, Reichstein, Simpson e Tait, definiram a fórmula química de essa substância, para a qual sugeriram o nome de aldosterona.

As acções biológicas de esta nova hormona têm sido muito estudadas, por série de investigações que neste artigo são compendiadas; para ele chamemos a atenção dos leitores que pelo assunto se interessem. Para aqui trasladaremos apenas o que refere a respeito de ensaios de ordem clínica.

«— Mach e colegas (1954) administraram aldosterona a dois pacientes com doença de Addison e obtiveram resultados similares aos descritos no cão adrenalectomizado. A dose eficaz mantém-se entre 150 e 200 microgramas por dia (2,5-3,3 microgramas por quilo de peso), provando-se no homem que a aldosterona é 20 a 30 vezes mais potente que a DOCA. Ao fim de algumas horas do início do tratamento, os sintomas clínicos da doença desapareceram e após alguns dias a pigmentação da pele regressou e a pressão sanguínea voltou ao normal. Tal como a DOCA, a aldosterona provoca retenção de sódio e de cloretos e aumenta a excreção de potássio, mas ao contrário da DOCA transforma em normais as curvas hipoglicémicas de tolerância à glucose. Num paciente que se queixava de artralguas dos joelhos este sintoma desapareceu durante o tratamento com a aldosterona, parecendo pois que a nova hormona combina os efeitos da desoxicorticosterona com certas propriedades da cortisona.

Em trabalho a apresentar, Simpson e Tait verificaram que a aldosterona é activa quando administrada por intubação gástrica no rato adre-

nalectomizado e Pawan mostrou que a administração oral da substância nas pessoas normais produz alteração da relação sódio/potássio salivares. Kekwick e Pawan, muito recentemente publicaram os resultados obtidos num caso de doença de Addison tratado com aldosterona por via oral. Verificaram estes autores que uma dose de 100 microgramas de aldosterona era capaz de manter o paciente em equilíbrio electrolítico razoável, sendo o efeito mais notável o respeitante à eliminação do sódio. A eliminação de água e de azoto e a resposta à sobrecarga de água não se alteraram com a administração de aldosterona, não havendo também nítida alteração do peso corporal. Notou-se redução da relação sódio/potássio salivares, assim como da pigmentação da pele. A pressão arterial sofreu um aumento e houve queda de eosinófilos no sangue periférico. No caso estudado, a aldosterona oral mostrou ser 30 vezes mais activa do que a DOCA intramuscular no respeitante à manutenção do equilíbrio sódico.

Claro que as experiências clínicas esbarram ainda com a grande dificuldade da escassez da substância pura. Aguardemos pois a sua síntese económica pois estamos certos de que a aldosterona irá suplantiar a desoxicorticosterona e a cortisona.»

COMISSUROTOMIA MITRAL. — O sub-título de este artigo é: Resultados a distância dos primeiros 29 casos. Foi escrito para os apresentar, mas para isso referem as condições dos doentes e da intervenção. Successivamente são tratados os critérios da selecção pré-operatória, a preparação para a valvulotomia, a técnica operatória, o pós-operatório, e os elementos de apreciação dos resultados: recidivas reumáticas, electrocardiografia, radiologia e electroquimografia; e apresentam o estudo anátomo-patológico do apêndice auricular extirpado.

Os resultados foram tabelados pelos dados fornecidos pelos seguintes elementos de apreciação: queixas dos doentes resultantes da estenose, queixas dependentes da barreira pré-capilar do pulmão, capacidade funcional do coração, estudo radiológico e estudo electrocardiográfico. Há numerosas divergências entre efeitos de ordem clínica, radiológica e electrocardiográfica. Exceptuando uma morte operatória, uma morte tardia por pericardite constrictiva e um caso em que a valvulotomia foi tecnicamente impossível, nos restantes 26 casos houve melhoras sempre apreciáveis, pois sempre se obteve a completa desapareição das crises de edema pulmonar, de hemoptises, de dispneia poroxística por obstáculo mitral e ortopneia, isto é um efeito nítido sobre as queixas resultantes da barragem valvular; as queixas de hipertensão veno-capilar do pulmão constituem, na opinião dos AA. a principal indicação da comissurotomia. Nalguns doentes persistem alguns sintomas de incapacidade a juzante, provavelmente relacionados com o estado do miocárdio ventricular esquerdo. Em 13 dos casos seguidos, discretos sintomas de insuficiência direita obrigam a manter os digitálicos, sempre em dose inferior à pré-operatória; mas nos que apresentaram insuficiência congestiva antes da

intervenção, ela não se manteve depois de efectuada esta. Grande parte das doentes faz vida normal de trabalho; uma gravidou e teve parto normal, sem necessidade de medicação. Em maioria aumentaram de peso.

Em suma e esquematicamente: 12 resultados muito bons, 7 bons, 4 regulares, 3 sofríveis.

TRABALHOS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA, XII, 1954 — N.º 1 (Março): *Acerca do tratamento local das tinhas tonsurantes do couro cabeludo*, por Juvenal Esteves e M.ª Manuela Antunes; *A tinha do couro cabeludo no concelho da Póvoa de Varzim*, por Aureliano da Fonseca, W. Osswald e Casimiro Macedo; *Nódulo doloroso da orelha*, por Tito de Noronha. N.º 2 (Junho): *Contribuição para o estudo dos dermatófitos portugueses*, por Henrique de Oliveira; *A roentgenoterapia das tinhas do couro cabeludo*, por Norton Brandão; *Um caso de nevo varicoso ósteo-hipertrófico, síndrome de Klippel-Trenaunay-Parkes-Weber*, por Artur Leitão. N.º 3 (Setembro): *Sobre a patologia do mesenquima e a classificação das mesenquimopatias em relação com a dermatologia*, por M. Mosinger; *Doença de Weber-Christian, estudo clínico e anátomo-patológico*, por Artur Leitão e M. Mosinger; *Estatística da Consulta de Tinhas do Hospital do Desterro em 1952 e 1953*, por Sá Penela e José Roda. N.º 4 (Dezembro): *Erupção cutânea de tipo miliar com histologia tuberculóide*, por Sá Penela; *Brigadas móveis na luta contra a tinha*, por Neves Sampaio e Silva Rego; *Organização de mapas de movimento nos serviços de dermatologia e venerologia*, por Aureliano da Fonseca; *Diário do 3.º Congresso Hispano-Português de Dermatologia*, por Cruz Sobral. Em todos os números, observações de doentes, apresentadas nas sessões da Sociedade.

TRATAMENTO LOCAL DAS TINHAS TONSURANTES. — Ver pág. 670 do «Portugal Médico» de 1953 (N.º 11).

NÓDULO DOLOROSO DA ORELHA. — Depois de resumir a interpretação anátomo-patológica e clínica da doença, segundo os trabalhos de Winkler e Foerster, o A. descreve-a em pormenor, apresentando as observações de 4 casos. Trata-se de um pequeno nódulo cujo tamanho varia de uma cabeça de alfinete e uma lentilha, incrustado na pele, geralmente no bordo do helix, raras vezes na antélice, bem aderente, e centrado por uma pequena crosta cuja remoção é muito dolorosa; sob esta crosta existe uma pequena ulceração quase invisível, de bordos levemente eritematosos, geralmente sem exsudação. Nunca se dá a cura espontânea, e o sintoma capital, a dor, aumenta com o tempo, sempre provocada, nunca espontânea, chegando a ponto do doente não poder dormir quando encosta a cabeça à almofada. É doença rara, própria dos adultos, mais frequente nos homens. Por vezes pode filiar-se em repetidos traumatismos, mas noutros casos não se lhe encontra origem, nem inflamatória

nem de qualquer outra ordem. Não há alteração do estado geral, mas é frequente a coexistência com a arteriosclerose, o que pode levar a atribuir papel etiológico a alterações vasculares.

A anatomia patológica diz tratar-se de lesões semelhantes às que se encontram geralmente nas cartilagens dos velhos, mas nestas faltam as lesões da epiderme. Por ser a dor o sinal mais importante, é preferível a designação de «nódulo doloroso da orelha» à anatómica de «condrodermite nodular crónica».

O A. tendo ensaiado diversos tratamentos (novocaína local, rádio e Raios X, etc.), reconhece que a extirpação é o mais indicado.

JORNAL DO MÉDICO — N.º 623 (1-I-1955): *A missão da imprensa médica*, por Armando Pombal; *Aspectos cirúrgicos dos miomas uterinos*, por Francisco Gentil; *Hemorragias ano-rectais*, por Luís Raposo; *Carcinoma sobre úlcera gástrica*, por Lima Basto e Georges Gander; *A dinâmica do ureter no aumento da diurese*, por Ayres de Sousa; *O clínico geral perante a fisiologia*, por Carlos Gonçalves; *Um caso de transposição completa dos grandes vasos*, por J. Silva Maltez; *Tratamento da insuficiência renal aguda*, por V. Gilsanz; *Médicos e Hospitais*, por Barahona Fernandes; *Notas de uma viagem a França*, por Carlos Santos. N.º 624 (8-I): *A segurança social*, por L. Macias Teixeira; *Medicina do corpo, medicina do espírito*, por Mário Moreira; *Experiência clínica com a cloropromazina (4560 R.P.) em psicoses*, por Fragoço Mendes e P. Galvão. N.º 625 (15-I): *A festa da medicina*, por Fernando Namora; *Considerações a propósito da campanha antituberculosa dos centros escolares de Chaves*, por Jaime de Carvalho. N.º 626 (22-I): *Considerações sobre sinergismo e antagonismo a propósito de um caso de sépsis por enterococo*, por Sousa Uva; *Insuficiência hipofisária e diabete mellitus*, por Inácio de Salcedo; *Contribuição para o estudo da demografia dos Cuanhamas*, por Alexandre Sarmiento e Figueira Henriques. N.º 627 (29-I): *Lesões observadas em otorrinolaringologia relacionadas com as doenças de adaptação*, por José Tavares.

ASPECTOS CIRÚRGICOS DOS MIOMAS UTERINOS. — O mais imperativo dos aspectos cirúrgicos do mioma uterino está no facto de o diagnosticar. Se não há contra-indicação operatória determinada pelo exame médico geral, o tratamento preferível é a intervenção cirúrgica. O tratamento pelos Raios X proporciona curas maravilhosas sobretudo em doentes jovens, mas tem o perigo de, persistindo em aplicações demoradas e repetidas (as quais não vencem os fibromas duros), se produzirem rectites, e mesmo o cancro do recto, e carcinomas da pele. Raras vezes a miectomia tem indicações, e por vezes obriga mais tarde à histerectomia; esta é a intervenção a adoptar como regra, sendo melhor a total que a supra-vaginal, por todas as razões técnicas e ainda a de evitar o carcinoma em colo isolado.

HEMORRAGIAS ANO-RECTAIS. — Depois de notar a ligeireza com que muitos clínicos emitem opiniões e prescrevem tratamentos sem averiguar a causa das perdas sanguíneas, por exame «in loco», censurável principalmente tratando-se de adultos ou de velhos, confiando só no interrogatório e no pretense diagnóstico que o doente fez, o A. passa em revista as afecções que provocam as hemorragias: hemorróidas; fissura anal, ulcerações intra-anaes e das criptas de Morgagni; polipose recto-cólica, recto-colite hemorrágica ou ulcerosa; cancro do ânus, do recto e da sigmóide; e outras mais raramente hemorrágicas (condilomas, pruridos complicados de acne e fístulas, no ânus; diverticuloses e diverticulites, disenterias, prolapso do recto, linfogranulomatose benigna, e poucas mais, no recto e cólon).

Numa segunda parte, o A. fala do procedimento do médico perante os doentes. Estes são de dois tipos: os que não ligam às hemorragias importância de assustar, e os que logo pensam no pior, o cancro. O clínico ordenará as coisas, pondo-as no seu lugar, sem se pronunciar antes de ter feito um diagnóstico seguro, para o qual usará dos seguintes elementos: anamnese, inspecção peri-anal e anal, toque rectal, exame endoscópico e exame radiológico. Na maioria das vezes, estes meios, usados sistematicamente, por sua ordem, param no exame endoscópico (que merece divulgação por ser simples, dar indicações preciosas, e permitir colher pequenas porções de tecido para biopsia, sendo preciso); a radiologia pode contudo ser necessária para o diagnóstico de divertículos, invaginações, pólipos, lesões malignas incipientes.

Quando, apesar de todos esses meios semiológicos o diagnóstico não for possível, há que recorrer às informações dadas por: exame parasitológico das fezes, reacção de Frei e de Wassermann, pesquisa de sinais de hemofilia e de hemogenia, de discreta hipertensão portal.

O tratamento tem de ser causal, portanto diferente de uns casos para outros.

ANAIAS PORTUGUESES DE PSIQUIATRIA, V — N.º 5 (Dez. de 1953): *Orientação do Hospital Júlio de Matos*, por António Flores; *A remodelação do Hospital Miguel Bombarda e a assistência psiquiátrica*, por Almeida Amaral; *Sobre a leucotomia* (em francês) por Barahona Fernandes; *Psicose ciclóide e reacção* (em inglês), por Pedro Polónio; *Alterações do esquema corporal de origem vestibular* (em francês), por Miller Guerra; *Personalidade e ambiente*, por J. Seabra Dinis; *Personalidade psicopática e personalidade neurótica*, por Navarro Soeiro; *Personalidade e despersonalização*, por Nunes da Costa; *Reeducação física das perturbações neuro-psíquicas* (em francês), por João dos Santos; *Percepção individual das isquemia e hiperemia experimentais*, por Barahona Fernandes e Fernando Medina; *Desenhos e aguarelas de epilépticos e oligofrénicos*, por João dos Santos. M.^a Lourdes Campos e M.^a Celeste Farinha; *A terapêutica pelo sono* (em francês), por J. Seabra

Dinis; *Análise estrutural e constitucional do G.P.I.* (em inglês), por Pedro Polónio, Fragoço Mendes, Miller Guerra e Pompeu Silva.

PERSONALIDADE E AMBIENTE. — O factor ambiental desempenha na vida um papel considerável, que cabe tanto ao meio físico (em particular à alimentação), mas também ao ambiente social, e de esta noção, amplamente demonstrável, tiram-se conclusões práticas importantes, desde o que respeita à grávida, cujo viver e sobretudo alimentação influem não só no físico como no mental do futuro ser, e depois aos cuidados com a alimentação e a educação da criança, sendo nas primeiras idades que se criam padrões de evolução física e psíquica, tipos de comportamento, etc., que pautam a futura vida. No campo profissional, o médico, e sobretudo o psiquiatra, não pode limitar-se ao estudo do doente em si, como se os conflitos interiores existissem independentemente do ambiente em que viveu e vive o doente, não pode abstrair das ligações e inter-reacções que envolvem cada ser humano.

O MÉDICO — N.º 175 (6-I-1955): *Histerectomia total nas afecções ginecológicas benignas*, por A. Mendes Ferreira; *Seborreia e doenças relacionadas*, por Norton Brandão. N.º 176 (13-I): *Influência das novas terapêuticas sobre a organização da luta antituberculosa* (em espanhol), por F. Blanco Rodriguez; *Idem*, por José dos Santos Bessa; *Idem*, por Lopo de Carvalho Cancela; *As modificações anatómicas ao nível das lesões tuberculosas sob a influência dos antibióticos e da quimioterapia*, por M. Arsénio Nunes; *Actualidade da pneumologia*, por Jorge Santos. N.º 177 (20-I): *Mais um caso de «situs viscerum inversus completus»*, morte por tumor Wolffiano, por Renato Trincão; *O 3.º Congresso Hispano-Português de Dermatologia*, por Cruz Sobral; *Demografia ultramarina*, por Alexandre Sarmento. N.º 178 (27-I): *O homem e o seu problema sexual*, por Bruno da Costa.

SEBORREIA E DOENÇAS RELACIONADAS. — Para o aparecimento da seborreia, diversos factores podem estar em jogo: constitucional e hereditário, hormonais, microbianos, metabólicos, hipovitaminósicos, psicogénicos. O tratamento deve orientar-se de acordo com o factor ou factores que intervêm em cada caso, havendo um que predomina, e que é indispensável combater.

O hormonal é o que mais vezes está em causa, para a acne, sendo a hormona feminina a mais utilizada, sobretudo quando a doença se exacerba durante o período menstrual ou em que há outros sinais de insuficiência de foliculina; doses pequenas, de 1 mg de dietilestilbestrol durante 15 dias no mês, a começar 8 dias depois da terminação do período menstrual. Nalguns doentes está indicada a hormona masculina, e é quando se verifica diminuição do androgénio circulante. A proges-

terona é útil numa forma peritricular da acne, de exacerbação 10 dias antes de fluxo menstrual, e com a forma de pápulas ou nódulos.

Na seborreia e acne acompanhadas por hiperqueratose folicular marcada, está indicada a vitamina A, em doses diárias de 200.000 unidades durante dois meses, seguindo-se em cada mês, e durante seis meses, série quinzenal, no caso do primeiro tratamento ter dado resultado; a associação do complexo B é geralmente empregada.

Deve procurar-se a colaboração da família para combate ao factor psicogénico, de preocupação do doente. Em todo o caso, por vezes o factor constitucional impera, e qualquer tratamento se mostra ineficaz; é o que sucede com a calvície seborreica.

O tratamento local é adjuvante. Consiste fundamentalmente em 3 ordens de medidas: desengordurar a pele pela lavagem com água quente e sabão; extracção dos comedões com instrumento apropriado; aplicação de compostos de enxofre, em pomadas, suspensões ou loções (a aplicar à noite, depois de se desengordurar a pele; pela manhã, nova lavagem e aplicação de enxofre em pó).

O tratamento da seborreia do couro cabeludo é mais difícil. O A. tem obtido bons resultados por fricções diárias com uma loção de coaltar (coaltar saponificado — 10 g, ácido salicílico — 2 g, resorcina — 1 g, glicerina neutra — 5 g, álcool a 90° — 100 g), e lavagem de seis em seis dias com um preparado de sulfureto de selénio. Nos casos mais graves, com escamas grossas, secas e aderentes, é preciso usar pomadas, sendo as melhores as que têm por base o óleo de cade. Na forma seca localizada, dá bom resultado a pomada de viofórmio e ácido salicílico (3 g de cada por 100), mas a recidiva é muito frequente. O tratamento das formas exsudativas é o do eczema exsudativo: calmante primeiro (óxido de zinco com azeite neutro), redutor depois (ictiol ou tumenol, em pasta de Lassar). Obtidos com estes procedimentos resultados satisfatórios, para a cura definitiva será necessário recorrer à radioterapia superficial, cuidadosamente utilizada, sob a vigilância do dermatologista.

MODIFICAÇÕES ANATÓMICAS DAS LESÕES TUBERCULOSAS SOB A INFLUÊNCIA DOS ANTIBIÓTICOS E DA QUIMIOTERAPIA. — Estes agentes terapêuticos não conferem qualquer especificidade morfológica às lesões sobre que actuam. A fase exsudativa é substituída pela fase produtiva e esta pela cicatricial; o que no ponto de vista biológico traduz um relativo aumento da resistência do organismo perante o micróbio; um aumento mais forte parece ser próprio da hidrazida de ácido isonicotínico. Assim, só na fase exsudativa é lícita a possibilidade de restituição à normalidade; utilizados na fase produtiva, os agentes medicamentosos ajudam a produção de cicatrizes, sendo estas inevitáveis. Os aspectos anátomo-patológicos particulares, resultantes da acção terapêutica dos antibióticos não são mais do que o aumento de frequência dos observados antes do seu aparecimento: intensa infiltração inflamatória inespecífica

de alguns órgãos sede do processo tuberculoso (como nas paredes de cavernas do rim), a formação de imagens de bolhas nos pulmões, a de lesões vasculares com o tipo de endarterite de Heubner, etc. Ainda, pelo facto de se tornar mais intenso o processo de cicatrização, com fibrose, há a possibilidade de um tipo nosológico se transformar noutro, como já se verificou com o lúpus tuberculoso, curado mas passando a sarcóide de Boeck.

COIMBRA MÉDICA, I, 1954 — N.º 8 (Set.-Out.): *Valor clínico e investigação laboratorial das reaginas*, por Meliço Silvestre; *Tratamento do coma diabético*, por A. Vaz Serra; *As fistulas perianais e seu tratamento*, por Francisco Pimentel; *A broncoscopia na tuberculose tráqueo-brônquica*, por A. Neves de Paiva; *Um falso diagnóstico de tuberculose pulmonar*, por A. Vaz Serra. N.º 9 (Nov.): *Linfogranulomatose plasmocitária do jejuno (Doença de Nicolas-Favre localizada apenas ao jejuno)*, por Bruno da Costa; *Abscesso do pulmão e cateterismo brônquico* (em francês), por H. Metras e J. Charpin; *Um diagnóstico de icterícia*, por A. Vaz Serra; *A Farmacologia e o Pensamento Médico em meio século*, por Feliciano Guimarães.

UM FALSO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PULMONAR. — Uma senhora de 30 anos de idade, há quatro anos teve, a seguir a um resfriado, expectoração hemoptóica, durante 3 dias, com tosse discreta e temperatura que não excedeu 38°. Fizeram-se então várias análises da expectoração, uma das quais foi positiva para o b. de Koch em homogenização; velocidade de sedimentação a 25; fez-se uma radiografia. Tudo isto levou a repouso na cama durante 3 meses e medicação por estreptomomicina e cálcio. Nenhum sintoma houve durante quase um ano, passando a fazer a vida habitual. Depois, novamente expectoração sanguínea, a seguir a um esforço e a um abalo de tosse; os escarros com sangue apareceram durante uma semana, todos os dias. Outra vez acamou. Os exames da expectoração foram negativos; a velocidade de sedimentação a 15; voltou a fazer tratamento com estreptomomicina e PAS e mais tarde com isoniazida. Rápidamente melhorou, mas sempre, por cautela, nos três últimos anos submeteu-se a periódicos tratamentos pelo repouso e pelos antibióticos.

Agora, uma hemoptise trouxe-a à consulta do A., que a viu com óptimo aspecto geral, nada havendo de interesse nos antecedentes familiares e pessoais. A única coisa que acusa é a citada periodicidade das hemoptises. Discreta e ocasional febrícula; mas não há tosse, nem expectoração matinal, nem pieira, nem qualquer sintoma geral próprio da toxi-infecção bacilar. Veio com 4 radiografias que só mostram hilos anormalmente desenvolvidos, e arborescências irradiando para a base, sombras que se têm mantido a ponto da radiografia actual ser sobreponível à de há quatro anos, apenas mostrando os hilos mais extensos e densos e as imagens parenquimatosas acentuadas, com tendência a

tomar o aspecto de asas de borboleta, nos 2 terços inferiores dos pulmões. A sombra cardíaca está ligeiramente acima do normal, apresentando pequeno aumento do ventrículo direito e discreta saliência do contorno da aurícula esquerda.

A auscultação cardíaca deu sinais evidentes de aperto mitral puro (doença de Duroziez). Talvez por a auscultação ser negativa na região precordial, escapou às observações anteriores; ao nível da parede axilar ouvia-se sopro prestólico, ruído de oclusão da mitral, desdobramento do 2.º ruído. O foco da ponta estava desviado para a parede axilar, onde se percebia o frémito e se pressentia o rodado.

Perante este diagnóstico, toda a sintomatologia ficou explicada. Com passado de reumatismo, coreia, ou qualquer doença infecciosa, a lesão pode aparecer na mulher como consequência de uma endocardite muito especial, de longa evolução. O aperto ocasiona estase na aurícula e depois ao nível da circulação pulmonar; as lesões, confundidas durante tanto tempo com a tuberculose, eram de hemossiderose pulmonar, complicação frequente do aperto mitral. Era pois um caso da forma pseudo-tuberculosa do aperto mitral, bem descrita por Lian. O electrocardiograma foi concordante.

Foi aconselhada a ouvir um cirurgião perito em cardiologia, pois há indicação para a comissurotomia, por distúrbio da pequena circulação.

REVISTA GERAL

O SOLUÇO (1)

por MAURICE PESTEL

Ruído explosivo, inarticulado, emitido espasmódicamente, acompanhado por uma contracção dos músculos inspiradores, tal é o soluço, que pode observar-se nas mais diversas circunstâncias. Se frequentemente é um pequeno sinal tradutor de anomalia funcional pouco importante, como no caso de deglutição muito rápida, algumas vezes pode ser indício de uma afecção neurológica de alta gravidade.

A análise fisiológica do soluço é muito instrutiva. Bruscamente, surge um estremeamento do tórax, cavam-se os espaços intercostais, o diafragma eleva-se pela contracção da parede abdominal, ao mesmo tempo que se produz o ruído glótico de maior ou menor intensidade. O exame radioscópico mostra essa elevação do diafragma no abalo do

(1) Tradução de *La Presse Médicale*, 63, N.º 21 (19 de Março de 1955).

solução. Segue-se uma calma absoluta, mas a recidiva dá-se, em qualquer fase da respiração, que aliás interrompe. A frequência dos abalos e a duração dos acessos são variáveis, mas o aspecto do fenómeno é sempre o mesmo, sempre idêntico. Habitualmente o soluço cessa em minutos; se demorado, depressa arrasta um estado de fadiga muscular, depois de ansiedade, podendo produzir-se durante o sono.

Fisiologicamente, pode considerar-se o soluço como um abalo clónico do diafragma, com participação dos músculos da respiração. Grosseiramente, poder-se-á interpretar como o negativo da tosse.

Mas se o soluço é simples para a sua descrição, é mais complicado explicar a sua génese, precisar a sua etiologia. Segundo Henning, esquematicamente, pode distinguir-se um soluço central e um soluço periférico.

O centro do soluço está relacionado com o centro respiratório, quer exista uma conexão anatómica directa, quer se trate de uma subordinação funcional. O periférico depende do nervo frénico, o qual contém fibras simpáticas que se distribuem no pericárdio, na pleura, no peritoneu, e, em parte, nos órgãos intra-abdominais. A excitação de qualquer de esses órgãos pode provocar o soluço por reflexo víscero-motor. No entanto, é mais difícil explicar por esta maneira o soluço que aparece depois duma lesão uro-genital, o que não é raro.

A etiologia do soluço é, pois, muito variada.

O soluço central pode observar-se como manifestação funcional no decurso de um choque emotivo, nos neurotónicos. Neles pode tomar carácter contagioso, estando somente numa dependência psíquica. Como manifestação de uma lesão orgânica, o soluço é muito frequente nos tumores cerebrais e nos da protuberância bulbar, nas abcessos do cerebello e nos síndromes de hipertensão intracraniana. Surge no decurso de afecções neurológicas agudas, conhecendo-se a sua frequência em certas epidemias de encefalite; nestes casos tem-se posto a questão da sua equivalência com certas formas da doença de Von Economo. Pode aparecer no decurso da tabes, de hemorragias cerebrais, e na aura da epilepsia. Enfim, é vulgar nas intoxicações, tais as devidas ao álcool. A frequência também é notável na hipoglicemia dos diabéticos, nos estados de anoxia, nos de choque. É um factor de gravidade, que se observa muita vez nos agonizantes. O periférico resulta principalmente da irritação mecânica ou tóxica do nervo frénico, e por isso se observa nas afecções do mediastino: compressões, tumores (particularmente na linfgranulomatose), e de um modo geral em todos os processos que possam irritar, de perto ou de longe, o frénico: afecções pleurais, e do pericárdio sobretudo (soluço no caso de infarto do miocárdio). É um dos sinais de hérnia do diafragma e de sofrimento do peritoneu; mau sintoma nos síndromas oclusivos, pancreáticos e gástricos; tem-se visto em cancros do estômago, do pâncreas e do fígado. É muito frequente no decurso de afecções urinárias e genitais, ováricas e uterinas; o que, como foi dito, é de difícil explicação.

O tratamento inspira-se na etiologia, particularmente pela psicoterapia quando se trata dos soluços passageiros dos neurotónicos. Mas, quando domina o quadro clínico, há que atalhar o sintoma antes de mais, o que nem sempre é fácil.

Sempre foram louvadas as medicações simples. Hennig cita Platão: Aristófanes, incomodado pelo soluço num discurso, promoveu dois espirros, para o fazer passar. Entre os meios empíricos, citam-se: um violento movimento inspiratório, a ingestão rápida de líquido em apneia, es pequenos choques sobre a coluna vertebral dorsal, a constrição das extremidades, a compressão dos globos oculares ou a do pneumogástrico ou do frénico no pescoço. Outros pequenos procedimentos parece terem favorável acção: a compressão da laringe, a anestesia da mucosa nasal, a irradiação de ondas curtas no abdómen.

A par de estas múltiplas manobras, alguns medicamentos podem ser úteis, sendo clássicos a atropina (em injeção subcutânea ou mesmo endovenosa), a papaverina e o piramido. Por vezes, o recurso aos hipnóticos, e até aos narcóticos, para fazer cessar o soluço permanente.

Recentemente, o emprego do 45-60 RP (Largactyl) mostrou grande eficácia. Também se tem empregado os derivados da quinina. Nas perturbações metabólicas, o bicarbonato de soda quando há acidose; e a insuflação de gás carbónico para excitar o centro respiratório. Por vezes, tem-se recorrido a uma acção periférica, tal como a infiltração de novocaína no frénico.

A variedade destas terapêuticas corresponde à diversidade das causas do soluço, mas ela mostra a sua própria fraqueza. Em última análise, a escolha depende da gravidade do sintoma.

Esgotados os pequenos meios, as manobras clássicas, utilizar-se-ão das medicações mais activas as menos ofensivas; os compostos de tipo do Largactyl são neste ponto de vista os mais úteis nas formas graves. Só se pensará numa solução cirúrgica como último recurso.

Geralmente, dê-se às medicações vulgares o tempo preciso para mostrar os seus efeitos; e a simples natureza tem muita vez o cuidado de efectuar uma cura espontânea.

SÍNTESES E EXCERTOS

O pneumotórax simples espontâneo

J. A. MYERS expõe um estudo muito completo, baseado em 115 casos (*Diseases of the Chest*, Out. de 1954), sendo metade de eles em indivíduos com idades de 20 a 24 anos, e na maioria do sexo masculino (85% de todos os casos); 62 eram do lado esquerdo, 42 do direito, e 9 bilaterais.

A dispneia e a dor foram muito intensas em 78 casos. O pneumotórax apareceu em circunstâncias muito diversas; nuns indivíduos quando faziam trabalho físico intenso, ao passo que noutros surgiu quando dormiam.

O exame radiológico permite um diagnóstico exacto. A intensidade do colapso foi muito variada; só em 34 casos o pneumotórax foi total. Houve 39 pequenos derrames, apenas 1 de importância; 9 eram hemáticos. Só 2 casos foram graves, com pressão positiva; as desinflatções poucas vezes foram necessárias.

A tuberculose desempenha pequeno papel etiológico: apenas 3 doentes apresentaram ulteriormente tuberculose pulmonar diagnosticável.

Em 30 por cento dos casos houve recidivas. Em tais casos, pode haver vantagem em intervir, praticando uma pequena irritação da pleura, para a engrossar.

Os derrames líquidos devem evacuar-se, se não se reabsorvem num prazo de alguns dias, para se evitar assim a produção de depósitos fibrinosos. Nos casos de hemotórax espontâneo, pode ser preciso fazer a laqueação dum vaso.

Os indivíduos que apresentaram pneumotórax espontâneo, sobretudo recidivamente, ou em que a radiografia mostrou imagens pulmonares quísticas, devem evitar as grandes altitudes.

Sobre quimioterapia da meningite tuberculosa

P. DENIS & J. HALLET, depois de um resumo das opiniões emitidas a este respeito, apresentam 38 observações pessoais, de crianças com idades de 6 meses a 12 anos, que submeteram a tratamento combinado de estreptomina, PAS e isoniazida. Observaram a cura em 33, tendo falecido 5; dois dos sobreviventes ficaram com graves perturbações psicomotoras. Formularam a impressão de que a isoniazida é, de todas aquelas drogas, a mais eficiente, sendo de esperar que com o seu largo emprego se consiga obter a cura em todos os casos, salvo nas crianças de tenra idade com processo já avançado, cujo prognóstico é sempre reservado. (*Acta Paediatrica Belgica*, N.º 3 de 1954).

Perturbações devidas às lombrigas intestinais

Estudo baseado na observação de 200 crianças portadoras de ascariis lumbricoides; em grande maioria de idade pré-escolar, e em mais de metade com menos de 4 anos. O autor, G. MERRILL, verificou o seguinte: 82 não apresentaram qualquer perturbação; 44 queixavam-se de dores abdominais; em 34 houve diminuição do apetite; 27 sofreram de agitação nocturna; 18 tiveram vômitos com frequência; alguns outros sintomas sem importância foram notados. Indagação especial incidiu sobre as convulsões, que ofereceram 17 de essas crianças, mas apurou que já as padeciam antes de serem parasitadas, e viu-se que continuavam com os acessos convulsivos depois do intestino ser limpo de vermes; só em 2 de essas crianças foi estabelecida a relação entre a escairdose e as convulsões. (*American J. of Diseases of Children*, Set. de 1954).

A dose óptima de morfina

Por um estudo estatístico de comparação entre os efeitos das doses de 10 e de 15 mg, L. LASAGNA & H. BEECHER verificaram que a acção sedativa se manifestava semelhantemente com qualquer dessas doses. Ora, como com a dose mais alta se observam já algumas perturbações, particularmente diminuição do número de movimentos respiratórios, sobretudo nos indivíduos saudáveis que se sujeitaram a essa experiência, não há interesse em empregar dose superior à de 10 mg (*J. American Med. Ass.*, 18-ix-1954).

NOTAS E NOTÍCIAS ⁽¹⁾

Júlio Dantas e a Medicina

Na galeria dos evadidos da Medicina, o nome de Júlio Dantas ficará como um dos mais notáveis, não só pela categoria de eminente escritor, mas pelos reflexos da sua educação médica em muito da sua obra literária. Essa influência definiu-a excelentemente, nas palavras magníficas que intercalou no brinde de agradecimento do banquete que a Universidade de Coimbra lhe ofereceu por ocasião do doutoramento «honoris causa» na Faculdade de Letras. Reproduzimos a passagem, que merece pelo significado do conceito e beleza da expressão, ser lida por todos os médicos:

E a Medicina? Madona do manto amarelo, virgem forte, taciturna e melancólica, consoladora sublime de todas as dores, não me esqueço, nesta hora de júbilo, do muito que como escritor te devi. Ensinaste-me a observar a vida, a conhecer o sofrimento, a perscrutar a alma humana; puseste-me em contacto com os grandes problemas morais, sociais e filosóficos; aprendi contigo a dar valor à existência, mérito à abnegação, sentido cristão à fraternidade universal dos homens. Tu me disseste que para além de todas as misérias há uma esperança; para além de todas as dores, uma fé: para além de toda a treva, uma luz. Deixei-me conduzir pela tua mão, percorri os caminhos da amargura; onde vi lágrimas, semeei rosas; e foi com a alma purificada que vim, jovem escolar de Asclepiades, sacrificar no templo branco de Apolo. Se esta pedra do meu anel não fosse uma safira, desejaria que ela tivesse sido um topázio. E a vida estava então certa. Mas, como seria possível, Madona velada, se eu mal passei, como uma sombra, junto das colunas do teu pórtico, tão vagamente, tão obscuramente, que ninguém reparou em mim?

(1) O artigo que no último número publiquei na «Secção Profissional» exige uma correcção. Escrevi, referindo-me à situação dos médicos chamados agora a serviço nos Postos da Federação: — «Não me parece que a diferença de garantias entre os que têm contrato e os que o não têm seja muito grande, pois uns e outros podem ser dispensados de servir a instituição, sem necessidade de expulsão por processo disciplinar». Ora a verdade é que os que têm contrato só podem ser expulsos mediante processo disciplinar, de cuja decisão há recurso, ao passo que os assalariados podem ser dispensados sem outra explicação que não seja a de não precisarem de eles. Para os contratados não exergo forma de os dispensar sem ser por extinção dos lugares, ocorrência que não é lícito prever. Gostosamente rectifico a inexacta opinião.

TRABALHOS APRESENTADOS A REUNIÕES MÉDICAS. — Na *Sociedade das Ciências Médicas*: Adenoma brônquico, púrpura trombopénica, por Vasco Ribeiro Santos; Aspectos dermatológicos da policitemia essencial, por Caeiro Carrasco; Um caso de Hodgkin infantil, por M.^a de Lourdes Levy; Acalasia da cárdia, icterícia obstrutiva, por Filipe da Costa. Na *Sociedade Médica dos Hospitais Cívicos*: O tratamento da tuberculose pulmonar nos últimos cinco anos visto através da experiência do Serviço de Tisiologia dos H. C. L., por Mário de Alenquer; Um estranho caso de histeria, por Diogo Furtado. Na *Sociedade P. de Medicina Interna*: Hemoglobinas anormais, por Carlos Trincão; Experiências da electrofonese do soro e do líquido cefalorraquidiano em doenças do sistema nervoso, por Diogo Furtado e Guilherme Janz; Terapêutica psico-somática convergente, psicoterapia-acetilcolina (choque vegetativo) na hipertensão arterial, por Amílcar Moura. Na *Sociedade P. de Pediatria*: Modernas exigências do Serviço de Pediatria, por Victor Fontes; Conceitos actuais de hospitalização em pediatria, por Silva Nunes; A propósito de um caso de higroma sub-dural, por Nunes da Costa; Kalazar autóctone do Porto (2.^a observação), por Fonseca e Castro; O problema da cortisonoterapia em reumatologia, por Luís de Pap; Recidivas reumáticas após valvulotomia mitral, por Arsénio Cordeiro; Reumatismo e coreia como causas das lesões valvulares em crianças, por Madeira Pinto. Na *Sociedade P. de Radiologia Médica*: Ventilação selectiva, por Aleu Saldanha; Estado actual da colecistometria, por Carlos Santos. Nas *Reuniões da Faculdade de Medicina do Porto*: Duas observações de raro desvio metabólico, por E. Côrte-Real; Anastomoses traqueais e brônquicas, por Esteves Pinto, Salvador Jr., Giesteira de Almeida e José Tavares; Acerca da apoplexia pituitária, por Ferraz Júnior e Carlos A. da Rocha; Tendências modernas em anestesia, por Júlio Costa; A irrigação da abóbada palatina no cão, por Abel Tavares; Um caso de sensibilização rara pós-transfusional, por Eugénio Côrte-Real e Amândio Sampaio Tavares; Granuloblastoma gástrico em metamorfose cancerosa, por Daniel Serrão; Modificações electrocardiográficas provocadas pelos desvios térmicos, por Bragança Tender, Bártolo do Vale Pereira e Amarante Júnior; Um caso de hepatectomia esquerda por hemangioma, por Bártolo do Vale Pereira; Esplenoportografia, por Joaquim Bastos e Casimiro de Azevedo; Acusação de atentado ao pudor num caso de vulvo-vaginite diftérica, por Carlos Lopes e Oliveira Barros; A prova de Schwachman na clínica pediátrica, por Barbeitos de Sousa; Salicilatos e amino-acidúria, por Sobrinho Simões e Pinto de Barros; Técnica da torocoplastia extra-músculo-perióstica com chumaço de Polystan sem fibrose, por Esteves Pinto; Hemangioma cavernoso do íleon em transformação cistóide, por J. Gil da Costa; Pancreatite aguda experimental, bile e sais biliares, por Giesteira de Almeida; Meningites tuberculosas em crianças vacinadas com B.C.G., por Fonseca e Castro e Cidrais Rodrigues; Influência do amobarbital sobre a resposta motora gástrica à estimulação eléctrica do vago, por Malafaia Baptista, Afonso Guimarães, José Garrett e W. Osswald; Características sexuais dos núcleos celulares, por Amândio Sampaio Tavares; Reparação das perdas de substância da abóbada craniana com placa de Polyten, por F. Prata de Lima; As vias cirúrgicas de acesso ao mal de Pott, por A. Ferreira Alves; Tiosemicarbonas e concentrações hemáticas de ácido p-amino-salicílico, por José Garrett, W. Osswald e Amândio S. Tavares; Algumas aplicações práticas da electroforese em papel, por Daniel Serrão; Estudo das reacções provocadas no cão pela hipotermia, por Bártolo do Vale Pereira, Bragança Tender e Amarante Júnior; Aspectos pouco frequentes da insuficiência ante-hipofisária, por Emídio Ribeiro e Ana M.^a de Mesquita; Suprarenalectomia e ovariectomia nas metastases do cancro do seio, por Joaquim Bastos, Manuel Hargreaves e Casimiro de Azevedo; A reacção da imobilização treponémica de Nelson, por Aureliano da Fonseca; Sobre o diagnóstico histológico das micoses, por J. Gil da Gosta; Dedução de causas

de morte específicas da mortalidade geral, por J. da Costa Maia; Acerca dos vasos da retina, por Silva Pinto; Osteoartropatia de Pierre Marie num caso de Hodgkin pulmonar, por Ferraz Júnior e Cerqueira Magro. Na *Sociedade P. de Nutrição*: Alimentação e proteínas, por Luis de Aguiar. Nas *Quinzenas dos Hospitais da Universidade de Coimbra*: Conjuntivoma invasor, por Prado e Castro. Na *Sociedade P. de Neurologia e Psiquiatria*: Psicoses da hidrazida do ácido isonicotínico, por Fragoso Mendes; A propósito da mielografia, por J. Gama Imaginário; A aquisição de forma no grafismo infantil, por João dos Santos e Cecília Menano. Na *Reunião dos psiquiatras do Norte*: Diagnóstico diferencial da neurastenia, por Azevedo Fernandes. Na *Sociedade P. de Hidrologia Médica*: Teogonias aquáticas, hidrologia e mitologia — lendas, crendices e superstições, por Costa Sacadura; Sobre o valor dos métodos de análise da radioactividade das águas minerais, por Francisco Nazaré; O presente e o futuro da fisioterapia nas dessas estâncias termais, por Albano Ramos. Na *Sociedade P. de Estomatologia*: Subsídios para a terminologia estomatológica, e Prótese total bi-maxilar, por Ferreira da Costa; Simpósio sobre anestesia por infiltração, por Assis Camilo, H. Ferreira da Costa, Bação Leal, José Dias e T. Martins Prata.

INTERCÂMBIO. — Sobre o estudo radiológico das vias biliares, conferências na Faculdade de Coimbra pelos Profs. Teschendorf e Carlos Santos. Na Soc. Méd. dos Hospitais Clvis, do Dr. D. Hurxthal sobre adenomas pituitários. Na Soc. P. de Estomatologia, do Dr. Polus sobre prótese total e parcial, e do Prof. Brabant sobre progressos em patologia dentária. No Instituto de Medicina Tropical, o Dr. Garnham fez três lições sobre malariologia. Na Faculdade de Medicina do Porto, o Prof. Orbanaja falou sobre lúpus eritematoso. Nas três Faculdades de Medicina, o Prof. Carlos Chagas Filho deu conferências sobre temas de fisico-química biológica. Promovida pela Soc. P. de Otorrinolaringologia e Broncoesófagoscopia, realizou-se uma Semana Otológica, com lições pelos Profs. T. Cawthorne e F. Antoni-Candela. Na Sociedade P. de Cardiologia, lição do Prof. W. Strand sobre doença coronária.

CONFERÊNCIAS. — No Instituto de Oncologia: Métodos especiais de alimentação, por Luis de Aguiar; Dosagem em ultrasonoterapia, por J. Transmontano. No Hospital do Ultramar: Perfuração ganglionar no decurso da infecção primária tuberculosa, por Iglésias de Oliveira; Sobre abscesso encefálico otogénico, por A. Sant'Ana Leite. Na Faculdade de Farmácia do Porto: Medicina e farmácia, por Luis de Pina. Na Liga Universitária Católica do Porto: O certificado pré-nupcial, por Pimentel das Neves.

JIMENEZ DIAZ. — Com grande solenidade, a Faculdade de Medicina do Porto doutorou «honoris causa» o reputado cientista médico espanhol.

DOUTORAMENTOS ACADÉMICOS. — Em Coimbra, do Dr. Armando A. M. Simões de Carvalho, com a dissertação: Contribuição para o estudo da circulação renal. Em Lisboa, dos Drs. Humberto da Silva Nunes, Artur de Oliveira, José Andresen Leitão e Tomé George Vilar; as dissertações eram, respectivamente — Contribuição para o estudo da respiração fetal, Pericardite constritiva experimental, Metabolismo da histamina, A perfuração dos gânglios tuberculosos para a árvore tráqueo-brônquica.

NECROLOGIA. — Respectivamente, em Alcobça e Alcoutim, os nossos prezados assinantes e considerados clínicos, médicos municipais, Drs. António J. de Almeida e Sousa, e João Francisco Dias. Em Beja, o antigo médico municipal Dr. João R. da Costa Palma, Em Setúbal, o distinto clínico Dr. Alvaro Gomes. Em Almada, o mmédico da Misericórdia Dr. Augusto Eduardo de Carvalho. E os médicos do Exército reformados, Drs. António Rocha Manso, António Sarmento de Macedo e Augusto de Oliveira e Sousa.



CURARIZANTE DE SINTESE

FLAXEDIL



MAIOR MARGEM DE SEGURANÇA

AUSENCIA DE EFEITOS HISTAMÍNICOS

MAIOR REGULARIDADE DE ACÇÃO

REDUÇÃO DA DOSE ANESTÉSICA

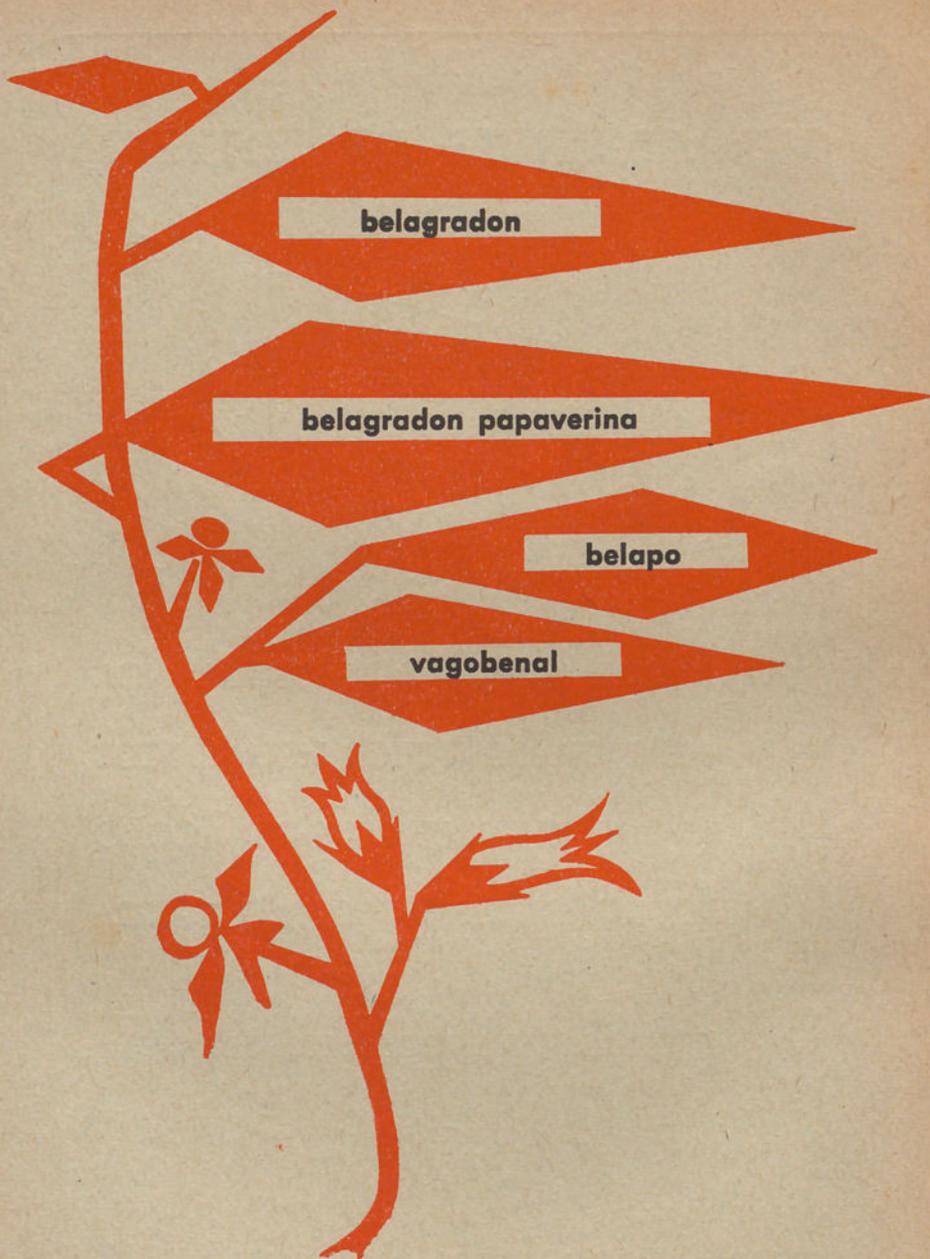
CAIXA DE 10 AMP. DE 2cc. DOSEADAS A 40mg.

REPRESENTANTES:

SOCIEDADE COMERCIAL CARLOS FARINHA, LDA.

RUA DOS SAPATEIROS, 30-3.º — LISBOA





LABORATÓRIOS DO INSTITUTO PASTEUR DE LISBOA