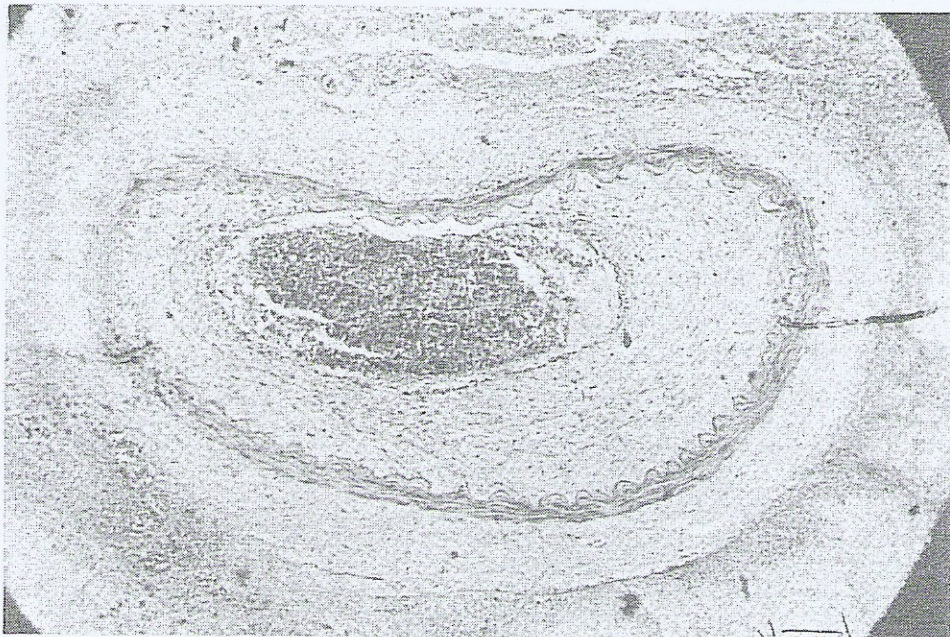


Fig. 464 — Arterite reumatismal: a íntima apresenta proliferação conjuntiva com tumefação dos fibroblastos devido à inflamação serosa; a membrana elástica interna está necrosada e, por isso, apresenta-se com muita nitidez nos cortes corados pela hematoxilina-eosina ao contrário do que acontece normalmente. Aumento: 80X.



Em certos casos verifica-se a polisserosite, isto é, o comprometimento simultâneo ou concomitante da pleura, pericárdio e até ao peritónio. As vísceras abdominais também podem ser comprometidas pela moléstia, particularmente o fígado e o pâncreas, manifestando-se por perturbações gástricas e intestinais, como anorexia, isto é, perda do apetite, vômitos, acidose e glicosúria. As alterações das funções hepáticas atingem particularmente a glicogeniogênese e, como consequência, as funções antitóxica e cetogénica; a função biliar geralmente não é comprometida, mas em certos casos o doente apresenta a conjuntiva bulbar amarelada e presença de sais biliares na urina. Por isso, a verificação do estado do fígado no reumatismo poliartricular agudo ou nos casos de cardiopatia dele decorrente se faz

pela prova da galactose; este açúcar fixa-se exclusivamente no fígado, aumentando aí a reserva de glicogénio. Essa prova consiste em dar ao doente em jejum, pela manhã, 40 g de galactose em 20 ml de água, mantendo-se o jejum até o meio-dia e durante o dia a alimentação deverá ser lacto-vegetariana somente; pesquisa-se a galactose na urina cada duas horas e 4 vezes. No indivíduo normal a primeira amostra acusa cerca de 5% de galactose ingerida e as outras não a contêm; no caso de lesão do fígado a galactosúria na primeira amostra é de 20 a 70%; na 2ª de 10 a 20%, na 3ª 4% e na 4ª, de 1 a 3%. Essa alteração da função glicogénica do fígado é acompanhada pela alteração da função antitóxica, o que é de grande importância nesta moléstia em virtude do emprego do salicilato de sódio no seu



Fig. 465 — Pneumonia reumatismal: aspecto macroscópico.



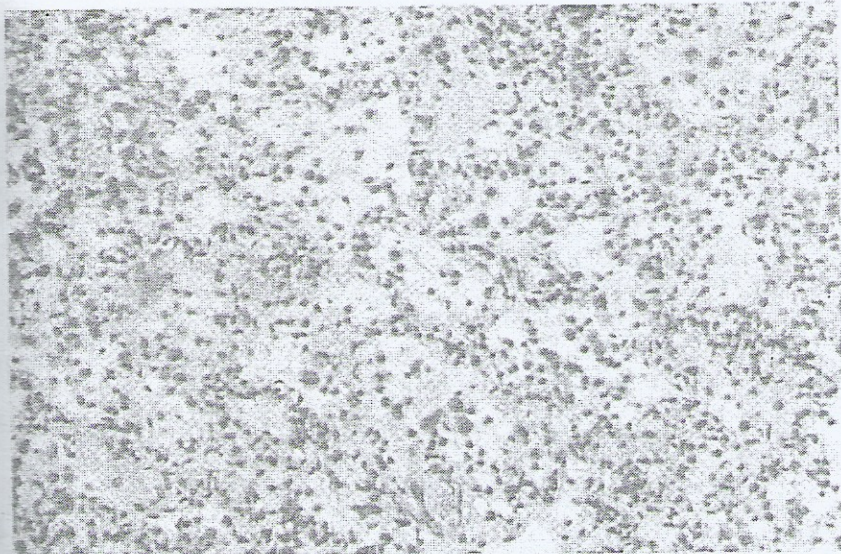


Fig. 466 — Pneumonia reumatismal: aspecto histológico mostrando edema inflamatório nos alvéolos com células histiocitárias desca-  
madas de sua parede. Col.: hematoxilina-eosi-  
na. Aumento: 120X.

tratamento; é no fígado que o salicilato introduzido por via oral é combinado à glicocola resultando o ácido salicílic, assim como a sua combinação com o ácido glicurônico, que é um produto da oxidação da glicose resultando os glicuronos conjugados, que são atóxicos de fácil eliminação. Por conseguinte, a detoxicação salicilada põe em jogo as reservas de glicogênio do organismo, pois o ácido glicurônico deriva diretamente da glicose ou do glicogênio pela substituição de uma função ácida por uma função álcool; a glicocola é um aminoácido gerador de glicogênio.

A hepatite reumatismal se caracteriza, do ponto de vista anatomopatológico, por áreas claras, formando o desenho de uma roseta ou figuras semelhantes aos cristais de gelo, em torno de ramos da veia centrolobular (fig. 469), figuras essas que se destacam nitidamente no fundo castanho-avermelhado do tecido hepático e já são vistas através da transparência da cápsula do órgão. Esse aspecto é característico do reumatismo, podendo ser encontrado já na fase aguda ou nos casos do processo já estar curado no coração.

O exame histológico mostra que se trata de necrose fibrinóide das travessas hepáticas que se irradiam em torno da veia centrolobular (fig. 470). Na hepatite reumatismal o fígado é reduzido de volume e de consistência firme, o que é verificado já ao exame semiológico em vida e, por isso, os clínicos falam em "cirrose cardíaca", por considerarem esse aspecto como sendo devido à fibrose do órgão em consequência da estase sangüínea resultante da insuficiência cardíaca. Trata-se de um conceito totalmente errado porque não há fibrose alguma e, mesmo que a houvesse, não seria cirrose e, além disso, porque não se trata de insuficiência cardíaca; esse conceito só serve para prejudicar o doente, impedindo o tratamento adequado da moléstia que, então, é feito com os chamados tônicos cardíacos, o que só contribui para agravar o caso.

A hepatite e a pneumonia reumatismal são as duas complicações mais graves do reumatismo e o seu tratamento deve ser feito com solução de anti-pirina endovenosa, glicose e insulina em pequenas

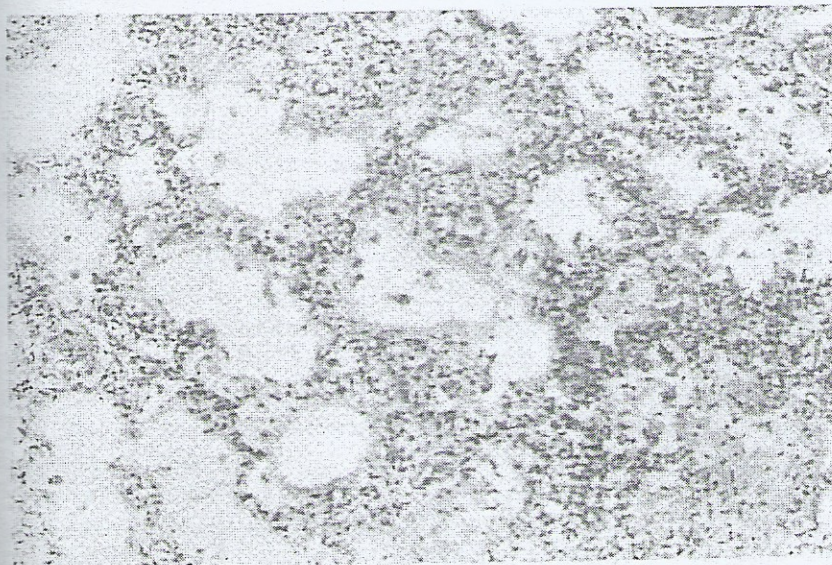


Fig. 467 — Pneumonia reumatismal: as paredes alveolares estão espessadas em virtude da proliferação de suas células histiocitárias e na superfície interna vêem-se as membranas hialinas. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.



Fig. 468 — Pneumonia reumatismal, mostrando o espessamento da parede alveolar pela proliferação das células histiocitárias. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 350X.

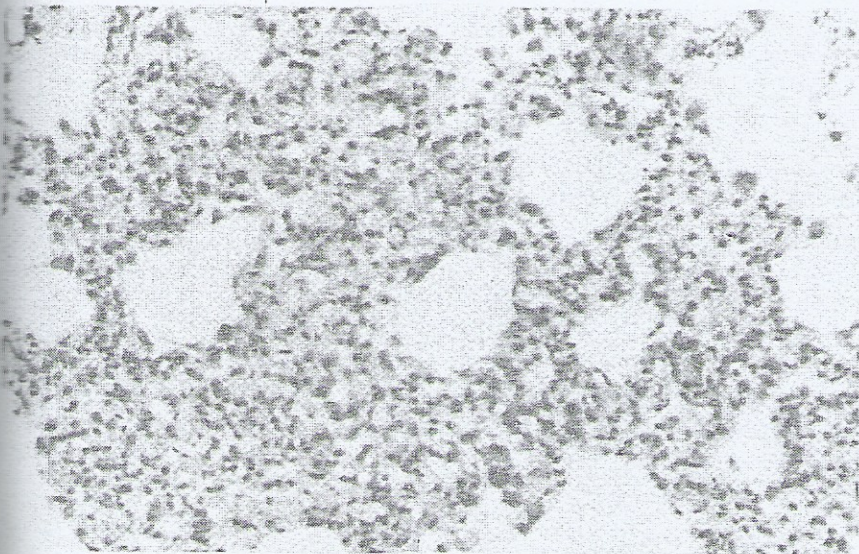
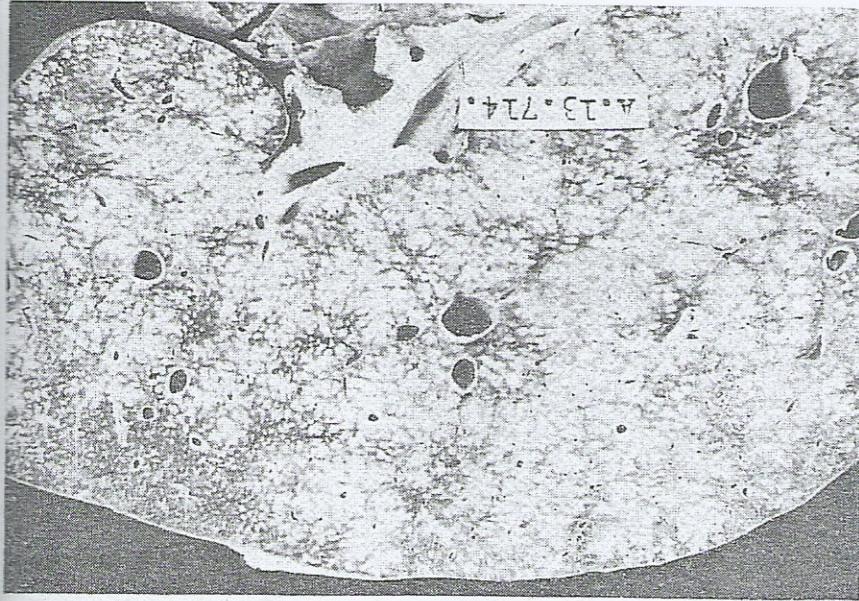
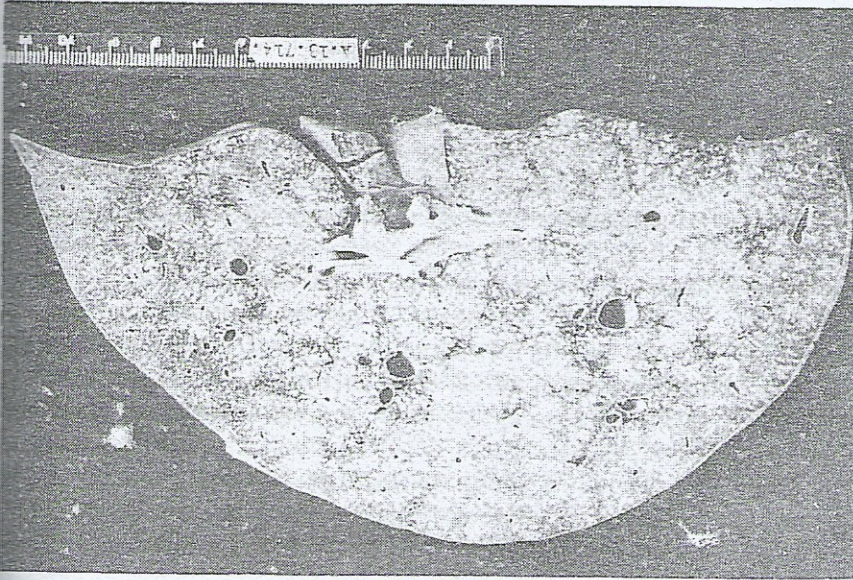


Fig. 469 — Aspecto macroscópico da hepate reumatismal: áreas estreladas de necrose em torno dos ramos da veia centro-lobular, formando desenhos semelhantes aos cristais de neve.





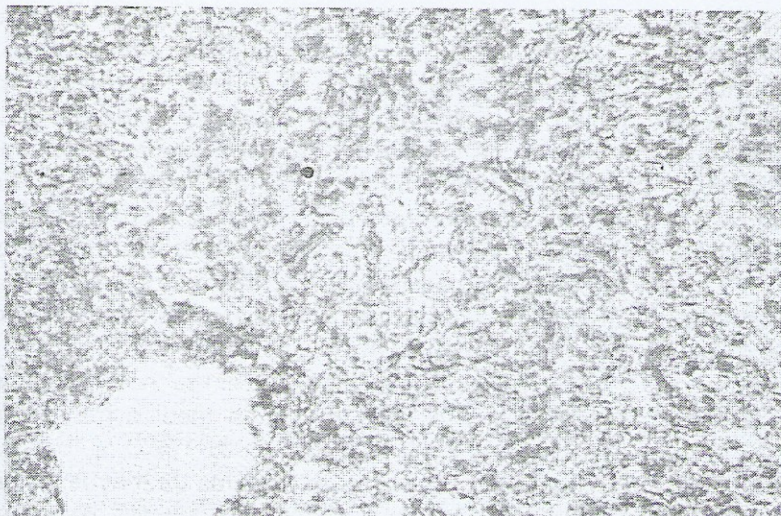
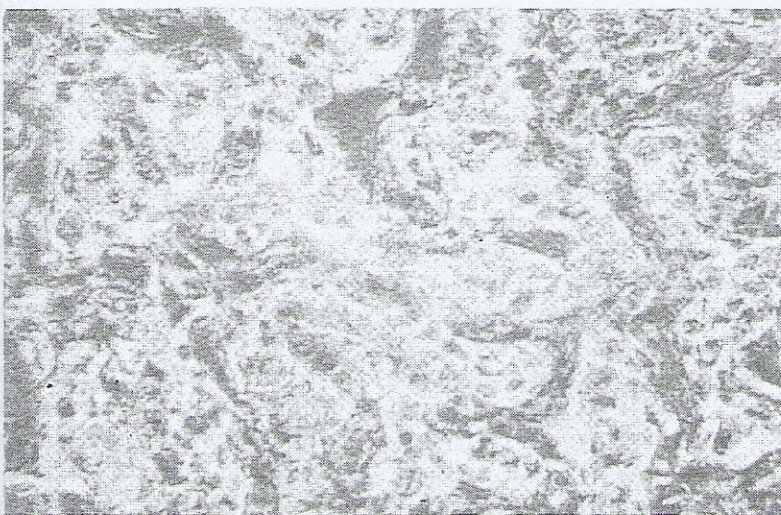


Fig. 470 — Hepatite reumatisal: necrose fibinóide dos capilares e das traves hepáticas na zona centrolobular. Col.: tricrômico de Masson. Aumentos: 120X em cima e 400X em baixo.



doses, pois o salicilato bloqueia a fosforilação da glicose e gasta as reservas de glicogênio do fígado.

A pancreatite reumatisal não é tão característica como a hepatite. Apresenta-se ao exame histológico com o tecido intersticial dissociado e alargamento do espaço entre os ácinos pancreáticos e o tecido conjuntivo, o mesmo acontecendo às ilhotas de Langerhans; esse alargamento é determinado pelo edema, devido à despolimerização dos mucopolissacarídeos da substância fundamental. Como conseqüência, as células dos ácinos pancreáticos e das ilhotas de Langerhans sofrem a degeneração grânulo-hialina que as leva à destruição.

O rim é pouco comprometido pela moléstia; na fase aguda pode-se verificar albuminúria, mas esta depende da inchação turva dos epitélios dos túbulos, como pode acontecer em qualquer outra moléstia infecciosa ou intoxicação.

O baço e os gânglios linfáticos não são afetados na febre reumática, isto é, não há esplenomegalia nem adenopatias.

O sistema nervoso central pode ser comprometido de vários modos, conforme a constituição psíquica e

neurológica do indivíduo; há casos em que as dores articulares se atenuam ou mesmo desaparecem e o doente apresenta o delírio agudo levando-o à morte em 24 horas; se o indivíduo for um epilético heterozigoto, poderá manifestar a agitação psicomotora e crises convulsivas; em casos raros o indivíduo pode apresentar o coma e morte mais ou menos rapidamente. Em outros casos, ainda, o indivíduo se queixa de intensa dor de cabeça acompanhada de insônia, desinteresse pelo ambiente, estado melancólico e estupor. Entretanto, todas essas possíveis manifestações psíquicas são comuns a qualquer outra moléstia infecciosa ou intoxicação desde que se trate de um heterozigoto de alguma psicose.

A complicação neurológica mais comum, embora seja pouco freqüente, porém, é constituída pela coréia minor ou de Sydenham, comumente chamada dança de S. Vito, já descrita na 1ª parte desta obra (pág. 660), que se verifica particularmente nas crianças do sexo feminino.

A arterite reumatisal de artérias cerebrais determinará a apoplexia seguida de alterações funcionais variáveis, conforme o território atingido; geralmente,



redondas ou ovais e de cor rósea ou castanho-pálida, que se tornam pálidas pela pressão. Aumentando as dimensões dessas manchas, a parte central se torna pálida, a periferia saliente e mais vermelha assumindo a forma de um anel; da confluência dessas anéis avermelhados resultam desenhos festonados. Esse eritema se apresenta nas formas graves da moléstia. Exame histológico dessas manchas mostra um foco inflamatório constituído por histiócitos, células linfocitoides e eosinófilos em torno de capilares, cujo endotélio é tumefeito.

Em certos casos desenvolvem-se nódulos subcutâneos, descritos em 1875 pelo médico francês Paul Claude Hyacinthe Meynet (1831-1892) e, por isso, conhecidos pelo nome de nódulos de Meynet. Trata-se de nodosidades esféricas ou ovóides, de volume variável desde um grão de alpinista até uma noz (fig. 471), de consistência firme, aderente aos planos profundos que podem ser o periósteo, tendão, aponevrose ou músculo, mas a pele que os recobre é móvel sobre eles. São indolores espontaneamente e pouco dolorosos à pressão; o número deles é também variável de um caso a outro, podendo ser apenas dois ou três ou, então, incontáveis. Nem sempre são evidentes à inspeção do doente, sendo necessários executar a flexão das articulações para evidenciá-los ou recorrer-se à palpação. Devem ser procurados no couro cabeludo da região occipital, nas bossas frontais e parietais, ao nível das apófises espinhosas, nas saliências vertebrais, na espinha do omocotovelo, nos dedos das mãos e nos artelhos. A sua duração é curta, geralmente permanecendo cerca de

um mês, a arteríte reumatismal regride de modo que o indivíduo pode restabelecer-se ou apresentar ligelras sequelas apenas. Há casos, porém, que determinam a hemiplegia motora permanente acompanhada ou não de afasia, conforme o hemisfério comprometido. Se o indivíduo apresentar a spina bifida oculta, poderá manifestar dores violentas ao longo do trajeto dos nervos dos membros inferiores, devido à radicação dos órgãos dos sentidos, particularmente os olhos e os ouvidos também podem ser atingidos pela moléstia; no primeiro caso manifesta-se como iridociclite, que, embora não apresente caracteres especiais, beneficia-se com o tratamento pelo salicilato ou antipirina. No aparelho auditivo há sensibilização do nervo acústico, de modo que o tratamento pelo salicilato pode determinar zumbidos no ouvido, que molestam o indivíduo.

As glândulas endócrinas são geralmente comprometidas na sua função, particularmente a tireóide, de modo que o aspecto geral do doente à inspeção dá a impressão de um indivíduo mixodematoso. O conhecimento desse fato é de importância prática porque, o tratamento pelo salicilato pode fracassar se não for complementado com o extrato de tireóide; como regra prática pode-se estabelecer que se o salicilato ou seus derivados não estiver dando resultados é porque a tireóide está bloqueada, sendo necessário administrar o extrato dessa glândula.

A pele pode apresentar o eritema papuloso e marginado, localizado no tronco e nos membros, mas respeitando a face e as mucosas, manifestando-se sob a forma de pequenas manchas, pouco salientes,

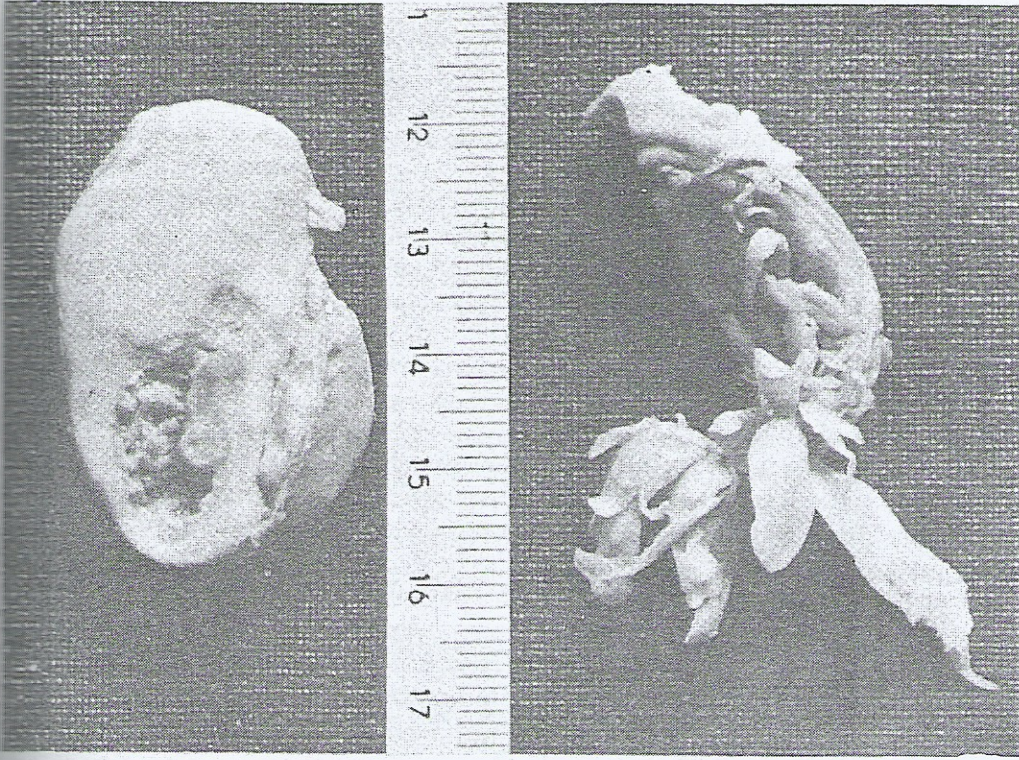


Fig. 471 — Aspectos macroscópicos dos nódulos de Meynet.



24 ou 48 horas, mas às vezes persistem durante semanas e até meses. O exame histológico revela inicialmente a mucoidose do tecido conjuntivo local; em seguida há necrose fibrinóide, em torno da qual dá-se a reação histiocitária, a princípio de aspecto epitelióide e depois se transforma em células alongadas semelhantes aos fibroblastos que se dispõem radialmente à maneira de paliçada (fig. 472); em outras palavras, trata-se de um granuloma. Na vizinhança as artérias apresentam a mucoidose da adventícia, proliferação e edema da íntima, isto é, a arterite serosa. Esse processo tende para a fibrose e hialinização. Por conseguinte, os nódulos de Meynet representam a reação hiperérgica da moléstia, como é o nódulo de Aschoff do miocárdio.

O quadro humoral da febre reumática é representado pela alteração da taxa das proteínas plasmáticas; há redução da albumina e aumento das alfa e gama-globulinas, bem como do fibrinogênio, das hexosaminas totais, da glicoproteína sérica e da anti-hialuronidase não específica; além disso, aparece no soro a proteína C reativa. A determinação destas 3 últimas

tem importância prática porque indicam a atividade da moléstia.

A proteína C reativa é assim denominada porque precipita o polissacarídeo somático C do pneumococo; tem sido localizada na fração beta das globulinas e a sua presença no soro é sempre patológica, indicando um processo infeccioso em evolução, ou necrose de um órgão, podendo ser verificada também em casos de neoplasias malignas; portanto, a sua demonstração nos soros de doentes com febre reumática não representa valor diagnóstico específico.

Patogenia — A febre reumática é de natureza alérgica, determinada pelos *Streptococcus* e, particularmente o tipo hemolítico do grupo A, que compreende mais de 40 subgrupos, alguns dos quais, porém, mais ativos do que outros e, por isso, ela se apresenta após amigdalite ou otite e, em casos mais raros, após uma piodermite. Esses agentes produzem uma enzima — a hialuronidase, que lisa o cimento endotelial dos capilares sangüíneos, que é constituído pelo ácido hialurônico, alterando portanto a permeabilidade da parede capilar, assim como os mucopo-

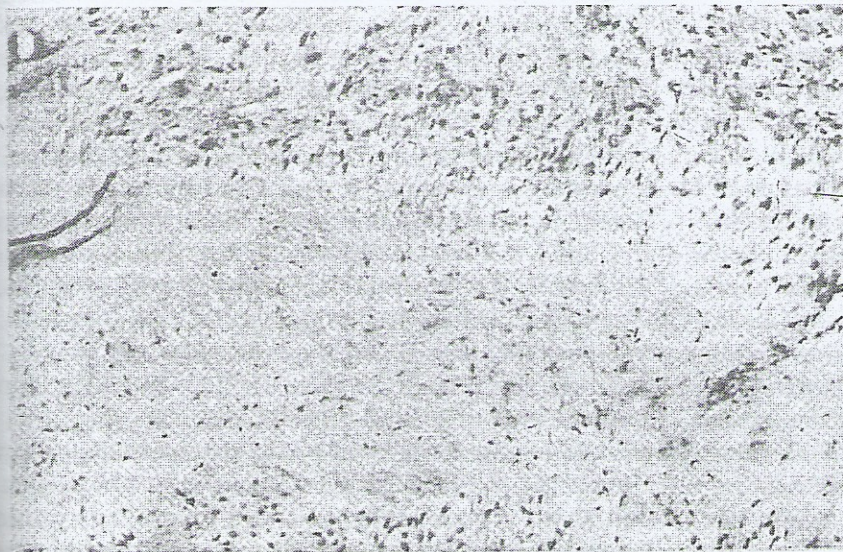
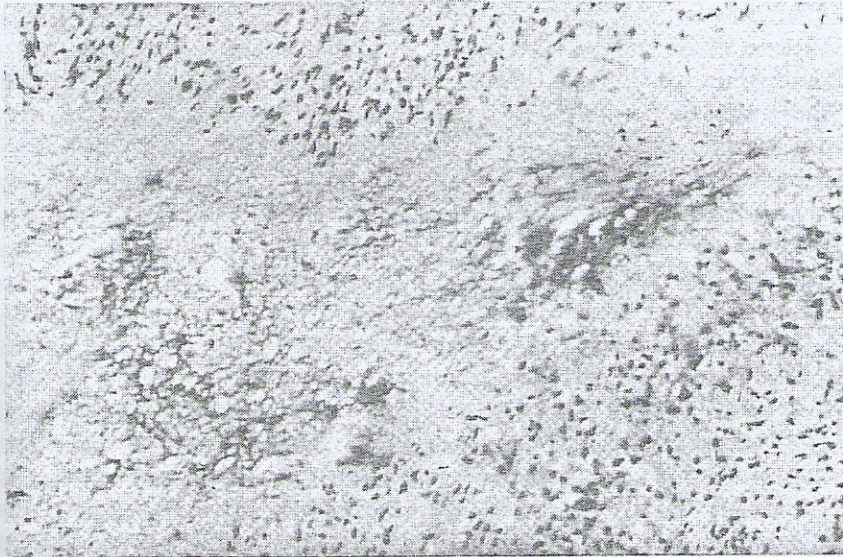


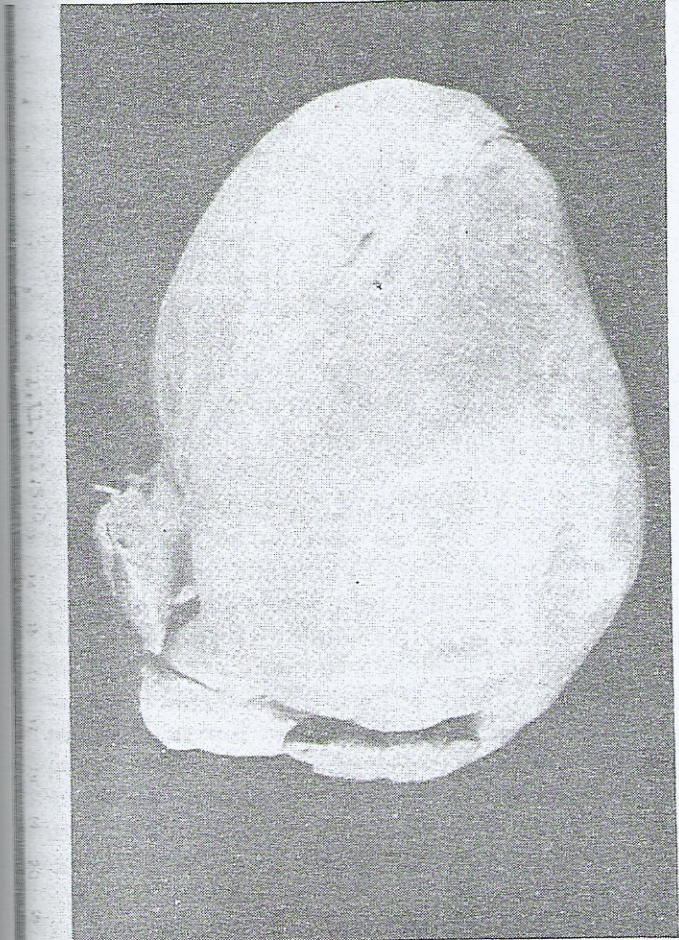
Fig. 472 — Histopatologia dos nódulos de Meynet, vendo-se em cima a mucoidose do tecido conjuntivo e a reação inflamatória e em baixo a necrose fibrinóide. Col.: hematoxilina. Aumento: 120X.



lissacarídeos que formam a substância fundamental do tecido conjuntivo, resultando então a inflamação serosa. Como consequência, aparecem no plasma sanguíneo anticorpos contra diversas frações proteicas e hidrocarboradas dos *Streptococcus* que, porém, não são específicas da moléstia, pois são encontradas também nos casos de outros processos não reumáticos produzidos por esses agentes. Esses anticorpos são representados pela antistreptolisina, antistreptocinase e anti-hialuronidase. A antistreptolisina é o anticorpo formado contra o antígeno estreptolisina do *Streptococcus hemolítico*, assim denominado em virtude da sua propriedade de hemolisar os glóbulos vermelhos do coelho. Esse anticorpo apresenta uma variedade oxigênio lábil designada pela letra O e outra oxigênio estável, designada por S; na febre reumática têm sido verificados altos títulos da antistreptolisina O, enquanto que em casos de outros processos infecciosos não reumáticos causados pelos *Streptococcus* o teor desses anticorpos é baixo. A estreptocinase é uma substância contida nos *Streptococcus*, a qual ativa o plasminogênio que é uma proenzima do soro transformando-o em plasma; esta é uma enzima proteolítica com poder de dissolução do coágulo sanguíneo e, por isso, a antistreptocinase favorece a precipitação da fibrina. Finalmente, a anti-hialuronidase estreptocócica, que não deve ser confundida com a anti-hialuronidase não específica, normal no soro de qualquer indivíduo, é o anticorpo destinado a anular o efeito da hialuronidase estreptocócica.

A amígdalite ou a otite média constituem o cancro de inoculação estreptocócico, isto é, a primoinfecção e, como geralmente não há o comprometimento ganglionar, o que indica ausência de estímulo imunitário, essa infecção determina a sensibilização do indivíduo, resultando a febre reumática. Esta, por sua vez, apresenta também a primoinfecção; as observações realizadas em autópsias pelo autor desta obra, permitiram-lhe considerar como tal uma lesão encontrada comumente na superfície do coração, conhecida em Patologia pelo nome de mácula láctea; trata-se de uma placa de aspecto leitoso, pouco saliente, de forma arredondada, com 2 ou 3 mm de espessura, situada no epicárdio (fig. 473), geralmente da face anterior do ventrículo direito, mas pode ser vista também na face anterior ou posterior do ventrículo esquerdo ou, então, sobre o átrio direito ou esquerdo; além disso, entre os vasos da base do coração, aorta e pulmonar, encontram-se também delgadas aderências, que representam a organização do exsudato fibrinoso da fase de instalação do processo. O exame histológico da mácula láctea revela uma faixa de necrose fibrinóide, em torno da qual há a fibrose (fig. 474); quando é recente, ao invés da fibrose há a inflamação serosa, reação histiocitária e mucoidose.

Fig. 473 — Aspecto macroscópico da mácula láctea, na superfície do ventrículo direito.



Essa mácula láctea pode ser considerada como o cancro de inoculação do reumatismo poliartricular agudo e, portanto, a reação normérgica dessa moléstia e, por isso, não tem manifestações clínicas, ou apenas um quadro que passa por gripe. Ela não é encontrada no coração das crianças, verificando-se o seu aparecimento após o 10º ano de vida; nos casos de lesões reumáticas do coração essa estrutura não está presente, indicando assim que o cancro de inoculação instalou-se já no endocárdio, ou no pericárdio, ou ainda no miocárdio, conforme se trate respectivamente da endocardite, ou da pericardite, ou da miocardite. Como se trata da reação normérgica, compreende-se que não tenha havido manifestações clínicas e, por isso, frequentemente encontram-se indivíduos com estenose mitral ou insuficiência aórtica, ou mesmo a assim chamada miocardite crônica, ou de sístise pericárdica ou de pleuriz de natureza reumática, sem referência ao surto articular. Esse cancro de inoculação representado pela mácula láctea geralmente determina a imunidade à febre reumática, mas pode sensibilizar determinadas articulações, variáveis de um caso a outro, durante a





Fig. 474 — Histopatologia da mácula láctea, vendo-se as faixas de necrose fibrinóide. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 400X.

vida do indivíduo; então, se ele adquirir uma infecção qualquer, manifestar-se-á a dor na articulação ou mesmo a artrite e, em virtude da orientação simplória seguida em Medicina, a artrite nesses casos é relacionada àquela infecção, falando-se, então, em **reumatismo infeccioso**. Se o indivíduo tiver a tuberculose ou mesmo só a reação de Mantoux positiva, o reumatismo será tuberculoso; se tiver ou teve gonorréia, será o reumatismo gonocócico; se tiver sífilis, será o reumatismo sífilítico e, assim por diante; em certos casos, ainda, como o indivíduo tomou ou está tomando determinado medicamento, o reumatismo será medicamentoso. Conforme se vê sempre as dualidades em Medicina, tornando-a confusa e complicada, devido ao desconhecimento das suas bases; estabelecem-se esquemas para cada moléstia e qualquer caso que não realize o respectivo esquema passa a ser outra entidade sem qualquer vantagem para a Medicina e muito menos para o doente. Por isso mesmo, há outra entidade semelhante, que também faz parte deste capítulo das colagenoses, conhecida pelo nome de artrite reumatóide, da qual trataremos em seguida.

Em conclusão: há um só reumatismo, decorrente de um fenômeno de hipersensibilidade às toxinas dos *Streptococcus*; o chamado reumatismo infeccioso e o medicamentoso resultam da paralogia em indivíduos cujas articulações foram previamente sensibilizadas por ocasião da primo-infecção reumatismal, acima descrita.

As lesões reumatismais curadas das válvulas cardíacas podem ser a sede de infecção resultando as endocardites bacterianas, que se caracterizam pela ulceração da válvula assim alterada e sobre essas ulcerações formam-se trombos e, por isso, são também chamadas endocardites ulcerativas. Esses trombos podem fragmentar-se e destacar-se determinando embolias em outros órgãos, resultando uma septicemia, a mais comum dessas endocardites é ocasionada

pelo *Streptococcus viridans*, que é um microrganismo saprófita, podendo ser considerada como a forma anérgica das estreptococcias responsáveis pelo reumatismo. Essas endocardites geralmente evoluem de modo mais ou menos tórpido, prolongando-se por meses e, por isso, são comumente conhecidas pelo nome de **endocardites lentas** ou **subagudas**, terminando-se com a morte, embora em casos raros possam curar-se, mesmo espontaneamente, conforme atestam autópsias de indivíduos que morreram mais tarde por outra causa qualquer.

## COMENTÁRIO

Conforme se acabou de ver, o reumatismo poliarticular agudo ou febre reumática constitui uma moléstia geral, cujas manifestações clínicas são muito variáveis de um caso a outro e, além disso, polimorfas. A forma típica não oferece dificuldades ao diagnóstico, mas é muito rara na prática médica e, geralmente, pouco perigosa, pois não deixa lesões articulares; além disso, poupa as vísceras porque, conforme já foi dito, nesses casos as articulações constituem os órgãos de choque circunscrevendo, por assim dizer a moléstia. Comumente, porém, verificam-se as formas cardíacas ou pleurais, enquanto que as articulações permanecem indenes ou o seu comprometimento foi muito atenuado. A parte mais importante da patologia da moléstia, porém, é a sua tenacidade; tratando-se de manifestação de hipersensibilidade aos *Streptococcus*, raramente ela se cura, de modo que uma estenose ou insuficiência da mitral ou das válvulas aórticas, a sínfise pericárdica ou pleural, bem como os focos cicatriciais do miocárdio, indicam apenas a cura anatômica local da lesão, mas não a cura imunológica da moléstia. Se esta se verificar, aquelas lesões não representarão maior



importância na vida do indivíduo, conforme já foi assinalado.

Em geral, porém, o indivíduo se apresenta ao médico referindo dispnéia de esforço, ou mesmo de repouso, ou perturbações gastro-intestinais ou, então, tumefacção da pele dos membros inferiores com o aspecto semelhante ao do edema e, no exame físico e eletrocardiográfico verificam-se as alterações funcionais do coração correspondentes a alguma daquelas lesões e, então, esse quadro clínico é rotulado de insuficiência cardíaca e é assim tratado, em virtude do desconhecimento da evolução da moléstia. Esse tratamento não só é ineficaz como também prejudicial, pois frequentemente o doente apresenta vômitos e diarreia, consideradas como intoxicação ou intolerância aos cardiônicos que não só martirizam ainda mais o doente, como ainda o fazem perder água e eletrólitos, agravando assim o quadro clínico. As ações alérgicas dos antígenos estreptocócicos resultantes dos choques antígeno x antígeno, emquanto determinam a lesão em um órgão sensívelmente os pulmões, o fígado, o pâncreas, etc. . . .; é este comprometimento visceral que constitui a gravidade da moléstia. Em outras palavras, o reumatismo poliartricular agudo evolui como moléstia crônica, mas com surtos agudos e essas complicações viscerais podem manifestar-se em qualquer época, às vezes precocemente, outras vezes tardias.

O conhecimento desses aspectos da patologia da febre reumática é de grande importância porque não se resolve caso algum desta moléstia com uma simples consulta de consultório ou a domicílio, pois o tratamento deve ser o mais prolongado possível. Esse tratamento deve ser realizado com o ácido salicílico ou seus derivados, como o salicilato de sódio, a anti-pirina, a aspirina, o piramidon ou o salofeno; qual-quer deles age pelo seu teor em ácido salicílico.

O salicilato de sódio é o medicamento de escolha por ser o mais comum e mais facilmente encontrado na praça, sendo a via endovenosa a mais indicada, porquanto a sua administração por via oral tem o inconveniente de irritar a mucosa gástrica, acarretando anorexia, vômitos e diarreia; além disso, absorvido no intestino é levado ao fígado onde é transformado em glicirronoconjugados, que lhe reduzem a ação. Para evitar os inconvenientes do salicilato de sódio sobre a mucosa gástrica, costuma-se administrar também bicarbonato de sódio, mas essa prática é totalmente errada porque este alcalino impede a absorção daquele sal, o qual só é absorvido em meio ácido. O salicilato de sódio deve ser dado na dose de 8 a 10 g por dia para os adultos, em solução a 1/20 em soro glicosado; alguns autores aplicam a dose completa constituída por 200 ml gota a gota na veia, durante duas horas, diariamente; outros preferem dar a mesma dose repartida em 3 vezes ao dia. Deve-se assinalado.

Iniciar o tratamento com pequenas doses, 2 a 3 g no 1º dia, a fim de se avaliar a tolerância do doente, aumentando-se uma grama por dia até atingir 10 g e assim se mantém durante dois anos, após os quais dá-se ainda durante alguns meses, mas em dias alternados e mais uns meses duas vezes por semana, suspendendo-se em seguida. Nas crianças a dose deve ser reduzida ao terço para as idades de 3 a 6 anos e à metade de 6 a 10 anos.

Durante esse tratamento deve-se examinar a urina diariamente a fim de se verificar a presença de acetona e glicose, o que está indicando acidose. A administração do doente deve ser bem cuidada, admitindo-se o ácido clorídrico antes; deve conter glicídeos e proteínas, frutas e legumes, evitando-se as gorduras; a alimentação bem conduzida do doente evita a acidose e auxilia a cura.

O salicilato de sódio ou seus similares não é isento de inconvenientes, podendo determinar epistaxe, metrorragias, púrpura, equimoses, etc. . . ., que são facilmente evitáveis ou curáveis, associando-se o cloreto de cálcio ao tratamento; além disso, interfere no metabolismo dos glicídeos impedindo a fosforilação da glicose, o que deve ser também levado em consideração, principalmente quando se trata de diabético, mesmo heterozigoto.

Os bons resultados do ácido salicílico ou seus derivados se devem ao fato deles impedirem a ação da hialuronidase estreptocócica sobre a permeabilidade capilar e sobre a substância fundamental do tecido conjuntivo.

Entretanto, conforme já foi dito, em certos casos o salicilato não determina melhora do quadro clínico devido à insuficiência da tireóide, que é ainda agravada pela moléstia; por isso, nesses casos, deve-se administrar extrato dessa glândula ao doente.

Atualmente esse tratamento com o salicilato está quase abandonado, em virtude do aparecimento do ACTH e corticosteróides; esses hormônios têm a vantagem da sua ação mais imediata e acentuada, sobretudo sobre a dor, aliviando logo o doente; entretanto, essa vantagem é destruída pela maior intensidade com que recrudescem os sintomas ao interromper-se o tratamento, o qual não pode ser prolongado em virtude das graves repercussões sobre o metabolismo geral do indivíduo, destacando-se a descalcificação dos ossos. Admite-se que o tratamento por esses hormônios impediria o compromisso do coração, mas não há dados seguros a respeito.

A pronta ação do ACTH e dos corticosteróides é devido ao fato de alterarem o estado imunológico do doente, determinando um estado anérgico e, conforme já vimos, na anergia desaparecem os sintomas; por isso mesmo, esses hormônios são extraordinariamente perigosos porque podem generalizar a primo-infecção tuberculosa ou outro foco infec-

Assinalado.

Em geral, porém, o indivíduo se apresenta ao médico referindo dispnéia de esforço, ou mesmo de repouso, ou perturbações gastro-intestinais ou, então, tumefacção da pele dos membros inferiores com o aspecto semelhante ao do edema e, no exame físico e eletrocardiográfico verificam-se as alterações funcionais do coração correspondentes a alguma daquelas lesões e, então, esse quadro clínico é rotulado de insuficiência cardíaca e é assim tratado, em virtude do desconhecimento da evolução da moléstia. Esse tratamento não só é ineficaz como também prejudicial, pois frequentemente o doente apresenta vômitos e diarreia, consideradas como intoxicação ou intolerância aos cardiônicos que não só martirizam ainda mais o doente, como ainda o fazem perder água e eletrólitos, agravando assim o quadro clínico. As ações alérgicas dos antígenos estreptocócicos resultantes dos choques antígeno x antígeno, emquanto determinam a lesão em um órgão sensívelmente os pulmões, o fígado, o pâncreas, etc. . . .; é este comprometimento visceral que constitui a gravidade da moléstia. Em outras palavras, o reumatismo poliartricular agudo evolui como moléstia crônica, mas com surtos agudos e essas complicações viscerais podem manifestar-se em qualquer época, às vezes precocemente, outras vezes tardias.

O conhecimento desses aspectos da patologia da febre reumática é de grande importância porque não se resolve caso algum desta moléstia com uma simples consulta de consultório ou a domicílio, pois o tratamento deve ser o mais prolongado possível. Esse tratamento deve ser realizado com o ácido salicílico ou seus derivados, como o salicilato de sódio, a anti-pirina, a aspirina, o piramidon ou o salofeno; qual-quer deles age pelo seu teor em ácido salicílico.

O salicilato de sódio é o medicamento de escolha por ser o mais comum e mais facilmente encontrado na praça, sendo a via endovenosa a mais indicada, porquanto a sua administração por via oral tem o inconveniente de irritar a mucosa gástrica, acarretando anorexia, vômitos e diarreia; além disso, absorvido no intestino é levado ao fígado onde é transformado em glicirronoconjugados, que lhe reduzem a ação. Para evitar os inconvenientes do salicilato de sódio sobre a mucosa gástrica, costuma-se administrar também bicarbonato de sódio, mas essa prática é totalmente errada porque este alcalino impede a absorção daquele sal, o qual só é absorvido em meio ácido. O salicilato de sódio deve ser dado na dose de 8 a 10 g por dia para os adultos, em solução a 1/20 em soro glicosado; alguns autores aplicam a dose completa constituída por 200 ml gota a gota na veia, durante duas horas, diariamente; outros preferem dar a mesma dose repartida em 3 vezes ao dia. Deve-se



cioso que porventura esteja presente no indivíduo, sem que ele manifeste qualquer sintoma, levando-o à morte, cuja autópsia é que nos vai revelar o que aconteceu. De fato, o ACTH determina a redução e queda da taxa das gamaglobulinas no plasma sanguíneo que, como sabemos, constituem os anticorpos; além disso, esse hormônio faz diminuir o fibrinogênio e o inibidor não específico da hialuronidase.

Depois de conhecidos esses dois hormônios, verificou-se que o ácido salicílico e seus derivados estimulam o sistema hipotálamo-hipofisário aumentando a produção do ACTH, o qual libera cortisona da cortical da supra-renal a qual, por sua vez, aumenta a concentração de heparina no tecido conjuntivo e é esse mucopolissacarídeo que atua como inibidor específico da hialuronidase estreptocócica. Portanto, a intensa despolimerização dos mucopolissacarídeos do tecido conjuntivo na febre reumática é inibida pelo excesso de ACTH provocado pelo ácido salicílico; de fato, os estudos experimentais revelaram que a inibição da hialuronidase pelos salicilatos não se realiza se o animal for previamente privado da hipófise ou das supra-renais mostrando assim que o sistema formado por essas duas glândulas endócrinas constitui o mediador da ação do ácido salicílico. Além disso, esse ácido tem também ação local corrigindo a permeabilidade alterada do endotélio capilar.

2) Artrite reumatóide — Trata-se de um quadro clínico não bem definido, conforme se pode verificar pelas discrepâncias dadas pelos diversos autores que estudam o assunto; em muitos casos trata-se antes de gota, cuja manifestação não corresponde ao aspecto típico já descrito na 1ª parte desta obra.

São assim rotulados aqueles casos de artrite que se manifestam insidiosamente, com moderada tumefação e calor local, praticamente sem outros sintomas gerais; em certos casos o indivíduo refere astenia, anorexia e emagrecimento.

A artrite geralmente é simétrica e progressiva, comprometendo particularmente as pequenas articulações das mãos como as metacarpo-falângicas e as interfalângicas proximais, cuja tumefação determina a deformação dos dedos em fuso; os músculos vizinhos tendem para a atrofia e as estruturas ósseas subjacentes sofrem a descalcificação. Sintoma importante é a rigidez matinal; o doente refere a dificuldade que sente pela manhã ao levantar-se, não podendo fazê-lo senão a duras penas, pois precisa ajeitar a princípio um ombro, depois o outro, em seguida o tronco, permanecendo sentado durante certo tempo em descanso para poder prosseguir o ato; ao abrir ou fechar a mão, precisa empregar mais força devido à rigidez da articulação, só conseguindo essa finalidade lentamente. Com o passar do tempo, resultam deformidades graves dos dedos em virtude da anqui-

lose (*ankylos* = *arco* ou *alça*), que consiste na consolidação da articulação pela fusão das superfícies articulares, imobilizando-a. Em certos casos a doença se manifesta de modo agudo com febre e atingindo várias articulações sucessivamente, com predileção para as grandes articulações dos membros, como no reumatismo poliarticular agudo. À medida que o tempo vai passando, outras articulações vão sendo comprometidas sem, porém, dar-se a remissão daquelas anteriormente atingidas; por ordem decrescente de frequência estão o joelho, punho, pés, ombro, cotovelo, quadril e até as articulações têmporo-maxilares e esterno-claviculares que raramente são atingidas por outros processos.

O exame das articulações afetadas revela o aumento da sua espessura, a princípio pelo edema das partes moles e após algum tempo pela fibrose capsular e sinovial, resultando nítido contraste entre a tumefação articular e a atrofia dos músculos vizinhos; a articulação é dolorosa não só espontaneamente, agravando-se pelos movimentos, como também provocada pela palpação das interlinhas. Os movimentos da articulação são limitados, devido à sua rigidez.

A radiografia das articulações na fase inicial não evidencia alterações, porque estas comprometem as partes moles; mais tarde, verifica-se a descalcificação da cabeça dos ossos, erosões dos contornos articulares e, posteriormente, destruindo-se as cartilagens, a interlinha articular se reduz e chega até a desaparecer. As alterações das cabeças dos ossos são representadas na radiografia por áreas de aspecto cístico e imagens fibrosas em leque.

O exame anatomopatológico da articulação mostra o aumento do líquido articular resultante do exsudato seroso, de aspecto turvo, que se distingue do líquido articular normal pela sua viscosidade reduzida devido à despolimerização do ácido hialurônico, cuja taxa está aumentada, enquanto que apresenta menor conteúdo de albumina e maior de globulinas e fibrinogênio e, por isso, coagula lentamente após a sua extração da cavidade articular. A cartilagem articular é destruída em áreas irregulares entre as quais há áreas normais e das zonas em que o revestimento sinovial se reflete sobre a superfície óssea, para se terminar nos bordos da cartilagem, parte um tecido de granulação exuberante, formando uma camada vascularizada, ao nível da qual o tecido ósseo é reabsorvido, sendo substituído por tecido fibroso que se propaga até a medula óssea, determinando as imagens císticas obtidas na radiografia. A interposição desse tecido fibroso entre as superfícies articulares determina a fusão delas e a formação de aderências, resultando a septação da cavidade e anquilose fibrosa da articulação; em certos casos as aderências antigas se ossificam, de modo que a anquilose fibrosa se transforma em óssea. A sinovial



oferece o aspecto de couve-flor em virtude do exuberante desenvolvimento das suas vilosidades, de modo a encher totalmente o espaço articular. O exame histológico revela intensa proliferação do tecido mesenquimal, que a constitui, com focos de necrose fibrinóide, circundados pela reação histiocitária à maneira de paliçada, como se verifica nos nódulos da febre reumática. Nas camadas profundas da sinovial a reação inflamatória é constituída por acúmulos de células linfocitoides e plasmocitos em torno de um foco de histiocitos de aspecto epitelióide, conhecidos pelo nome de nódulos de Allison-Ghormley (fig. 475). O exame histológico dos músculos periaarticulares mostra apenas redução numérica das suas fibras e aumento do tecido gorduroso intersticial; as fibras que ainda persistem são delgadas, com perda da estriação transversal, corando-se fracamente e, às vezes, apresentando-se tumefeitas devido a processos necrobióticos. Em alguns casos, vêem-se focos de células linfocitoides, plasmocitos e histiocitos junto

A pele também se apresenta atrofiada ao nível da articulação atingida e, em certos casos, verifica-se nódulos subcutâneos indolores, sobre os quais a pele é móvel, como na febre reumática; o exame histológico desses nódulos é idêntico àquele descrito na sinovial, isto é, constituídos por uma área de necrose fibrinóide circundada pela reação histiocitária em paliçada e edema do tecido conjuntivo circunvizinho.

O coração e a aorta eram considerados indenes na artrite reumatóide, o que constituía um meio de diagnóstico diferencial; entretanto, melhor observado os casos, verificou-se que também nesta doença o coração pode ser atacado em qualquer dos seus folhetos, sem distinção clínica e anatomopatológica daquilo que acontece na febre reumática. Não obs-

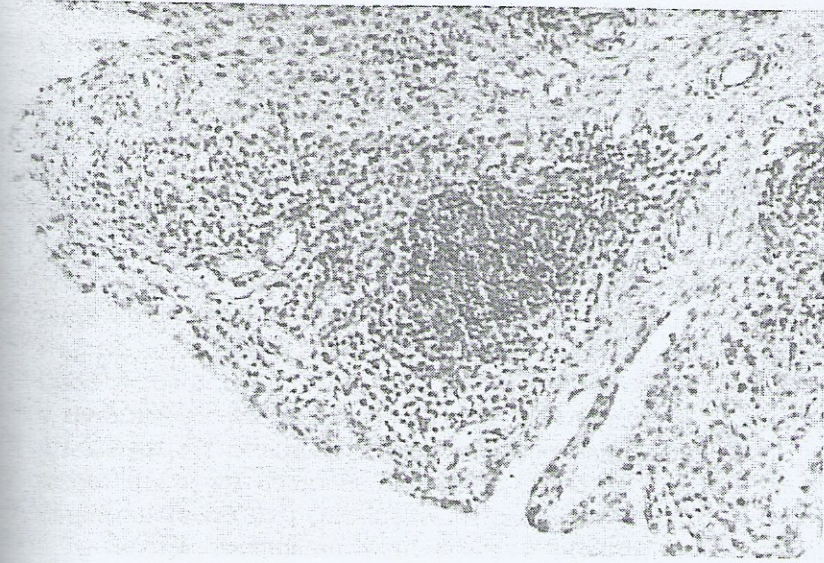
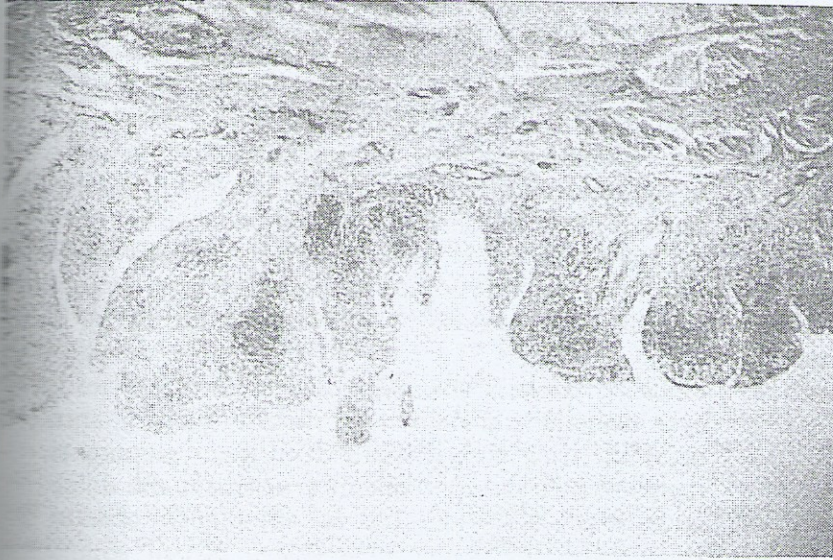


Fig. 475 — Aspecto histológico da sinovial na artrite reumatóide, mostrando os nódulos de Allison-Ghormley, constituídos por focos de células linfocitoides. Col.: hematoxilina-eosina. Aumentos: em cima 80X e em baixo 180X.



tante, admite-se que na artrite reumatóide as lesões do coração sejam mais freqüentes nos homens, contrastando com a maior freqüência dessas lesões da febre reumática na mulher, sendo a localização na válvula aórtica, de modo a determinar a sua insuficiência e podendo atingir até a aorta. Além disso, freqüentemente o comprometimento cardíaco é acompanhado de uveíte ou espondilite. Os ramos arteriais dos membros ou das vísceras também podem ser comprometidos, assumindo o mesmo aspecto da arterite serosa já descrita na febre reumática.

Os pulmões podem ser comprometidos na artrite reumatóide, apresentando o mesmo aspecto clínico e anatomopatológico da febre reumática. A pleura é mais freqüentemente comprometida, manifestando-se por dor, em geral ligeira e atritos, seguida de exsudato fibrinoso que, em pouco tempo se reabsorve ou se organiza.

O fígado, o baço, o pâncreas, os rins e o sistema nervoso central não apresentam alterações dignas de nota na artrite reumatóide.

O sistema nervoso periférico, porém, com certa freqüência apresenta alterações manifestadas por parestesias e abolição dos reflexos, o mesmo acontecendo com o sistema neurovegetativo, que se manifesta por sudorese anormal, cianose e edema das extremidades. Nesses casos, o exame histológico dos nervos revela no tecido conjuntivo perineural e epineural, mucoidose, infiltrado de células linfocitoides e até nódulos constituídos pela necrose fibrinóide circundada pela reação histiocitária, de células alongadas, dispostas em paliçada em torno dessa necrose.

Os olhos também podem ser comprometidos, destacando-se a ceratoconjuntivite seca e a episclerite. A primeira se manifesta por alteração da visão e fotofobia. O diagnóstico oftalmológico é feito pela conjuntivite, ceratite punteada e redução da secreção lacrimal; a evolução é cíclica, com fases de remissão e exacerbação, podendo resultar úlcera da córnea. A episclerite é mais rara e, do mesmo modo que o processo anterior, é mais comum nas mulheres, em geral, acima de 50 anos. Manifesta-se como dor surda e constante, apresentando-se como nódulos violáceos ou vermelhos ao nível da inserção dos músculos retos do globo ocular; o exame histológico desses nódulos, revela um aspecto idêntico ao dos nódulos subcutâneos. O exame hematológico mostra anemia normocítica, tanto mais intensa quanto mais grave for a doença; a hemossedimentação está aumentada.

Na fase aguda a relação albumina/globulina está diminuída em virtude da queda da albumina e aumento das globulinas; além disso, está elevado o fibrinogênio, a glicoproteína sérica, a anti-hialuronidase não específica e aparece a proteína C reativa.

A artrite reumatóide conforme foi descrita corresponde à forma típica; há ainda as formas atípicas e as formas associadas. As formas atípicas são de

início brusco, atingindo uma só articulação, em geral grande como o joelho ou o tornozelo, evoluindo em surtos intercalados por períodos de bem-estar e praticamente sem seqüelas, com o aspecto da febre reumática; após algum tempo, variável de um caso a outro, evoluem para a forma típica.

As formas associadas são conhecidas pelos nomes de moléstia de Still-Chauffard (\*) e síndrome de Felty (\*\*). A primeira é a forma infantil da moléstia, a qual geralmente se manifesta de modo insidioso, mas também pode apresentar-se de modo brusco, com febre contínua ou intermitente, sudorese profunda, anemia e perda de peso; as articulações comprometidas são o joelho, punho e coluna vertebral principalmente, com acentuada atrofia muscular. As vísceras são freqüentemente comprometidas, particularmente nos surtos agudos, destacando-se as adenopatias e a esplenomegalia; o coração, pleura e os globos oculares também podem ser atacados. Os gânglios e o baço podem atingir grandes volumes. A evolução é crônica, prolongando-se por 7 ou 10 anos, mas o prognóstico é em geral bom, embora em certos casos possam permanecer seqüelas cardíacas ou mesmo articulares; neste último caso pode haver alteração do crescimento, pelo encurtamento e deformação das extremidades.

O síndrome de Felty consiste na artrite reumatóide com esplenomegalia e leucopenia neutrófila, isto é, com o chamado hiperesplenismo, às vezes acompanhado de trombocitopenia e hemorragias; geralmente trata-se de casos graves, com mau estado geral, palidez e coloração ocre da pele. A esplenectomia nesses casos, melhora e até cura a leucopenia como também o estado geral, influenciando favoravelmente sobre a artrite.

## COMENTÁRIO

Conforme acabamos de ver a artrite reumatóide não constitui uma entidade bem definida e, por isso, presta-se a confusão, principalmente com a gota; por isso, o médico deve estar atento em não fazer o diagnóstico de artrite reumatóide de início, deixando de lado a gota, pois os medicamentos usados para aquela não têm ação nesta nem vice-versa. De tudo o que foi descrito, deduz-se que se trata de um dos aspectos da febre reumática e, como já foi mostrado anteriormente, em Medicina qualquer quadro clínico que apresente algumas diferenças com o aspecto típico

(\*) George Frederic Still, médico inglês (1868-1941) e Anatole Marie Emile Chauffard, médico francês (1855-1932).

(\*\*) Augustus Roy Felty, médico norte-americano (1865-).



já constitui outra entidade, devido ao desconhecimento das suas bases científicas pelos médicos em geral, complicando-se assim a Patologia e, além disso, tornando-a confusa, sem vantagem alguma para os doentes ou mesmo para os próprios médicos. Já mostramos anteriormente que as moléstias variam no seu aspecto clínico e anatomicopatológico conforme a reação do organismo, isto é, conforme o seu estado alérgico ou imunitário; portanto, a artrite reumatóide constitui a forma hipotética da febre reumática e daí a sua evolução rápida, o que é atestado pelas formas agudas cujo quadro é semelhante ao da febre reumática e depois adquire os caracteres da artrite reumatóide, isto é, de hipersensibilidade passa a hipotética. Por isso, o tratamento da artrite reumatóide é o mesmo da febre reumática.

3) *Lupus* (\*) eritematoso disseminado — Trata-se de moléstia conhecida a mais de um século, descrita em 1850 pelo dermatologista francês Pierre Louis Alphée Cazenave (1795-1877), cujas alterações mais evidentes são na pele, constituídas por áreas eritemato-escamosas, endurecidas, ligeiramente salientes e de bordos nítidos; raspando-se a superfície, destacam-se minúsculas escamas prateadas, ficando a vista folículos pilosos dilatados. Essas lesões da pele se localizam principalmente nas regiões descobertas, como a face, dispondo-se simetricamente, sendo característica a disposição em "asas de borboleta" sobre as maçãs do rosto e asas do nariz, acompanhadas de edema da órbita; além do rosto, aparecem também na pele do tórax que fica descoberta em virtude do decote do vestuário feminino, nas mãos, onde se localizam nas zonas peritonguais e polpa dos dedos, em lâminas tenas e hipotenas, onde às vezes se apresentam como nódulos ulcerados. Essas lesões podem evoluir para a cura ou para a cronicidade; às vezes desaparecem sem deixar sinal, outras vezes resultam zonas atróficas pigmentadas ou despigmentadas e nos dedos deixam cicatrizes retráteis.

As articulações são comprometidas com muita frequência e em certos casos precedem de muito as outras manifestações, induzindo a erro diagnóstico com a febre reumática, podendo apresentar-se sob 3 aspectos:

1) Dores articulares, isto é, artralgias (*arthros = articulação + algos = dor*), acompanhadas de rigidez muscular, mas sem tumefação, que se caracterizam pela exacerbação com o repouso e melhora à movimentação, ao contrário daquilo que acontece na febre reumática ou na chamada artrite reumatóide.

2) Poliartrite aguda migradora, semelhante à febre reumática, em que as articulações são comprometidas sucessivamente, curando-se em uma antes de se iniciar na outra.

3) Poliartrite crônica progressiva, idêntica à artrite reumatóide; como esta, é simétrica, com preferência para as pequenas articulações das mãos, podendo comprometer também as grandes articulações, evoluindo para a anquilose com atrofia muscular, rarefação da estrutura dos ossos e posições viciadas. As vísceras são sempre afetadas, destacando-se os rins, coração, pulmão, baco e retina. O comprometimento renal se manifesta geralmente por albuminúria e hematúria microscópica, às vezes acompanhadas de cilindúria; com a evolução da moléstia, chega-se ao quadro clínico da insuficiência renal como na glomerulonefrite crônica, com as graves alterações da urina e hipertensão arterial.

No coração pode-se verificar o quadro clínico da pericardite, ou da endocardite, ou mesmo da miocardite.

O comprometimento pulmonar pode apresentar-se com o quadro clínico de uma pneumonia aguda, reaparecendo com intervalos variáveis; outras vezes, segue o curso crônico e, em certos casos, não há manifestações clínicas.

O baco apresenta-se aumentado de volume, isto é, há esplenomegalia, mas geralmente pouco acentuada, permitindo apenas a sua palpação. Em certos casos há também adenopatias, geralmente moderadas, mas às vezes tão acentuadas que dão a impressão de leucemia ou de moléstia de Hodgkin; essas adenopatias não continuam e são indolores.

As alterações da retina são representadas por manchas pequenas, brancas ou amarelas e superficiais, semelhantes aos transudatos da hipertensão maligna; em certos casos verifica-se o edema da papila ou da

Além dessas lesões eritemato-escamosas podem aparecer outras inespecíficas, como teleangiectasias, púrpura, petéquias de centro branco, edema local.

Em latim significa *lobus*; trata-se de um termo usado no século XIII para designar moléstia febre e cruel da pele,

isoladas as duas entidades: *Lupus eritematoso disseminado* e *Lupus vulgaris*, este de natureza tuberculosa, conforme já foi descrito na pag. 292.



própria retina e, em outros casos ainda, manifestam-se hemorragias focais em torno da mácula ou da papila, ou mesmo ao longo dos vasos sangüíneos. Esses processos não dependem da nefropatia, nem tampouco de trombose dos vasos sangüíneos, mas antes da alteração da permeabilidade da parede vascular.

Alterações psíquicas e nervosas podem ser verificadas, conforme a constituição neuropática do indivíduo; se for um epiléptico heterozigoto poderá apresentar crises convulsivas ou agitação psicomotora durante a fase aguda da moléstia. Em certos casos o doente apresenta confusão mental ou mesmo delírios e alucinações, isto é, o delírio tóxico. Os sintomas nervosos são transitórios, representados por paralisias motoras espásticas, que podem afetar o caráter hemiplégico ou paraplégico ou mesmo monoplégico. Em outros casos, ainda, o doente pode apresentar o quadro meningítico.

Todas essas manifestações podem estar presentes no mesmo caso de lupus eritematoso disseminado, podendo-se instalar concomitantemente ou simultaneamente; em certos casos faltam as manifestações cardíacas ou pulmonares, ou as adenopatias. Como em qualquer outra moléstia, as formas típicas que obedecem ao esquema descrito não oferecem dificuldade para o diagnóstico.

Há, porém, os casos atípicos em que uma manifestação isolada precede de muito tempo, meses e até anos, às outras manifestações. Assim, em certos casos o único sintoma é a artrite, de curta duração, que remite sem deixar seqüelas, repetindo-se em surtos periódicos, como a febre reumática e, às vezes, até o exame do coração revela sopros, que tornam mais evidente esse diagnóstico; do ponto de vista prático, porém, não há inconveniente nesse erro diagnóstico porque o tratamento de ambas as moléstias é o mesmo.

Em certos casos a moléstia se inicia com o quadro da glomerulonefrite difusa aguda, ou da pielonefrite em geral acompanhadas de febre, ou dores articulares ou, então, pleuriz que pode ser seroso, ou sorofibrinoso, ou mesmo fibrinoso puro, isto é, seco; estes outros sintomas geralmente não se apresentam nas glomerulonefrites, nem na pielonefrite.

Em outros casos inicia-se como uma hemopatia, com o aspecto da anemia hemolítica aguda, do tipo adquirido, ou da púrpura trombocitopênica.

Há casos ainda que, devido à história pouco característica do doente, o médico pede uma prova para o diagnóstico da sífilis e esta dá positiva, estabelecendo-se então esse diagnóstico e o respectivo tratamento.

Finalmente, há casos que se iniciam como lupus discóide localizado, o qual era considerado como outra entidade, mas não só a sua evolução, como também as provas humorais, mostraram que se trata da mesma moléstia.

O exame hematológico e sorológico é de particular importância para o diagnóstico da moléstia; a fórmula sangüínea não oferece particularidades, verificando-se anemia normocítica e normocrômica, hemátias com pontilhado basófilo e com corpúsculos de Jolly. Em certos casos a anemia é do tipo hemolítica, o que evidentemente deve tratar-se de heterozigotos dessa anomalia constitucional e, por isso, pode ser a manifestação inicial da moléstia. Essa anemia hemolítica é acompanhada de esplenomegalia, mas a esplenectomia nestes casos não melhora a evolução clínica. Além disso, no lupus eritematoso formam-se antígenos globulares, de modo que nesses casos a transfusão de sangue determina fenômenos hemolíticos. Na série branca verifica-se leucopenia com menos de 5.000 leucocitos, apresentando neutrofilia relativa e linfopenia, desvio para a esquerda e, às vezes, até aparecem mielócitos circulantes; a taxa de eosinófilos geralmente está diminuída, mas pode permanecer normal ou aumentar até 15% ou mais. As plaquetas também estão diminuídas em muitos casos, isto é, há trombocitopenia, acompanhada ou não de fenômenos hemorrágicos, realizando assim o quadro da púrpura de Werlhof, já descrita na 1ª parte desta obra (pág. 566); trata-se, portanto, de heterozigotos dessa doença hemopoética, cujo quadro clínico é desencadeado pelo lupus. Em certos casos pode-se verificar até o quadro da púrpura trombocitopênica trombótica, também já descrita na 1ª parte, mesma página.

O mielograma revela número normal de células mesmo quando há anemia ou leucopenia intensa, mas chama a atenção a taxa elevada de plasmócitos, que pode alcançar mais de 15%. Quando há fenômenos hemolíticos a série vermelha predomina e nos casos de trombocitopenia os megacariócitos são numerosos e do tipo imaturo.

Não obstante, o aspecto mais importante do quadro medular e sangüíneo é representado pelo fenômeno L.E. (\*), que consiste em um conjunto de alterações dos leucocitos da medula óssea e do sangue periférico, descritas em 1948 por Hargraves, Richmond e Morton<sup>1</sup>, representadas por 3 aspectos: 1) massas amorfas; 2) rosetas; 3) células L.E.

As massas amorfas são restos nucleares originados dos neutrófilos desintegrados e provavelmente também dos linfócitos.

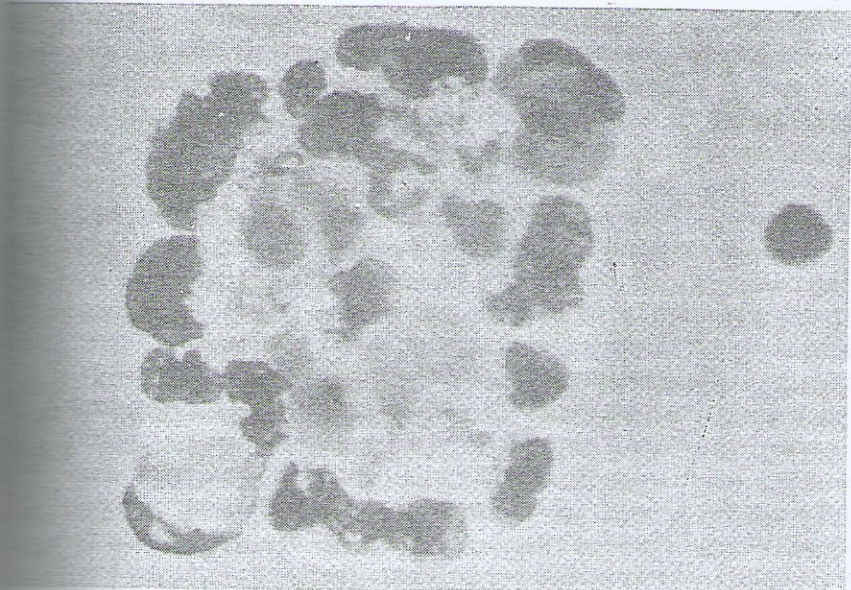
As rosetas são figuras resultantes de conglomerados de neutrófilos em torno de massas amorfas (fig. 476).

(\*) Sigla correspondente às iniciais de Lupus Eritematoso.

<sup>1</sup> Hargraves, M. M.; Richmond, H. e Morton, R. — Presentation of Two Bone Marrow Elements; the Tart Cell and the L. E. Cell. Proc. Mayo Clin., 23:24, 1948.



Fig. 476 — O fenômeno L. E.: aspecto das rosetas. Col.: May Grünwald-Giemsa (Gentileza do Dr. Fernando Teixeira Mendes, hematologista e citologista do Hospital das Clínicas da Fac. de Medicina da Universidade de S. Paulo).



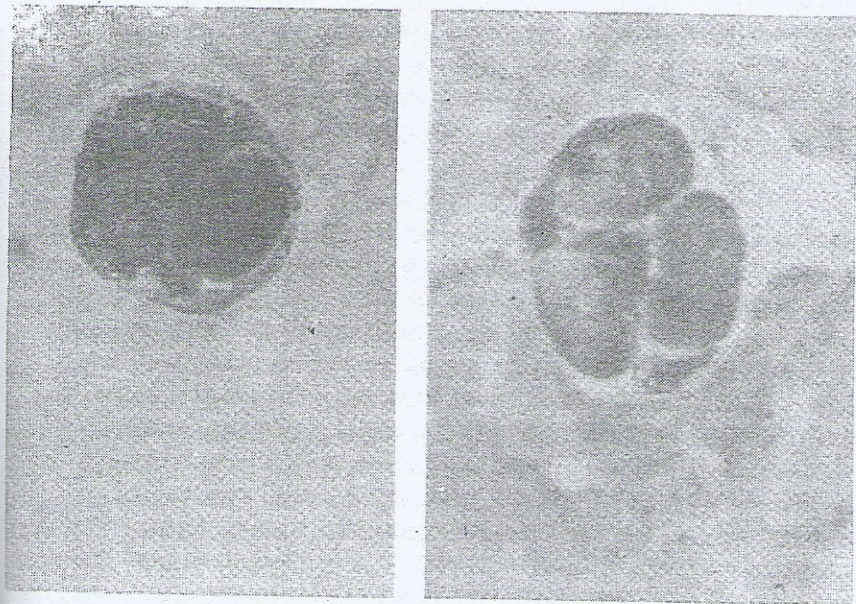
As células L. E. são células maiores do que os leucócitos normais, caracterizadas por uma massa de inclusão redonda ou oval, que se cora em azul-claro ou púrpura pelo método de May Grünwald, cujo núcleo é recalcado para a periferia, onde se dispõe como um cajado abrajado parcialmente a massa de inclusão (fig. 477). Estas células L. E. consistuem a figura mais importante do fenômeno L. E., devido ao seu valor para o diagnóstico da moléstia, pois representa a fase final do processo e, portanto, resulta da existência dos outros dois.

**Patogenia do fenômeno L. E.** — A produção do fenômeno L. E. exige pelo menos 3 fatores: os leucócitos, o fator L. E. e o contacto de ambos *in vitro*. Os leucócitos podem ser de procedência sanguínea ou medular, ou de líquido pleural, pericárdico, cefalo-raquiano, urina ou de vesículas cutâneas, produzidas pela ação de vesicatórios sobre a pele, como um emplastro de cantaridas.

O fator L. E. ainda não é conhecido quanto à sua natureza; sabe-se que está ligado às gamaglobulinas plasmáticas onde pode ser identificado pelas suas propriedades antigênicas, pela seguinte prova: injeta-se a gamaglobulina no coelho, obtendo-se o anti-soro que, colocado em um preparado de plasma-leucócitos, impede a formação do fenômeno L. E. Esse fator resiste a temperaturas até 60°, mas é facilmente destruído pelas bactérias; pode atravessar a placenta, de modo a provocar o aparecimento transitório de fenômeno L. E. no sangue do feto. Acredita-se que esse fator seja constituído por partículas despolimerizadas de ácido desoxirribonucleico (DNA).

Finalmente, o contacto *in vitro* é indispensável para evidenciar o fenômeno L. E., pois só se produz quando leucócitos e fator L. E. entram em contacto *in vitro*; de fato, é raro o encontro de células L. E. em esfregaços de sangue e, nos cortes histológicos

Fig. 477 — As células L. E. Col.: May Grünwald-Giemsa (Gentileza do Dr. Fernando Teixeira Mendes, hematologista e citologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo).





nunca estão presentes. Atribui-se o efeito do contacto *in vitro* à libertação de tromboplastina pelas plaquetas destruídas na coagulação, sendo essa substância indispensável para a produção do fenómeno, o que explicaria a ação inibidora dos anticoagulantes, como a heparina e o oxalato de sódio.

Quanto à natureza do fenómeno L.E., os estudos sobre o assunto mostraram que as inclusões citoplasmáticas características desse fenómeno resultam da precipitação do ácido desoxirribonucléico (DNA) despolimerizado que, por isso, coram-se pela hematoxilina; essa despolimerização é determinada pela inibição da desoxirribonuclease pelo fator L.E., que está contido nas gamaglobulinas do plasma sangüíneo dos doentes. De fato, injetando-se plasma de doentes de lupus eritematoso em indivíduos normais, verifica-se nestes o aparecimento de células L.E. na medula óssea.

A importância do fenómeno L.E. consiste no seu valor para o diagnóstico da moléstia; quando foi evidenciado deu-se-lhe uma especificidade absoluta, isto é, o diagnóstico do lupus eritematoso disseminado era igual à demonstração do fenómeno L.E.. Não obstante, como sóe acontecer na Medicina, à medida que aumentavam os estudos foram aparecendo não só resultados positivos em casos que não eram de lupus eritematoso disseminado, como também o inverso, isto é, casos indiscutíveis de lupus sem o fenómeno e, além disso, figuras semelhantes ao fenómeno. Destas últimas se destacam 3 aspectos: as *tart cells*, as células A e B. *Tart cells* significa células com o aspecto de torta, constituídas por monocitos que encerram no seu citoplasma restos nucleares fagocitados, distinguindo-se das células L.E. porque o núcleo não é lobulado como o do neutrófilo e os fragmentos fagocitados conservam a sua estrutura de cromatina. As células A são neutrófilos contendo restos nucleares semelhantes aos anteriores; esses dois tipos celulares podem ser encontrados mesmo no sangue normal. As células B têm o seu núcleo deslocado para a periferia e os restos nucleares fagocitados apresentam a sua estrutura muito alterada, conservando apenas uma fina franja de cromatina intensamente corada, encostada à membrana nuclear. Essas células também podem ser encontradas no sangue de indivíduos normais, mas aumentam muito naqueles casos em que aparecem as células L.E., com as quais se assemelham, motivo pelo qual são consideradas como uma transição para estas.

Quanto aos resultados positivos falsos, as células L.E. têm sido encontradas em casos de hepatites crônicas de origem viral ou pós-necróticas; também têm sido verificadas em certos casos de periarterite nodosa, dermatomiosite e em muitos casos de artrite reumatóide de longa duração. Em outras moléstias, como a moniliase generalizada, a tuberculose miliar, a anemia perniciosa, a dermatite herpetiforme e o

mieloma também tem sido verificado o fenómeno. Além disso, a reação do organismo a certas drogas medicamentosas tem provocado o aparecimento do fenómeno L.E., como a dilantina usada no tratamento da epilepsia, a hidrazina e a penicilina. Trata-se de manifestações alérgicas provocadas por essas drogas, cujos aspectos clínicos são idênticos ao lupus eritematoso. Esses fatos parecem indicar que a moléstia seja de natureza constitucional, de modo que os casos cuja manifestação é aparentemente espontânea corresponderia aos homocigotos e, por isso, chamados idiopáticos, enquanto que aqueles manifestados no curso de outras moléstias ou pela ação de medicamentos corresponderiam aos heterocigotos e, por isso, estes casos remitem facilmente com o tratamento.

**Anatomia patológica** — O aspecto macroscópico já foi descrito a propósito do quadro clínico.

O exame histológico revela alterações não só na pele, como também nas vísceras, destacando-se o coração, baço, rins, vasos sangüíneos, pulmões, pleura, peritônio, gânglios linfáticos e até nas articulações. As alterações atingem sempre o tecido conjuntivo desses órgãos, representadas pelo exsudato seroso ou soro-fibrinoso, acompanhado de infiltrado linfoplasmocitário e histiocitário, com eosinófilos, a mucoidose e a necrose fibrinóide que, conforme foi dito, representam as lesões elementares das colagenoses.

Na pele as lesões atingem a epiderme e a derma; a primeira apresenta hiperkeratose na camada superficial, hiperplasia da camada espinhosa ou de Malpighi, isto é, acantose, com degeneração hidrópica da camada basal. Na derma verifica-se a dissociação da estrutura do corpo papilar pelo exsudato seroso, podendo até formar-se vesículas recobertas pela epiderme. Os capilares sangüíneos estão dilatados e congestos, às vezes com focos hemorrágicos nas vizinhanças ou áreas de mucoidose e infiltrado de células linfocitóides, em geral discreto; em certos casos pode-se verificar também a necrose fibrinóide em faixas. Os folículos pilosos ficam transformados em nódulos de ceratina, em virtude da hiperkeratose.

Os fibroblastos, histiocitos, endotélios dos capilares, células linfocitóides e os polimorfonucleares do tecido conjuntivo apresentam alterações da estrutura nuclear; os núcleos dessas células a princípio aumentam de volume, a sua cromatina se homogeneiza, corando-se fracamente pela hematoxilina. Essas alterações morfológicas e tintoriais correspondem bioquimicamente à despolimerização parcial do ácido desoxirribonucléico, com alteração do equilíbrio físico-químico da célula resultando acúmulo de água no núcleo, que determina a sua tumefação; essas alterações levam as células à desintegração, ficando os núcleos livres que constituem os corpúsculos basófilos ou hematoxilínicos, típicos do lupus eritematoso.



circunvizinho, com reação histiocitária e corpúsculos basófilos.

O baco é ligeiramente aumentado de volume e o exame histológico mostra os folículos com a zona central transformada em histiocitos e a arteríola central apresenta hiperplasia da adventícia em camadas, de modo a formar uma figura comparável à superfície de corte de uma cebola (fig. 478); esse aspecto é característico do lupus eritematoso. Os seios venosos da polpa vermelha estão parcial ou totalmente tomados por fibrina e células endoteliais descamadas da parede.

Os gânglios linfáticos em certos casos estão aumentados de volume, mas não tanto para chamar a atenção e histologicamente apresentam transformação histiocitária dos folículos linfóides da cortical, focos hemorrágicos e necrose celular com numerosos corpúsculos basófilos.

O rim é constantemente comprometido, de modo que o exame de urina revela sempre albuminúria e presença de hemátias em número variável e, em certos casos, apresenta caracteres semelhantes aos da chamada glomerulonefrite crônica ou da pielonefrite, com o quadro clínico da insuficiência renal; é evidente que estes casos correspondem aos indivíduos que já apresentavam o rim hipoplásico ou a pielonefrite crônica. Em geral, porém, o comprometimento renal se caracteriza por um aspecto peculiar dos glomérulos, de modo a se transformar em faixas rígidas e acidófilas, comparadas a alças de arame, aspecto este que os autores de língua inglesa denominam "wire loop" (fig. 479). Nos túbulos contornados verticais-se a inchação turva, a degeneração hidrópica e a degeneração grânulo-hialina, da qual resultam os cilindros grânulo-hialinos.

Nas articulações o exame histológico da sinóvia mostra a mucoidose do tecido conjuntivo com áreas de necrose fibrinóide. Em certos casos pode-se verificar a destruição de áreas da cartilagem articular, com o tecido de granulação que leva à fibrose, como na artrite reumatóide.

As alterações vasculares do lupus são difusas, comprometendo não só as artérias como também as veias e os capilares. As artérias geralmente afetadas são as de médio e pequeno calibre, bem como as arteríolas. As lesões consistem em necrose fibrinóide da túnica média muscular, podendo atingir também a adventícia onde há reação histiocitária e infiltrado linfoplasmocitário. Na íntima há proliferação conjuntiva dissociada por edema e até proliferação do endotélio, resultando redução do lume, podendo determinar trombose e infartos, sendo que na periferia resulta gangrena nos dedos e nos arrelhos. Em certos casos, verifica-se a necrose fulminante da parede arterial.

As veias apresentam a princípio a inflamação serosa, de modo que a parede se torna tumefeita,

Esses corpúsculos basófilos encontrados nos tecidos são histoquímica e morfológicamente idênticos às massas amorfas do fenômeno L.E.

As lesões cardíacas podem comprometer os três folhetos isolada ou concomitantemente. No pericárdio pode-se verificar a pericardite serosa, ou fibrinosa, ou então, soro-fibrinosa; no caso de ser a fibrinosa pura, a ausculta do coração revelará o atrito pericárdico. No miocárdio, verifica-se a dissociação do tecido conjuntivo intermuscular pelo exsudato seroso, com faixas de necrose fibrinóide e mucoidose da íntima das artérias que chega a obliterar o lume. Esse comprometimento do miocárdio se traduz clinicamente por taquicardia desproporcionada com a febre, arritmias, aumento de volume do coração, às vezes ritmo de galope, hipotensão arterial e o ECG revela ondas de baixa voltagem. O comprometimento do endocárdio geralmente não se manifesta por alterações funcionais; em certos casos pode-se perceber um sopro sistólico, que é antes de natureza funcional. O sopro diastólico tem mais valor para indicar a alteração do endocárdio valvular. A anatomia patológica revela vegetações de volume variável, algumas pequenas, pouco maiores do que cabeça de alfinete e pediculadas, outras maiores, planas e aderentes, localizadas não só na borda livre das válvulas, geralmente a mitral, como também desenvolvidas sobre o endocárdio parietal do átrio, ou do ventrículo e até entre as trabéculas musculares que formam a face interna dessas cavidades. Essa endocardite do lupus eritematoso é conhecida pelo nome de endocardite de Libman-Sacks<sup>1</sup>. A estrutura histológica dessas vegetações é semelhante àquela da endocardite verrucosa da febre reumática: uma área de necrose fibrinóide, mucoidose do tecido conjuntivo

1 Libman, E. e Sacks, B. — A Hitherto Undescribed Form of Valvular and Mural Endocarditis. Arch. Int. Med. 33:701, 1924.

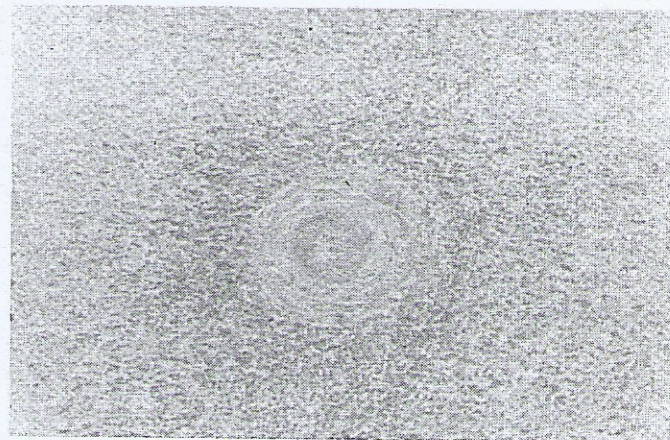


Fig. 478 — Aspecto histológico da arteríola da polpa branca do baco no lupus eritematoso disseminado. Col. hematológica-eosina. Aumento: 80 X.



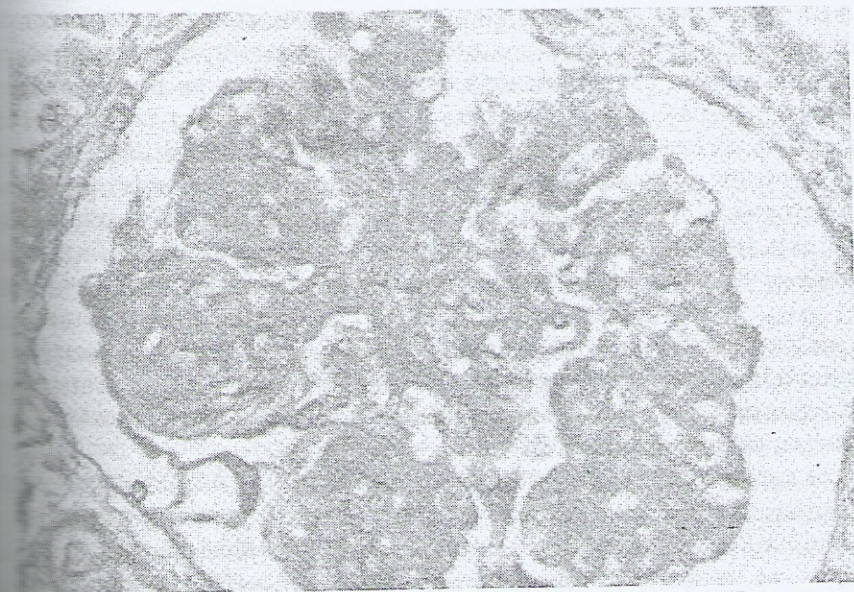
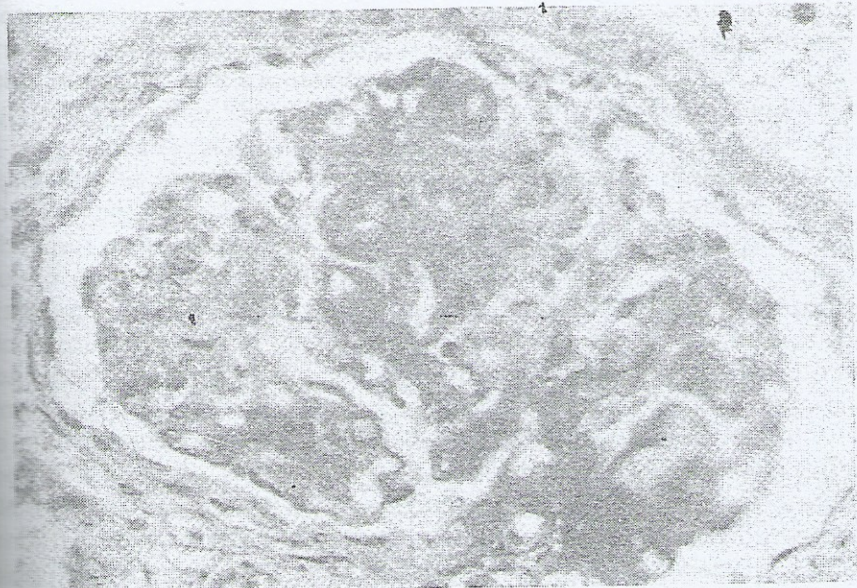


Fig. 479 — Aspecto histológico da lesão dos glomérulos renais do lupus eritematoso disseminado; a necrose fibrinóide das alças capilares determina os desenhos rígidos comparados a alças de arame ("wire loop", dos autores de língua inglesa). Col.: tricrômico de Masson. Aumento: 500X.

aparecendo focos de necrose fibrinóide na média e adventícia; o exsudato seroso em seguida desaparece sendo substituído por infiltrado linfo-plasmocitário e histiocitário que, pouco a pouco, vai-se transformando em fibrose, resultando a flebosclerose.

Os capilares podem apresentar a necrose fibrinóide da membrana basal e tumefação do endotélio.

Os pulmões apresentam-se túrgidos, de consistência aumentada e elástica, cor róseo-acinzentada e com a crepitação reduzida como na febre reumática. O exame histológico mostra reação inflamatória na parede dos alvéolos, representada por hiperplasia histiocitária e infiltrado linfo-plasmocitário, o mesmo se verificando em torno dos bronquíolos; nos alvéolos há exsudato seroso rico em albumina que, por isso, coagula-se, apresentando-se como material finamente granuloso e acidófilo, podendo até encontrar-se membranas hialinas. Além disso, há também altera-

ções de ramos intraparenquimatosos da artéria pulmonar, podendo resultar infartos hemorrágicos.

O comprometimento da pleura e do peritônio é idêntico ao do pericárdio, isto é, pode apresentar o aspecto da inflamação serosa, ou fibrinosa, ou mesmo soro-fibrinosa, às vezes isoladas, outras vezes concomitantes.

O lupus eritematoso disseminado atinge particularmente o sexo feminino, ignorando-se a razão dessa susceptibilidade. A idade mais propícia é entre os 20 e os 40 anos, mas em casos raros pode-se manifestar na infância ou na velhice. Não há predominância em relação aos povos, mas parece ser mais raro nos negros. Tem-se verificado o aumento dos casos na atualidade, mas trata-se antes da melhoria dos métodos de diagnóstico; não obstante, parece que há de fato aumento da incidência, o que é atribuído ao hábito generalizado dos banhos de sol e ao uso indis-



não é em extensão, mas em focos; o exame histológico mostra que o processo se inicia no limite interno da túnica média que apresenta a mucoidose (fig. 480), seguido por necrose fibrinóide desta (fig. 481), e princípio localizada em um segmento apenas da circunferência, mas logo se estende a toda ela; a parede arterial assim enfraquecida nesse ponto, cede, resultando um pequeno aneurisma com a respectiva trombose (fig. 482), formando-se então um nódulo local, que valeu o adjetivo qualificativo da moléstia; esse processo se repete de distância em distância, mas arbitrariamente de modo a formar uma seqüência como as contas de um rosário (fig. 483). Ao mesmo tempo dá-se a reação inflamatória da adventícia do vaso, constituída por infiltrado de células linfocitoides, histiocitos, plasmócitos e eosinófilos (fig. 484), donde resultou o nome de periarterite. O conjunto dessas alterações constitui a característica histológica da moléstia que assim representa a mais típica das assim chamadas colagenoses. As veias raramente são atingidas e, quando isso acontece, o processo é semelhante àquela das artérias, porém, menos importante. Esse processo inflamatório tende para a cicatrização, resultando um nódulo fibroso-hialino; trata-se, porém, apenas de uma cura anatómica, mas não imunológica, de modo que outros focos podem aparecer não só na mesma artéria, como em outras e dar o nome de *poliarterite nodosa*, pelo qual também é conhecida a moléstia. Dessas alterações arteriais podem resultar focos hemorrágicos, ou de necrose, ou de fibrose nos diversos órgãos assim comprometidos, compreendendo-se desse modo o polimorfismo do quadro clínico.

Os nódulos subcutâneos são muito característicos, mas pouco frequentes; quando estão presentes, a biópsia de um deles permite estabelecer o diagnóstico com precisão. Aparecem em surtos irregulares, geralmente associados com surtos febris, desaparecendo em poucos dias ou semanas. Esses nódulos são de

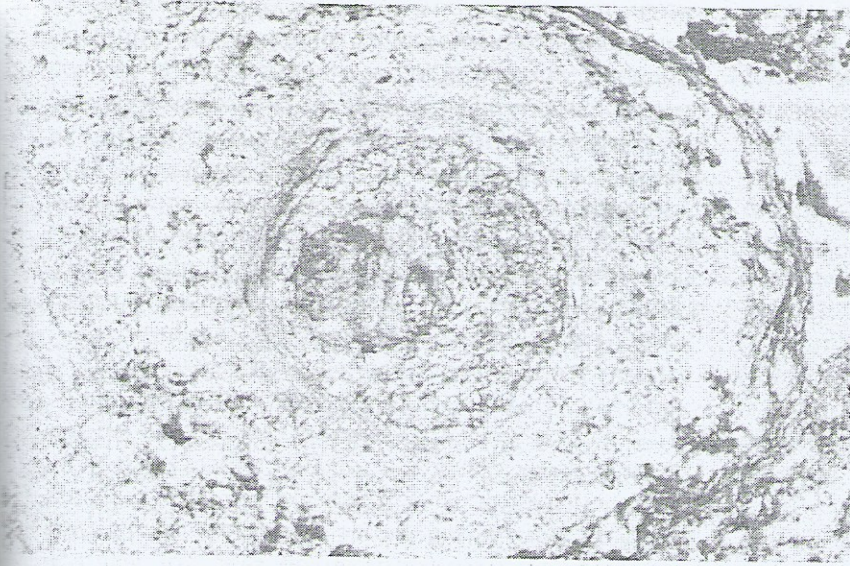


Fig. 480 — Periarterite nodosa: a proliferação da íntima da artéria com a mucoidose. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.

criminado de sulfamidas e antibióticos. Estes hábitos, porém, agiram apenas como causas desencadeantes e não como responsáveis pela moléstia.

4) *Periarterite nodosa* — Trata-se de moléstia sistêmica dos vasos sanguíneos, descrita em 1866 pelos dois médicos alemães Adolf Kussmaul (1822-1906) e Rudolf Maier (1824-1888), e, nesta primeira publicação, destacavam-se os sintomas renais, nervosos e gastro-intestinais; entretanto, a observação de maior número de casos veio mostrar posteriormente que qualquer órgão, sistema ou aparelho pode ser comprometido e, além disso, há casos em que o processo é localizado apenas, tornando assim difícil uma descrição sistemática da moléstia.

Nos casos típicos, as manifestações clínicas podem apresentar-se de modo brusco ou insidioso; no primeiro caso, assume o aspecto de uma moléstia infecciosa, com febre alta, intensa prostração, dispnéia com os caracteres da asma, dores neurálgicas, sintomas gastro-intestinais, nódulos subcutâneos e o exame hematológico apresenta leucocitose com eosinofilia; o exame clínico revela taquicardia, hipertensão arterial e o exame de urina demonstra albuminúria, hematuria, cilindros granulosos, hemáticos e, em certos casos, até os cilindros cerosos, indicando assim insuficiência renal. Sintomas decorrentes do comprometimento de outros órgãos, concomitante ou simultaneamente são também verificados, mas variáveis de um caso a outro.

Compreende-se assim quanto pode ser polimorfo o aspecto clínico da moléstia, sabendo-se que ela se caracteriza anatomopatologicamente pelo comprometimento das artérias de médio e pequeno calibre, assim como das arteríolas dos órgãos; os ramos da artéria renal são os mais frequentemente atingidos, seguindo-se em ordem decrescente as coronárias, as supra-renais, as pancreáticas, as intestinais, as hepáticas, as esplênicas, as testiculares, as pulmonares, as musculares e as cerebrais. Esse comprometimento



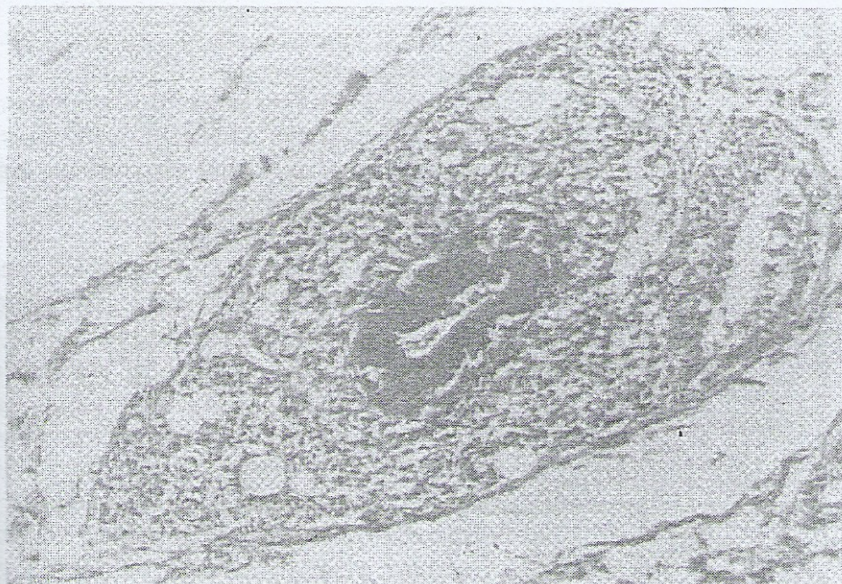


Fig. 481 — Periarterite nodosa; a necrose fibrinóide da parede arterial e a reação inflamatória. Col.: tricrômico de Masson. Aumento: 120X.

tamanho variável desde cabeça de alfinete até um grão de milho, situados na derma e móveis sobre os planos profundos e raramente pulsáteis; localizam-se particularmente nos membros, ao nível dos punhos, dedos, face interna dos braços e antebraços, mas também podem ser encontrados no tronco ao longo do trajeto dos vasos sangüíneos, sobre os nervos, nas faces laterais do pescoço, na face, couro cabeludo, escroto e até na língua. Comumente são indolores, mas podem determinar prurido. O exame histológico desses nódulos revela tratar-se de comprometimento de um ramo arterial da derma, com as lesões características próprias da moléstia já descritas. Além desses nódulos, a pele pode apresentar também alterações inespecíficas como as máculas, pápulas, vesículas, púrpura e eritema simples, ou escarlatiniforme, ou polimorfo, ou nodoso.

O comprometimento de qualquer órgão obedece sempre ao mesmo processo arterial, o mesmo aconte-

cendo aos nervos, resultando as neuralgias que, juntamente com os sintomas abdominais e renais, formam a tríade sintomática característica dos casos típicos. Essas neuralgias não seguem qualquer sistematização, de modo a poder afetar um só nervo ou vários; o ciático popliteo-externo no membro inferior, o mediano e o cubital nos membros superiores são atacados com maior freqüência, raramente atingindo os nervos cranianos e quando isso acontece, trata-se do facial ou do trigêmeo e excepcionalmente o pneumogástrico, ou o recorrente, ou o auditivo. Os sintomas são representados por dores, em geral intensas, parestesias ou mesmo anestesia do território correspondente ao nervo; em outros casos, predominam as parestesias ou paralisias motoras flácidas, com abolição dos reflexos e atrofia muscular.

O comprometimento dos vasos sangüíneos do sistema nervoso central se manifesta conforme a constituição neurológica do indivíduo, podendo apresentar-se com convulsões, Parkinsonismo, coréia, delírios, alucinações, hemiplegia motora com ou sem afasia, conforme o hemisfério atingido; qualquer um desses aspectos se manifestará no respectivo heterozigoto.

As artropatias são freqüentes e, como no lupus eritematoso disseminado, podem-se apresentar com o aspecto da simples artralgia, ou da poliartrite aguda migradora semelhante à febre reumática ou, então, como a poliartrite crônica deformante da artrite reumatóide.

As formas atípicas são representadas pelos casos em que está comprometido um só órgão; pode-se dizer que há tantas formas atípicas quantos são os órgãos. A forma cerebral manifesta-se com o quadro clínico de tumor intracraniano; as formas renais apresentam-se com o aspecto da hipertensão maligna; as formas cardíacas exteriorizam-se como doença coronariana; o comprometimento das artérias peri-

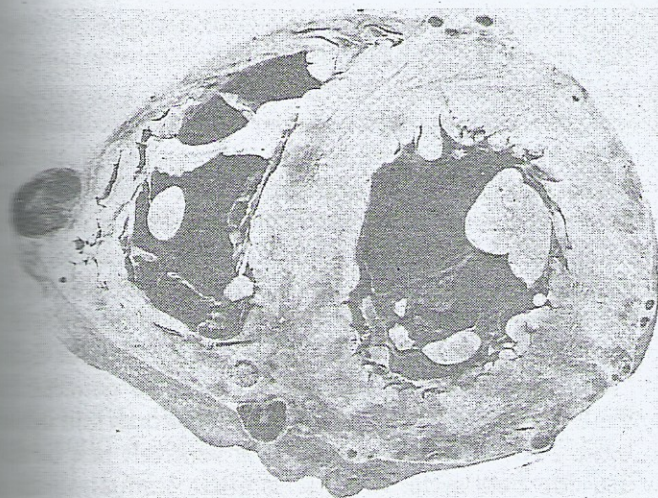


Fig. 482 — Corte transversal do coração para mostrar os ramos das coronárias obliterados por trombose e dilatados na periarterite nodosa.



tuem as causas, mas apenas contribuem para o desenvolvimento da dermatologia.

5) Esclerodermia — Trata-se de doença generalizada do tecido conjuntivo cutâneo e visceral, mais comum nas mulheres entre 30 e 40 anos de idade, mas também pode ser verificada na infância ou na

puberdade e até na velhice.

Geralmente inicia-se de modo insidioso, com febrículas, dores articulares, mal-estar geral, emagrecimento e alterações cutâneas; em casos raros, as primeiras manifestações são pulmonares, ou esofaginas, ou então, cardíacas. Frequentemente esses

sintomas são precedidos durante meses ou mesmo anos por alterações circulatórias periféricas, de tipo paroxístico, com os caracteres do fenômeno de Raynaud: pela ação do frio ou de emoções, os dedos das mãos ou, mais raramente, os arteiros dos pés, tornam-se pálidos, com diminuição da sua sensibilidade e, se essa alteração demorar algum tempo, tornam-se muito dolorosos. Aquecendo-se essas

áreas afetadas, a pele adquire cor vermelho-violácea, manifestando-se formigamentos.

As vezes as manifestações clínicas são mais ou menos agudas, apresentando-se com febre, prostração

intensa e edema generalizado, com sinais inflamatórios.

Não obstante, qualquer que seja o início da moléstia, a sua evolução é mais ou menos uniforme e, por isso, nas fases mais adiantadas as diferenças clínicas são pouco nítidas; de fato, as alterações cutâneas são as mais evidentes desde o início, caracterizando o seu ritmo evolutivo e estabelecem o grau de invalidez, compreendendo-se assim porque a esclerodermia foi considerada durante muito tempo

como doença essencialmente dermatológica.

As alterações cutâneas geralmente seguem uma seqüência definida, marcada por edema, endurecimento e atrofia.

O edema na maioria dos casos aparece nos dedos das mãos que, conforme já foi dito, apresentam antes perturbações circulatórias, chamando a atenção do próprio doente, pois ele verifica a dificuldade em retirar os anéis dos dedos, assim como fletir esses

dedos, enquanto que a extensão dos mesmos mostra-os pálidos e inchados, contrastando com a cor violácea do resto da mão. O edema pode aparecer também no rosto e nas regiões periariculares dos

membros superiores e inferiores, acompanhado de fenômenos inflamatórios que simulam artrites agudas ou erisipela; em outros casos, ainda, é generalizado pelo corpo todo, constituindo a esclerodermia edematosa. A evolução desse edema é variável: nos dedos é

seguido pela esclerose, que se inicia gradualmente nas últimas falanges; o edema periaricular e o generalizado se reabsorvem na maioria das vezes, sem deixar

seqüelas.

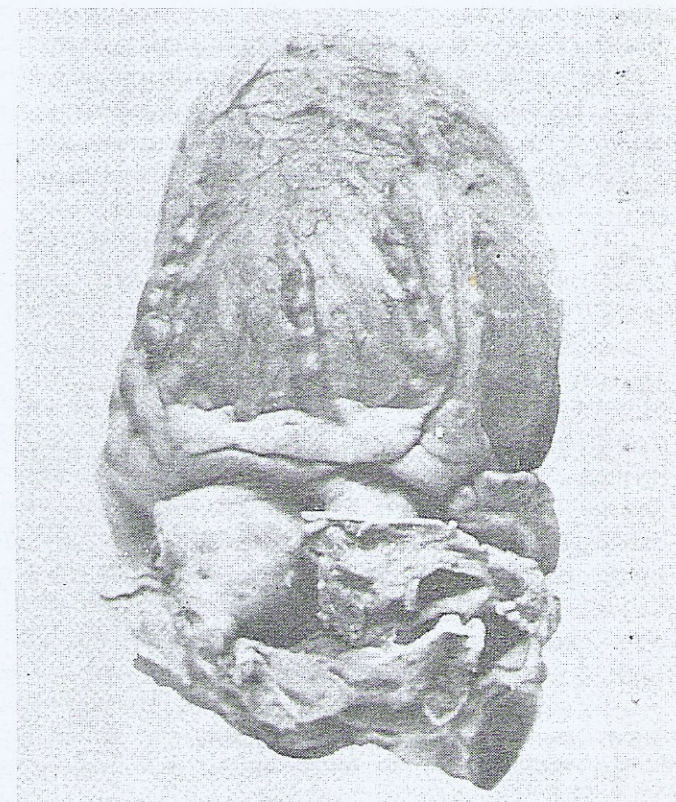


Fig. 483 — Aspecto macroscópico da peri-artrite nodosa das coronárias.

féricas dá lugar a úlceras tórpidas das pernas; há casos que se manifestam como colelístite aguda, ou apendicite, ou úlcera perforada do estômago, ou coma

diabético e, assim por diante.

Os exames de sangue, embora mostrem algumas alterações, estas não são características: a hemossedimentação está aumentada; verifica-se redução da

albumina e aumento das globulinas, particularmente das gammaglobulinas, resultando diminuição ou mesmo inversão da relação albumina/globulina. Outras

anomalias séricas foram descritas na peri-artrite nodosa, como o fenômeno L.E., falsa reação positiva para a sífilis e hemaglutininas causadoras de reações

transfusionais; essas alterações, porém, são ocasionais. A fórmula dos elementos figurados acusa anemia

normocítica nos casos avançados da moléstia; na maioria dos casos encontra-se leucocitose a custa dos neutrófilos, com desvio para a esquerda, podendo

haver eosinofilia, às vezes ligeira e outras vezes acen-

tuada.

A peri-artrite nodosa é muito mais frequente nos homens do que nas mulheres, variando a idade entre 20 e 40 anos, mas em certos casos manifesta-se na infância ou, então, na velhice. Tem-se verificado o aumento da incidência da moléstia recentemente, sendo atribuído ao uso das sulfas e dos antibióticos, mas conforme já foi dito a propósito do lupus erite-



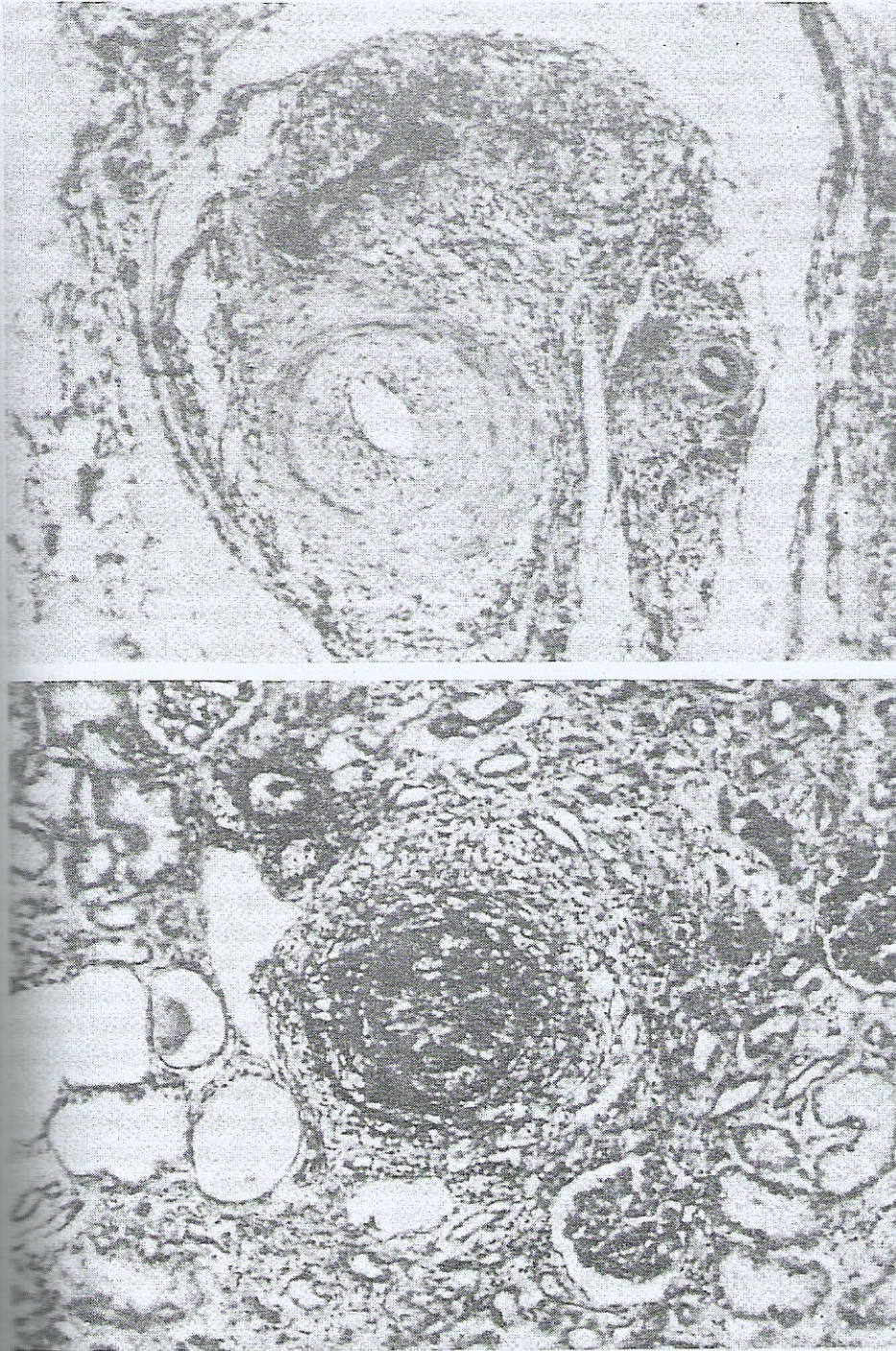


Fig. 424 — Periarterite nodosa; a reação inflamatória periarterial. Col. hematoxilina-eosina. Aumento: 400X. Em cima, supra-renal e em baixo, rim.

O endurecimento inicia-se comumente na ponta dos dedos e pouco a pouco toma toda a sua extensão e a mão; a pele se torna lisa, brilhante e rígida sendo difícil ou mesmo impossível pinçá-la com os dedos ou deslizá-la sobre os planos profundos. Os movimentos dos dedos se tornam limitados e aparecem alterações nas unhas, que se atrofiam, mudam de cor, são quebradiças, deformam-se e arcam-se como garras, resultando a onicografia (*onyx = unha + gryphosis = arco*); com o passar do tempo, as unhas acabam caindo, mas logo renascem e, incapacitadas de se desenvolver, apresentam-se como tocos de cor amarelada ou negra, apenas reconhecíveis. Na polpa dos

dedos, junto ao bordo das unhas, desenvolvem-se ulcerações muito dolorosas que, em pouco tempo, recobrem-se de crostas, assumindo o aspecto de calosidades retraídas. Em certos casos formam-se panarícios, também muito dolorosos que, sendo abertos cirurgicamente, dão saída a poucas gotas de pus ou sangue de cor negra. O endurecimento cutâneo prossegue, mas em regiões afastadas, como o rosto e o pescoço, iniciando-se em torno dos lábios, propagando-se ao nariz, bochechas, parte anterior do pescoço e ântero-superior do tórax; os lábios se adelgaçam, aparecem rugas no seu contorno, a boca se estreita e só pode abrir-se parcialmente; o nariz



torna-se afilado e a fisionomia torna-se rígida, semelhante a uma máscara. A cor da pele também se altera, conforme as regiões e a etapa evolutiva do processo, sendo a princípio violácea, mas logo apresenta pigmentação escura, adquirindo a cor bronzeada ou terrosa; essa pigmentação pode ser difusa ou em zonas alternando-se com áreas acromicas ou com dilatação e congestão da rede capilar, formando portanto, teleangiectasias.

Finalmente, nas fases avançadas da moléstia, a pele se atrofia e fica reduzida a um revestimento extremamente delgado que recobre as saliências e depressões ósseas; como consequência, os dedos se tornam afilados e imobilizados em flexão, o nariz e as orelhas se reduzem de volume, as pálpebras se invertem. Esses fenômenos atroficos são progressivos, de modo que na fase final, manifestam-se gangrenas e mutilações dos dedos e ulceras de decúbito, levando o indivíduo à invalidez absoluta. Durante esta fase, verifica-se com certa frequência a precipitação dos sais de cálcio no tecido conjuntivo, constituindo a calcinose, que é do tipo distrófico; este fenômeno associado à esclerodermia é conhecido pelo nome de *Síndrome de Thibierge-Weissenbach*.

A calcinose pode apresentar-se circunscrita ou difusa. A primeira é localizada no tecido celular subcutâneo das mãos, particularmente nos dedos, os quais, além disso, apresentam o fenômeno de Raynaud; a forma difusa compromete não só os dedos como também os tendões, músculos e cápsulas articulares das grandes articulações e ao nível das saliências ósseas, como a espinha ilíaca, espinha da tibia, face cubital do antebraço, etc. . . ., aparecendo como seqüela da esclerodermia edematosa. Esses acúmulos calcáreos podem determinar ulceração da pele, com eliminação do conteúdo para o exterior.

As alterações do tubo digestivo são muito importantes devido à sua influência sobre o curso grave da moléstia, em virtude da perturbação que causam à nutrição do indivíduo; os segmentos atingidos geralmente são o estômago, o intestino delgado, o cólon e, mais raramente, o estômago. O comprometimento do estômago se manifesta por distúrgia, referida pelo doente como sensação de corpo estranho à passagem dos alimentos; por isso, essa distúrgia é mais acentuada para os sólidos, exacerbando-se, com o decúbito. Outro sintoma de grande importância é o ardor retro-esternal que se manifesta no decúbito, principalmente lateral esquerdo, desaparecendo na posição erecta ou sentada; os doentes referem que, durante o sono despertam com o ardor, que é logo aliviado sentando-se. O exame radiológico permite descobrir as alterações funcionais do órgão, quando ainda não há manifestações; na radioscopia verifica-se a parada da onda peristáltica no terço inferior do seu trajeto, enquanto que nos dois terços superiores o contraste escorre lento e superficialmente pela ação da gravidade.

Nas fases mais avançadas da doença o terço inferior em decúbito, o bário ingerido permanece estancado, consideravelmente; se o exame for feito com o doente em decúbito, o bário ingerido permanece estancado, referido.

O comprometimento do intestino se manifesta por dor epigástrica ou periumbilical, meteorismo, anorexia, náuseas e vômitos, devido às alterações do duodeno e segmento proximal do jejuno; o exame de fezes revela a presença de restos de alimentos não digeridos e, se for feita uma curva glicêmica, verifica-se-á uma curva plana de tolerância aos glicídios, indicando assim alterações da absorção. O exame radiológico mostra dilatação de alças isoladas, às vezes tão acentuada que parece haver obstrução. As alterações do cólon se traduzem por constipação e diarréias alternadamente; o exame radiológico mostra atonia difusa com dilatação e evacuação incompleta do contraste, segmentos rígidos e estenosados ou, então, dilatações.

Todas as manifestações clínicas citadas são verdadeiras as manifestações clínicas citadas são verdadeiras de um caso a outro e até no mesmo caso, de modo que, em alguns só se verificam as manifestações cutâneas, pelo menos durante muito tempo, enquanto que em outros, as manifestações viscerais são mais evidentes, podendo ser de um só órgão, como o estômago, ou de vários ao mesmo tempo.

Os exames de sangue são pouco característicos; há geralmente anemia normocômica; na série branca pode-se verificar eosinofilia, mas moderada; a medula óssea é geralmente hipoplásica; nas formas graves generalizadas há redução da taxa de albumina e aumento das globulinas, a custa da fração gama; a glicoproteína sérica também costuma estar aumentada.

A anatomia patológica nos permite compreender a razão dessas manifestações clínicas, principalmente o estudo histológico dos diversos órgãos, que nos mostra serem as alterações predominantemente distróficas. ao contrário das outras colagenoses já descritas, que são de natureza inflamatória; as alterações são constituídas pelo edema, a mucoidose e a fibrose com hialinização. O edema não é de natureza inflamatória, mas resulta da retenção de água pelo tecido conjuntivo, determinando a dissociação e embebição das fibras colágenas e elásticas, diluindo os mucopolissacarídeos da substância fundamental que, por isso, aumenta, dando em resultado a mucoidose; esta é geralmente discreta



ou mesmo ausente na pele e tubo digestivo, mas é muito evidente nas artérias interlobulares do rim. A fibrose é o processo fundamental da esclerodermia, donde resultou o nome dado à doença, na qual atinge uma intensidade não verificada em nenhuma outra das colagenoses, nem em qualquer outra doença; é a fibrose que determina o endurecimento e retração da pele e das mucosas das vísceras, desenvolvendo-se em áreas normais ou previamente atingidas pelo edema e, como este, não é de natureza inflamatória. É essa fibrose que constitui a fase de endurecimento da pele e dos órgãos, que caracteriza a doença.

O exame histológico da pele na fase edematosa mostra a dissociação do tecido conjuntivo do corpo papilar, cujas papilas desaparecem, de modo que o limite entre a epiderme e a derma é mais ou menos plano. Os feixes colágenos da derma são dissociados em suas fibrilas elementares, fragmentam-se e assumem a coloração basófila; as fibras elásticas também se alteram tornando-se visíveis como fragmentos ondulados e basófilos. Os histiocitos se multiplicam e se diferenciam em fibroblastos, com produção de fibras colágenas, que se torna cada vez mais intensa, resultando feixes colágenos de acentuada eosinofilia, ao mesmo tempo que as células tornam-se cada vez mais raras e estas alterações caracterizam a fase do endurecimento. Na fase atrófica final, a fibrose forma uma estrutura homogênea, pelo desaparecimento das fendas transparentes que constituem o sistema lacunar e pela degeneração hialina do tecido; a epiderme forma uma faixa plana na superfície não só pela substituição do corpo papilar por fibrose, como também pela própria atrofia do epitélio, o qual, além disso, apresenta hiperqueratose; os anexos da pele, constituídos pelas glândulas sudoríparas, sebáceas e folículos pilosos, também se atrofiam. Em certos casos, verifica-se ainda o depósito de sais de cálcio. Às vezes pode-se verificar áreas de necrose fibrinóide na fibrose da pele.

Nas vísceras o exame histológico mostra o mesmo processo de fibrose; no tubo digestivo desenvolve-se na submucosa, infiltrando e substituindo pouco a pouco a túnica muscular; o mesmo se verifica no miocárdio.

Alterações renais são freqüentes, constituídas pelo comprometimento das artérias e arteríolas; as arteríolas aferentes apresentam a fibrose da adventícia, às vezes com necrose fibrinóide; os glomérulos exibem o espessamento fibroso da membrana basal dos capilares, que pode levar até à hialinização total do glomérulo e nas artérias interlobulares há a mucoidose da íntima. Essas alterações vasculares podem determinar infartos ou áreas de atrofia, dando lugar ao rim contraído; neste caso, instala-se o quadro da insuficiência renal. Nos pulmões verifica-se também a fibrose intersticial, com espessamento das paredes alveolares, às vezes com focos de necrose fibrinóide.

A esclerodermia pode manifestar-se sob vários aspectos, tais como: 1) A forma difusa, também chamada *esclerodermia generalizada genuína*, de início geralmente brusco; 2) A *acro-esclerose* (*akros* = *extremidade* + *skleros* = *duro*), que se inicia insidiosamente com o fenômeno de Raynaud, seguido de esclerodactilia, isto é, endurecimento da pele dos dedos e outras alterações tróficas das mãos, comprometendo também a pele dos membros superiores e da face ântero-superior do tórax, tendo evolução lenta, mas sem complicações viscerais; 3) A *esclerodermia edematosa*, que se inicia bruscamente com edema, assemelhando-se ao escleredema, mas enquanto que este regride totalmente sem deixar seqüelas, a esclerodermia edematosa evolui para a fibrose generalizada; 4) *síndrome de Ruthmund-Werner*, que consiste na associação de esclerodermia com catarata juvenil, atingindo vários membros da família; trata-se, evidentemente de pleiotropia, pois em geral esses doentes apresentam outras anomalias, como alterações do crescimento, canície precoce, diabetes melito, hipogonadismo, nistágmo congênito, etc. . .

Esses diversos aspectos clínicos devem ser bem conhecidos, porque a evolução da moléstia depende da forma, conforme já foi visto a propósito de cada uma.

6) *Dermatomiosite* — Como indica a sua denominação, trata-se de uma doença que compromete ao mesmo tempo a pele e os músculos, mas o quadro anatomopatológico não é representado por processo inflamatório, como faz supor a terminação *ite*. O seu início pode ser brusco ou insidioso, como as outras colagenoses, sem causa aparente ou após uma moléstia infecciosa; no primeiro caso apresenta-se com febre alta, prostração, dor de cabeça, vertigem, delírio e vômitos, ao mesmo tempo que aparece edema generalizado ou limitado à porção superior do corpo. A forma insidiosa apresenta-se com febrícula, astenia, perda de peso, erupções cutâneas, edema da face, dores articulares e musculares, com dificuldade de realização dos movimentos.

Na pele verifica-se o eritema e o edema; o primeiro pode apresentar-se com aspecto variável de um caso a outro e até no mesmo caso, desde simples rubor, difuso ou em áreas, até placas vermelho-violáceas, ligeiramente salientes, de bordas nítidas e superfície rugosa, às vezes pruriginosas, com o aspecto semelhante à pelagra. Essa erupção se localiza de preferência nas pálpebras, face, onde às vezes forma o desenho em asas de borboleta, como no lupus eritematoso disseminado e na superfície de extensão dos membros, particularmente cotovelos, antebraços e dorso das mãos, raramente na parede do tórax e abdome. Essa topografia do eritema não está em relação com as alterações musculares e nem com a gravidade da doença.







pouco substituído parcial ou totalmente pelo tecido fibroso hialinizado; essas mesmas alterações podem ser verificadas também no miocárdio, mas o comprometimento deste é raro.

As artérias de pequeno calibre dos membros e das vísceras são comprometidas freqüentemente, com suas respectivas conseqüências, conforme o local atingido; o exame microscópico revela inicialmente edema e mucoidose de todas as tûnicas, com necrose fibrinóide da íntima e infiltrado linfo-plasmocitário e histiocitário da adventícia; essas lesões são substituídas pouco a pouco por fibrose com hialinização, resultando espessamento da íntima e redução do lûme, podendo até apresentar a trombose.

A dermatomiosite, como qualquer outra das assim chamadas colagenoses, não se apresenta em todos os casos com o mesmo aspecto clínico e, por isso, fala-se em formas típicas e atípicas, conforme a predominância relativa das manifestações cutâneas e musculares; na forma típica ambas são igualmente evidentes, enquanto que nas formas atípicas predominam as manifestações musculares ou as cutâneas.

A forma típica inicia-se insidiosamente por dores articulares e sintomas gerais: edema do rosto com predominância nas pálpebras; exantema cutâneo de cor róseo-arroxeadado na face e extremidades; miopatias bilaterais e simétricas, caracterizadas pela dor e impotência funcional dos músculos assim comprometidos; curso progressivo subagudo ou crônico, com pecilodermia e seqüelas musculares determinadas pela fibrose dos músculos.

As formas atípicas são representadas pela **pecilodermia atrófica vascular**, a **polimiosite aguda** e a **dermatomiosite aguda**.

A pecilodermia atrófica vascular se caracteriza por minúsculas pápulas e máculas pigmentadas semelhantes ao líquen, acompanhadas de teleangiectasias, petéquias, descamação e atrofia, dando à pele aspecto variegado, seguindo um curso lento, às vezes com contraturas e atrofias musculares.

A polimiosite aguda se caracteriza pela absoluta predominância das miopatias, manifestadas pela dor e impotência funcional dos músculos comprometidos, bilaterais e simétricas, terminando-se em atrofia desses músculos pela fibrose que, por isso, retraem-se, determinando deformidades dos membros.

Finalmente, a dermatomiosite aguda se manifesta bruscamente com os sintomas já descritos, seguindo um curso mais ou menos rápido, mas em certos casos pode passar para a evolução subaguda ou crônica.

nas suas manifestações clínicas, mas tendo em comum o quadro histopatológico caracterizado pelo comprometimento eletivo do tecido conjuntivo e, particularmente da histiona, cujo resultado final é a fibrose com a hialinização. As seis doenças aqui descritas — a febre reumática ou reumatismo poliarticular agudo, a artrite reumatóide, o lupus eritematoso disseminado, a periarterite nodosa, a esclerodermia e a dermatomiosite, constituem as entidades características deste grupo.

Não obstante, alguns autores ampliam a lista desse grupo, incluindo outras, como a **endocardite abacteriana subaguda**, a **lipodistrofia intestinal**, de Whipple, o chamado **síndrome de Marfan**, o **síndrome de Hamman-Rich**, o **síndrome de Grönblad-Strandberg**, a **calcinose universal**, a **sarcoidose** e a **amiloidose**; essa ampliação resulta do ponto de vista adotado, alguns considerando a patologia do tecido conjuntivo em geral e outros tomando como base a fibrose. Ora, deste modo deve-se incluir neste capítulo todas as inflamações, deixando assim de indicar aqueles processos que obedecem ao quadro histopatológico descrito, cuja patogenia é representada pela alergia.

A **endocardite abacteriana subaguda** assemelha-se àquela da febre reumática, apresentando-se também como minúsculas vegetações, de cor castanho pálida

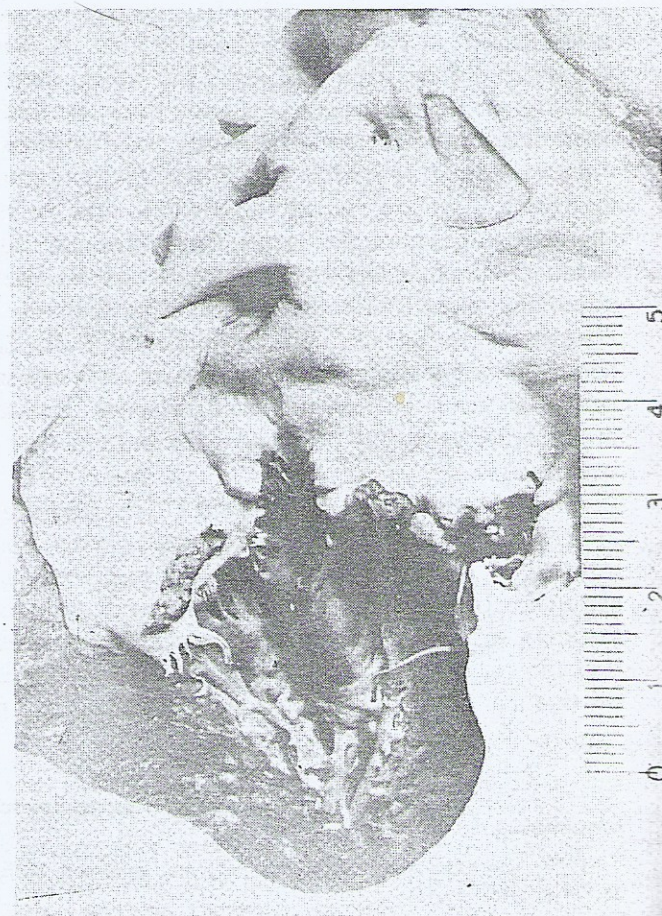


Fig. 485 — Aspecto macroscópico da endocardite abacteriana.

## COMENTÁRIO

Conforme acabamos de ver, este capítulo da Patologia, que foi denominado colagenoses, representa um conjunto de doenças heterogêneas e polimorfas



as fibroses pulmonares secundárias a processos inflamatórios ou a pneumoconioses, não pertencem a esta entidade. A sua inclusão nas colagenoses é devido à fibrose e só este aspecto não justifica a sua inclusão neste capítulo.

O **síndrome de Grönblad-Strandberg** (\*\*\*\*), nada mais é do que o pseudoxantoma elástico da pele, no qual aqueles autores descreveram estrías vasculares no fundo de olho. Trata-se de doença constitucional e, portanto, hereditária, transmitindo-se em caráter recessivo, extraordinariamente rara, na qual o exame histológico dos diversos órgãos revela um processo degenerativo das fibras elásticas não só da pele, como também do endocárdio, fígado, pâncreas, rim, etc. . . . , nos quais vêem-se placas amarelas, semelhantes a acúmulo de lipídeos, mas na realidade consistidas por fibras elásticas desintegradas e daí o nome de pseudoxantoma elástico. Conforme se vê, não há nesta doença nenhuma das alterações que caracterizam as colagenoses e só pelo fato das fibras elásticas serem um elemento do tecido conjuntivo não justifica a sua inclusão neste capítulo.

A **calciose universal** é também uma alteração constitucional do metabolismo do cálcio, caracterizada pelo acúmulo de sais de cálcio em diversos órgãos, particularmente nos pulmões e rins, onde determina a formação de cálculos. A sua inclusão nas colagenoses é devido ao fato de se verificar depósito de cálcio no tecido conjuntivo nos casos de esclerodermia e dermatomiosite.

À **sarcoidose** é uma moléstia que se caracteriza pelo desenvolvimento de granulomas epitelióides nos gânglios linfáticos, pulmões, etc. . . . , conforme já foi descrito (pág. 417) e a amiloidose é um processo degenerativo que consiste no depósito de glicoproteínas anômalas no interstício do tecido conjuntivo, conforme já foi descrito nas págs. 65 a 71.

Os exemplos dados acima nos mostram que cada autor se baseia em um elemento apenas para incluir esta ou aquela doença neste capítulo; adotando-se, porém, um critério tão simples, pode-se reduzir toda a Patologia às colagenoses, pois conforme se pode verificar pelo estudo da anatomia patológica das doenças em geral, é rara aquela que não apresente um dos aspectos encontrados nas colagenoses, principalmente a fibrose.

Por conseguinte, só se pode falar em colagenoses, quando o conjunto do quadro clínico, anatomopatológico e humoral apresenta os caracteres descritos no início deste capítulo, que constitui a Patologia Geral do mesmo; esse conjunto é representado clinicamente pelas arralgias, edema localizado ou generalizado.

(\*\*\*\*) Esther Grönblad, oftalmologista sueca e James Strandberg, dermatologista também sueco, ambos contemporâneos.

sobre a borda de fechamento das válvulas cardíacas, mas sem a disposição regular como se verifica na febre reumática (fig. 485); verifica-se nos casos finais de moléstias consumptivas, como a tuberculose, câncer, etc. . . e, por isso, conhecida em anatomia patológica pelo nome de **endocardite terminal**, sendo destituída de manifestações clínicas. O exame histológico revela a sua estrutura constituída por fibrina, representando, portanto, minúsculos trombos brancos. A sua inclusão entre as colagenoses deve-se ao fato de ser encontrada em certos casos finais de esclerodermia ou de dermatomiosite.

A **lipodistrofia intestinal**, de Whipple (\*), já referida na 1ª parte desta obra (pág. 309), caracterizada-se pelo acúmulo de gordura na mucosa intestinal e nos gânglios linfáticos do mesentério, manifestando-se clinicamente por esteatorréia e síndrome de mal-absorção; frequentemente há também reumatismo, anemias e depauperamento geral progressivo. Esse conjunto de manifestações está indicando uma doença constitucional cuja base é a meiopragia do S.R.E., que o torna incapaz de metabolizar as gorduras neutras; a pretendida inclusão dela nas colagenoses é devido às dores articulares que frequentemente apresentam os indivíduos acometidos dessa doença.

O **síndrome de Marfan** (\*\*), também já referido na 1ª parte desta obra (pág. 351), caracteriza-se por infantilismo e crescimento longitudinal exagerado das extremidades que, por isso, são muito delgadas, salientando-se os dedos longos, finos e fletidos, assumindo assim certa semelhança com as patas das aranhas e, por isso, a doença é também denominada **araconodactilia**; há ainda alterações dos orifícios valvulares do coração, podendo apresentar subluxação do cristalino e após algum tempo de doença, desenvolve-se cito-escoliose pelo afrouxamento dos ligamentos vertebrais. Esse conjunto de alterações é congênito e hereditário e, conforme se viu, trata-se do infantilismo com outras manifestações devido à pleiotropia, sem razão alguma para ser incluído nas colagenoses.

O **síndrome de Hamman-Rich** (\*\*\*), consiste em uma doença pulmonar, caracterizada por fibrose intersticial do parênquima, difusa e inespecífica, de evolução progressiva, que se manifesta por tosse, dispnéia superficial e outros sintomas decorrentes da redução da capacidade respiratória. Trata-se também de doença constitucional e não de síndrome, pois

(\*) George Hoyt Whipple, patologista norte-americano contemporâneo.  
 (\*\*) Bernard-Jean Antonin Marfan, pediatra francês, de Paris, 1858-1942.  
 (\*\*\*) Louis Hamman, médico norte-americano, 1877-1946 e Arnold R. Rich, patologista norte-americano, 1893-



lizado, alterações funcionais de outros órgãos, particularmente o coração, arteriais manifestadas pelo fenômeno de Raynaud e rins; histologicamente pelas alterações da histiona, representadas pelo edema, mucoidose, necrose fibrinóide e fibrose final com hialinização e o síndrome humoral constituído pela disproteinemia.

Conforme se viu no decorrer das descrições destas doenças, não há um quadro clínico característico a cada uma delas; em todas encontra-se o edema e as artralguas, com ou sem comprometimento do coração. O mesmo acontece com o quadro humoral e sangüíneo em que a disproteinemia não apresenta características próprias a cada uma delas, nem tampouco há uma fórmula sangüínea que permita o diagnóstico. O próprio fenômeno L.E. pode estar presente em outra moléstia que não o lupus eritematoso disseminado e, reciprocamente, a sua ausência não permite eliminar essa moléstia no diagnóstico diferencial. A anatomia patológica poderia ser decisiva, mas nem sempre as lesões cutâneas estão presentes para se fazer a biopsia, a não ser na esclerodermia. Quando, porém, a autópsia é possível, o conjunto das lesões encontradas nos diversos órgãos permite o diagnóstico, mas as únicas características são a endocardite verrucosa da febre reumática e seu processo cicatricial das válvulas, as lesões da periarterite nodosa, aquelas da esclerodermia e da dermatomiosite; nesses casos, as lesões dos demais órgãos podem faltar e, além disso, pode-se encontrar as lesões de várias delas em uma só, como a endocardite de Libman-Sacks na periarterite nodosa, o aspecto em superfície de corte da cebola das arteríolas da polpa branca do baço na febre reumática ou na periarterite nodosa, ou mesmo na esclerodermia. Em outras palavras, não se trata de moléstias bem definidas clínica e anatomopatologicamente e, por isso, pode-se verificar a associação de duas ou mais, o que se compreende facilmente pelo fato de serem moléstias alérgicas e, portanto, o comprometimento ou não de cada órgão dependerá de ser ele sensível ou não.

Do ponto de vista prático, porém, o diagnóstico preciso não representa grande importância porque o tratamento de qualquer uma delas é realizado por meio do ACTH ou dos corticosteróides, os quais melhoram os sintomas, mas não curam nenhuma destas moléstias, embora a febre reumática deva ser tratada com o salicilato de sódio, que dá melhores resultados.

#### BIBLIOGRAFIA

ADAMS, R.; DENNY BROWN, D. e PEARSON, R. — Diseases of the Muscles. Cassell, Londres, 1955.  
ARASA, F. (Ed.) — Tratado de Alergia. Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1960.  
ASBOE-HANSEN, G. — Connective Tissue in Health and Disease. E. Munksgaard, ed., Copenhagen, 1954.

BICKEL, G. — Les maladies du collagène. Sixième Journée d'exposés cliniques. Médecine et Hygiène, ed., Genebra, 1955.  
BORDA, J. M. e STRINGA, S. G. — Dermatomiosite. El Ateneu, Buenos Aires, 1955.  
COMROE, B. — Arthrites. Lea & Fibiger, Filadelfia, 1944.  
COOMBS, C. F. — Rheumatic Heart Disease. William Wood Co., New York, 1924.  
CRIEP, Leo H. — Clinical Immunology and Allergy. Grune & Stratton, New York e Londres, 1962. (Há trad. castelhana do Dr. Ortiz Masflorems, da Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1964.)  
DOERR, Robert — La Alergia. Trad. do alemão por F. Cor-dón. Rev. de Occidente, Iby S. A., Madrid, 1954.  
DUBOIS, Edmund L. (Ed.) — Lupus Erythematosus. A Review of the Current Status of Discoid and Systemic Lupus Erythematosus and their Variants. The Blackiston Division. Mc-Graw-Hill Book Co. New York, 1966.  
GARCIN, R. — Considérations générales sur les maladies du collagène. XX.<sup>e</sup> Reunion Neurologique Internationale. Masson & Cie, éd., Paris, 1955.  
LUTEMBACHER, R. — Rhumatisme articulaire aigu (Maladie de Bouillaud). Masson & Cie, éd., 1947.  
PAUTRIER, L. M. — Maladies du collagène (collagenoses). Presse Méd., 60, n<sup>o</sup> 9, 1952.  
PIRQUET, Clemens — Allergie. Julius Springer, Berlim, 1910.  
POLICARD, A. e COLLET, A. — Physiologie du tissu conjonctif normal et pathologique. Masson & Cie., éd., Paris, 1961.  
RATNER, Bret — Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, U.S.A., 1943.  
RICHTER, Charles — L'Anaphylaxie. Lib. Félix Alcan, Paris, 1914.  
SCHWENTKER, F. F. — Epidemiology of Rheumatic Fever. Ed. L. Thomas. Univ. of Minnesota, U.S.A., 1952.  
STICKNEY, J. M. — Symposium on Lupus Erythematosus. Proc. Staff Meet. Mayo Clinics, 15:678, 1940.  
TALBOTT, J. H. e MOLERES, F. R. — Collagen Diseases. Grune & Straton ed., New York, 1956.  
URBACH, Erich — Allergy. Grune & Straton Inc., New York, 1943. (Há tradução para o português, de Ortiz Patto e Senhora. Ed. Guanabara, Rio de Janeiro, 1945).  
VILLAMIL, Mário F. e MANCINI, Roberto E. — Tejido conjuntivo y enfermedades del colageno. Lopes & Etche-goyen, S. R. L., Buenos Aires, 1959.

## NEOPLASIAS

As neoplasias (*neos = novo + plassein = formar*) são hiperplasias de células atípicas, em contínua multiplicação, que se desenvolvem sem uma causa determinada e, portanto, autônomas, incapazes de atingir uma forma definitiva de desenvolvimento e, por isso, crescem indefinidamente.

Trata-se, assim, de um conceito que exprime antes as qualidades do processo e, por isso, precisamos discuti-las para nos situar no assunto. As hiperplasias já descritas anteriormente se caracterizam por serem constituídas por células idênticas àquelas existentes nos tecidos normais; de fato, todas as células do processo inflamatório, quer aquelas de origem sangüínea como aquelas formadas localmente pelo



S.R.E., são células típicas que existem normalmente no nosso organismo, o mesmo se verificando na regeneração, cujo tecido neoformado é o mesmo. Nas neoplasias, as células que as constituem são diferentes daquelas existentes normalmente, não só na sua morfologia, como também na sua estrutura bioquímica, de modo que as suas propriedades tintoriais ficam modificadas e até alteradas; além disso, o arranjo recíproco das células é também diferente, de modo a resultar um tecido que pode ser, quando muito, semelhante a um tecido pré-existente. Em outras palavras, as células neoplásicas imitam as células dos tecidos do nosso organismo, mas nunca chegam a reproduzi-las.

A proliferação celular da inflamação, da reparação e da regeneração se manifesta em resposta a uma lesão de qualquer parte de um órgão determinado por algum agente externo, a fim de se restabelecer o equilíbrio tecidual, de modo que a multiplicação celular cessa quando esse equilíbrio já está atingido, enquanto que nas neoplasias, desde o início, não se consegue apurar uma causa, aparecendo, portanto, de modo espontâneo, indicando assim um nítido desequilíbrio tecidual. Em outras palavras, aquelas hiperplasias têm uma finalidade útil para o organismo, de defesa ou de reparação de perdas teciduais, enquanto que as neoplasias não mostram utilidade alguma, vivendo como verdadeiros parasitas que se aproveitam de todos os materiais nutritivos do hospedeiro. Por isso, as neoplasias têm um crescimento autônomo e indefinido, demonstrando a sua independência das leis biológicas que regem o desenvolvimento e crescimento dos tecidos. Por conseguinte, as hiperplasias típicas, como a inflamação, reparação e regeneração, representam manifestações da homeostasia, que é a propriedade do genótipo de perdurar no tempo, enquanto que os caracteres apresentados pelas neoplasias mostram que se trata de uma meiorragia dessa mesma propriedade.

Em virtude do que acabamos de expor, as neoplasias são também definidas sinteticamente, como sendo proliferações excessivas de tecidos, de caráter autônomo.

Como geralmente as neoplasias formam um aumento de volume local, são também designadas tumores propriamente ditos. Tumor é um termo genérico usado em Medicina para indicar um aumento local de volume; assim, já vimos na 1ª parte desta obra que a esplenomegalia é também chamada "tumor do baço"; o sangue extravasado e coletado em um bloco, constitui o hematoma, isto é, "tumor de sangue"; um dos sintomas cardeais da inflamação é o tumor, por causa do aumento de volume local determinado pelo exsudato e, assim por diante. Quando se trata dos órgãos internos esse aumento local se traduz por sintomas que são considerados como sendo devidos à compressão, isto é, devidos a

fenômenos mecânicos, o que não corresponde à realidade. Por isso, na clínica médica, em qualquer caso de aumento local de volume exteriorizado direta ou indiretamente através dos sintomas, empregam-se diversos meios para o diagnóstico diferencial, particularmente a radiografia, com ou sem contraste contrastivo, além disso, sempre que possível, a biópsia.

O conceito genérico de tumor vem desde remota antiguidade e é expresso até pelo heigo que, em muitos casos, constitui a queixa principal com a qual se apresenta ao médico. O famoso médico grego Claudius Galeno, que viveu nos anos 130 a 200 da nossa era, já citada várias vezes nesta obra, classificava os tumores em 3 variedades: 1) tumores de acordo com a natureza, representados pelo aumento de volume das mamas na puberdade e o aumento de volume do útero na gravidez; 2) tumores que ultrapassam a natureza, como é o caso ósseo que se forma na cura de uma fratura e 3) tumores contra a natureza, representados pelas neoplasias que, em virtude da Patologia Humoral, então em voga, eram atribuídas à atrabile, "que não se mistura com os outros humores".

Foi, porém, no século XVIII, com a prática das autópsias que Morgagni nos deu a conhecer o aspecto morfológico das neoplasias, estabelecendo a sede, a forma, o aspecto e a distinção entre neoplasias primitivas e secundárias.

Bichat, no início do século passado, tendo estabelecido as bases da Histologia, mostrou que as neoplasias não dependem de humores hipotéticos, mas constituem um tecido accidental, semelhante a um dos tecidos normais do organismo, onde se distingue o parênquima próprio e o tecido de sustentação ou estroma.

A seguir, Lahnec que foi o fundador da Patologia Moderna, estabeleceu a primeira classificação científica das neoplasias, em 2 grandes grupos: tumores homólogos, cuja estrutura é semelhante a um tecido normal do nosso organismo e tumores heterólogos, quando o seu aspecto é muito diferente de qualquer tecido normal do nosso organismo.

Em 1838 o fisiologista alemão Johannes Müller (1801-1858), demonstrou por meio do exame microscópico que as neoplasias são constituídas, como os tecidos normais, por células e substâncias intercelulares. Posteriormente Virchow, que foi o criador da Patologia Celular, apoiada no princípio embriológico "omme célula ex-celula", concluiu que as neoplasias são criadas pela proliferação anormal e desordenada das mesmas células dos tecidos do nosso organismo. Entretanto, nessa época ignorava-se ainda as propriedades evolutivas das células, de modo que Virchow admitia o tecido conjuntivo como matriz de todas as neoplasias. O princípio da especificidade celular estabelecido pelo histologista alemão Robert



Remak (1815-1865), permitiu a correspondência histológica de cada neoplasia com o respectivo tecido adulto ou embrionário, constituindo até hoje a base da classificação das neoplasias, como se verá mais adiante. Como o sufixo *oma* foi empregado para designar tumor, na Patologia encontram-se diversos processos não neoplásicos com essa desinência, desde que assumam determinadas proporções; assim, fala-se em "tuberculoma" para indicar um tubérculo volumoso; "sífiloma" para o cancro duro; "Hansenioma", (antigamente "leproma") para os nódulos da Hanseníase e... assim por diante.

**Aspecto geral anatômico das neoplasias** — As neoplasias podem aparecer na superfície ou no interior dos órgãos. No primeiro caso, crescem formando um nódulo aderente a essa superfície (fig. 581), ou preso a ela por meio de um pedículo (fig. 486), isto é, com o aspecto de um polipo sésil ou pediculado respectivamente, de superfície lisa ou granulosa semelhante à couve-flor. Quando situados na intimidade dos órgãos, crescem formando um nódulo circunscrito e delimitado, parecendo envolvido por uma cápsula (fig. 487) ou então, como massas irregulares, sem uma forma definida, onde se observa uma zona central que se irradia no tecido do órgão (fig. 488), sem limites definidos e, em certos casos, o crescimento é difuso, faltando uma zona central. No primeiro caso diz-se que a neoplasia é de **crescimento expansivo**, isto é, mais ou menos uniforme em todas as direções e, no segundo caso, fala-se em **crescimento infiltrativo**. Nos órgãos ociosos as neoplasias que se desenvolvem na sua parede podem apresentar uma

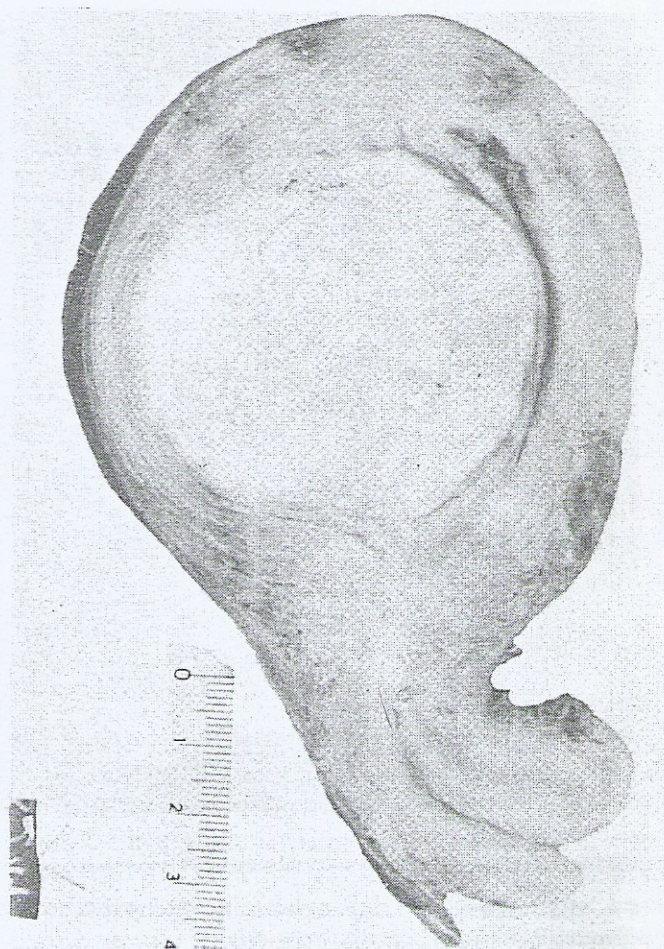


Fig. 487 — Aspecto macroscópico de uma neoplasia desenvolvida em pleno parênquima de um órgão, mas de crescimento expansivo (leiomioma do útero).



Fig. 486 — Aspecto macroscópico de uma neoplasia em forma de polipo; conforme se vê na figura, a neoplasia está presa ao órgão, que é o útero, por meio de um pedículo.

depressão, às vezes crateriforme, dando a impressão de úlcera e daí o adjetivo **ulcerado** ou **ulceroso** que se lhe aplica (fig. 489).

A **consistência** de uma neoplasia depende muito do tecido que a constitui e do grau de sua diferenciação; assim, a neoplasia formada por tecido ósseo é de consistência dura como pedra, enquanto que uma neoplasia de tecido conjuntivo-mucoso é mole, semelhante à gelatina; aquelas formadas por tecido muscular ou fibroso são de consistência firme. De modo geral, pode-se dizer que a neoplasia é tanto menos consistente quanto mais celular e, portanto, menos diferenciada é a sua estrutura; assim, as neoplasias de consistência muito mole, comparáveis à substância nervosa são denominadas **encefalóides**. Entretanto, essa regra está sujeita a exceções, pois há casos em que a neoplasia é pouco diferenciada, mas sendo acompanhada pela proliferação simultânea ou concomitante do tecido conjuntivo, evoluindo para o fibroso, a sua consistência é dura semelhante ao tecido cicatricial e, por isso, é chamada **esquirrosa** (*skirrós = duro*). Além disso, há casos de neoplasias



o adenoma basófilo da hipófise já referido na 1ª parte desta obra (pág. 351); o fibroma da medular do rim (fig. 490), etc. . . Outras vezes podem atingir volumes consideráveis, como a fibro-adenomatose da mama, já referida na 1ª parte desta obra (pág. 409), desde que o portador não lhe dê atenção, como é também o caso da fig. 491, que parece um saco preso às costas do indivíduo.

O peso de uma neoplasia depende do seu volume mas, geralmente, não há relação entre o peso bruto e o peso específico do tecido que a constitui, de modo que não é de se estranhar se uma neoplasia de tecido adiposo pese tanto quanto uma neoplasia de tecido fibroso do mesmo volume.

A superfície de corte é variável para cada tipo de neoplasia, podendo apresentar-se com uma estrutura compacta, homogênea, ou finamente granulosa, ou grosseiramente granulosa, ou nodular, ou então fasciculada, conforme o tecido que a constitui. Além disso, essa superfície de corte pode ser seca ou úmida; neste último caso, pode apresentar-se suculenta, de modo que, passando-se o dorso de uma faca sobre ela, obtém-se um líquido mais ou menos espesso, de aspecto leitoso; outras vezes esse líquido é semelhante à água e outras vezes ainda é filamentososo semelhante ao catarro ou muco.

Em certos casos a neoplasia é cística, podendo ser um cisto único, ou septado em várias câmaras (figs. 759 e 763); geralmente essas neoplasias císticas con-



Fig. 488 — Aspecto macroscópico de uma neoplasia de crescimento difuso (carcinoma do brônquio).

dem diferenciadas, que habitualmente são de consistência dura ou firme mas, devido à necrose de grande parte ou à imbedição de água se apresentam moles. A cor é também muito variada, não só de um tipo a outro de neoplasia, como também no mesmo tipo. Poderíamos imaginar que, tratando-se de proliferação de tecido, a neoplasia deveria apresentar a cor própria desse tecido; entretanto, como se trata de proliferação atípica desse tecido, a cor é também diferente. Assim, uma neoplasia de tecido muscular estriado, ao invés de ser de cor vermelho-viva ou escura como é esse tecido, é de cor branco-acinzentada. Em outros casos, porém, a cor é mais ou menos conservada, como acontece na neoplasia de tecido gorduroso, por exemplo, que apresenta a mesma cor amarela do tecido original. Em certos casos, pelo contrário, a cor é mais acentuada do que a do tecido original. Finalmente, a cor poderá estar alterada por processos degenerativos como a esteatose ou a lipidose ou pela congestão e até por fenômenos hemorrágicos que se desenvolvem no tecido neoplásico.

O volume varia não só com o tipo de neoplasia, como também com o tempo de crescimento; assim, há neoplasias que geralmente são de minúsculas dimensões, apenas visíveis ao exame a olho nu, como

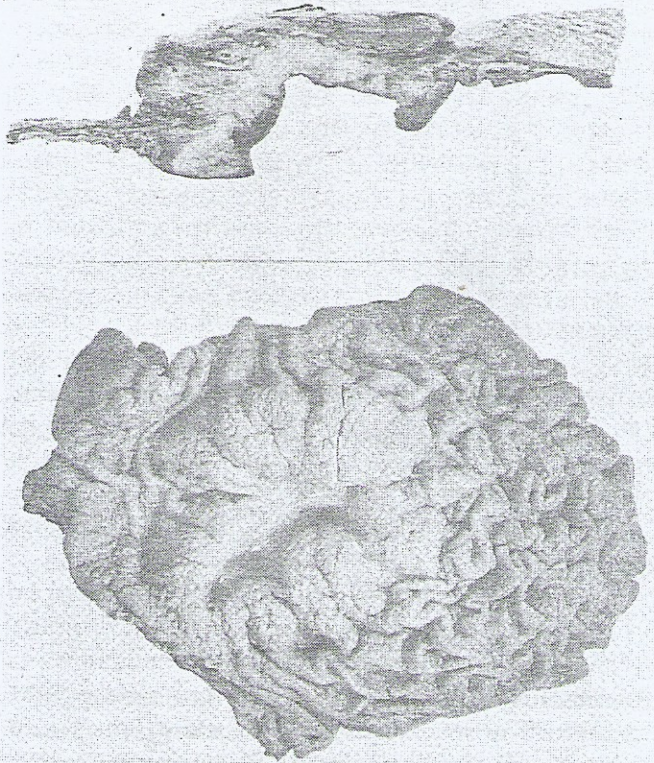


Fig. 489 — Aspecto macroscópico de uma neoplasia ulcerosa (carcinoma ulceroso do estômago); na fig. inferior mostra-se a superfície de corte onde se vê a parede do órgão substituída pelo tecido neoplásico, de cor branca.



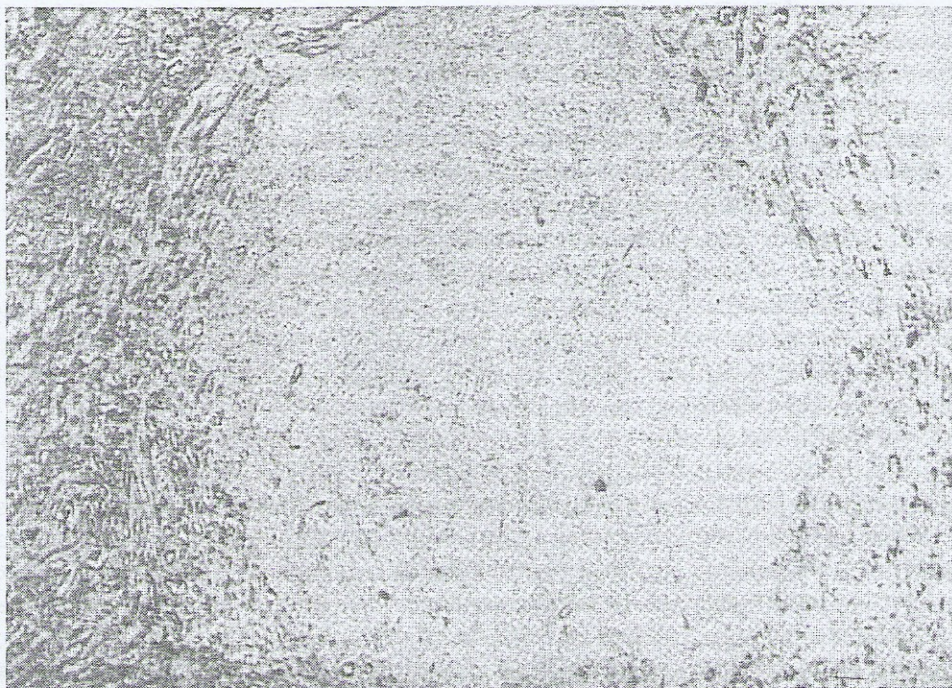


Fig. 490 — O fibroma da medular do rim. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 10X.

têm líquido de cor amarelo-citrina transparente e, por isso, recebem o nome de **cisto seroso**; às vezes esse líquido é rico em albumina, de cuja coagulação

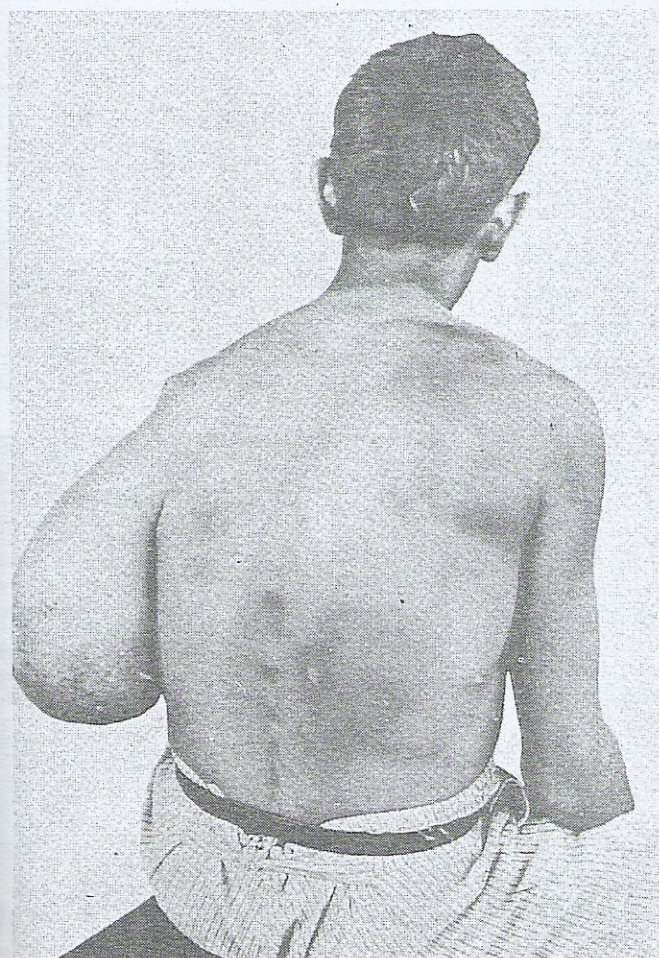


Fig. 491 — Neoplasia cutânea, com o aspecto de um saco pendurado nas costas (trata-se de lipoma).

resulta um material de aspecto gelatinoso falando-se, então, em **cisto pseudomucoso** (v. fig. 762). Há um tipo especial de neoplasia cística cuja cavidade contém uma massa semelhante à manteiga que, histologicamente é constituída por lamínulas de ceratina envolvidas por uma faixa epitelial semelhante à epiderme e, por isso, denominado **cisto epidermóide**; outro tipo contém sebo de mistura com pêlos em quantidade variável e na estrutura de sua parede vêem-se os anexos da pele além da epiderme, constituindo o **cisto dermóide**. Algumas neoplasias apresentam a sua superfície de corte com minúsculas cavidades, dando a impressão de serem microcísticas, mas o exame histológico mostra que se trata de uma neoplasia de estrutura glandular, cujas glândulas se apresentam dilatadas.

Todos esses caracteres macroscópicos que acabamos de descrever são comuns à diversas neoplasias e, por isso, na maioria dos casos, o simples exame a olho nu poderá, quando muito, permitir um diagnóstico genérico do tipo neoplásico.

**Caracteres histológicos** — São os mais importantes, de tal modo que é neles que se baseia a nomenclatura das neoplasias.

Para o conhecimento geral do aspecto microscópico das neoplasias, o método de coloração usado na rotina, que é a hematoxilina-eosina, é suficiente, podendo-se empregar ainda outros a fim de se evidenciar ou esclarecer certas particularidades.

Esse exame mostra logo de início que toda neoplasia é constituída por duas partes: o **parênquima** e o **estroma**.

O parênquima é constituído pelas células propriamente, as quais podem apresentar um arranjo bem parecido a um dos tecidos existentes normalmente



Quando, porém, se tratar de secreção interna, esta será lançada no sangue, como acontece normalmente e dar os fenômenos de hiperfunção endócrina que podem resultar de uma neoplasia de qualquer glândula de secreção interna; entretanto, nem sempre esses produtos são idênticos aos dessas glândulas normais, de modo que em certos casos, as ações fisiopatológicas podem ser até opostas àquelas esperadas. Os órgãos normalmente existentes nas células normais, como o condríoma, aparelho reticular interno de Golgi e o centro celular ou aparelho centrossômico, também podem ser evidenciados nas células neoplásicas.

A multiplicação das células neoplásicas pode ser por mitose ou por divisão direta; esses dois tipos podem ser verificados na mesma neoplasia. As mitoses das neoplasias também apresentam atípicas, representadas pelas mitoses assimétricas, multipolares e abortivas. As mitoses assimétricas se caracterizam pela nítida diferença de volume entre as duas placas equatoriais que a constituem (fig. 492-1); as mitoses

no nosso organismo ou, então, serem tão diferentes e dispersas que não permitem reconhecer o tecido original; no primeiro caso, a neoplasia é chamada homeotípica (*homios = idêntico*) e no segundo caso é heterotípica ou heteróloga.

Os mesmos produtos das células normais estão presentes também no tecido neoplásico, como fibras elásticas, reticulina e fibrilas neurogêlicas; como, porém, a produção é atípica, as suas afinidades corantes estão alteradas, de modo que as fibras elásticas e as neurogêlicas são facilmente reveláveis pelo método rotineiro da hematoxilina-eosina, o que não acontece no tecido normal. Além disso, a quantidade produzida pode ser muito menor ou muito maior do que o normal. O mesmo acontece com os produtos de secreção, como o muco, colóide, ceratina, gordura, lipídeos, etc. . . ; como, porém, as neoplasias são constituídas por um tecido atípico e não conseguem formar um tecido normal ou órgão, quando se trata de uma secreção externa ela permanece na própria neoplasia, porque esta não apresenta ducto excretor.

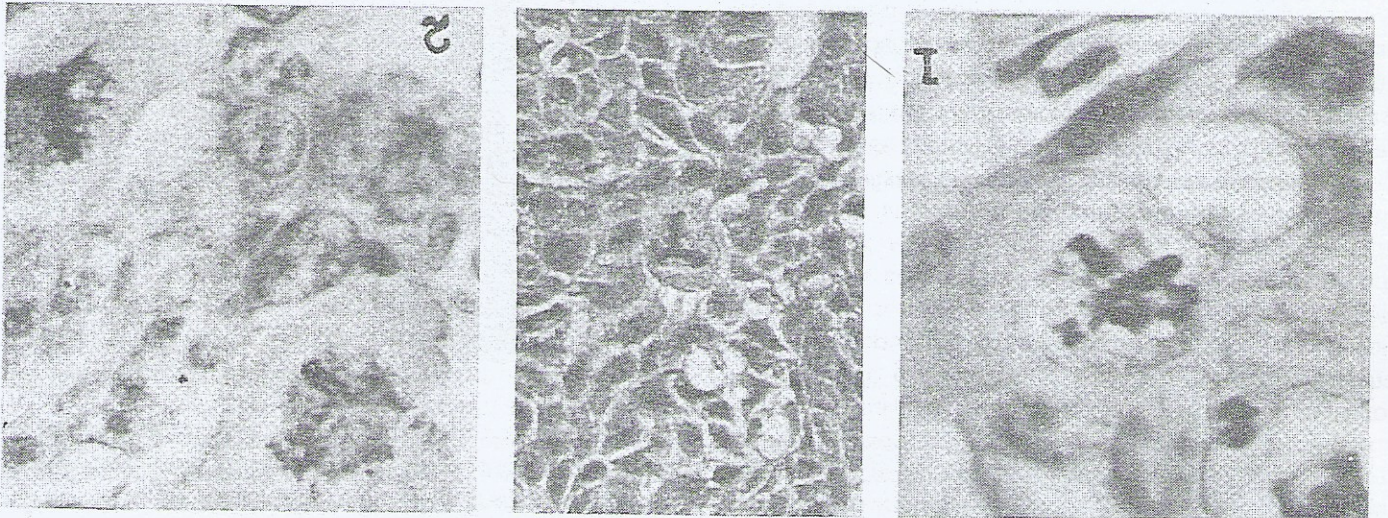


Fig. 492 — Alguns aspectos de mitoses atípicas: 1) mitose assimétrica; 2) mitose multipolar e 3) mitose abortiva (no canto superior esquerdo da fig. superior direita há outra desta mitose). Col. hematoxilina-eosina. Aumento: 400 X.



multipolares são constituídas por 3 ou mais placas equatoriais formando a figura de um Y ou de um X (fig. 492-2) e as mitoses abortivas resultam da fragmentação dos cromossomas, de modo que o núcleo é representado por um acúmulo de fragmentos puntiformes no centro da célula (fig. 492-3). Ao lado dessas mitoses atípicas pode-se encontrar também mitoses típicas, geralmente representadas por placas equatoriais (fig. 493). As células neoplásicas em mitose apresentam a mesma morfologia das normais, isto é, tornam-se globosas e acidófilas, destacando-se nitidamente das células vizinhas que não estão em multiplicação, conforme se pode verificar nas figuras apresentadas.

Nas neoplasias heterotípicas as células são mais ou menos diferentes daquelas de um tecido qualquer apresentando ainda basofilia algum tanto intensa, o que está indicando a sua imaturidade; em outras palavras, as células são menos diferenciadas e até mesmo totalmente indiferenciadas em relação àquelas do tecido original. Esta falta de diferenciação das células neoplásicas é que constitui a anaplasia (*ana* = duas vezes + *plassein* = formar), conceito este

criado pelo patologista alemão D. Hansemann em 1893, para indicar não só essa alteração morfológica das células, como também as modificações das suas propriedades biológicas manifestadas pela sua capacidade de existência autônoma. Como a anaplasia foi erroneamente considerada como o regresso das células à sua fase embrionária, as neoplasias receberam, por isso, o nome de *blastomas* (*blasto* = *gérmen*, *célula embrionária*). Devido à anaplasia, o tecido neoplásico apresenta o **polimorfismo celular**, que consiste na variabilidade mais ou menos acentuada dos caracteres morfológicos das células, de modo que no mesmo campo microscópico vemos células de tamanhos e formas variadas, o mesmo acontecendo aos núcleos (fig. 494); estes às vezes se dividem, sem serem acompanhados pela divisão do citoplasma, resultando então uma célula gigante multinucleada (fig. 495) que representa um **simplasma**, isto é, um bloco sincicial de caráter degenerativo.

Não existem, porém, caracteres particulares à célula neoplásica e, por isso, não é possível o diagnóstico de neoplasia pelo estudo de uma célula.

O estroma das neoplasias é constituído pelo

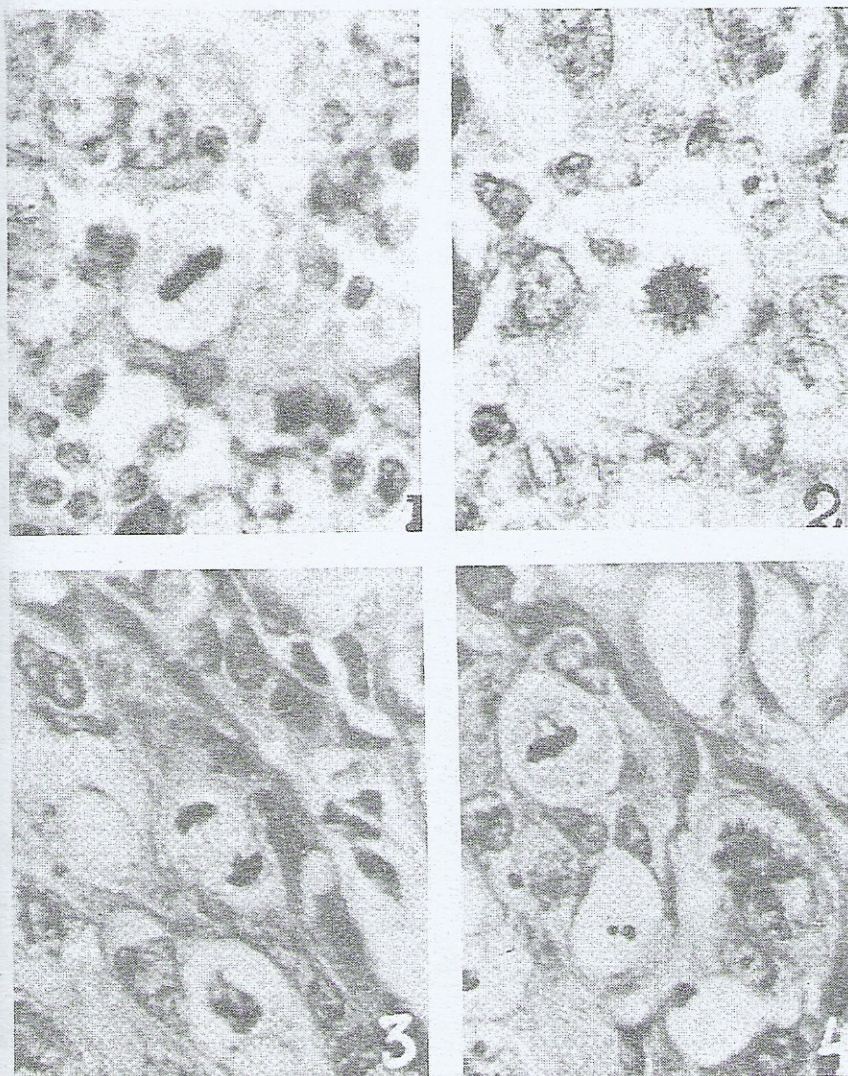
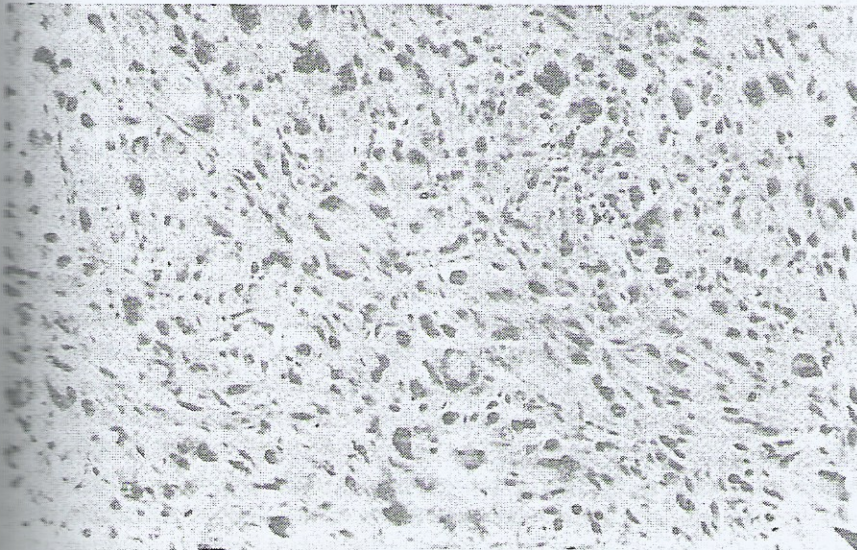


Fig. 493 — Alguns aspectos histológicos de mitose típica vistas em neoplasias: placas equatoriais em 1, de perfil e em 2, vista de frente; em 3, as duas placas equatoriais já afastadas para os respectivos pólos da célula e em 4 uma placa equatorial em cima e uma mitose abortiva em baixo. Coi.: hematoxilina-eosina, Aumento: 400X.



Fig. 494 — O polimorfismo celular em uma neoplasia heterotípica (sarcoma polimorfocelular). Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.



É muito variável a relação entre parênquima e estroma das neoplasias; em certos casos o estroma é escasso, ou mesmo praticamente inexistente e, então, a neoplasia oferece consistência mole e até gelatinosa, destacando-se até no líquido fixador e em outros casos é muito desenvolvido, de modo a dar ao exame macroscópico o aspecto compacto. Em outros casos, ainda, o parênquima neoplásico estimula o tecido conjuntivo a proliferar, resultando um rico estroma que dá ao crescimento uma particular dureza, recebendo então o adjetivo esquizoso, conforme já foi dito anteriormente.

tecido conjuntivo com os respectivos vasos sanguíneos, formando o tecido de sustentação do parênquima. Esse estroma é parcialmente de origem local, do próprio tecido conjuntivo onde se desenvolve a neoplasia e outra parte é neoformado. Em certas neoplasias são as próprias células que produzem o estroma, como acontece naquelas do tecido reticulendothelial. Os vasos sanguíneos do estroma das neoplasias em geral não têm caracteres de artéria nem de veia, mas representam um tipo intermédio a ambas. Quanto aos vasos linfáticos das neoplasias, pouco se sabe.

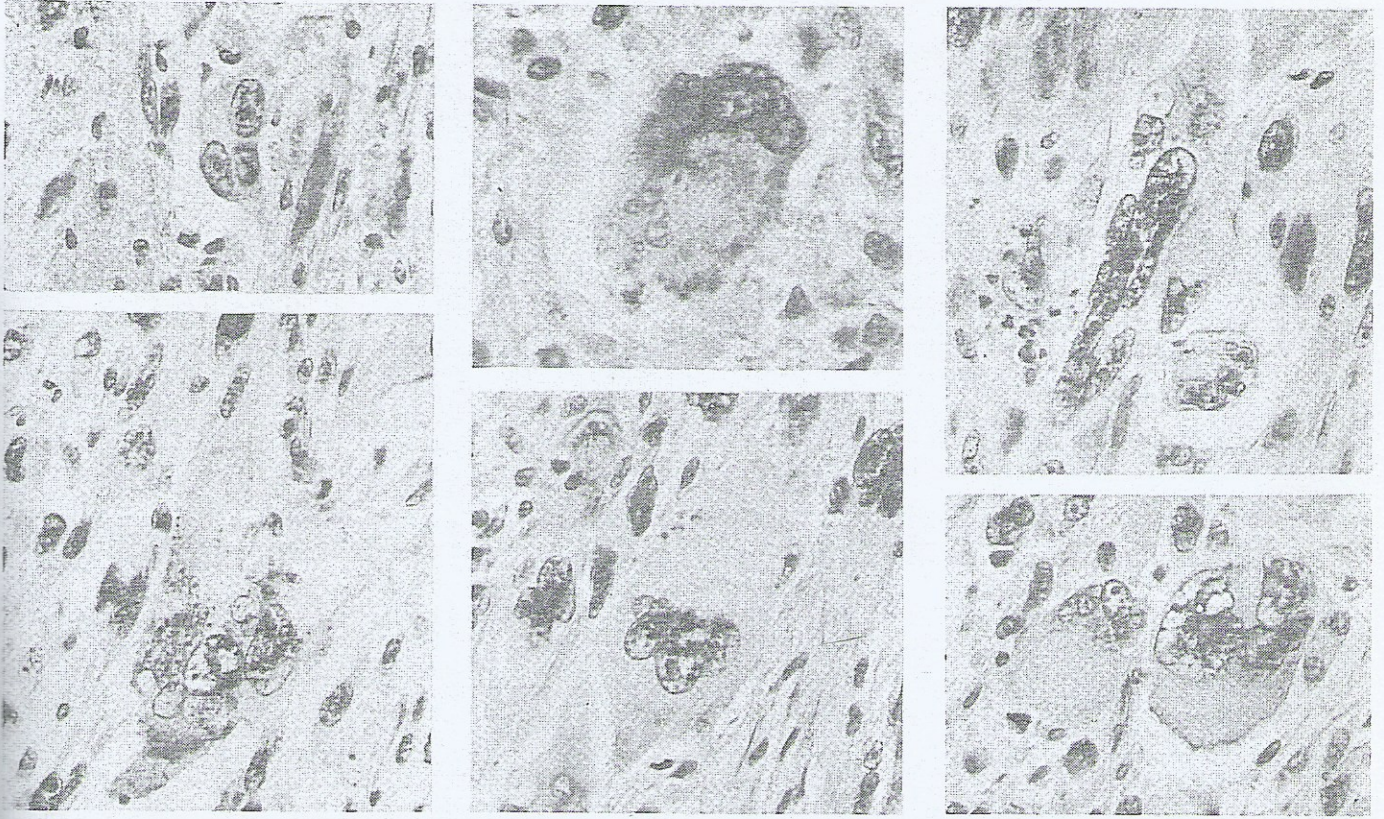


Fig. 495 — Alguns exemplos de células gigantes neoplásicas. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 400X.



**Processos degenerativos** — As células neoplásicas podem apresentar distrofias diversas de um caso a outro e até no mesmo caso, como a degeneração gordurosa ou, então, lipídica e até ambas associadas, a degeneração hialina e a degeneração glicogênica, assim como o depósito de sais minerais, como o cálcio, traduzindo a incapacidade dessas células de realizarem o seu metabolismo convenientemente. Em certos casos esses processos são devidos a produtos de secreção que, não podendo ser excretados por falta de ductos excretores, dá-se o acúmulo do produto como acontece com o muco e a substância colóide.

Alterações da circulação sangüínea local também podem ser verificadas, apresentando-se como necrose, ou como hemorragia, ou mesmo como edema; em certos casos encontramos essas três alterações. Qualquer uma delas, ou a associação delas, altera a consistência da neoplasia, de modo que, se deveria ser dura, torna-se mole e se deveria ser mole torna-se semelhante à geléia. Quando a neoplasia tem a forma de polipo, o seu pedículo pode sofrer a torção resultando a necrose da neoplasia e, se esta estiver em um órgão que normalmente se abre para o exterior, como o útero, a necrose do pedículo libertará a neoplasia sendo assim eliminada.

**Modo de crescimento das neoplasias** — Toda neoplasia cresce de modo autônomo, isto é, pela multiplicação constante das células que a constituem. Isto significa: 1º) que toda neoplasia assim é desde o início, não existindo transformação de outro processo em tecido neoplásico; 2º) não existe contágio, isto é, as células normais circunvizinhas não são transformadas em neoplásicas pelas células atípicas locais. Desse modo, toda neoplasia ocupa inicialmente um local estritamente circunscrito no tecido do qual se origina e, de cada lado, é delimitada pelo tecido normal (fig. 496).

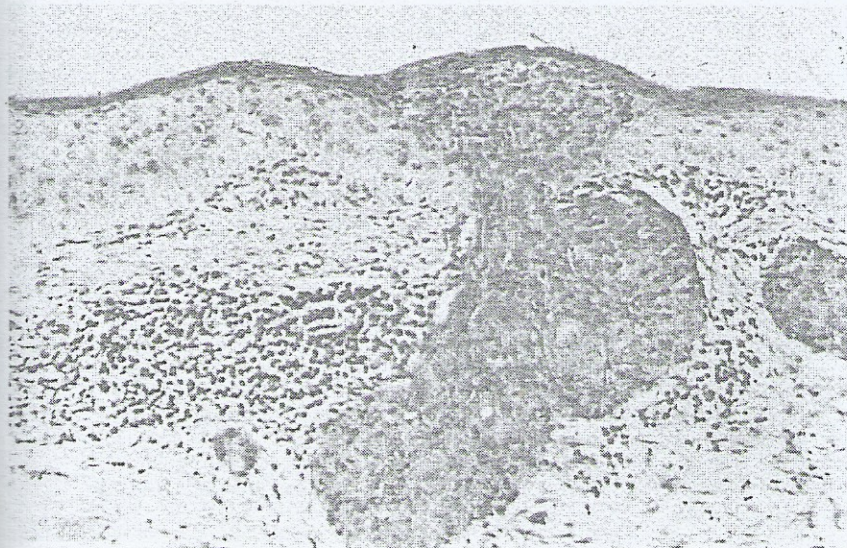
Já vimos que o crescimento das neoplasias pode ser expansivo quando, a partir do início da prolifera-

ção o seu progressivo aumento de volume apenas afasta e comprime o tecido normal circunvizinho; em outros casos, o crescimento é destrutivo e infiltrativo, isto é, destrói os tecidos locais e os substitui e, seguindo pelos interstícios naturais dos tecidos, particularmente do tecido conjuntivo, alastra-se em várias direções.

O tempo de crescimento das neoplasias é também variável de um caso a outro não só em relação com o tipo neoplásico, como também no mesmo tipo. De modo geral, pode-se dizer que as neoplasias homeotípicas são de crescimento lento enquanto que aquelas heterotípicas são de crescimento mais rápido; entretanto, trata-se apenas de uma regra e, portanto, sujeita a exceções. Além das condições próprias das células neoplásicas, há ainda as condições gerais do organismo que podem acelerar ou retardar o crescimento das neoplasias; estão no primeiro caso os traumatismos, a fase de crescimento do indivíduo, a puberdade, a gravidez e a idade madura, enquanto que a velhice, pelo contrário, é uma fase da vida que se opõe ao crescimento neoplásico.

A maioria das neoplasias é de origem local, solitária, constituindo o **crescimento unicêntrico**; em certos casos a neoplasia se apresenta em focos múltiplos, que podem ser regionais ou mesmo dispersos em vários territórios, constituindo o **crescimento multicêntrico**. Este modo de crescimento é verificado em certas neoplasias da pele, do útero e, particularmente naquelas do S.R.E..

Em certos casos a neoplasia se origina de tecidos deslocados de sua sede durante o desenvolvimento embrionário que, conforme já vimos na 1ª parte desta obra constitui uma anomalia constitucional **per fabricam alienam** sendo, então, designadas genericamente de **coristomas** (do grego, *korizo = separo*); outras vezes, resultam de mistura defeituosa de tecidos e, por isso, são denominadas **hamartomas** (do grego, *amártamo = falha*).



**Fig. 496** — Início do crescimento de uma neoplasia; o epitélio normal apresenta a parte central transformada em neoplásica, caracterizada pela alteração da coloração, a qual já infiltra o córion (carcinoma da conjuntiva ocular). Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.



A multiplicidade primitiva das neoplasias deve ser distinta da multiplicidade secundária que resulta do transporte das células neoplásicas pela corrente sanguínea ou linfática e estacionando em outro local, al continuam a sua multiplicação, dando origem a um novo crescimento neoplásico; é isto que constitui a metástase (*meta = depois + stasis = permanecer*). Trata-se, portanto, de embolias celulares conforme já foi referido no capítulo das alterações da circulação local (pág. 181). Desse modo, teoricamente as metástases podem verificar-se em qualquer órgão e até mesmo em todos os órgãos; entretanto, na prática médica as metástases são muito variáveis de um caso a outro, de modo que a mesma neoplasia em um indivíduo produz diversas metástases, enquanto que em outro produz uma só e em outro ainda não se verifica essa multiplicação dos focos. Em certos casos, porém, essa ausência de metástases é apenas aparente por não serem evidentes ao exame a olho nu, mas o exame histológico mostra as células avulsas ou em pequenos grupos no interior dos vasos sanguíneos ou linfáticos (fig. 497).

De modo geral pode-se dizer que as metástases inicialmente são regionais, comprometendo os ganglios linfáticos; as células neoplásicas levadas pela linfa estacionam nos seios linfáticos da cortical desses órgãos (fig. 498) e, continuando a sua proliferação autônoma, formam aí massas mais ou menos volumosas (fig. 499). Essas células passam, então, para os seios linfáticos da medular, sempre continuando a proliferar, de modo que o ganglio aumenta de volume, podendo atingir dimensões consideráveis, enquanto que o exame histológico mostra a sua estrutura mais ou menos completamente substituída pelo tecido neoplásico. Essa adenopatia determinada pela metástase não é dolorosa. Em certos casos os vasos linfáticos são obstruídos pelas células neoplásicas e, então, a metástase inicial atinge outros ganglios que não aqueles regionais. Devido a esta frequência das metástases nos ganglios regionais, os cirurgiões costumam retirar um ou mais nas intervenções cirúrgicas, não só nos casos em que o diagnóstico de neoplasia já estava firmado, como também em casos de processos duvidosos, enviando-os para o exame

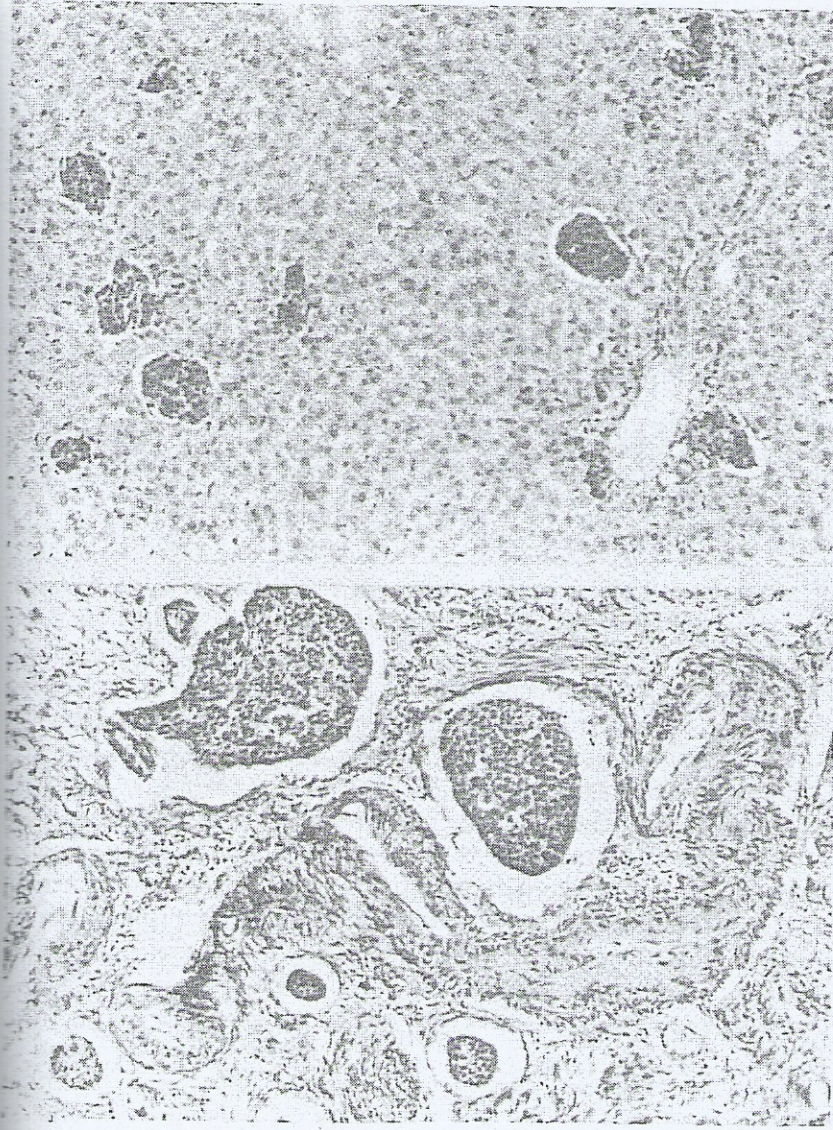
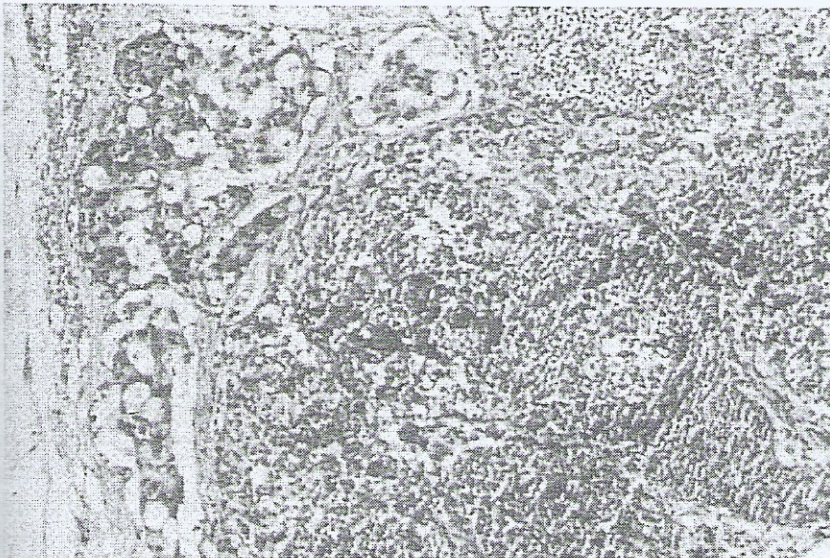


Fig. 497 — Blocos de células neoplásicas no interior dos vasos: em cima, nos linfáticos do útero, em um caso de carcinoma desse órgão e em baixo nos capilares do fígado em caso de carcinoma do estômago. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X em cima e 80X em baixo.





Fig. 498 — Aspecto histológico das metástases iniciais em gânglios linfáticos, mostrando os seios linfáticos da cortical abarrotados pelo tecido neoplásico; em cima, adenocarcinoma e em baixo, carcinoma sólido. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 180X.



anatomopatológico. Não obstante, o órgão pode apresentar uma neoplasia que habitualmente dá metástases nos gânglios regionais e, no entanto, o gânglio regional mostra apenas uma simples linfadenite

catarral ou uma linfadenite crônica, cuja importância será mostrada mais adiante.

O segundo órgão atingido pelas metástases, por ordem de frequência, é o fígado, onde formam nó-

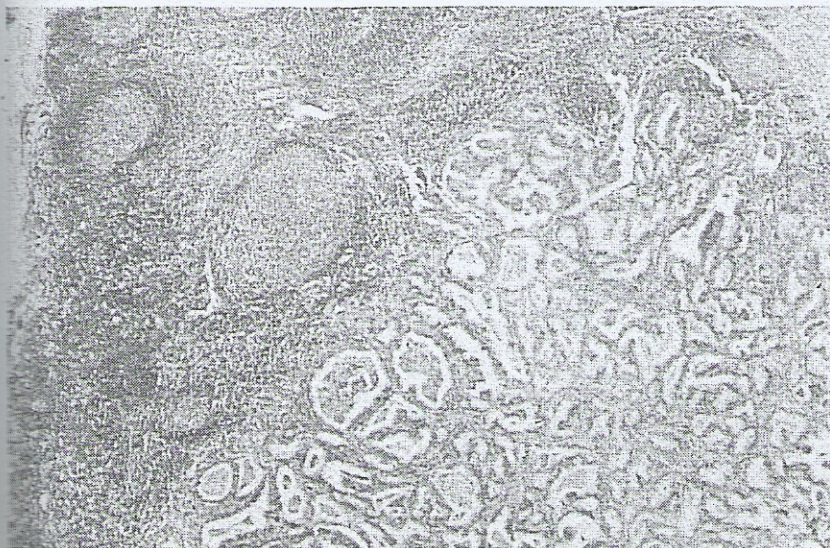


Fig. 499 — Aspecto histológico de um gânglio linfático, quase totalmente tomado pela metástase neoplásica. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.



Digno de nota é a metástase nos ovários, que se pode verificar em caso de neoplasia maligna do estômago ou do intestino, conhecida como tumor de Krukenberg, assim denominada em homenagem ao ginecologista alemão Friedrich Ernst Krukenberg (1871-1946) que a descreveu em 1896 como uma neoplasia primitiva desse órgão, sob a denominação de fibrossarcoma mucocelular carcinoma dos ovários, comprometendo geralmente ambos os ovários. O seu aspecto macroscópico é o de um tumor bem circunscrito e capsulado, de superfície lisa (fig. 505) ou multilobulada e de consistência firme; o seu aspecto capsulado, porém, é apenas aparente, pois essa cápsula é representada pelo próprio tecido ovariano. Em certos casos apresenta o mesmo volume em ambos os lados e em outros é muito maior em um deles, que pode ser o direito ou o esquerdo. Cortados, apresentam geralmente o aspecto sólido, semelhante a um fibroma, mas em certos casos, apresentam cistos de tamanhos variados; o exame histológico é que nos revela tratar-se de metástase de carcinoma glóbulo-lular ou de adenocarcinoma, com a proliferação do tecido conjuntivo do órgão. Em certos casos a neoplasia primitiva não é encontrada no estômago ou no intestino, em virtude da concorrência das metástases ao tumor primitivo, dando a impressão de ser neoplasia primitiva do ovário. Além disso, frequentemente determina hidropertônio, isto é, ascite e este aspecto clínico é conhecido pelo nome de síndrome de Demons-Meigs (\*), o qual pode ser verificado também em casos de tumores primitivos da pequena bacia.

(\*) Demons, médico francês contemporâneo descreveu-o no começo deste século e J. V. Meigs, médico norte-americano também contemporâneo, divulgou-o em 1935.

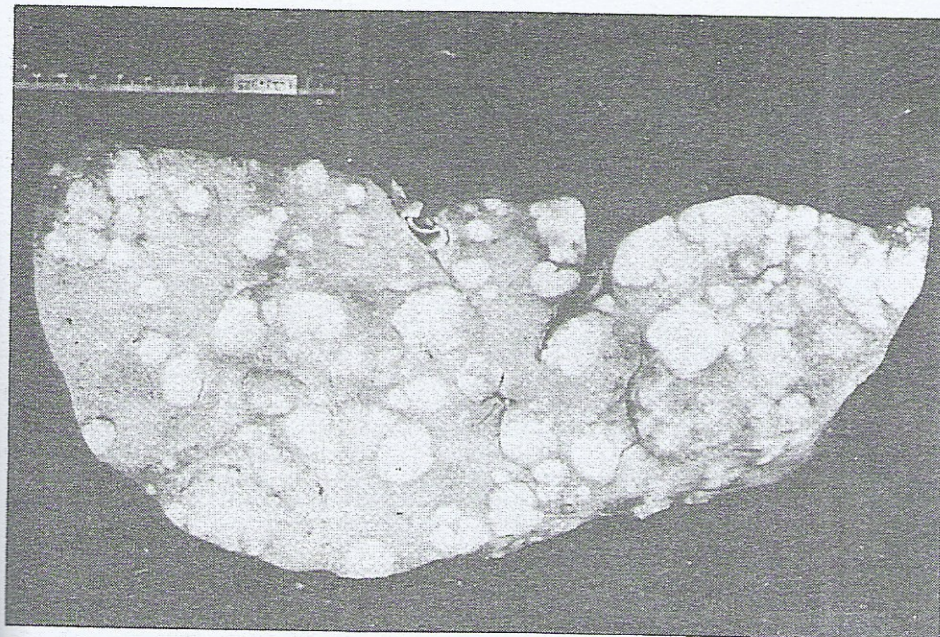


Fig. 500 — Aspecto do fígado com metástases (caso de carcinoma do estômago).

dulos de tamanhos variáveis, sempre bem circunscritos (fig. 500), não destruindo o parênquima, mas apenas comprimindo-o (fig. 501). Os nódulos superficiais apresentam, em geral, uma depressão central, dando-lhe aspecto umbilicado (fig. 502). O fígado, então, aumenta de volume, assim como de peso, podendo duplicar e até quadruplicar, de modo que, sendo o seu peso normal 1.500 g, pode atingir ou mesmo ultrapassar 6.000 g. Como a célula hepática não é lesada, nem há obstrução das vias biliares, as metástases neoplásicas nesse órgão não determinam icterícia; em certos casos, porém, o comprometimento dos gânglios do hilo hepático, comprimindo as vias biliares extra-hepáticas, pode determinar a icterícia do tipo obstructivo.

Os pulmões constituem a terceira sede das metástases na ordem de frequência, onde formam também nódulos de tamanho variável, bem circunscritos, disseminados no parênquima e na pleura (fig. 503); às vezes, porém, é só na pleura ou só no parênquima. Quando a pleura é atingida resulta geralmente um pleuriz sorofibrinoso, frequentemente hemorrágico que, em certos casos, é a primeira manifestação da neoplasia em outro órgão. As metástases no parênquima determinam dispnéia com aspecto semelhante à asma; como regra prática, pode-se estabelecer que todo o indivíduo portador de uma neoplasia maligna ou que foi operado de uma e começa a apresentar dispnéia semelhante à asma, deve-se pensar na possibilidade de metástases pulmonares ou pleurais ou ambas, o que será confirmado ou não pela radiografia do tórax. Em certos casos os pulmões apresentam na autópsia apenas o aspecto do enfisema atrófico, que faz parte da desnutrição do indivíduo, mas no exame histológico encontram-se ninhos de células neoplásicas em torno dos vasos sanguíneos ou dos bronquiolos (fig. 504).



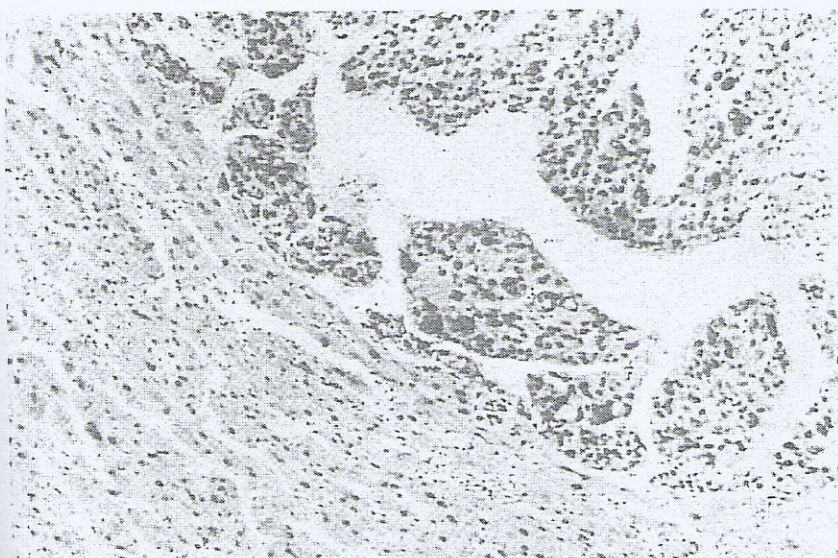


Fig. 501 — Aspecto histológico de uma metástase no fígado, para mostrar o nítido limite entre o tecido neoplásico (canto direito da figura) e o parênquima do órgão. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 80X.

As metástases são determinadas pelas neoplasias de crescimento infiltrativo mas, conforme acabamos de ver, na sua nova sede assumem crescimento expansivo.

Se os gânglios linfáticos, fígado e pulmões constituem os órgãos de localização mais freqüente das metástases neoplásicas, por outro lado, há outros nos quais essas metástases são excepcionais, como acontece com o baço, miocárdio e músculos estriados em geral.

Ora, como as células neoplásicas são levadas pela circulação sangüínea e linfática, é evidente que, pelo menos do ponto de vista teórico, essas células deverão atingir praticamente todos os órgãos; portanto, se em alguns o desenvolvimento das metástases é praticamente nulo é porque esses órgãos não oferecem condições para a proliferação dessas células que, por isso, se desintegram. No baço, as células neoplásicas

não encontram condições adequadas para proliferar, em virtude da estrutura retículo-endotelial desse órgão, a qual se opõe a esse crescimento; de fato, um dos raros casos em que verificamos essa metástase, o baço era atrófico (fig. 506) e o exame histológico mostrava a fibrose do órgão, com desaparecimento quase total da sua estrutura celular e, portanto, praticamente destituído de sua estrutura retículo-endotelial. Em outros casos trata-se de neoplasia



Fig. 502 — Aspecto macroscópico da superfície do fígado com as metástases neoplásicas, muitas das quais apresentam a depressão umbilicada no centro.

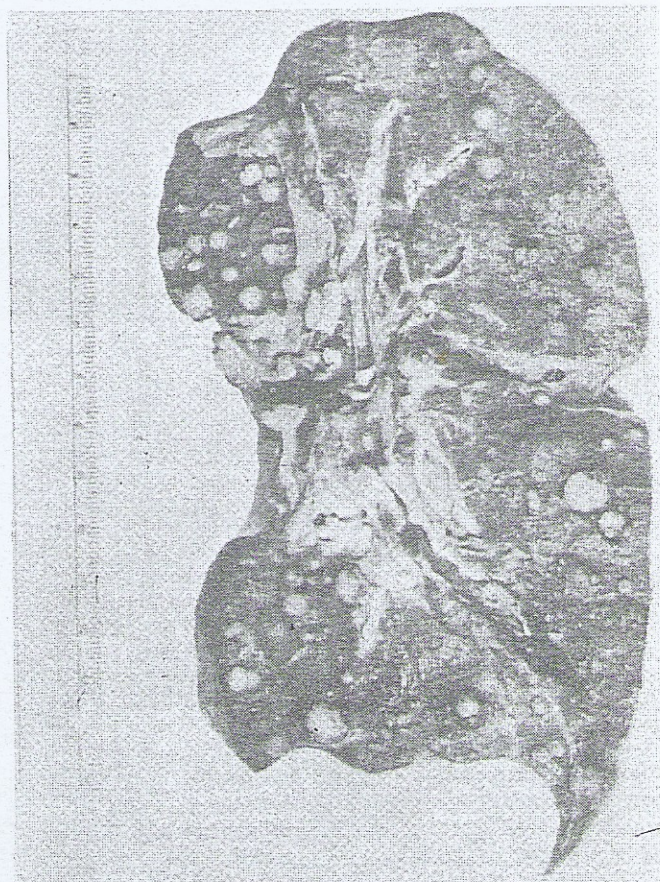


Fig. 503 — Aspecto do pulmão com as metástases neoplásicas (caso de osteossarcoma do fêmur).



Fig. 504 — Corte histológico de pulmão, mostrando blocos de células neoplásicas nas vizinhanças de um vaso sanguíneo. O pulmão, ao exame a olho nu só apresentava o entisema atrófico, não sendo visível qualquer nódulo estranho. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 80X.

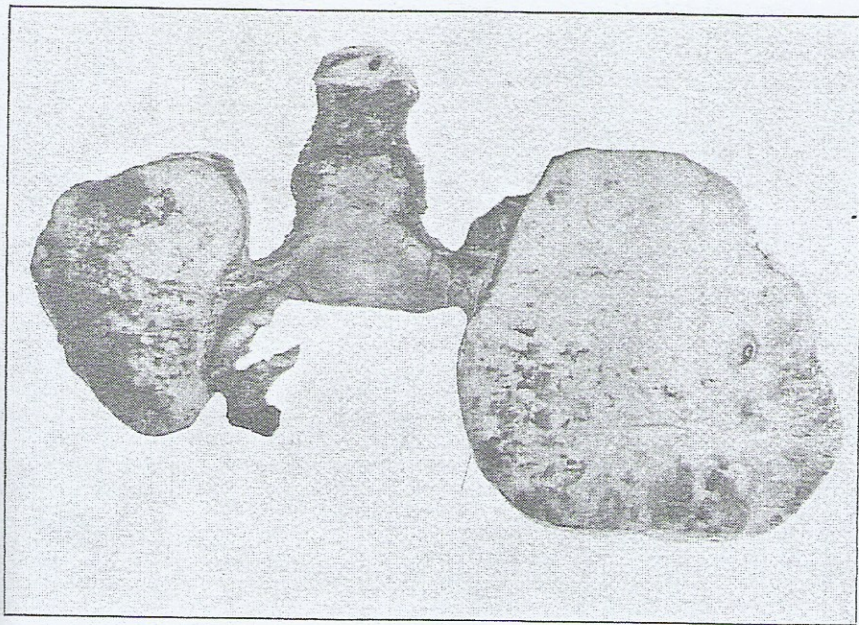
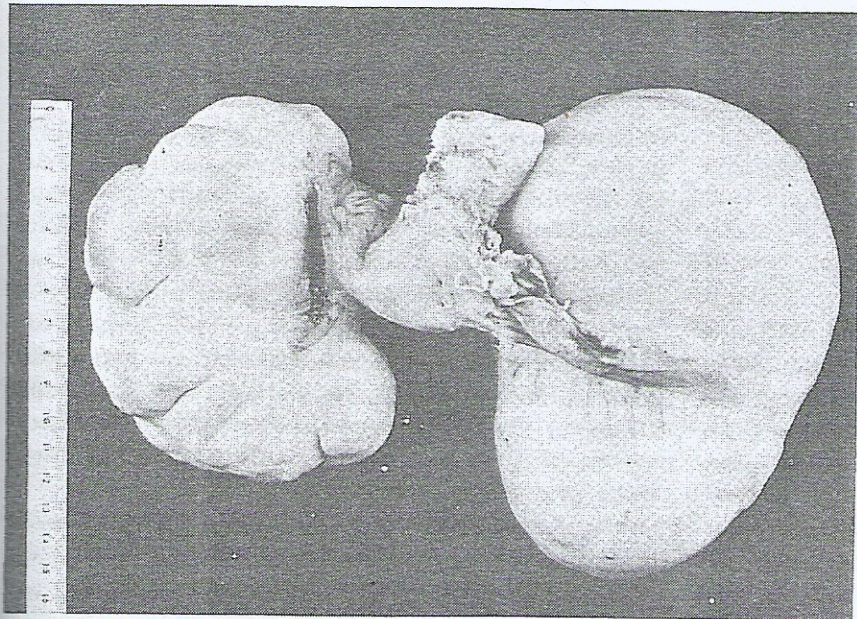
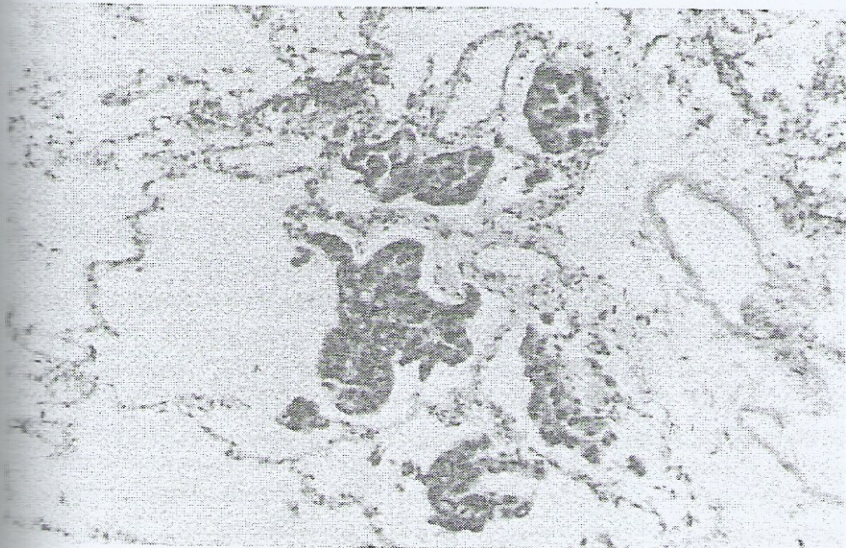


Fig. 505 — Aspecto anatómico dos órgãos genitais internos dos ovários, mostrando o grande volume dos ovários em consequência da metástase de carcinoma do estômago, que constitui o tumor de Krukenberg. Na figura de baixo, vê-se a superfície de corte desse tumor.





Fig. 506. — Baço atrofiado, com dois nódulos neoplásicos metastáticos; primitivo, útero.

do próprio S.R.E. e, então, não se pode falar propriamente em metástase, mas antes em neoplasia sistêmica (fig. 507). Quanto aos músculos estriados, inclusive o miocárdio, é bem possível que o seu pH ácido resultante do metabolismo glicídico, no qual se forma o ácido láctico, represente um meio inadequado à proliferação das células neoplásicas.

As relações entre a neoplasia original e as metástases são variáveis de um caso a outro; às vezes a neoplasia primitiva é exuberante e as metástases discretas, encontradas apenas em alguns gânglios regionais; outras vezes, não só a neoplasia primitiva é bem desenvolvida, como também as metástases são numerosas, em vários órgãos; em certos casos a autópsia revela nódulos metastáticos disseminados em quase todos os órgãos e a neoplasia primitiva não é encontrada. Não é raro encontrar-se uma metástase muito desenvolvida, de modo a dar a sintomatologia de determinado órgão, enquanto que a neoplasia primitiva permanece silenciosa durante muito tempo; parece, nesses casos, que a metástase faz concorrência à neoplasia primitiva. Assim, às vezes o doente procura o médico com os sintomas de tumor intracraniano ou medular, ou então, com fratura patológica de um osso qualquer e o material retirado na inter-

venção cirúrgica revela uma metástase neoplásica, mas não se consegue apurar, pelo menos durante muito tempo, a localização da primitiva. Em outros casos as metástases apresentam uma distribuição insólita, como certas neoplasias da mama, cujas metástases são predominantemente nos ossos, ou então, neoplasia de um órgão interno como do pulmão ou do rim cujas metástases são na pele.

Finalmente, há ainda casos em que as metástases são locais, como por exemplo, uma neoplasia do brônquio pode dar metástases no próprio pulmão que, por isso, apresenta nódulos disseminados, com o aspecto macroscópico semelhante à tuberculose.

Em resumo, as metástases neoplásicas por via circulatória podem ser regionais, locais e a distância variando, porém, de um caso a outro; às vezes verifica-se apenas uma dessas eventualidades, outras vezes há a combinação de duas delas ou até das três.

Em certos casos as células neoplásicas abarrotam os vasos linfáticos que, por isso, são transformados em cordões de cor branca ou creme, tornando-se nitidamente evidenciáveis a olho nu; até o ducto torácico pode ser assim obliterado, resultando o quilotórax em consequência do extravasamento da linfa para a cavidade pleural. Certas neoplasias lesando as vênulas crescem no seu interior, progredindo

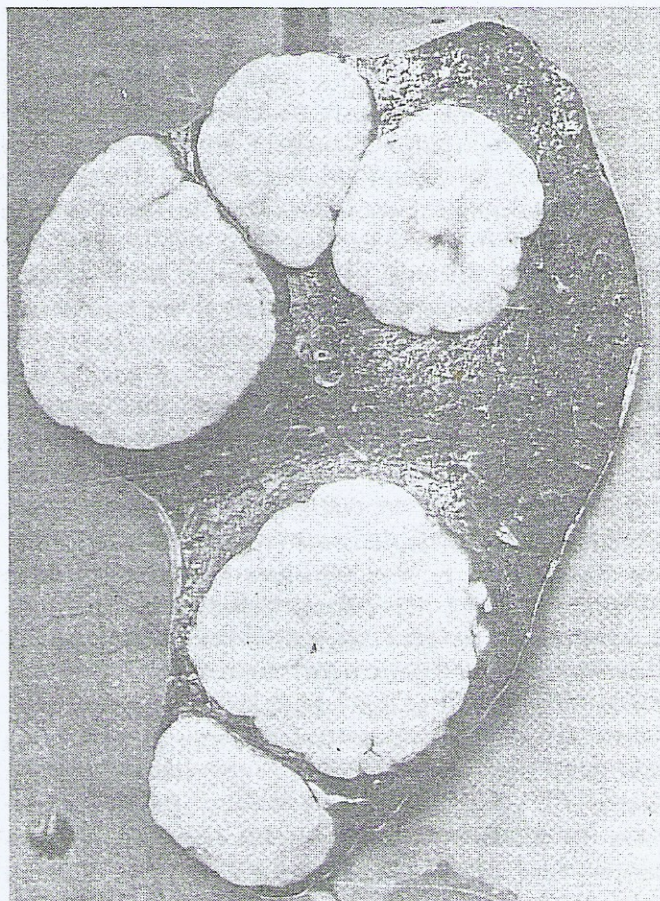


Fig. 507. — Baço com nódulos metastáticos (ou sistêmicos?) de linfossarcoma de gânglios linfáticos.



essas células estranhas, representadas pelas enzimas protetoras; além disso, certas neoplasias como aquelas do tecido conjuntivo determinam a formação de anticorpos que destroem as células penetradas na circulação. Por conseguinte, enquanto o indivíduo apresentar esses mecanismos defensivos em bom funcionamento, as células neoplásicas que penetraram na circulação, não chegarão a implantar-se nos órgãos. Não obstante, como esses mecanismos defensivos dependem da homeostasia, que varia de um indivíduo a outro, compreende-se porque em um caso a metástase é tão precoce que as manifestações clínicas são dadas por ela; em outro caso, as metástases são tardias e em outro ainda não se verificam as metástases.

Conforme já foi dito, a produção de anticorpos para a realização dos fenômenos de imunidade é função do S.R.E. dos gânglios linfáticos e do baço; a reação dos gânglios linfáticos como manifestação da imunidade é representada pela hiperplasia histiocitária dos seios linfáticos da cortical e da medular desses órgãos, bem como dos folículos linfóides que, conforme já vimos, constitui a linfadenite catarral. A observação clínica tem mostrado que naqueles indivíduos portadores de uma neoplasia que apresentam essa linfadenite catarral têm uma evolução mais favorável do que os casos em que falta essa reação ou, se a apresentam, as células histiocitárias exibem fenômenos degenerativos, como a degeneração vacuolar. 3) Parada das células neoplásicas nos órgãos, que resulta da embolia dos capilares por essas células. 4) Finalmente, as células estacionadas nos diversos órgãos, continuando a sua proliferação autônoma reproduzem a estrutura da neoplasia primitiva. Não obstante, não é em todos os órgãos que as células neoplásicas conseguem proliferar; parece que alguns são dotados de predisposição às metástases, enquanto que outros são refratários às mesmas, dependendo ainda da natureza da própria neoplasia. Assim, o fígado é particularmente predisposto às metástases, de modo que é muito raro o caso de neoplasia maligna que não apresente metástase nesse órgão; essa especial predisposição do fígado é dada pelo teor de ácido fólico nesse órgão, o qual estimula a proliferação celular. Os músculos esqueléticos, pelo contrário, são praticamente refratários às metástases, provavelmente devido ao ácido láctico produzido na sua contração, que mantém um pH incompatível com a proliferação celular; o mesmo acontece com o baço, cuja estrutura essencialmente retículo-endotelial se opõe à proliferação das células neoplásicas. Certos hormônios, como os corticosteróides e o ACTH favorecem o desenvolvimento das metástases, em virtude do seu poder energizante, isto é, inibindo a formação dos anticorpos.

**Recidiva** — Assim se denomina o crescimento da mesma neoplasia após a sua extirpação cirúrgica.

para os troncos mais calibrosos e, continuando a sua progressão pela veia cava, atingem até o coração direito (fig. 744). Há casos ainda em que as células neoplásicas, erasando a parede de arteríolas, crescem no seu interior, obliterando-as, mas sem resultar infarto do território correspondente.

As metástases podem ser ainda por contiguidade, quando passam de um órgão para outro, com o qual mantêm relações ou, ainda, por disseminação, como acontece particularmente nas serosas e nas meninges.

O tempo de aparecimento das metástases varia de um caso a outro; às vezes são muito precoces, quase concomitantes com a neoplasia primitiva, enquanto que em outros casos, a mesma neoplasia situada no mesmo órgão, só tardiamente determina as metástases, o que pode acontecer até vários anos após ter sido extirpada a neoplasia primitiva. Além disso, em certos casos a extirpação da neoplasia primitiva faz aparecer logo as metástases, enquanto que em outros casos a extirpação precoce da neoplasia primitiva evita o desenvolvimento das metástases.

O aspecto histológico das metástases é o mesmo da neoplasia primitiva quanto à natureza do tecido que a constitui; como, porém, o tipo neoplásico geralmente é comum a vários órgãos, na maioria dos casos não é possível ao patologista esclarecer de onde é a neoplasia primitiva pelo exame da biópsia de uma metástase. Portanto, na maioria dos casos o diagnóstico é genérico e não específico; há, porém, exceções para certos tipos especiais de neoplasias, como veremos mais adiante. Além disso, nem sempre a metástase reproduz histologicamente o mesmo tipo da neoplasia primitiva; em certos casos a metástase é mais diferenciada, enquanto que, em outros, pelo contrário, é indiferenciada em relação à neoplasia primitiva.

A patogenia das metástases pode ser esquematizada na seguinte sequência: 1) Penetração das células neoplásicas nos vasos linfáticos e/ou sanguíneos e sua libertação do corpo da neoplasia; os capilares sanguíneos e linfáticos são lesados pela ação enzimática das células neoplásicas e a libertação destas é fácil porque as células neoplásicas não apresentam as qualidades biológicas de adesão recíproca para formar um tecido, isto é, uma estrutura fixa. 2) As células neoplásicas assim libertadas, caindo na circulação sanguínea ou linfática seguem o fluxo da corrente espalhando-se pela circulação, realizando desse modo o mesmo mecanismo das embolias. Este mecanismo é importante do ponto de vista prático porque nesta fase as células neoplásicas podem ser reveladas em um exame de sangue por estregaço em lâmina ou por meio do exame do microscópio de fase ou de fluorescência. Esta demonstração, porém, não indica que a metástase se formará obrigatoriamente, pois contra-me já foi dito na 1ª parte desta obra (pág. 196), o nosso organismo possui mecanismos defensivos contra



A recidiva pode ser no mesmo local onde existia a primitiva ou na mesma região, porém, em local afastado dela. A recidiva pode ocorrer com qualquer tipo de neoplasia, desde que a intervenção cirúrgica não foi total, de modo a permanecerem restos do tecido neoplásico no local. Em certos casos a recidiva resulta do enxerto de células neoplásicas durante a operação e, então, a recidiva é na própria cicatriz cirúrgica.

Não se deve considerar, porém, como recidiva aqueles casos em que as neoplasias costumam ser múltiplas, cujo primeiro nódulo é extirpado e, após algum tempo, crescem os outros.

A recidiva em geral se manifesta dentro do primeiro ano após a extirpação; às vezes é mais demorada, mas após 3 anos esse perigo está praticamente ultrapassado. Se, porém, após 5 anos aparecer a neoplasia, trata-se antes de nova doença e não propriamente da recidiva da primeira.

**Fisiopatologia das neoplasias** — A repercussão de uma neoplasia qualquer sobre o organismo do indivíduo é muito variável de um caso a outro e, às vezes, até no mesmo caso. Essa variabilidade das manifestações fisiopatológicas das neoplasias depende não só da neoplasia em si, como também da sua localização e, além disso, da qualidade do terreno, isto é, dos mecanismos defensivos do indivíduo.

Quanto à primeira condição, as neoplasias são distintas em 2 grandes grupos: benignas e malignas. São ditas benignas aquelas dotadas de crescimento lento e expansivo, bem circunscritas, comprimindo apenas o tecido circunvizinho e, por isso, dão a impressão de serem envolvidas por uma cápsula conjuntiva que, na realidade, não existe; desse modo, geralmente há um nítido plano de clivagem entre a neoplasia e os tecidos circunvizinhos. As neoplasias benignas não dão metástases e, se extirpadas totalmente não recidivam; finalmente, não alteram substancialmente o metabolismo geral do organismo, de modo que não conduzem àquele grau de desnutrição que constitui a caquexia. Do ponto de vista histológico, essas neoplasias apresentam o parênquima homeotípico, isto é, são bem semelhantes a um tecido qualquer do nosso organismo, destituídas de anaplasia, assim como de polimorfismo celular e a multiplicação das suas células se realiza por amitose; em outras palavras, o parênquima das neoplasias benignas é diferenciado, ou seja, maturo.

As neoplasias malignas, pelo contrário, são de crescimento mais ou menos rápido e infiltrativo e, por isso, não têm limites precisos; como algumas destas são constituídas por uma massa donde se irradiam os prolongamentos determinados pelo crescimento infiltrativo, formando uma figura comparada a um caranguejo, as neoplasias malignas são também denominadas **câncer** (denominação dada por Galeno que, em grego, significa caranguejo).

Extirpadas, recidivam após um tempo variável de um caso a outro; dão metástases e, finalmente, interferem no metabolismo geral do organismo, levando à caquexia. Do ponto de vista histológico, as neoplasias malignas são mais ou menos anaplásicas, apresentam polimorfismo celular, às vezes bastante acentuado e a multiplicação celular se realiza predominantemente por mitose e, por isso, no exame microscópico verificam-se mitoses atípicas e típicas mais ou menos numerosas, conforme o caso.

Quanto à ação sobre o tecido normal circunvizinho, no caso das neoplasias benignas ele é comprimido e atrofiado, de modo a assumir o aspecto de uma cápsula quando visto a olho nu; no caso das neoplasias malignas o tecido vizinho pode-se apresentar infiltrado e mesmo alterado por processos degenerativos e necróticos, em virtude das ações enzimáticas das células neoplásicas. Em hipótese alguma, porém, as células normais dos tecidos circunvizinhos se transformam em neoplásicas pelo contágio destas.

Esses caracteres distintivos de benignidade e malignidade são, porém, esquemáticos, o que quer dizer que correspondem a certos casos, mas não a todos. De fato, como veremos no decurso deste capítulo, há neoplasias cujo aspecto microscópico é anaplásico e, no entanto, são de evolução benigna e, inversamente, outras apresentam um aspecto microscópico homeotípico e, no entanto, comportam-se como malignas.

Por conseguinte, o conceito de benignidade ou de malignidade é essencialmente clínico, referindo-se exclusivamente ao grau de periculosidade da neoplasia para a vida do indivíduo; ora, como essa qualidade depende da homeostásia que, conforme já vimos, consiste na propriedade do genotipo de perdurar no tempo, é evidente que a malignidade ou benignidade de uma neoplasia qualquer seja uma questão individual, isto é, depende exclusivamente do terreno. Desse modo, a mesma neoplasia benigna ou maligna, em um indivíduo pode evoluir favoravelmente, permitindo bons resultados cirúrgicos, enquanto que em outro a sua evolução é totalmente desfavorável e em um terceiro a sua evolução é intermediária aos dois extremos citados.

O desenvolvimento de uma neoplasia qualquer é geralmente insidioso e tórpido, de modo que quando o doente se apresenta ao médico ela já está muito adiantada e, além disso, não permite avaliar quando e como se iniciou, porquanto a maioria delas é indolor, pelo menos durante parte do seu tempo de crescimento. Geralmente as neoplasias se manifestam pelas alterações secundárias que determinam, como metrorragia no caso do útero; hematúria, quando a neoplasia é do rim ou da bexiga; hematemese, se for do estômago; melena, no caso de estar localizada na parte alta dos intestinos (jejuno); sangue vivo no



caso de ser dos colons ou do reto; hemoptise se a neoplasia for dos pulmões; disfagia no caso de ser do esfôago; dor de cabeça e vômitos intempestivos se for do encefalo. Se a neoplasia for de crescimento lento e expansivo, os sintomas geralmente se apresentam quando ela atinge grandes dimensões e, então, esses sintomas são atribuídos aos chamados fenômenos de compressão, isto é, a uma simples ação mecânica, o que não corresponde à verdade, pois em Biologia não existem fenômenos mecânicos. De qualquer modo, não há uma sintomatologia própria a neoplasia alguma e as alterações que acabamos de citar são características das neoplasias desenvolvidas nos órgãos referidos podendo apresentar-se também em casos de outros processos não neoplásicos, mas permitem chamar a atenção para a possibilidade dessa eventualidade, de modo que os exames clínicos e paracínicos permitirão elucidar o caso. Além disso, dos exames clínicos e paracínicos pode-se chegar à conclusão de que se trata de uma neoplasia, provavelmente benigna ou maligna, mas só excepcionalmente consegue-se estabelecer a sua verdadeira natureza por esses métodos, pois como se trata de hiperplasia atípica de células, é evidente que só o exame histopatológico é que permite o diagnóstico exato e definitivo.

Em certos casos é a metástase ou as metástases que determinam a sintomatologia, pois, conforme já foi dito, às vezes elas são precoces e mais desenvolvidas do que a neoplasia primitiva, fazendo verdadeiramente concorrência a esta.

As neoplasias primitivas do parênquima das glândulas endócrinas geralmente determinam a fisiopatologia de hiperfunção dessas glândulas: assim, a neoplasia de células eosinófilas da adeno-hipófise dá o gigantismo quando se apresenta antes da puberdade e a acromegalia se o seu desenvolvimento for depois dessa época; o chamado tumor da granulosa do ovário geralmente acentua os caracteres femininos da mulher, mas em certos casos determina o inverso, isto é, masculinização e se aparecer antes da puberdade determina a pseudopuberdade precoce; neoplasia da cortical da supra-renal também dá o mesmo quadro, enquanto que a medular dá o síndrome de hipertensão paroxística; a neoplasia das células de Leydig do ovário determina a virilização da mulher; a neoplasia das paratireóides dá o quadro do hiperparatireoidismo, já descrito na 1ª parte desta obra. Em certos casos, porém, o mesmo tipo neoplásico pode dar manifestações opostas àquelas habituais, provavelmente devido à repercussão sobre as outras glândulas do sistema ou ao hormônio alterado por ela produzido; assim, há casos de tumor da granulosa do ovário que dão os sintomas de virilização da mulher, quando deveria dar o contrário.

A localização de uma neoplasia também é condição importante de periculosidade para a vida do indi-

viduo; por exemplo, uma neoplasia mesmo benigna situada no tronco do encefalo levará o indivíduo à morte em prazo mais ou menos curto sem que se possa fazer alguma coisa em benefício do doente; a neoplasia maligna do estômago é muito mais grave do que uma idêntica, porém, localizada no reto; a neoplasia maligna do útero é menos grave do que a mesma localizada na mama, etc. Em outros casos, embora a neoplasia não ponha a vida do indivíduo em perigo, poderá determinar uma alteração ou mesmo perda de uma função como, por exemplo, uma neoplasia mesmo benigna localizada na laringe determina alteração e até perda da fonação; uma neoplasia do quiasma óptico ou do nervo óptico determina a cegueira; uma neoplasia do intestino, mesmo benigna, pode determinar a obstrução do lume desse órgão e, assim por diante.

Não obstante, o fator mais importante é representado pelos mecanismos defensivos de adaptação e compensação que, sendo inerentes ao genótipo individual podem apresentar-se em caráter homozigoto ou heterozigoto; então, no primeiro caso, esses mecanismos se opõem aos danos que a neoplasia possa causar e no segundo caso, as alterações funcionais poderão ser mais ou menos precoces e intensas. Compreende-se, assim, porque a mesma neoplasia dá manifestações mais ou menos graves em um indivíduo já logo no início, enquanto que em outro ela é silenciosa de modo que quando é percebida já nada há a fazer. O mesmo pode-se dizer em relação aos resultados cirúrgicos que, se em um caso são bons, em outro são precários ou até desastrosos.

Como as neoplasias são proliferações celulares atípicas que, por isso, sofrem processos de desintegração liberando proteínas estranhas, elas funcionam como antígenos, determinando portanto a formação de anticorpos; em determinado momento, então, desencadeia-se o choque antígeno x anticorpo resultando os fenômenos alérgicos, assim como aqueles de hipersensibilidade, que determinam as manifestações clínicas, das quais se destaca a dor. Há neoplasias que têm propriedades antigênicas mais acentuadas do que outras, como acontece com as neoplasias malignas do tecido conjuntivo e do S.R.E. Essas ações alérgicas determinadas pela neoplasia são documentadas morfológicamente pela reação inflamatória que a circunda, verificável pelo exame histológico, indicando a reação do S.R.E. local. Essa reação inflamatória é variável de um caso a outro; às vezes é discreta, representada apenas por algumas células inflamatórias; outras vezes é intensa, constituída por infiltrado linfo-plasmocitário com eosinófilos em quantidade variável, em certos casos mesmo assumindo a predominância; outras vezes ainda, falta completamente essa reação inflamatória.

Os fenômenos de hipersensibilidade são representados, como em qualquer outra condição, pelo



edema, hemorragias e necrose e, fisiopatologicamente, pela dor, os quais, por sua vez, são variáveis de um caso a outro, quer se trate da mesma neoplasia ou de neoplasia diferente e até no mesmo caso. Assim, no mesmo tipo neoplásico, em um caso verifica-se apenas o edema, em outro são os focos hemorrágicos, em um terceiro é a necrose e, finalmente, em outro ainda pode-se verificar essas três alterações concomitantes.

A necrose do tecido neoplásico é do tipo de coagulação e nela se formam substâncias que estimulam a proliferação das células neoplásicas, constituindo os **necromônios**.

A dor é também muito variável de um caso a outro e até no mesmo caso. Há neoplasias que desde o início do crescimento até atingir grandes volumes não causam dor; outras, já antes de haver qualquer evidência de neoplasia já se manifestam por uma dor surda, imprecisa; outras, a medida que vão crescendo aumentam a intensidade da dor; outras enfim, só manifestam dor nas fases finais. Em certos casos, a neoplasia primitiva não dá manifestação alguma, mas a sua metástase em um osso ou em uma raiz nervosa, determina dores que constituem o único sintoma que leva o doente a procurar o médico ou o hospital.

A influência mais importante exercida pelas neoplasias sobre o organismo é representada pela **caquexia**, que indica profunda alteração do metabolismo geral do indivíduo. Caracteriza-se pelo emagrecimento progressivo, palidez mais ou menos acentuada em que a pele adquire o aspecto semelhante à palha, com anemia do tipo hipocrômico, perturbações gastro-intestinais, cardiovasculares e nervosas. Inicialmente o indivíduo acusa astenia, perda do apetite, redução do peso, a pele torna-se fina e delicada, pálida assumindo uma cor creme semelhante à da palha e o exame hematológico revela anemia hipocrômica, que pode ser normocítica ou microcítica ou mesmo megaloblástica, se o indivíduo for heterozigoto de microcitose ou de anemia perniciosa respectivamente; todas essas manifestações vão aumentando de intensidade progressivamente até a morte do indivíduo. A época da manifestação da caquexia é variável; em certos casos é o fenômeno que chama a atenção muito antes de haver qualquer suspeita de neoplasia, enquanto que em outros casos a neoplasia já é conhecida quando a caquexia começa a se manifestar. A caquexia se verifica principalmente nos casos de neoplasias malignas epiteliais, mas pode ser verificada também nas neoplasias malignas conjuntivas e até em casos de neoplasias benignas.

Na autópsia desses casos, além da neoplasia geralmente localizada no tubo digestivo e das possíveis metástases, verifica-se a atrofia de vários órgãos como coração, fígado, baço, pulmões e rins, podendo atingir até o cérebro; geralmente os órgãos assim

atrofiados apresentam também sobrecarga de pigmento lipofuscínico nas suas células, o que constitui a atrofia fosca, fato este mais nítido no miocárdio e fígado. O pâncreo adiposo subcutâneo é escasso, o mesmo acontecendo com o tecido gorduroso do abdome, de modo que o epiplon se apresenta como uma tênue cortina transparente sobre as alças intestinais ou aderente à face serosa da víscera onde se desenvolveu a neoplasia. Em certos casos há também o edema da fome, com derrame líquido nas cavidades serosas, devido à hipoproteinemia. A gordura do coração sofre a atrofia gelatinosa, em virtude da embebição pelo edema. Esses achados anatomopatológicos da caquexia cancerosa ou neoplásica não têm caracteres diferentes das caquexias de outra natureza e, por isso, o seu diagnóstico clínico e anatomopatológico reside essencialmente na demonstração da neoplasia.

Nos casos de câncer do tubo digestivo o exame da medula espinhal revela a degeneração do cordão posterior na região cervical que é acompanhada de proliferação da neuroglia em substituição às fibras nervosas assim alteradas desse cordão.

A patogenia da caquexia neoplásica ainda não está esclarecida; admitia-se a produção de substâncias tóxicas pelas células neoplásicas, as quais seriam responsáveis pela caquexia, resultante da experimentação em animais nos quais injetava-se macerados de células neoplásicas humanas em glicerina ou, então, o soro dos cancerosos e esses animais apresentavam alterações diversas, tendo-se até descrito a caquexia nos animais assim tratados. Entretanto, nunca foi comprovada a existência dessa hipotética toxina.

A caquexia neoplásica é mais evidente nos casos de neoplasias malignas do tubo digestivo e até em casos de neoplasias benignas e localizadas, o que é facilmente compreensível pela sua interferência com a alimentação do indivíduo. Portanto, essa localização é um fator importante de caquexia, o que é atestado pelo fato de outras moléstias não neoplásicas e localizadas também determinarem a caquexia. Não obstante, a neoplasia como tecido vivo que é, possui um metabolismo próprio que interfere no metabolismo geral do indivíduo, de tal modo que ela pode ser considerada como um verdadeiro parasita. Embora o metabolismo do tecido neoplásico ainda não seja conhecido em todas as suas particularidades, sabe-se que a neoplasia provoca no organismo modificações da glicólise e da respiração das células dos diversos tecidos, caracterizadas pelo aumento da glicólise e redução da respiração celular; além disso, certas neoplasias determinam a redução das arginases e das mononucleotidases, enzimas estas que realizam o metabolismo das nucleoproteínas. Desse modo, com o aumento da glicólise e redução da síntese protéica, há um acen-



tuado aumento do catabolismo, que não é compensado pelo anabolismo, resultando perda cada vez maior de matéria viva, determinando a caquexia.

As neoplasias podem aparecer em ambos os sexos e em qualquer idade, inclusive no recém-nascido; entretanto, o tipo neoplásico difere de acordo com as épocas da vida, conforme será visto adiante.

Além disso, as neoplasias não são próprias da espécie humana, sendo encontradas também nos animais e até nos vegetais.

**Biogímica e metabolismo das neoplasias** — Os exames bioquímicos revelaram que as neoplasias contêm maior quantidade de albumina, enquanto que a taxa de globulinas é baixa, de modo que a relação albumina/globulina está alterada. Quanto à composição das proteínas, verificou-se elevado conteúdo de certos aminoácidos, como a arginina, lisina e histidina; entretanto, não se trata de peculiaridade das neoplasias, pois o mesmo acontece nos focos inflamatórios e nos tecidos em regeneração e, portanto, o aumento desses aminoácidos é próprio das células em multiplicação em geral. As neoplasias, das quais fazem parte os ácidos nucleicos, isto é, o RNA e o DNA, estão muito aumentadas no citoplasma e no núcleo das células neoplásicas, o que é importante porque, conforme já vimos na 1ª parte desta obra, esses ácidos constituem a base da síntese de proteínas e das enzimas. Esses ácidos são mais abundantes nas células das neoplasias heterotípicas ou malignas, cuja basofilia mais ou menos accentuada do seu citoplasma depende do teor em RNA. Como consequência há um aumento das purinas e do fósforo, que são os produtos derivados do metabolismo desses dois ácidos nucleicos; o ácido úrico, resultante da desintegração das purinas está sempre elevado no sangue dos indivíduos portadores de neoplasia maligna e, por isso, a sua dosagem no sangue poderá ser causa de erro diagnóstico, pois esse ácido está aumentado no sangue nos casos de gota úrica.

Os glicídeos são representados particularmente pelo glicogênio, cujo teor varia conforme o tipo neoplásico, sendo maior nos malignos, podendo ser verificado mesmo nos cortes histológicos por meio dos métodos histoquímicos, como o PAS; em comparação a glicose está diminuída. As glicoproteínas e glicolipídeos, resultantes da união dos glicídeos com as proteínas e os lípidos estão aumentados, particularmente nas neoplasias malignas epiteliais. Em virtude do metabolismo glicídico que predomina nas neoplasias, o ácido láctico está também aumentado nas neoplasias, tanto quanto mais maligna for.

Quanto aos lípidos, deve-se distinguir aqueles utilizados como fonte de energia e aqueles que fazem parte da estrutura da célula neoplásica; quanto aos primeiros não há diferença apreciável em relação ao

tecido normal da mesma espécie. Pelo contrário, os lípidos que fazem parte da estrutura da célula neoplásica estão sempre mais ou menos aumentados, conforme o tipo neoplásico, mas esse aumento não se refere a todos os lípidos; o colesterol é o principal, não só na sua forma esterificada, como também livre. Admite-se que haja certa relação entre o grau de malignidade e o conteúdo de colesterol total do tecido neoplásico; além disso, tem sido observado que a sobrevivência pós-operatória do indivíduo portador de neoplasia maligna diminui com a maior taxa de colesterol do tecido neoplásico.

Á água também está sempre aumentada no tecido neoplásico, variando o teor de um tipo a outro, mas esse aumento não é próprio das neoplasias, sendo comum a todo tecido em proliferação, de modo que o mesmo fenômeno é verificado no foco inflamatório e no tecido em regeneração; além disso, os tecidos embrionários contêm mais água do que os tecidos adultos.

Quanto aos minerais, as neoplasias de crescimento rápido são mais ricas em potássio e talvez em sódio, enquanto que o cálcio está diminuído; aquelas de crescimento lento são mais ricas em cálcio e pobres em potássio. Também neste caso não se trata de peculiaridade do tecido neoplásico, pois essa desproporção entre o potássio e o cálcio é encontrada também nos tecidos embrionários normais, na inflamação e nos tecidos em regeneração, pois o potássio favorece os fenômenos de crescimento e multiplicação celular, aumentando a permeabilidade da membrana celular, o que facilita as trocas nutritivas e, além disso, é um importante elemento no metabolismo glicídico, que é sempre intenso nos tecidos em proliferação; o cálcio tem uma função inversa. O sódio está aumentado em certos tipos neoplásicos; o magnésio está reduzido em certas neoplasias malignas. O fósforo inorgânico está aumentado em alguns tipos neoplásicos.

Conforme acabamos de ver, a composição bioquímica das células neoplásicas não difere substancialmente das células normais.

O metabolismo das células neoplásicas, porém, oferece algumas particularidades: o metabolismo proteico é muito intenso, atestado pelo elevado teor em arginase, que é uma enzima catalizadora do desdobramento da arginina em ornitina e uréia, o que indica a predominância das proteínas básicas, como são as proteínas nucleares e, portanto, aquelas que têm importância nos rápidos processos de síntese. A ação da arginase faz a arginina ceder o amoníaco do seu grupo guanidínico para a síntese de novos aminoácidos. Particularmente intenso é o metabolismo das nucleoproteínas, verificando-se grande aumento das enzimas que desdobram o RNA e o DNA; como consequência desse accentuado metabolismo dos ácidos nucleicos, as pesquisas realizadas



com os isótopos radioativos mostraram que os núcleos das células neoplásicas absorvem o fósforo radioativo  $P^{32}$  mais rápida e intensamente do que as células normais. O aumento da síntese das nucleoproteínas no tecido neoplásico repercute sobre o organismo em geral, determinando o aumento da fosfatase no sangue e nos músculos esqueléticos e redução dessa enzima nos outros tecidos, como o rim. Devido a esse intenso metabolismo protídico, as neoplasias podem continuar crescendo mesmo quando os tecidos do organismo entram em atrofia em consequência da caquexia; do mesmo modo, nos animais de experiência, a neoplasia continua crescendo mesmo quando ele é submetido a uma dieta carencial que impede o crescimento do animal e nisso é que consiste a prova do crescimento autônomo da neoplasia.

O metabolismo glicídico da célula neoplásica é também muito alterado, pois o seu sistema respiratório é defeituoso devido ao baixo teor dos citocromos, com redução da capacidade de hidrogenativa das codeidrases I e II. Já vimos na 1ª parte desta obra, que o metabolismo glicídico é muito complexo, mas pode ser esquematizado em três fases: na primeira dá-se a fosforilação da glicose ou do glicogênio com a formação de ésteres fosfóricos; na segunda esses ésteres fosfóricos sofrem diversas transformações conduzindo à formação do ácido pirúvico, o qual funcionando como receptor de hidrogênio, reduz o ácido láctico e, na terceira fase, esse ácido é decomposto em água e gás carbônico. A primeira e a segunda fase são processos fermentativos que se realizam anaerobicamente, enquanto que a terceira fase é um processo oxidativo, isto é, aeróbico e, como tal, exige a intervenção dos fenômenos respiratórios da célula. Não obstante, esses dois fenômenos fermentativo e respiratório não são opostos, mas pelo contrário, estritamente relacionados. Nas células neoplásicas a glicólise anaeróbica predomina, em virtude da deficiência de enzimas respiratórias. O resultado dessa deficiência bioquímica das células neoplásicas é a queda da energia produzida; de fato, enquanto que uma grama-molécula de glicose fornece 672 calorias queimando-se até água e gás carbônico, ela libera apenas 24 calorias ao desdobrar-se em duas moléculas de ácido láctico, fornecendo somente 1/18 da energia contida na molécula de glicose. Calcula-se que uma neoplasia maligna glicolisa 12 moléculas em 13 de glicose e só oxida uma. O tecido neoplásico é o único que glicolisa no vivo, mesmo quando o seu fermento respiratório esteja saturado de oxigênio.

A fase aeróbica do desdobramento dos glicídios está alterada nas neoplasias não só pela deficiência das enzimas respiratórias, como também pela deficiência das enzimas específicas que catalizam o complicado ciclo de reações das quais depende a degradação

do ácido pirúvico; da cadeia de reações que constitui o ciclo de Krebs, a célula neoplásica só pode realizar a última etapa, que é a formação do ácido málico. O ácido acético, que também resulta da degradação do ácido pirúvico, não é atacado pela célula neoplásica. Todas essas deficiências, que são as mais importantes, contribuem para retardar os fenômenos de glicólise.

O metabolismo lipídico é também alterado na célula neoplásica, traduzindo-se pela sua incapacidade de insaturar um ácido graxo saturado e, inversamente, de hidratar um ácido insaturado. Assim, o ácido butírico não é transformado em ácido crotônico, porque este resulta da insaturação daquele; do mesmo modo, não se verifica a sua transformação em beta-oxibutírico, que é o resultado da sua hidratação. Não obstante, o ácido beta-oxibutírico é oxidado em ácido acetacético. Por conseguinte, a beta-oxidação que representa a via fundamental da degradação lipídica, não existe na célula neoplásica, cuja capacidade só lhe permite realizar a última etapa, que é a formação alcoólica secundária a grupo acetônico. A incapacidade da célula neoplásica de dehidrogenar os ácidos graxos com formação de corpos cetônicos constitui outra falha do seu metabolismo. Entretanto, a célula neoplásica é capaz de realizar a oxidação carboxílica do grupo metílico de um ácido graxo esterificado e, por meio desta função, os ácidos graxos podem ser atacados e servir como fonte parcial da energia de que necessita.

**Repercussão da neoplasia sobre o metabolismo do organismo portador de neoplasia** — Conforme já foi dito, as neoplasias localizadas no tubo digestivo, alterando o seu normal funcionamento, prejudicam o metabolismo geral do organismo, o mesmo acontecendo com as neoplasias das glândulas endócrinas as quais, conforme já foi mostrado na 1ª parte desta obra, presidem às ações metabólicas e, portanto, interferem mais ou menos profundamente no metabolismo geral do indivíduo. Deixando de lado esses casos especiais, as neoplasias exercem ação mais ou menos acentuada sobre o metabolismo geral do indivíduo mas variável de um caso a outro. Assim, a neoplasia benigna do tecido gorduroso, mesmo situada na pele, cresce em detrimento do restante do organismo que pode chegar até a caquexia, em virtude do seu crescimento autônomo que solicita todo o material nutritivo do organismo.

Em certas neoplasias malignas os exames bioquímicos do sangue revelam aumento do potássio e redução do cálcio, mas esses dados nada têm de específico. A prova de tolerância aos glicídeos revela nos cancerosos tendência à hiperglicemia e curvas glicêmicas pós-alimentares mais elevadas ou prolongadas. Quanto às proteínas, no soro dos cancerosos verifica-se o aumento das globulinas, de modo que a relação albumina/globulinas está alterada em favor destas últimas; entretanto, não se trata de um dado específico.



mina A é praticamente ausente nas neoplasias, mas

ignora-se a significação desse fato. Refratariedade, predisposição e imunidade às neoplasias — Conforme já foi mostrado na 1ª parte desta obra, a refratariedade ou imunidade natural e a predisposição são propriedades do genótipo, isto é, transmitidas hereditariamente e, portanto, podem ser dominante ou recessiva e, além disso, incidir em caráter homozigoto ou heterozigoto. Quanto às neoplasias, a refratariedade e a predisposição estão ainda relacionadas aos tecidos e órgãos, além de outros fatores também hereditários, como a idade, o sexo e a raça, ou melhor, o povo.

A refratariedade às neoplasias é praticamente impossível de ser avaliada na espécie humana como, aliás, acontece com as demais moléstias, sendo que no caso das neoplasias a avaliação se torna ainda mais difícil porque não se conhece o agente causal. Assim, pois se o indivíduo atingiu a extrema velhice sem ter apresentado nenhuma neoplasia, essa observação não nos autoriza a considerá-lo refratário a essa doença, embora tudo faça crer que o seja. Além disso, há neoplasias próprias ao sexo feminino ou ao masculino, como acontece com aquelas que se desenvolvem no aparelho genital e isto não está indicando refratariedade do outro sexo a esse tipo neoplásico, mas antes uma peculiaridade biológica do próprio sexo.

Experimentalmente tem-se verificado que a cobala é refratária ao câncer produzido pela ação do alcatrão; os mamíferos superiores são refratários ao câncer produzido pelo chamado amarelo de mantega; este, por sua vez, aplicado nos ratos produz o câncer, mas é inativo na rata. Na espécie humana, a observação tem mostrado a inexistência de gliomas nos pretos; a raridade do câncer do pênis, e do colo do útero no povo judeu.

Por meio de seleção genética tem-se conseguido gerações de ratos e camundongos que são refratários às neoplasias não só espontâneas, como também provocadas por agentes químicos. Portanto, é negável a existência da refratariedade às neoplasias em certos indivíduos e até em povos, mas ainda não temos meios para poder avaliá-la na espécie humana.

Pelo contrário, a predisposição é mais fácil de ser apreciada na espécie humana, não só em relação à idade, como também ao sexo e ao tipo neoplásico. Assim, as neoplasias malignas de natureza epitelial são mais comuns da idade madura em diante, para ambos os sexos; as neoplasias malignas de natureza conjuntiva são mais comuns nos jovens. No homem é mais comum a neoplasia maligna epitelial do estômago, enquanto que na mulher essa mesma neoplasia é mais comum na mama e no útero.

Há certas neoplasias que são consideradas profissionais porque se manifestam em indivíduos de determinadas profissões, como os limpadores de chaminés,

fico, pois conforme já foi visto na 1ª parte desta obra, as mesmas alterações são encontradas em outras condições. As proteínas totais às vezes estão aumentadas e outras vezes diminuídas; esta redução se verifica nos casos de caquexia, às vezes mesmo, muito antes dela se manifestar. Em certos casos verifica-se a presença de proteínas anômalas, como é a proteína de Bence-Jones, que aparece nos casos de mieloma, conforme já foi mostrado na 1ª parte desta obra. Em virtude da desintegração proteica do organismo causada pela neoplasia, o balanço azotado do organismo portador é negativo.

A termo-regulação está alterada em certos casos, às vezes apresentando hipotermia e outras vezes hipertermia.

Quanto ao equilíbrio ácido-básico do organismo, geralmente não é alterado nas neoplasias benignas; nos casos de neoplasias malignas, particularmente epiteliais, o pH sanguíneo tende para a alcalose, entre 7,4 e 7,8 podendo até chegar a 8; frequentemente o pH sanguíneo está assim alterado muito tempo antes da neoplasia se manifestar.

De grande importância é a exopolição de vitaminas do organismo; a vitamina B<sub>1</sub> ou tiamina, ou ainda aneurina, é subtraída do organismo e consumida em grande quantidade pelas neoplasias, principalmente pelas malignas; compreende-se esse fato sabendo-se que o metabolismo glicídico é o mais desenvolvido nas neoplasias e o éster fosfórico da vitamina B<sub>1</sub>, constituindo o pirofosfato de tiamina forma a coenzima A, que toma parte importante naquele metabolismo. O ácido fólico é também abundante nas neoplasias, constituindo um fator de estímulo do crescimento da célula neoplásica, compreendendo-se assim porque no fígado as metástases neoplásicas medram com tanta facilidade, pois, conforme já vimos na 1ª parte desta obra, esse órgão é rico nessa vitamina do complexo B. O conhecimento desses fatos tem importância prática; 1º) porque deve-se evitar a administração dessa vitamina nos cancerosos; 2º) porque certas antivitaminas, como a aminopterina, o ácido 4-amino-N<sup>10</sup>-metil-pteroilglutâmico e a imida-ftálica do ácido glutâmico (\*) injetadas nos animais ou indivíduos portadores de neoplasia maligna, retardam e até impedem o crescimento neoplásico.

O indivíduo portador de neoplasia maligna, particularmente conjuntiva, apresenta carência mais ou menos pronunciada de vitamina C, porque a neoplasia a subtrai do organismo; não está esclarecida essa avidez do tecido neoplásico pela vitamina C, mas parece que isso seja devido ao fato do ácido ascórbico ser um ativador da arginase que, conforme já foi dito, essa enzima toma parte na síntese proteica, tão ativa nas neoplasias. Pelo contrário, a vitamina

(\*) Conhecida no comércio pelo nome de talidomida.



os tintureiros e os trabalhadores das minas de cobalto de Schneeberg e Joachimsthal (Saxônia, Alemanha). Os limpadores de chaminés são meninos empregados na limpeza das chaminés das lareiras, na Inglaterra; após um tempo variável de profissão eles apresentam um câncer que se desenvolve no escroto. Isto não acontece a todos esses trabalhadores, nem tampouco àqueles que exercem a profissão a mais tempo, mas somente a uma parte deles. Os tintureiros que lidam com anilinas podem apresentar um câncer, o qual se desenvolve na bexiga, mas também neste caso, só se verifica em alguns deles e não em todos. Finalmente, nos mineiros de Schneeberg e Joachimsthal, o câncer se desenvolve nos pulmões, sendo atribuído à pneumoconiose determinada pela inalação das poeiras radioativas do material dessas minas; entretanto, apenas 3/4 dos trabalhadores de Schneeberg e metade daqueles de Joachimsthal é que apresentam a doença.

Esses 3 exemplos mostram nitidamente o papel fundamental da predisposição, pois aqueles que não a apresentam atravessam toda a sua vida sem apresentar o respectivo câncer. Por conseguinte, este capítulo da Patologia é regido pelas mesmas bases dos demais, isto é, das propriedades do genotipo individual é que dependem a instalação ou não de determinada doença.

A imunidade adquirida às neoplasias tem sido verificada somente em casos de transplantes do tecido neoplásico em animais de laboratório; as neoplasias espontâneas ou aquelas produzidas por agentes químicos não revelaram reações imunitárias nos trabalhos experimentais e quanto à espécie humana pouco ou nada foi obtido em relação à maioria das neoplasias. Não obstante, as neoplasias malignas de natureza conjuntiva determinam a formação de anticorpos que impedem o desenvolvimento das metástases; quando cai a capacidade do organismo de formar os anticorpos é que se desenvolvem essas metástases. Por isso, essas neoplasias devem ser operadas quando as metástases já se desenvolveram porque, como elas vivem a custa da primitiva, uma vez retirada esta, as metástases regridem e desaparecem; se a neoplasia primitiva for extirpada antes de se formar as metástases, estas farão a sua erupção em pouco tempo levando o indivíduo à morte; entretanto, é preciso que essas metástases sejam pouco extensas, pois se já tomaram a maior parte do órgão ou vários órgãos, isto está indicando a anergia do indivíduo e, portanto, nada mais se pode esperar. De qualquer modo, toda neoplasia constitui um antígeno e, como tal, determina formação de anticorpos e das reações decorrentes do choque entre essas duas substâncias é que resultam os sintomas atribuídos à neoplasia; por isso, esses sintomas podem ser precoces ou tardios, dependendo da época em que se manifestam os fenômenos alérgicos.

**Nomenclatura e classificação das neoplasias** — Tratando-se de proliferação atípica de células ou, então, de tecidos, as neoplasias são designadas pelo sufixo grego *oma*, que é indicativo de tumor, acrescentado ao nome do tecido ou das células com as quais se assemelham no exame histológico; em outras palavras, a classificação das neoplasias é baseada nos seus caracteres morfológicos microscópicos, isto é, consiste em uma base histológica ou histogenética. Entretanto, trata-se apenas de uma regra sujeita, portanto, a exceções, pois algumas neoplasias são designadas de modo mais ou menos arbitrário, conforme se verá mais adiante, devido ao uso que se tornou generalizado. A classificação das neoplasias em base histológica ou histogenética é adotada universalmente, mas não foi a única estabelecida.

Assim, quando se conheceram as neoplasias profissionais já citadas e começou o estudo experimental deste assunto empregando-se diversas substâncias químicas, pretendeu-se estabelecer uma classificação etiológica, mas logo foi posta de lado porque verificou-se que a mesma neoplasia poderia ser determinada por vários agentes; além disso, a maioria das neoplasias que se verificam no Homem não têm um agente, isto é, uma causa, pelo menos aparente. Por isso, é impossível estabelecer-se uma classificação etiológica das neoplasias.

Como alguns autores considerassem as neoplasias como sendo constituídas por tecidos retardados ou estacionados na sua evolução embrionária, foi estabelecida a classificação embriológica, baseada nos estudos de Remak segundo os quais, uma vez formados os folhetos embrionários, a sua diferenciação é definitiva e, a partir deste momento, todos os tipos histológicos são invariáveis. Daí a classificação das neoplasias em 3 grandes grupos: 1) de origem ectodérmica ou **ectodermomas**; 2) de origem endodérmica ou **endodermomas** e 3) de origem mesodérmica ou **mesodermomas**. Esta classificação foi também abandonada porque certos tecidos, como o epitelial têm origem dos 3 folhetos, de modo que uma neoplasia epitelial de origem ectodérmica não difere substancialmente de uma outra de origem endodérmica ou mesodérmica. Não obstante, para certas neoplasias, ainda se usa a embriogênese para explicá-las, como se verá mais adiante.

O critério regional, que consiste em catalogar as neoplasias de cada órgão e sistema também foi preconizado, pois certos órgãos, além das neoplasias comuns a outros têm ainda aquelas que lhe são próprias, mas esse critério assim restrito não serve de base para uma classificação sendo, porém, útil para a Patologia especial e para fins estatísticos; desse modo estudam-se as neoplasias das vias aéreas, do pulmão e pleura, do estômago, do intestino, do fígado, do rim, do encéfalo, da medula espinhal, etc.



- 5) Neoplasias do tecido pigmentogênico ou melanomas;
- 6) Neoplasias do tecido muscular ou miomas;
- 7) Neoplasias do tecido nervoso ou gliomas;
- 8) Neoplasias do sistema nervoso simpático ou simpaticoblastomas.

### 1) NEOPLASIAS EPITELIAIS

Conforme nos ensina a Histologia, os epitélios podem ser de revestimento ou, então, glandulares; o epitélio de revestimento, por sua vez, pode ser pavimentoso estratificado, como é a epiderme, o revestimento das mucosas da boca, faringe, parte da laringe, conjuntiva ocular, escótago, vagina e *portio vaginalis* do útero, ou então, prismático-mucoso formando uma camada simples como o revestimento do estômago, intestinos, endométrio, trompa e vias biliares, ou de aspecto estratificado como é nas vias aéreas sendo, por isso, considerado pseudo-estratificado. Os plexos corioides dos ventrículos cerebrais e *LV<sup>9</sup>* ventrículo são revestidos também por epitélio prismático que, devido à compressão do líquido cefalo-raquiano, exhibe o aspecto do epitélio cúbico; quanto às vias urinárias, o seu epitélio de revestimento é estratificado, mas apresentando os caracteres do pavimentoso e do prismático ao mesmo tempo e, por isso, é chamado de transição.

As neoplasias epiteliais maduras ou homeotípicas, ou ainda, benignas, de epitélio de revestimento, são representadas pelos *papilomas*, porque na sua estrutura histológica verifica-se uma faixa de epitélio de revestimento muito semelhante ao original, formando ondulações de aspecto festonado, sustentadas por um eixo conjuntivo-vascular, semelhante ao estrato papilar da derma; esse eixo conjuntivo-vascular constitui a *papila* e dar o nome dado à neoplasia (fig. 508). Por conseguinte, não se trata propriamente de neoplasia epitelial, mas antes de neoplasia epitelial e conjuntiva. Os papilomas são comuns na pele, conhecidos como nódulos de aspecto granuloso, do tamanho de grão de ervilha, sendo excepcional ultrapasso o volume de aveia; geralmente, são de cor mais escura do que a pele. A consistência dos papilomas é variável conforme a estrutura compacta ou delicada do eixo conjuntivo-vascular e do epitélio que o reveste, permitindo estabelecer dois tipos: *duro* e *mole*. Os primeiros se desenvolvem na pele e nas mucosas revestidas por epitélio pavimentoso estratificado que pode sofrer a cornificação, como as mucosas da cavidade bucal, faringe, laringe, *portio vaginalis* e vagina; os papilomas moles se desenvolvem nas mucosas revestidas por epitélio prismático, como a mama no interior do mamilo, a porção respiratória do nariz, laringe, endométrio, vesícula biliar, estômago e intestinos, assim como nas mucosas de epitélio de transição como o bacinete e a bexiga. Em certos casos os papil-

A classificação histogênica procura sistematizar as neoplasias de acordo com a sua origem de um tecido do nosso organismo; entretanto, nem sempre a neoplasia apresenta um tipo histológico que permita estabelecer a sua origem deste ou daquele tecido. Além disso, trata-se ainda de um critério subjetivo, pois se o aspecto histológico da neoplasia se assemelha a algum tecido, a sua histogênese representa apenas uma interpretação do seu aspecto morfológico, que é sempre subjetiva.

Por conseguinte, não há critério básico para a classificação das neoplasias e, portanto, trata-se de uma tarefa praticamente impossível de se realizar. Por isso, quando falamos em classificação desses processos, estamos nos referindo antes a uma catalogação a fim de se sistematizar o assunto, empregando-se vários critérios, como o histogênico, o histológico e o embriológico. Como consequência, não há unanimidade de opinião entre os patologistas sobre a designação das neoplasias, principalmente para aquelas heterotípicas de modo que a sua sintomia é enorme, conforme se poderá ver no fim deste capítulo.

De modo geral, pode-se dizer que as neoplasias são designadas pelo nome do tecido ou da célula ao qual se assemelha o parênquima delas. Virchow, baseando-se no aspecto geral do parênquima, estabeleceu 3 tipos neoplásticos: 1) *histioides*, cuja estrutura histológica é constituída por um só tipo celular e, portanto, um só tecido; 2) *organóides*, cujas células são dispostas de modo a formar uma estrutura semelhante a um órgão, como as neoplasias de natureza glandular, chamadas adenomas e 3) *teratóides*, quando constituídas por mais de um tecido, às vezes mesmo apresentando estruturas ou esboços de órgãos.

Essa classificação ainda é válida, mas conforme se vê, é muito geral, de modo que não dá ao médico a indicação da possível evolução benigna ou maligna. A classificação seguida universalmente, embora com pequenas modificações conforme o autor, esta-belece inicialmente dois grandes grupos: 1) *neoplasias simples*, quando o seu parênquima é representado por um só tecido e 11) *neoplasias complexas*, quando formadas por mais de um tecido.

1) As neoplasias simples podem ser constituídas por qualquer tecido do nosso organismo e, para cada tecido, há uma variedade homeotípica ou benigna e outra heterotípica ou maligna. Assim, esquematicamente, temos:

- 1) Neoplasias epiteliais, ou *epiteliomas*;
- 2) Neoplasias conjuntivas, ou *connectivomas*;
- 3) Neoplasias do S.R.E. ou *reticuloblastomas*;
- 4) Neoplasias vasculares ou *angiomas* (*aggeion* =

= vaso + oma = tumor);



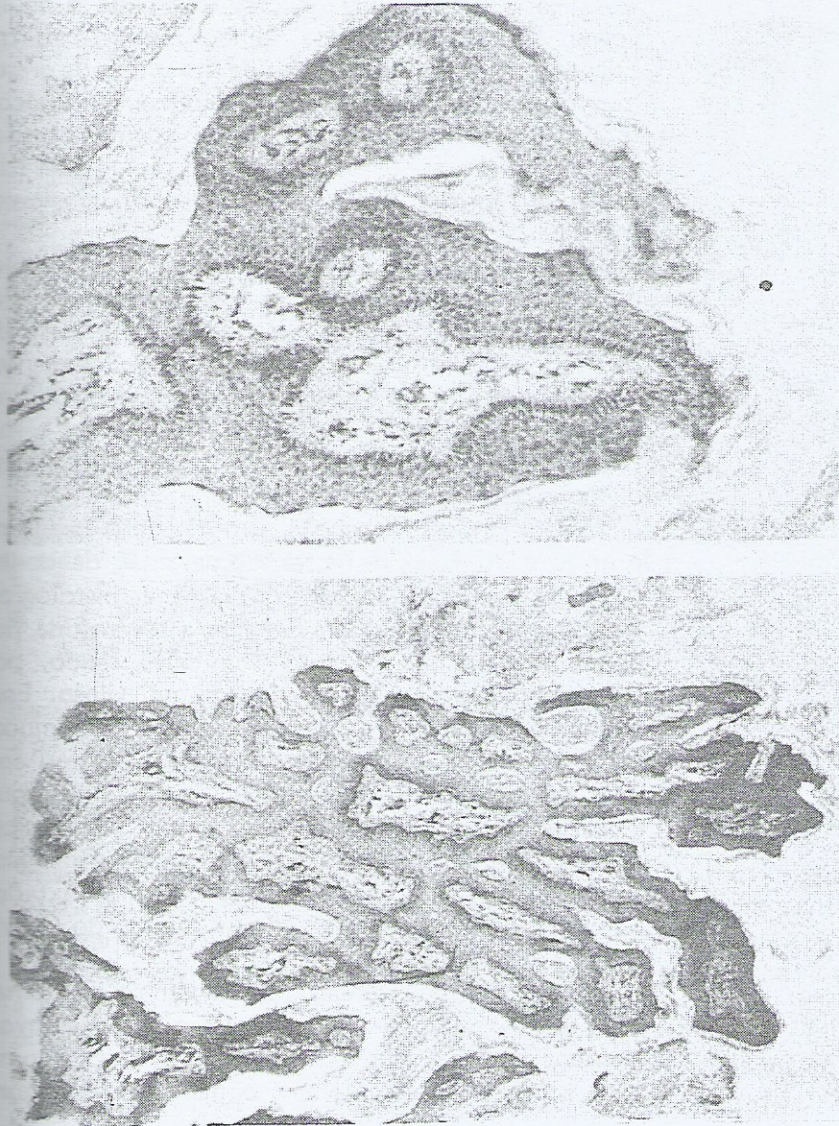


Fig. 508 — Aspecto microscópico do papiloma: faixas epiteliais semelhantes à epiderme sobre um eixo conjuntivo-vascular. Col.: hematoxilina-eosina. Aumentos: 120X em cima e 45X em baixo.

lomas são múltiplos falando-se, então, em **papilomatose**, podendo ser regional ou geral; no primeiro caso verificam-se vários papilomas no mesmo órgão, como a pele, e no segundo caso apresentam-se em vários órgãos concomitantemente. Os plexos corioides dos ventrículos laterais do cérebro e do IV<sup>o</sup> ventrículo, que são constituídos por uma faixa de epitélio prismático achatado, assemelhando-se ao epitélio cúbico, sustentada por um eixo conjuntivo-vascular (fig. 509), também podem dar origem a um papiloma, o qual se desenvolve no interior dos ventrículos cerebrais sendo, porém, mais comum no IV<sup>o</sup> ventrículo. O tamanho é variável conforme o tempo de crescimento; quando são pequenos não chegam a dar sintomas; de modo a constituir simples achado de autópsia. A sintomatologia só se manifesta quando atingiu certo volume e, então, pela obstrução do IV<sup>o</sup> ventrículo, bloqueando o líquido céfalo-raquiano determina os sinais de hipertensão intracraniana. O tipo de crescimento é também variável conforme se trate de uma forma madura ou imatura. No primeiro

caso, mais freqüente, o crescimento é expansivo enchendo o ventrículo e comprimindo apenas o cerebelo, ponte e bulbo; a cor é branca e o aspecto grosseiramente granuloso conforme mostra a fig. 510. Neste caso, o tipo histológico é do **papiloma** que se caracteriza pela hiperplasia papilar exuberante. Nos cortes histológicos aparecem as vilosidades cortadas em vários sentidos com aspecto mais ou menos ramificado (fig. 511); o eixo conjuntivo-vascular é mais ou menos desenvolvido e revestido pelo epitélio cúbico, às vezes disposto em uma simples camada, outras vezes em mais de uma camada, sendo as células claras; em outros pontos o epitélio é do tipo prismático (fig. 512). Este aspecto papilomatoso pode ser visto também no ependimoma, mas aqui o eixo das vilosidades não é conjuntivo e sim glial.

Quando o corte histológico apanha as vilosidades transversalmente, pode-se obter um aspecto bem semelhante a pseudorosetas do ependimoma; mas examinando-se com mais cuidado verifica-se que os vasos são circundados por um manguito conjuntivo



O papiloma dos plexos corioides pode-se desenvolver em qualquer idade, sendo porém mais frequente em jovens. Tratando-se de um tumor de crescimento expansivo, permite bons resultados cirúrgicos; mas quando atinge grande desenvolvimento, a brusca decompressão determinada pelo rápido esvaziamento do ventrículo pode ocasionar a morte por **shock**.

Os papilomas das mucosas, bem como dos plexos corioides apresentam a sua haste conjuntivo-vascular muito delgada (fig. 513), de modo que no caso do bacinete e da bexiga, podem destacar-se fragmentos dessas hastes, que são evidenciadas no exame microscópico do sedimento urinário, pois, nesses casos, frequentemente há hematúria e, por isso, realiza-se o exame de urina.

Merece especial menção um tipo de papiloma próprio do reto, cujas hastes são delgadas, dando-lhe um aspecto de couve-flor (fig. 514) e, histologicamente, a haste conjuntiva é delgada e revestida por epitélio prismático mucoso (fig. 515) sendo, por isso, conhecido pelo nome de **tumor viloso**. Essa neoplasia dá lugar a grande produção de muco, conforme se vê pelo aspecto espumoso do seu epitélio, apresentado na fotomicrografia, muco esse que é eliminado pelo ânus, constituindo o principal sintoma que leva o indivíduo a procurar o médico; além disso, esse tumor frequentemente se exterioriza para fora do ânus a qualquer esforço do indivíduo.

Entretanto, não se deve confundir os papilomas com outras formações semelhantes que se desenvolvem em consequência de inflamações crônicas, como a acantose e os condilomas: o papiloma é sempre

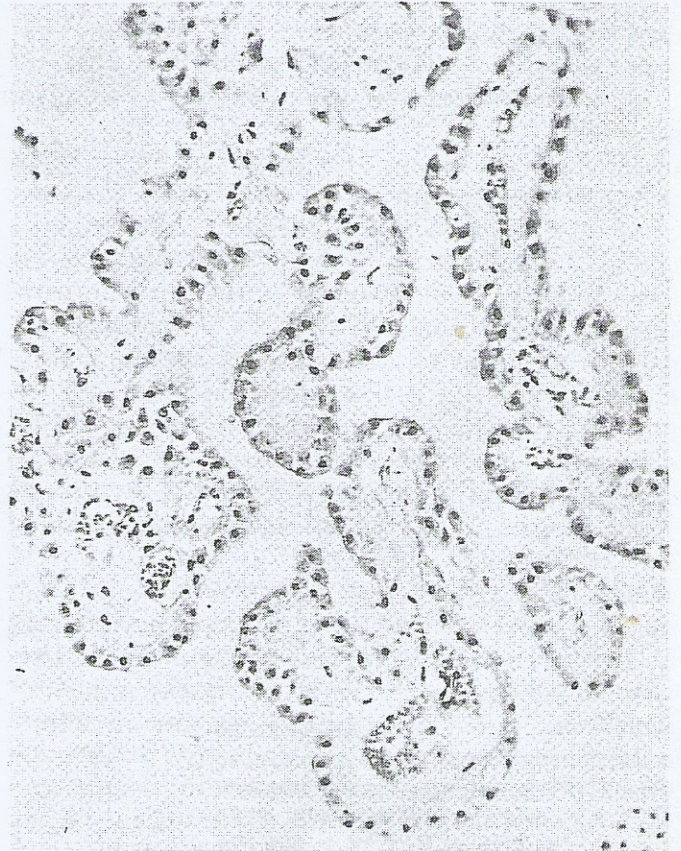


Fig. 509 — Aspecto histológico do plexo corioides. Col.: H-E. Aumento: 120 X.

sobre o qual se apóiam as células epiteliais e, além disso, entre as figuras vasculo-conjuntivas vêm-se blocos de células epiteliais.

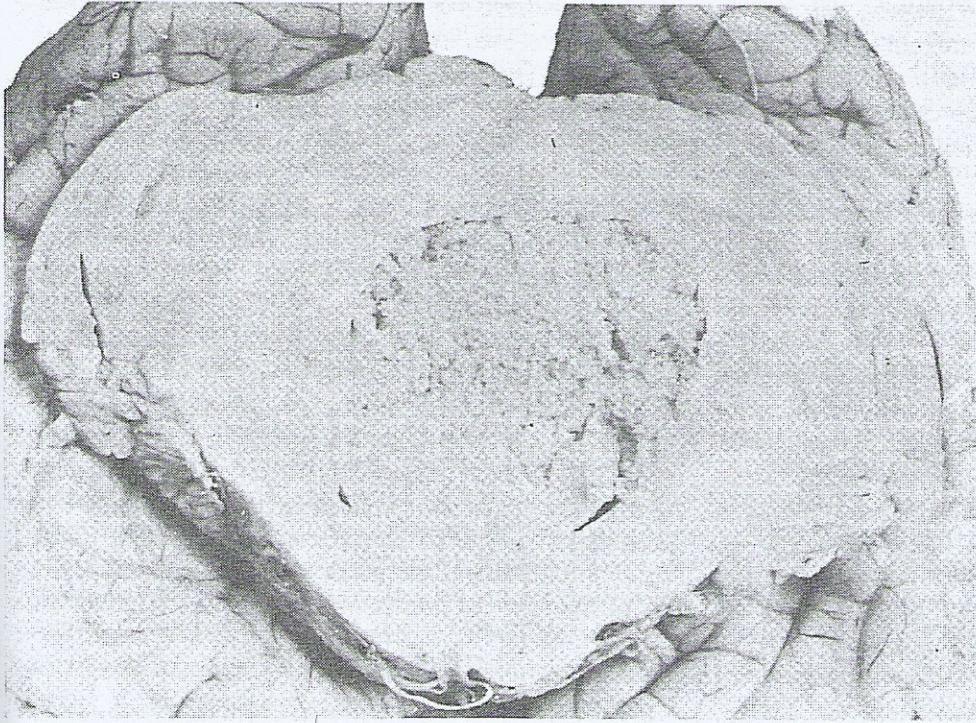


Fig. 510 — Corte horizontal do rombecéfalo para mostrar o aspecto macroscópico do papiloma do plexo corioides.



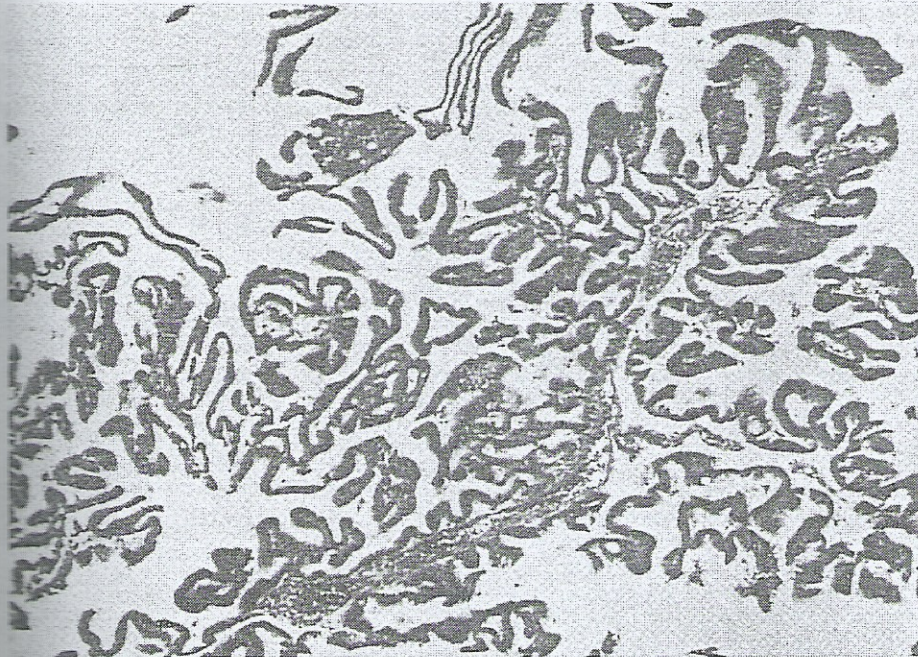


Fig. 511 — Papiloma do plexo coriódio: aspecto histológico. Col.: H-E. Aumento: 80X.

caracterizado pela faixa conjuntivo-vascular, que é a papila, revestida pelo epitélio.

Os epiteliomas glandulares maduros recebem a denominação de adenomas (*adenos = glândula*). São neoplasias de crescimento lento, expansivo e circunscritas que podem desenvolver-se no interior dos órgãos ou na superfície das mucosas, assumindo então a forma de polipo, isto é, um nódulo preso por um pedículo à mucosa. A sua consistência varia conforme a relação entre parênquima e o estroma conjuntivo; predominando o primeiro, a consistência é mole e quando o estroma é muito desenvolvido a consistência é dura. O mesmo acontece com a superfície de corte que, em certos casos, apresenta minúsculas cavidades disseminadas, que são as glândulas dila-

tadas; em outros casos a superfície de corte é homogênea devido à predominância do tecido conjuntivo.

O aspecto histológico dos adenomas é representado geralmente por glândulas tubulosas, apresentando-se nos cortes histológicos como anéis ou mesmo túbulos, cuja parede é formada pelo epitélio comumente achatado (fig. 516). Entretanto, esse aspecto não é geral, pois a estrutura histológica de um adenoma depende do tipo de glândula da qual se origina; assim, o adenoma de glândula sebácea se assemelha a esta glândula, o mesmo se verificando no adenoma de glândula sudorípara. Os adenomas tubulares podem desenvolver-se em qualquer órgão em cuja estrutura existam glândulas desse tipo, como o tubo digestivo e útero, assim como glândulas mu-

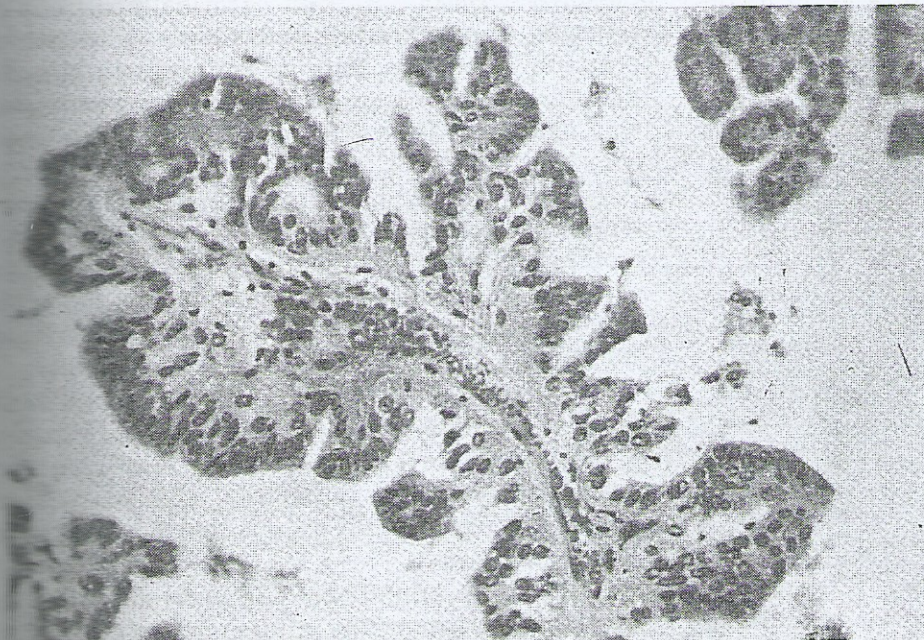


Fig. 512 — Papiloma do plexo coriódio: aspecto de uma vilosidade. Col.: H-E. Aumento: 350X.



Fig. 513 — Aspecto histológico do papiloma da bexiga: faixas epiteliais semelhantes ao epitélio de transição, apoiadas em um delgado eixo conjuntivo-vascular. Col.: hematoxilina-eosina. Aumentos: 45X em cima e 120X em baixo.



que se verificam nos rins (constituídas por túbulos renais) (fig. 517) e aquelas formadas por ductos biliares no fígado. A assim chamada adenoma da próstata é comumente denominada adenoma da próstata, embora se trate de um processo hiperplásico dos restos do canal de Müller, de causa hormonal, conforme já foi referido na 1ª parte desta obra (pág. 422).

Nas glândulas endócrinas os adenomas oferecem aspecto histológico especial, que se assemelha à própria estrutura da glândula e, além disso, apresentam rico estroma vascular ou capilar, em torno do qual se dispõem as células; essa estrutura limita as linhas gerais da estrutura das glândulas endócrinas.

Os adenomas da hipófise se desenvolvem a partir de um dos tipos de célula que forma a estrutura da adeno-hipófise e, por isso, são classificados em cromóforo, eosinófilo e basófilo, classificação esta baseada no tipo histológico que também tem a sua correlação clínica.

O adenoma cromóforo é o mais frequente e, embora cresça lentamente, atinge grandes dimensões,

Fig. 514 — Aspecto macroscópico do tumor viloso do reto.

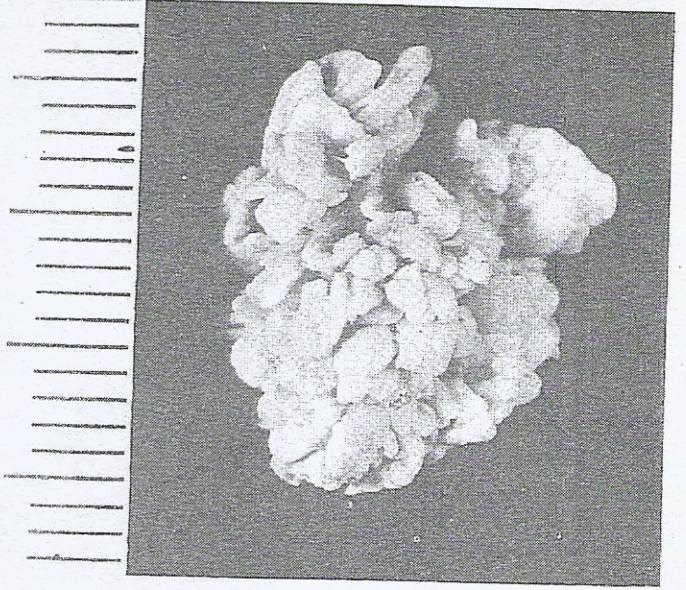






Fig. 515 — Aspecto microscópico do tumor viloso do reto vendo-se as células epiteliais vacuolizadas devido à sobrecarga do muco. (V. também a fig. 47). Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.

alargando e aprofundando a sela túrcica cuja deformação pode ser evidenciada pela radiografia direta do crânio; devido a esse crescimento que se realiza em todas as direções, o tumor faz saliência na parte superior da sela túrcica atingindo logo o quiasma óptico que chega a ser praticamente destruído pelo tumor determinando, então, a hemianopsia (Fig. 518). Os fenômenos endócrinos são precoces, representados por alterações somáticas como a adiposidade particularmente do tronco e mamas, resultando a ginecomastia no homem; diminuição e mesmo abolição da libido e a potência sexual no homem e amenorréia na mulher; apagamento dos caracteres sexuais secundários, como o desaparecimento dos pêlos suprapúbicos, da barba e pêlos axilares no homem; há ainda fadigabilidade, hipersonia, dimi-

nuição do metabolismo basal e aumento da curva de tolerância ao açúcar.

Pelo ulterior crescimento há a compressão do quiasma óptico e do assoalho do ventrículo médio cujo bloqueio do líquido céfalo-raquiano determina a hidrocefalia interna, com os respectivos sintomas de hipertensão intracraniana.

Anatomopatologicamente, o adenoma cromóforo é bem circunscrito e capsulado, de cor róseo-acinzentada e consistência mole; em certos casos, dá até a impressão de conter líquido. Cortado mostra-se geralmente sólido, como se vê na fig. 519, de aspecto granuloso e cor róseo-acinzentada. Em certos casos, o aspecto é cístico e a maior parte do tumor é constituída por material colóide, circundado por uma cápsula mais ou menos espessa, coberta internamente

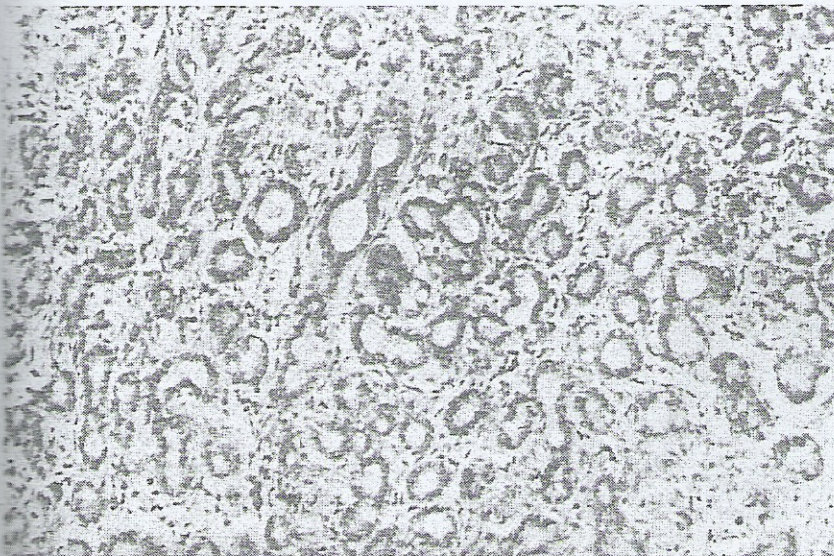
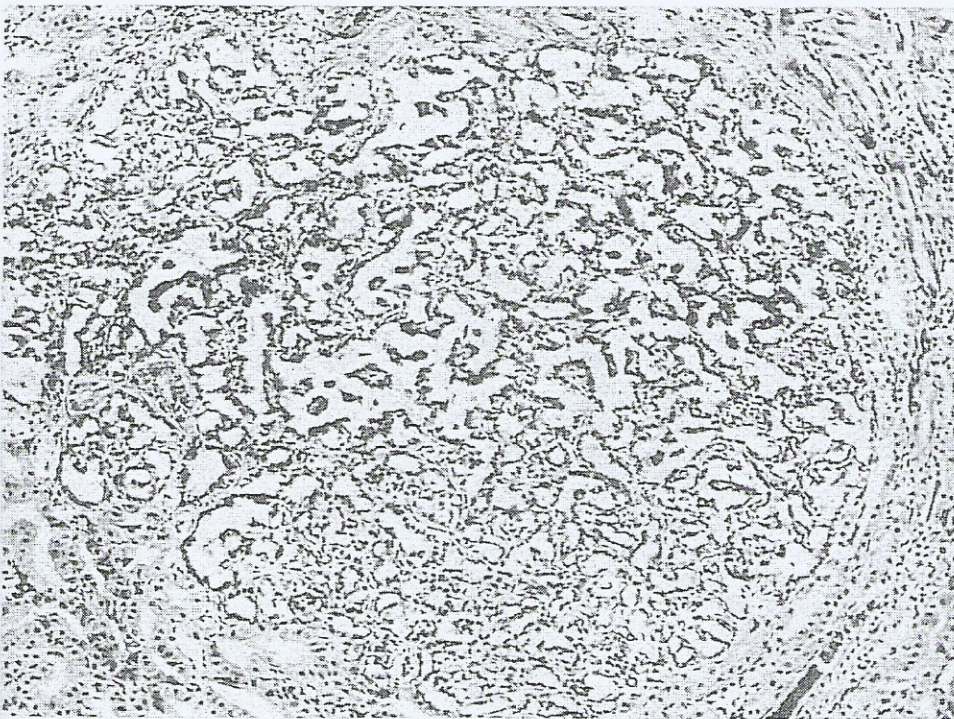


Fig. 516 — Aspecto histológico de um adenoma. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 80X.



Fig. 517 -- Aspecto histológico do adenoma da cortical do rim. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 45X.



por delgada camada de tecido neoplásico. O crescimento para cima é o mais frequente determinando

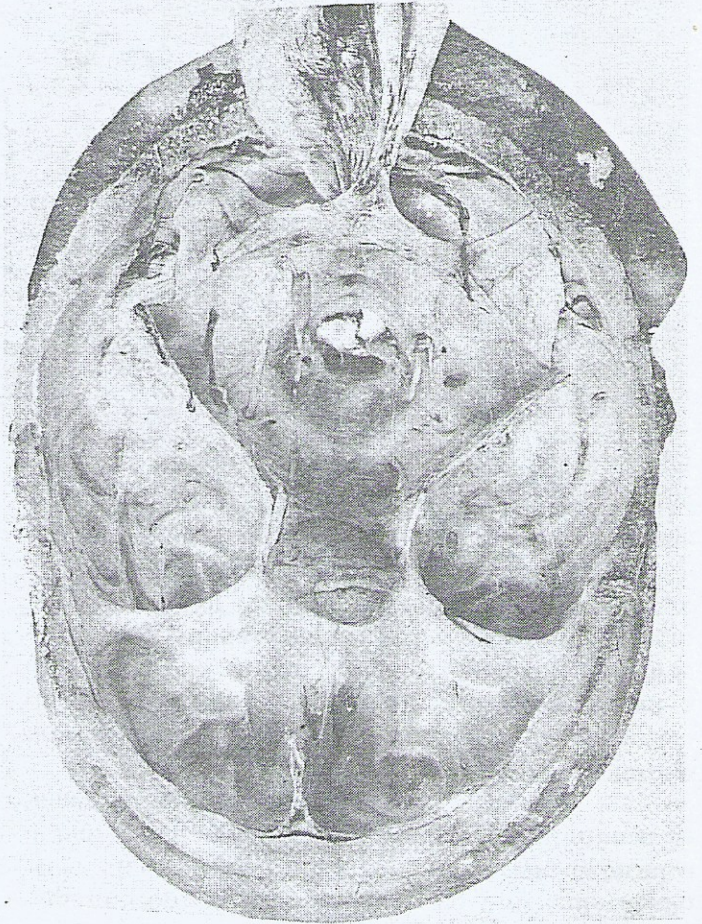


Fig. 518 -- Adenoma cromóforo da hipófise comprimindo o quiasma óptico, que se apresenta como uma faixa transversal ao tumor.

os fenômenos clínicos assinalados; em casos mais raros, dá lugar à erosão do assoalho da sela túrcica irrompendo no seio esfenoidal, na cavidade nasal ou no nasofaringe (Fig. 520), determinando a obstrução dessa cavidade e, por isso, o doente procura o otorrinolaringologista.

Histologicamente o aspecto é muito característico: resalta desde logo uma estrutura muito celular e um estroma vascular também acentuado. As células são em geral alongadas ou poliédricas, de núcleo pedâneo e rico em cromatina e se dispõem em torno dos vasos (Fig. 521). Esse aspecto é geral em todos os campos, sem polimorfismo celular nem figuras de mitose, fato este que explica o lento crescimento da neoplasia. O estroma vascular é constituído apenas por capilares anastomosados entre si, de modo a formar estrutura alveolar cujos espaços estão cheios pelas células, das quais, uma camada envolve o capilar. Esse aspecto histológico, é tão característico que dispensa a aplicação de métodos específicos para as células.

O adenoma cromóforo da hipófise desenvolve-se nos adultos e a radioterapia não tem efeito algum sobre ele. Em certos casos, devido à destruição dos elementos hipofisários que determina, resulta a caquexia hipofisária.

O adenoma eosinófilo é muito menos frequente do que o anterior, caracterizando-se clinicamente por um síndrome totalmente diverso; como as células eosinófilas secretam o hormônio do crescimento, a sua hiperplasia determina também exaustivo, a sua hiperplasia determina também exaustivo do crescimento do organismo ou de partes dele. Esta neoplasia cresce lentamente, de modo que os sintomas endócrinos manifestam-se desde o início





Fig. 519 — Adenoma cromóforo da hipófise cortado transversalmente juntamente com a base do crânio, para mostrar o seu aspecto sólido.  
 Note-se o alargamento da sela túrcica.

do crescimento e se mantêm durante muito tempo, até aparecer o síndrome quiasmático.

A hiperfunção das células eosinófilas manifesta-se diferentemente conforme se trata de crianças ou adultos: no primeiro caso, como as epífises ósseas ainda não estão soldadas, dá-se o aumento dos ossos no sentido longitudinal resultando o **gigantismo**. Nos adultos em que as epífises ósseas já estão soldadas, verificam-se grotescas deformações do esqueleto, como o grande desenvolvimento do maxilar inferior, com prognatismo mais ou menos acentuado e alargamento dos espaços dentários; tórax em barril; grande desenvolvimento das mãos e dos pés, sinais estes que constituem a **acromegalia**. Quer no gigantismo, quer na acromegalia, observa-se também esplanchnomegalia,

isto é, aumento dos tecidos moles e vísceras, como a língua, tireóide, fígado, intestinos e órgãos genitais, que podem atingir até o dobro do volume normal.

No seu crescimento ulterior, o adenoma eosinófilo alarga a sela túrcica, o que pode ser verificado pela radiografia direta do crânio e, fazendo saliência para cima, comprime o quiasma óptico, dando lugar ao síndrome quiasmático.

Anatomopatologicamente, o adenoma eosinófilo é bem circunscrito (Fig. 522), sólido, de cor róseo-acinzentada e consistência mole.

Histologicamente, o seu aspecto é completamente diferente do adenoma cromóforo: ressalta desde logo um tecido muito celular e ausência quase completa de estroma (Fig. 523). As células são redondas,

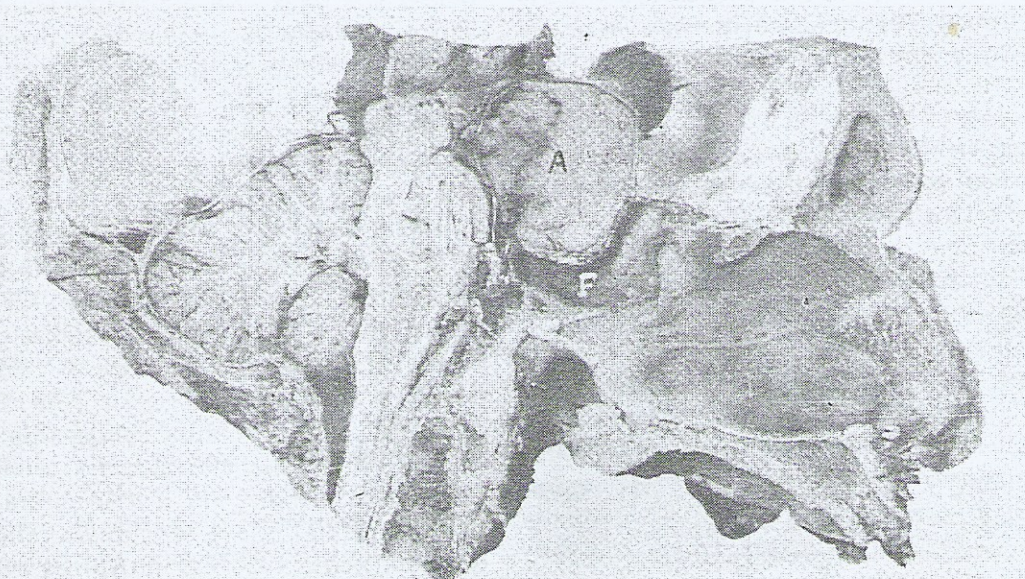


Fig. 520 — Adenoma cromóforo da hipófise (A) enchendo o nasofaringe (F).



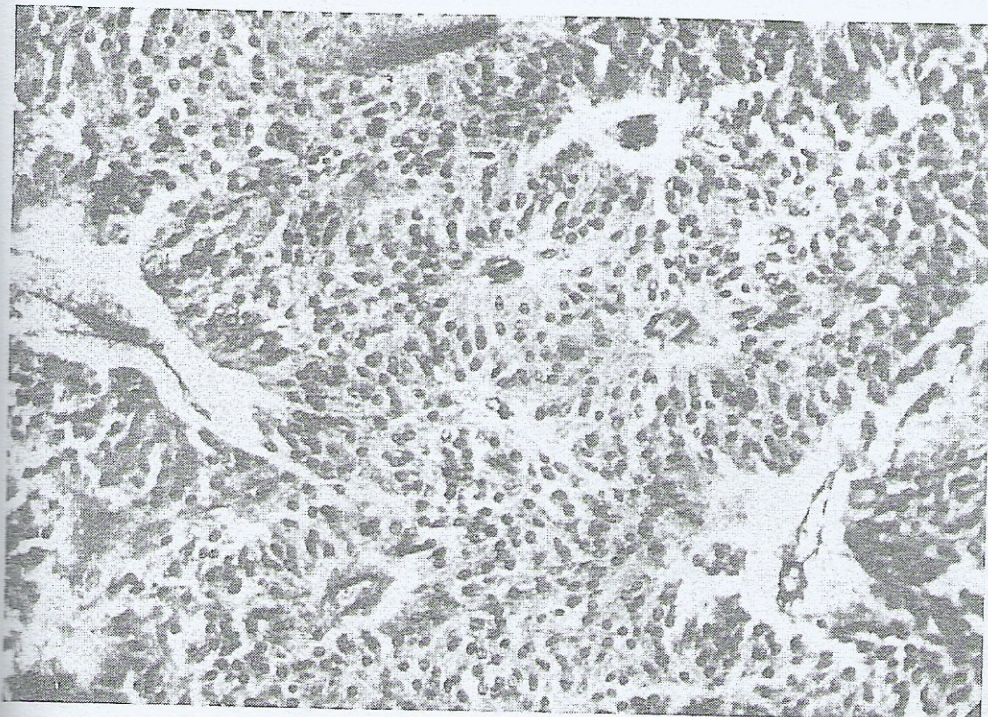


Fig. 521 — Adenoma cromotobo da hipófise: aspecto histológico. Col.: H-E. Aumento: 250X.

mas muito variáveis no tamanho, vendo-se desde elementos pequenos como linfócitos até células gigantes mono ou multinucleadas de citoplasma com granulação acidófila e sem formar algum arranjo característico, dispersas em completa desordem ou alinhadas em fileiras.

O adenoma eosinófilo pode ser tratado pela radioterapia com bons resultados.

O adenoma basófilo é o mais raro dos tumores hipofisários, manifestando-se por um conjunto de sintomas descritos pelo neurocirurgião norte-americano Harvey Cushing<sup>1</sup>, em 1932, e por isso, conhecido pelo nome de **síndrome de Cushing**. Manifesta-se comumente em moços ou na idade média da vida e se apresenta com adiposidade do pescoço e parte inferior do tronco, mantendo-se normais os membros, de modo a constituir nítido contraste com

Cushing, H. — The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Hopkins Hosp. Bull. 50, 137-195, 1932.

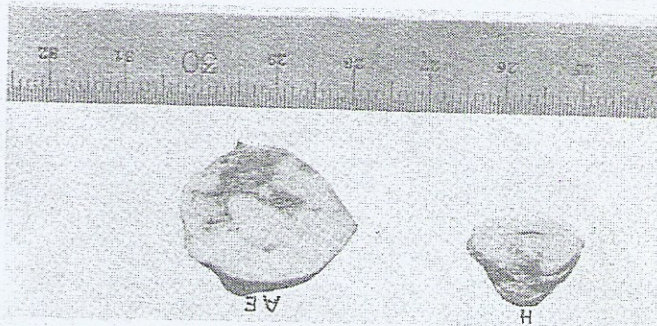


Fig. 522 — Adenoma eosinófilo da hipófise (AE). Ao lado, hipófise normal (H) para comparação.

o tronco; hipertensão arterial; impotência no homem e amenorréia na mulher; hipercalcose; fácil fadigabilidade; pletora sanguínea e presença de estrias vermelhas na parte inferior do abdome. Este síndrome, porém, não é próprio do basofiliismo hipofisário, pois tem sido verificado também na ausência desse processo; trata-se, antes, de um síndrome da medular na supra-renal e, no caso do adenoma basófilo, da hipófise é devido à grande produção de ACTH, que é o estimulante da supra-renal.

Anatomopatologicamente trata-se de um nódulo microscópico, ou de poucos milímetros de diâmetro situado no lobo anterior da hipófise e às vezes nem isso se verifica, de modo que só o exame microscópico é que pode revelá-lo. De qualquer modo, nunca alcança grandes dimensões, não determinando, portanto, o síndrome quiasmático, nem hipertensão intracraniana e nem deformidade da sela túrcica. Assim, o diagnóstico clínico de um adenoma basófilo torna-se difícil desde que os sintomas podem existir sem o adenoma.

Histologicamente, a neoplasia está situada na periferia do lobo anterior do qual está delimitado por uma faixa de tecido conjuntivo, de onde partem septos que dividem o tecido neoplásico em alvéolos. Nesses alvéolos estão contidas as células polidrícas devido à compressão recíproca, com núcleos pequenos, redondo e de cromatina condensada; não se vêem figuras de mitose, mas algumas células apresentam dois núcleos, indicando divisão direta. A característica das células que o constituem reside na presença de granulações basófilas finíssimas ou mais grossas disseminadas pelo citoplasma; às vezes não existem as granulações, mas o citoplasma é basófilo.



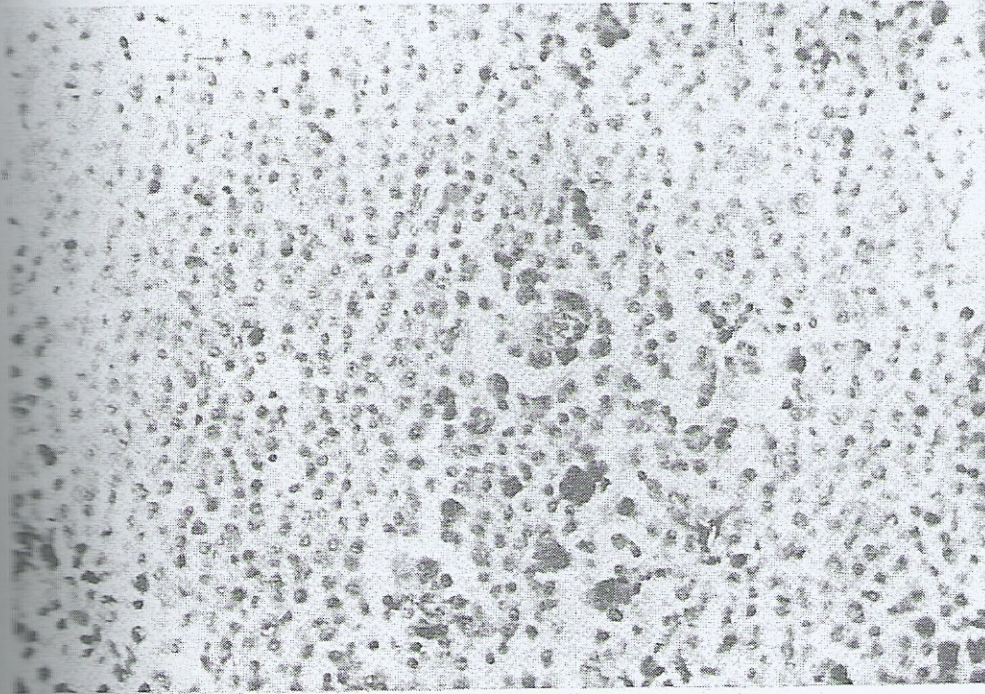


Fig. 523 — Adenoma eosinófilo da hipófise: aspecto microscópico. Col.: H-E. Aumento: 120X.

### COMENTÁRIO

Os três tipos neoplásicos que acabaram de ser descritos constituem o padrão dos tumores hipofisários, verificados comumente. Nenhum deles, porém, apresenta o aspecto histológico típico dos adenomas, isto é, a formação de túbulos ou ácinos glandulares conforme se verifica nos adenomas em geral, de modo que a denominação de adenoma está somente relacionado à glândula.

O adenoma da paratireóide é formado por células poliédricas e claras, dispostas em cordões apoiados em capilares sangüíneos, assemelhando-se à estrutura normal da glândula. O adenoma de ilhotas de Langerhans apresenta aspecto histológico semelhante a essas estruturas do pâncreas, reunidas em grupo delimitado pelo parênquima pancreático. Conforme se depreende do exposto, os adenomas das glândulas endócrinas não têm a estrutura dos adenomas comuns, mesmo porque essas glândulas são de estrutura totalmente diferente das glândulas mucosas ou serosas.

Neoplasias epiteliais imaturas, ou heterotípicas, ou ainda, malignas — São denominadas genericamente carcinomas (*karkinos = caranguejo*); os autores franceses, porém, preferem denominá-las epitelíomas. Podem desenvolver-se nos epitélios de revestimento, particularmente pavimentosos estratificados, como a epiderme, mucosas da boca, faringe, parte da laringe, conjuntiva ocular, *portio vaginalis* e no epitélio de transição das vias urinárias ou, então, nos epitélios glandulares; como o epitélio pavimentoso estratificado é constituído por dois tipos principais de células — espinhosas, que formam a camada de Malpighi e as células da camada basal, temos os dois

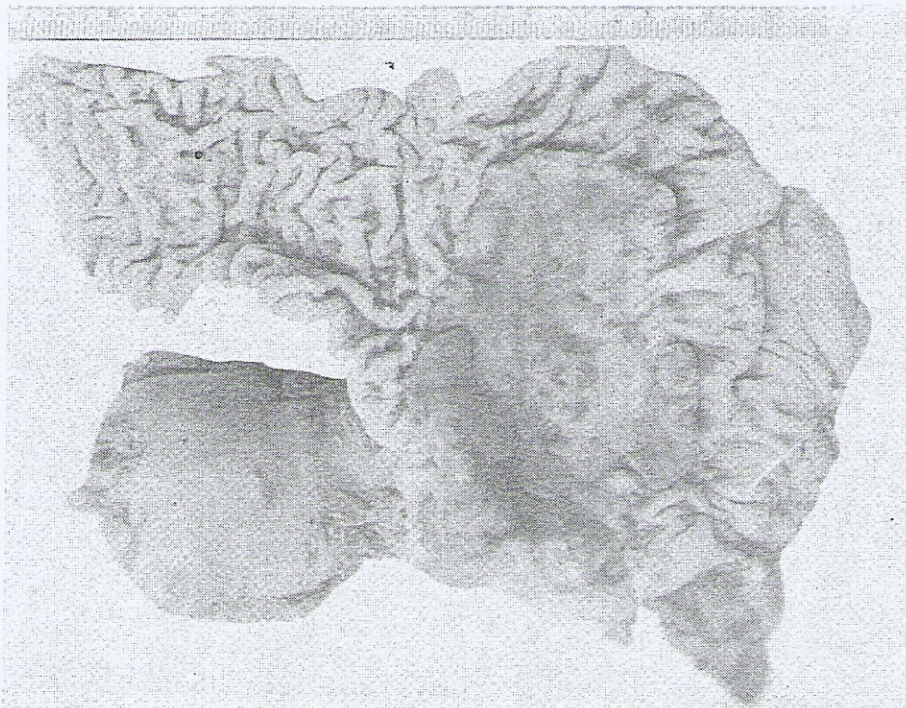
tipos respectivos de carcinomas: espinocelular ou planocelular no primeiro caso e basocelular, no segundo caso; além disso, pode haver a combinação de ambos os tipos celulares resultando o carcinoma baso-espinocelular. Os carcinomas de origem glandular são chamados adenocarcinomas, quando a sua estrutura forma figuras semelhantes a glândulas.

Há ainda um grupo especial de neoplasias imaturas de natureza epitelial, assim considerado porque a sua estrutura histológica não se enquadra no esquema dado acima.

O aspecto macroscópico dos carcinomas é variável de um caso a outro: no início do crescimento formam um nódulo de contornos radiados quando se desenvolvem na intimidade de um órgão, como é o caso da fig. 488; quando se originam da mucosa de um órgão oco, como o estômago, ou o intestino, podem apresentar-se com uma placa saliente, dura, de bordas elevadas (Fig. 524) que, em certos casos, deprime-se no centro resultando uma escavação crateriforme, como é o caso da fig. 489 ou, então, crescem na superfície assumindo o aspecto de um tumor globoso ou deprimido na superfície assemelhando-se a um cogumelo (Fig. 525); no primeiro caso são ditos ulcerados ou ulcerosos e no segundo caso são chamados poliposos. Outras vezes apresenta-se com o aspecto semelhante à couve-flor recebendo, então, o adjetivo papilífero; em certos casos ainda é difuso, infiltrando as túnicas do órgão que, por isso, torna-se rígido (Fig. 526). Os carcinomas da mama formam um nódulo compacto irradiando-se no parênquima e atingindo a superfície determinam a necrose da pele que a recobre e, portanto, a ulceração desta (Fig. 527), mas isto não representa um carcinoma ulcerado.



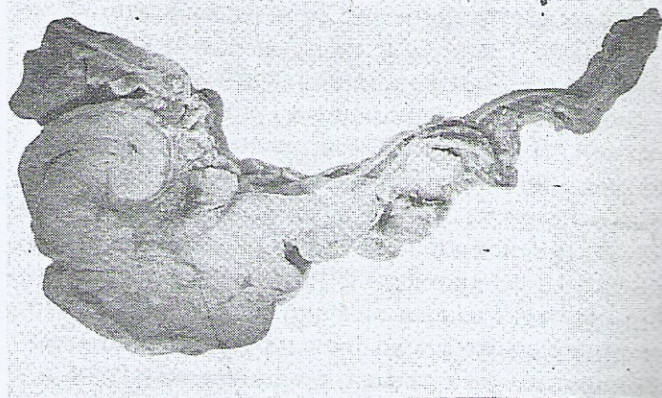
Fig. 524 — Um dos aspectos do carcinoma de muçosa do tubo digestivo (neste caso, reto), formando uma placa deprimida, de bordas grossas.



O aspecto histológico dos carcinomas é também variável, não só em relação ao epitélio de origem, como também ao grau de diferenciação e tempo de



Fig. 525 — Aspecto macroscópico do carcinoma poliposo; na figura inferior mostra o corte transversal.



crescimento. No início do crescimento, o carcinoma de epitélio pavimentoso estratificado se caracteriza pela desorganização das camadas celulares, os núcleos são de aspecto borrado, devido à concentração da cromatina, de forma e volume variáveis e o citoplasma é mais ou menos basófilo; nesse nível o epitélio é mais espesso do que o normal (fig. 528); nessa fase o carcinoma é denominado pré-invasivo ou *in situ*, ou ainda *intra-epitelial*. Numa segunda fase, o crescimento rompe os limites entre o epitélio e o



Fig. 526 — Aspecto macroscópico do carcinoma difuso: a muçosa do estômago está transformada em uma camada plana, a parede do órgão está espessada, assemelhando-se a uma bolsa rígida.



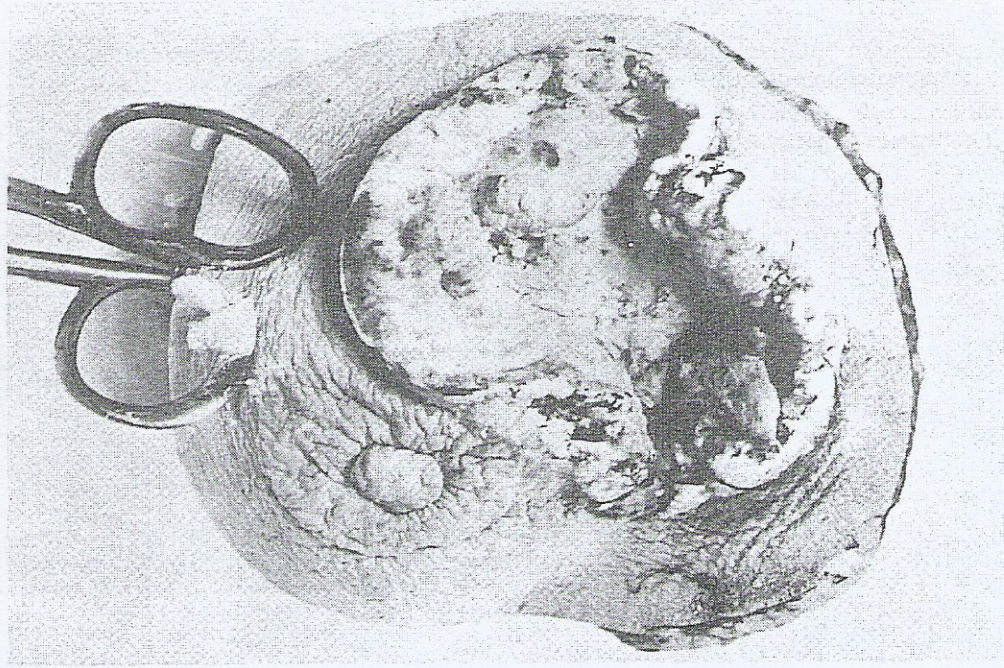


Fig. 527 — Carcinoma da mama com necrose da pele que a recobria.

tecido conjuntivo subjacente, infiltrando-se pelas lacunas que normalmente o tecido conjuntivo apresenta, sob a forma de brotos irregulares no volume e na forma (figs. 496, 529, 530). Se o carcinoma for diferenciado, haverá produção de ceratina, que se apresenta como formações arredondadas, de estratificação concêntrica e nucleadas, que constituem as pérolas córneas (figs. 531 e 532), o que caracteriza o carcinoma espinocelular, ou planocelular, cornificado; além disso, verifica-se também disceratose que são células epiteliais de aspecto hialino e alterações nucleares (fig. 533).

Se o carcinoma for indiferenciado, não se verifica a formação de pérolas córneas nos brotos que infiltram o tecido conjuntivo, mas o polimorfismo celular é mais intenso, assim como são mais numerosas as

figuras de mitose típicas e atípicas (figs. 534 e 535), constituindo assim o carcinoma espinocelular, ou planocelular, não cornificado.

Esses dois tipos de carcinoma podem desenvolver-se na pele, particularmente do rosto, sendo raro ou mesmo excepcional no tronco e nos membros; na mucosa dos lábios, da língua ou palato; na faringe, ou laringe, ou ainda no esôfago; na vulva, ou na vagina, ou na portio vaginalis, sendo aqui designado "carcinoma sólido" pelos ginecologistas; ou na conjuntiva ocular e mais raramente no prepúcio ou na glândula. No brônquio também pode verificar-se um desses tipos de carcinoma por metaplasia do epitélio prismático pseudo-estratificado que o reveste.

O carcinoma basocelular se desenvolve geralmente na pele do rosto, asas do nariz ou mais raramente na

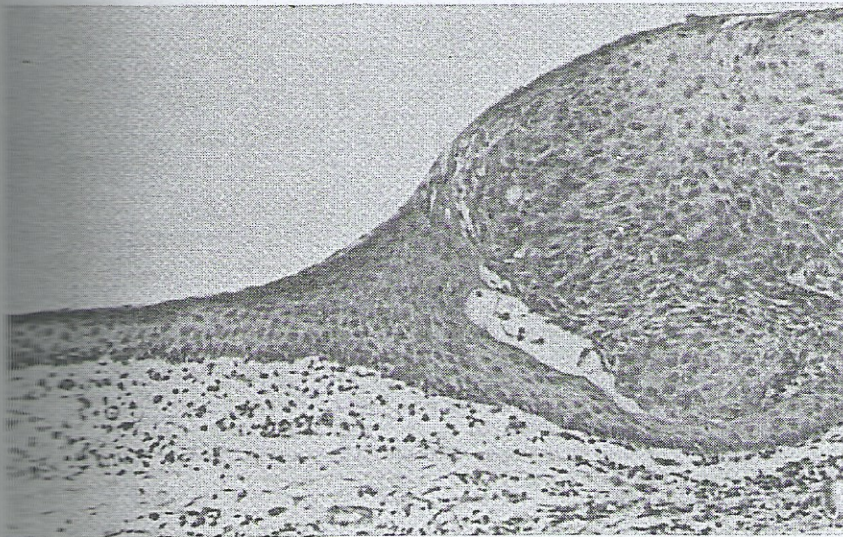


Fig. 528 — Aspecto histológico do carcinoma "in situ" ou intra-epitelial, apresentando-se como um espessamento do epitélio, com desordem na disposição das células e polimorfismo nuclear. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 80X.