

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE S. PAULO

Diretor: Prof. JAIME REGALO PEREIRA

PROTEINAS DO SÔRO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE NÉOPLASIAS — REAÇÃO SÔRO-DIAGNÓSTICO DE CARLOS E JOSÉ ESCULIES

Ac. CELSO P. PIERRO e Ac. EURIPEDES GARCIA

Interno do Hospital Militar da Força
Policial de São Paulo

PRÊMIO “ARNALDO VIEIRA DE CARVALHO” DE 1941”, distribuído pela liga de Combate ao Cancer, Secção Anexa do Departamento Científico do Centro Acadêmico “Oswaldo Cruz”.

- I — Proteínas do sôro em geral:
 - A — Em indivíduos normais;
 - B — Em indivíduos portadores de néoplasias.
- II — Reação de CARLOS E JOSÉ ESCULIES:
 - A — Histórico.
 - B — Técnica da reação. Críticas.
 - C — Observações.
- III — Fim terapêutico da proteína éter-solúvel em indivíduos portadores de néoplasias.
- IV — Conclusão.
- V — Bibliografia.

I

PROTEINAS DO SÔRO EM GERAL

A — PROTEINAS DO SÔRO EM INDIVÍDUOS NORMAIS

O plasma sanguíneo é constituído por 3 grupos protéicos principais: albuminas, globulinas e fibrinogênio. Interessa-nos no presente trabalho as proteínas do sôro, albuminas e globulinas, que desempenhariam importante papel bioquímico levando, a todas as regiões do organismo, numerosas substâncias e pondo-as em contacto com os diferentes tecidos. (1) Deste modo seriam veiculados os sais minerais, os pigmentos, os sais biliares, os hormônios, colesterol, etc.

O estado físico-químico dos prótidos no plasma sanguíneo é o de um complexo coloidal em equilíbrio, mantido principalmente pelos prótidos, embora não sejam desprezados outros constituintes, tais

como lípidos, glícidos e sais, que formariam no conjunto a “molécula do sôro”, na expressão de LECOMTE DE NOUY.

Os estudos da ultra-centrifugação feitos por SVEDBERG (2) com o seu ultra-centrifugador, capaz de centrifugar com 60.000 voltas, trouxeram conhecimentos interessantes sobre a constituição físico-química dos prótidos em estudo e conclusões de valor no campo patológico.

As funções desempenhadas por estas substâncias são resumidas abaixo:

1 — Ação tampão.

2 — Manutenção do equilíbrio físico-químico do sangue.

3 — Veiculação de substâncias nutritivas, de medicamentos ou de substâncias tóxicas.

A capacidade de ação tampão das albuminas é de 2,5 à 3 c.c. de sôda N/10 e de 2,6 à 2,35 c.c. para as globulinas.

A manutenção do equilíbrio físico-químico do sangue se realiza a custa da pressão coloidosmótica dos prótidos do plasma.

Pensou-se inicialmente que as proteínas do sangue fossem, elas mesmas, fonte imediata de alimentos. Injetando-se na veia de um cão proteínas do sôro deste mesmo animal vê-se que ela é bastante lentamente metabolizada. Por outro lado as proteínas do sôro resistem à ação dos fermentos proteolíticos normalmente existentes no sangue circulante. Todos êstes fatos provam que os prótidos do sangue não são fontes imediatas de alimentos; desempenhariam apenas o papel de veiculadores de substâncias que com eles formam ligações facilmente cindíveis. As mais variadas substâncias chegariam desta maneira ao nível dos tecidos levadas pelas albuminas e globulinas, ou pelas duas conjuntamente. Ligam-se facilmente à primeira, a bilirubina, a urobilina, corantes ácidos e básicos e alguns medicamentos; com as globulinas vão as toxinas tetânica e diftérica, o cálcio, a glicose, etc. (3)

A formação das proteínas do plasma passar-se-ia nos tecidos, fruto da desintegração. Seria portanto um produto anabólico e não catabólico. Tal fato vai de acôrdo com as idéias de BOTAZZI, quando assevera que elas são proteínas muito diferenciadas, incapazes de substituir o azoto dos tecidos (4).

Abaixo damos o resumo das principais frações protídicas do plasma (VILLELA):

- | | | |
|--------------------------------|---|-----------------------|
| 1 — Serina (séro-albumina) | { | Séro-glicóide |
| | | Cristalbumina |
| 2 — Globulina (séro-globulina) | { | Euglobulina |
| | | Pseudoglobulina 1 |
| | | Pseudoglobulina 2 |
| 3 — Fibrinogênio | | |
| 4 — Mixoproteínas | | |
| 5 — Outras proteínas | { | Hemoglobina |
| | | Proteína viscosa |
| | | Séro-mucóide |
| | | Pseudo-muco-globulina |

As frações serina ou albumina e globulina diferem-se pelas suas propriedades e pela diferente velocidade de regeneração do plasma.

HEWITT isolou duas frações da serina: a sero-albumina e a sero-glicóide.

HOWE conseguiu diferenciar 3 globulinas pela precipitação com sulfato de sódio a diferentes concentrações. PIETTRI (5) isolou outra proteína a mixoproteína, que sofre variações no seu teor nas nefroses, neóplasias e ictericias.

SVEDBERG, pela ultra-centrifugação do sôro, obteve três zonas de sedimentação de constância bastante grande e que correspondem às frações albumina, globulina e outra indiferenciada. MAC FARLANE (citado por VILLELA) estudando as curvas de sedimentação pela técnica de SVEDBERG encontrou em sôros normais três curvas distintas A, X e G correspondendo respectivamente à albumina, fração intermediária e globulina (fig. 1). Estes estudos permitiram a avaliação do peso molecular das proteínas a partir da constante de sedimentação.

A precipitação pelo sulfato de sódio a diferentes concentrações e o fracionamento pela eletroforése permitiram a distinção das três globulinas citadas. Os estudos imunológicos permitem também separar pelo menos duas frações globulínicas. Porém a ultra-centrifugação veio mostrar que a pseudo-globulina tem o mesmo peso molecular que a globulina.

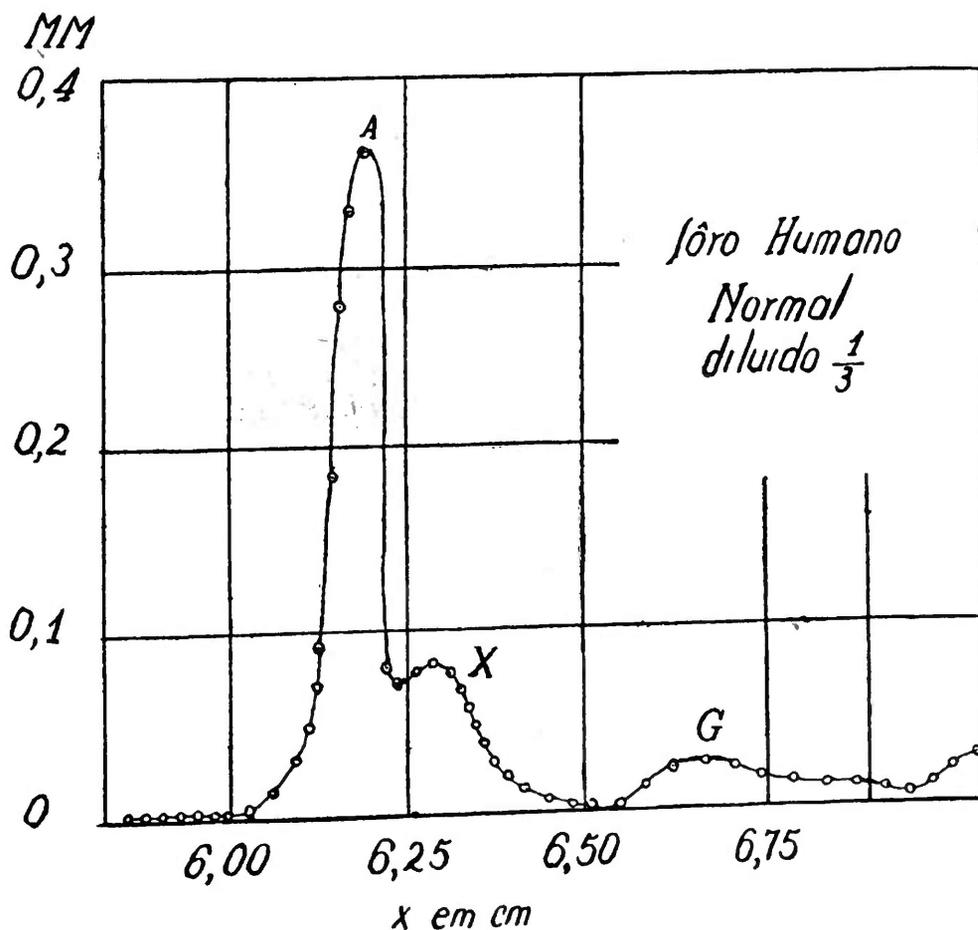


FIG. 1

Curva de sedimentação do sêro humano normal (Mac FARLANE)

A taxa normal de prótidos do sôro (protidemia) é constante; foi o que demonstrou ABDERHALDEN alimentando animais com proteínas as mais variadas sem encontrar nenhuma modificação na protidemia. Os valores normais diferem de acôrdo, com o método de dosagem empregado. VILLELA, pela técnica de HOWE, encontrou os seguintes resultados:

Prótidos totais em grs. para 100 c. c.	Albumina em grs. para 100 c. c.	Globulinas em grs. para 100 c. c.
6,9	4,9	2,0
6,9	5,0	1,9
7,0	5,3	1,7
7,0	4,8	2,2
7,1	5,3	1,8
7,3	5,1	2,2
7,4	5,1	2,3
7,5	5,4	2,1
7,7	5,0	2,7
7,8	5,2	2,6
Médias: 7,2	5,1	2,1

No quadro abaixo, tirado da Biochimica do Sangue, de VILLELA, encontramos a protidemia normal segundo os diferentes autores e métodos.

Autores	Data	P. total	Globulina	Albumina	Método
Reiss	1904	7 9	—	—	Refratométrico
Wu	1922	6,5-7,5	2,2	5,0	Colorimétrico
Ruzniak, Barath e Kurth	1924	6,8-7,4	1,25-2,07	3,25-4,39	Nefelométrico
Staliuger e col.	1927	5,8-8,6	1,41-4,3	4,21-5,78	Gravimétrico
Westergreen e colaboradores	1931	6,1-7,7	1,6 -3,5	—	Kjedalh
Sary e Winternitz	1932	6,1-7,6	1,6 -3,9	—	Colorimétrico
Felá	1938	6,8-7,6	2,3 -3,7	2,3 -5,0	Colorimétrico
Codounts	1938	6,8-7,6	2,3 -3,7	4,2 -5,5	Howe
Jellinek e Looney	1939	8,1	6,5	3,0	Howe

As determinações feitas por nós em 6 casos normais (indivíduos não cancerosos) durante o decorrer deste trabalho, pela técnica de VILLELA publicada em parte em seu livro (6) (prótidos totais) e em parte ainda inédita, gentilmente cedida a nós pelo autor, deram resultados que variaram de 6,34 à 9,26 para os prótidos totais; 3,94 à 5,26 para as albuminas e 1,46 à 4,78 para as globulinas e 0,60 à 2,31 para a relação albumina/globulina.

A relação Albumina/globulina segundo MORAVITZ tem um valor de 4,5:3,1. Outros autores encontraram o resultado abaixo:

Autores	Relação Al/Gl.
Hammarsten	1,3
Patein	1,7
Epstein	1,7
Salvesen	1,7
Hoffmann	1,8
Govaerts	2,0
Villela	2,0
Nya-Viglezio	2,3
Villela e Teixeira	2,5
Wienxer e Wienxer	2,7
Limberck e Pioch	2,8

Como vimos, pelo exposto, as proteínas do sôro desempenham importante papel bioquímico, e o seu estudo tem enorme importância nos casos patológicos em que a função normal está alterada e por conseguinte alterações para o seu lado devem se processar.

Vejamos a seguir as alterações protéicas nos indivíduos portadores de neoplasia.

B — PROTEINAS DO SÔRO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE NÉOPLASIAS

As modificações da protidemia do sôro em indivíduos portadores de neoplasias vem admitida, por alguns autores, desde muito.

KAHN, em 1924, acreditava na diminuição das albuminas, nestes casos. Segundo êle, como esta fração é a mais hidrófila do plasma, os néoplasmas deveriam fixá-la. KAHN e POTTHOFF admitem a diminuição do conteúdo protéico do sôro em indivíduos portadores de cancer devendo-se este fato à inibição a hemólise pelos sabões em tais sôros.

DIETRICH fala na diminuição das proteínas no conjunto e numa redução relativa das séro-albuminas, com relativo aumento das séro-globulinas, tal fato se realizando em todos os casos em que há fenômenos destrutivos por parte das células.

PIETRE refere-se à influência das neoplasias no teor em mixoproteínas do plasma.

Os trabalhos modernos da ultracentrifugação de SVEDBERG e MAC FARLANE mostraram a existência de uma fração intermediária entre a curva X e G nos portadores de neoplasma biliar (Fig. 2).

São muito importantes os resultados a que chegaram KROGL e ERXLEBEN em trabalhos recentes. Comprovaram estes autores, a existência, em tecidos cancerosos, de inúmeros amino-ácidos, principalmente ácido glutâmico, óticamente dextrogiros. Resulta deste fato uma observação importante: é que os produtos da desintegração pro-

têica normalmente são levógiros ou racêmicos. Conhece-se a incapacidade destes compostos dextrógiros em ser atacados pelos fermentos normais, o que impediria a destruição imediata destes amino-ácidos, pelas proteases comuns.

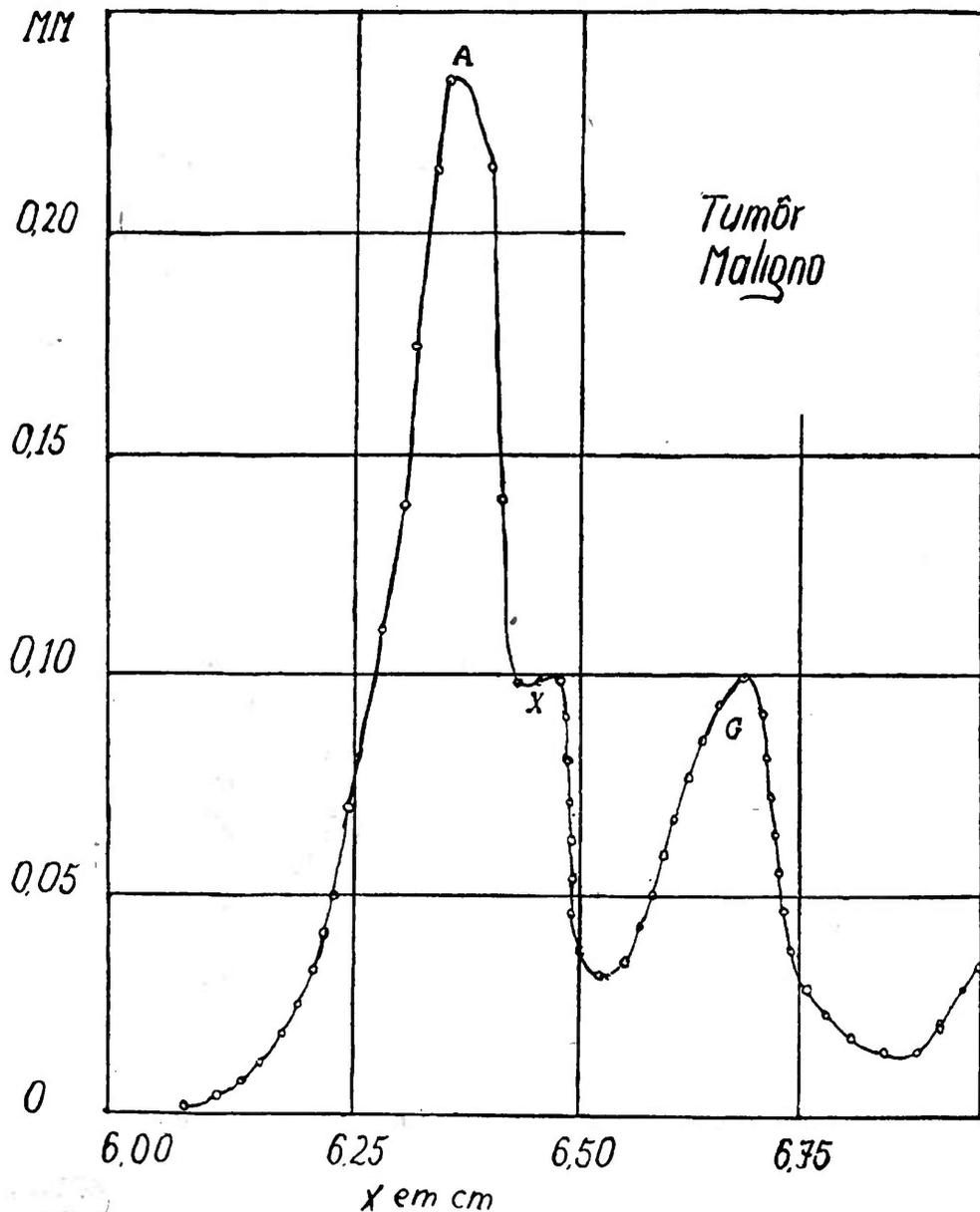


FIG. 2

Curva de sedimentação em caso de neoplasia biliar (Mac FARLANE)

Os trabalhos de KROGL e ERXLEBEN portanto levam-nos a acreditar na possibilidade da existência, no plasma circulante dos cancerosos, de ácidos aminados, inatacáveis pelas proteases ordinárias, ou então de fermentos que ABDERHALDEN chamou de *protetores*, encarregados de destruir tais substâncias. (7)

Todas essas observações permitem-nos pensar na existência de substâncias protéicas específicas no plasma de indivíduos portadores de neoplasmas.

A dosagem das proteínas do sôro feitas por ESCULIES em indivíduos cancerosos forneceu os seguintes resultados:

Protidos totais	Albumina	Globulina	Relações
7,05	4,04	3,01	1,33
7,48	4,80	2,68	1,77
7,13	3,69	3,42	1,07
8,88	8,60	0,28	—
7,00	4,30	2,70	1,50
7,65	5,45	2,20	2,47
7,72	4,42	3,20	1,33
6,41	4,24	2,17	1,90
7,08	1,47	5,61	0,26
8,10	5,02	3,08	1,63
6,30	3,17	3,13	1,01
8,50	4,50	3,91	1,17
8,12	1,75	6,97	0,16
Média: 7,30	4,01	3,28	1,22

Estas determinações de ESCULIES foram feitas pelo método refratométrico de BRAILSFORD-ROBERTSON.

Nossas determinações pelo método de VILLELA, em 4 casos, deram valores que variaram: para os prótidos totais de 6,88 à 9,50; para as albuminas de 3,76 à 6,25; para as globulinas de 2,87 à 3,15; para a relação Albumina/Globulina 1,20 à 2,52.

Pela análise do quadro de ESCULIES verificamos uma série de resultados discordantes. Há um caso de 8,88 para os prótidos totais, com 8,60 para as albuminas e 0,28 para as globulinas. Há mais resultados com relação Albumina/Globulina 0,26 e 0,16. Em uma tabela de apenas 12 casos os autores encontraram uma média para as globulinas de 3,28 e compararam com uma media normal de 2-2,5 segundo CORONA e admitem um aumento das globulinas. Julgamos apressada conclusão semelhante, uma vez que para tal seria necessária uma padronização de método para os dois casos, normal e canceroso, e não só isto, mas também padronização de técnica.

Podemos concluir sobre a impossibilidade de se falar numa variação para uma hiperprotidemia ou uma hipoprotidemia ou numa variação das frações albuminas e globulinas do sôro nos indivíduos cancerosos, dada as variações dos resultados normais fornecidos pelos diferentes métodos e, mesmo dentro de um método, as próprias alterações normais impedem a verificação de uma modificação muito sensível.

Em 1940 surgiram os trabalhos de CARLOS e JOSÉ ESCULIES sobre a extração de uma proteína de sôro de indivíduos cancerosos e seu valor no diagnóstico e terapêutica.

A reação proposta por esses autores, baseada talvez, na existência de uma proteína éter-solúvel no sôro dos cancerosos foi por nós estudada e os resultados são dados a seguir.