

TERAPÊUTICA

REVISTA DE MEDICINA

SUMÁRIO

- A heterogeneidade dos linfocitos
Considerações sobre desenvolvimentos futuros e o
seu impacto na clínica
por Maxwell Richter e David Algom pág. 81
- O síndrome nefrótico primitivo da criança
por Renée Habib » 99
- Revisões terapêuticas » 105

Sala _____
Est. _____
Tab. _____
N.º _____

NÚMERO CENTO E VINTE E DOIS ★ 1973

(N.º 3 de 1973)

UM NOVO ANTI-INFLAMATÓRIO
DE GRANDE EFICÁCIA
E EXCEPCIONAL TOLERÂNCIA

DROXAROL

bufexamac

considerado o anti-inflamatório dos tratamentos prolongados, pelo facto de não apresentar toxicidade, tanto por via geral como em aplicação local.

*Apresentado em comprimidos, supositórios
e creme*

Um campo de indicações que vai desde o reumatismo crónico às hemorróidas, aos eczemas e às flebites superficiais.

Sala

Est.

Tab.

N.º

TERAPÊUTICA

REVISTA TRIMESTRAL DE MEDICINA

N.º 122

1973

Director e Editor:

Dr. Adolfo Coelho

Conselho de Redacção:

Drs. Hamilton Salgado, Fernando Namora, Artur Novais e José Pinto Veloso

Sede da Administração e Redacção: Laboratórios Vitória, S. A. R. L.

VENDA NOVA — AMADORA

Propriedade dos Laboratórios Vitória, S. A. R. L.

Composta e impressa na Tipografia Ocidental — Viseu

A doutrina exposta nos artigos é de inteira responsabilidade dos autores e, em virtude da índole desta revista, a colaboração é directamente solicitada

A HETEROGENEIDADE DOS LINFOCITOS

CONSIDERAÇÕES SOBRE DESENVOLVIMENTOS FUTUROS E O SEU IMPACTO NA CLÍNICA

MAXWEL RICHTER
DAVID ALGOM

Nas últimas duas décadas tem-se assistido a notável mudança no conceito e compreensão do papel do linfocito, desde a firme posição de se ver o linfocito como um único tipo de célula com constante e imutável morfologia e função, até ao encará-lo como uma célula multipotente. A sua capacidade para se transformar em/ou gerar outro tipo de células parece ilimitada e a sua natureza heterogénea é tida hoje como certa. Se existe um único ou múltiplos precursores do linfocito maduro, é no momento uma questão académica.

Este artigo não se refere ao desenvolvimento ontogénico dos linfocitos durante a embriogénese e o período imediato pós-natal, mas focará como existe no adulto maturidade individual imuno-



lógica. É intenção dos autores relatar o conceito de diversidade do linfocito com os mecanismos celulares envolvidos na resposta imune, humoral ou celular mediata. O apresentado é uma pragmática que sentimos poder ser apreciada pelos clínicos, cujo interesse nos linfocitos é ditado pelo papel que esta célula desempenha na: a) evolução duma variedade de estados de doença, tal como doenças autoimunes e vários estados de imunodeficiência, etiologia e patogênese do que ainda só vagamente está compreendido, e b) respostas imunes, úteis ou prejudiciais para o hospedeiro, tais como imunidade tumoral e rejeição de enxerto, respectivamente.

O conceito da heterogeneidade do linfocito é recente, tendo sido só aceite nos últimos 20 anos. Até recentemente os linfocitos eram considerados como constituindo uma população relativamente homogênea de células no organismo, formada no parênquima dos diferentes órgãos linfáticos. Pode recordar-se que o papel do linfocito na imunidade não era reconhecido até 1930 (21, 23, 34, 35, 42, 43) e, portanto, o conhecimento da sua função era baseado unicamente em conjecturas e era considerado como simples e uniforme na sua morfologia constante. A imagem simplista do linfocito com o seu núcleo relativamente grande e escasso citoplasma, dos morfologistas, parece ter impressionado no imunologista e linfologista um desejo de considerar uma imagem semelhante, simples, em relação à função destas células na resposta imune. O resultado era o de meados de 1960, prevalecendo a ideia de que a síntese dos anticorpos era função de um único tipo de linfocito, como resultado de estimulação antigénica, sob uma série de alterações morfológicas e divisões mitóticas, dando origem a idêntica prole dotada com a faculdade de sintetizar moléculas de anticorpos (37, 40, 66, 67). Porém, três achados durante a década passada tornaram necessária a reavaliação deste ponto de vista.

1. A demonstração da divisão do sistema linfático imunológica e não imunologicamente em órgãos linfáticos centrais e periféricos (15, 20, 24, 34, 41, 46, 54). Um órgão linfático central é um órgão cuja extirpação, quer no útero quer em período pós-natal precoce, resulta numa alteração da histologia normal em qualquer outro órgão linfático. Assim, o timo e a bolsa de Fabricius têm demonstrado satisfazerem este critério. Fortuitamente, estes órgãos também parecem possuir imunologicamente um papel central. Tem sido demonstrado que a extirpação do timo resulta numa capacidade diminuída para manifestar imunidade celular mediata (36, 39, 44, 46), enquanto a extirpação da bolsa resulta numa profunda diminuição de formação de anticorpos humorais (4, 31, 70, 71).

2. A demonstração da interacção de pelo menos dois tipos de

linfócitos morfológicamente idênticos requiere-se para facilitar a resposta humoral imune (1, 11, 17, 45, 51, 68). Estas células são funcionalmente diferentes da célula inicial referida também como a célula antigénio-reactiva (ARC), que é capaz de interactuar com o antigénio mas incapaz de se transformar nele ou dar origem ao segundo tipo de célula, a célula formadora dos anticorpos (AFC), que parece surgir de um clone diferente ou linha diferente de células.

3. O reconhecimento dos síndromes de imunodeficiência no homem e condições semelhantes induzidas nos animais, como resultado da extirpação ou do timo ou da bolsa de Fabricius, são caracterizados por uma queda da função atribuída a um ou outro dos diferentes tipos funcionais dos linfócitos (5, 29, 30, 32, 61).

Estes três achados básicos dão lugar a uma grande série de investigações em relação a outras propriedades imunológicas dos linfócitos. Os resultados destas investigações têm forjado uma mudança fundamental na nossa consideração do linfócito, o inequívoco abandono do conceito de homogeneidade do linfócito. Estes estudos podem ser largamente categorizados na base do critério específico. Estas propriedades serão enumeradas antes de discutidas.

Critério não imunológico

Estudos que demonstram a heterogeneidade físico-química dos linfócitos

A centrifugação dos linfócitos, segundo um gradiente de densidade, resulta numa separação dos linfócitos em 3 ou 5 fracções, cujas células têm graus variados de reactividade para agentes mitogénicos não específicos e de imunocompetência (3, 6, 16, 47). A passagem dos linfócitos por colunas de contas de vidro facilita a sua separação segundo as dimensões (50, 52, 55). Contudo, as contas têm tendência a reter uma grande fracção de linfócitos aplicada originalmente na coluna.

Estudos que demonstram diferentes padrões de comportamento do linfócito

Diferenças na migração seguida pelas células in vivo, sob um número de diferentes condições experimentais — Foi demonstrado, por exemplo, que os linfócitos da medula óssea entram no timo

mais prontamente do que outros linfocitos (27); que as células do canal torácico não entram no timo (28) e que as células recirculantes são provavelmente derivados do timo ou timo-dependentes (20, 28, 31), segregadas na maioria dos gânglios linfáticos (73). Este assunto é extensivamente tratado nas referências 20, 25, 26, 31, 54.

Diferenças na organodependência das células — Certos linfocitos localizados num órgão linfático são dependentes da influência de um segundo órgão para permanecerem viáveis e proliferar. Exemplos disso são as células timo-dependentes e as dependentes da bolsa de Fabricius ou da medula óssea no gânglio linfático e baço (15, 20, 24, 31, 41, 46, 54).

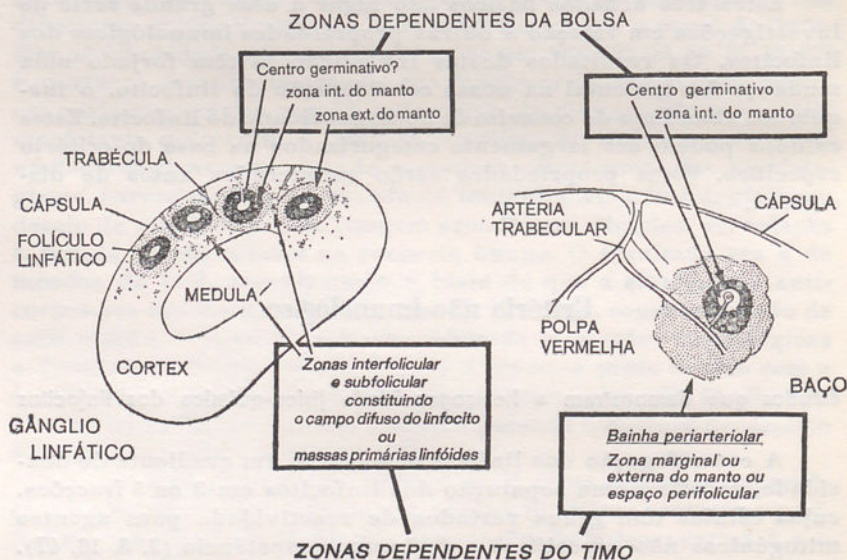


FIG. 1 — Delineação dos compartimentos linfóides dependentes do timo e da bolsa no gânglio linfático e no baço.

Estes linfocitos parecem ser confluentes com outros linfocitos com os quais compartilham idêntica morfologia. Contudo, desaparecem dos seus lugares normais em seguida a extirpação do timo ou da bolsa de Fabricius no frango ou dos órgãos SAPP (sacculus

rotundus, apêndice e placas de Peyer) no coelho, que parece constituir o homólogo da bolsa neste animal (31).

O quadro 1 apresenta um sumário dos diferentes compartimentos de células linfóides. A descrição destes compartimentos dará oportunidade para analisar o papel de cada um dos órgãos linfáticos na manutenção do nível geral dos linfócitos e na mediação da imunidade celular e humoral.

QUADRO 1

Órgão de origem, derivação e dependência das células linfóides

Órgão de origem	Órgão de derivação	Órgão de dependência
Linf. med. óssea	Linf. der.-med. óssea	Linf. med. óssea-dependente
Linf. timo	Linf. der.-timo	Linf. timo-dependente
Linf. bolsa	Linf. der.-bolsa	Linf. bolsa-dependente
Linf. gâng. linf.	Linf. der.-gâng. linfático?	Linf. gâng. linfático-dependente?
Linf. baço	Linf. der.-baço?	Linf. baço-dependente?
Linf. apêndice	Linf. der.-apêndice?	Linf. apêndice-dependente?
Linf. sac. rot.	Linf. der.-sac.-rot.?	Linf. sac. rot.-dependente?
Linf. pla. Peyer	Linf. der.-pl. Peyer?	Linf. pl. Peyer-dependente?
Linf. circulantes	—	—

Diferenças no tempo de vida das células — Os linfócitos podem ser diferenciados em células de curta vida (4 a 8 dias) e células de longa vida (semanas ou meses) (10, 25, 26, 31, 50, 54). Resultados de investigações recentes sugerem que, posto que o timócito é uma célula de curta vida, nunca as células que nele têm origem, referidas como derivados do timo ou células-T, têm longa vida (Fig. 2). A relação entre a longevidade das células e a sua organo-dependência está por determinar.

Diferenças na sensibilidade dos linfócitos aos esteróides e a drogas imunossupressoras — Sahlar e Schwartz (62) observaram que os centros germinativos dos folículos no gânglio linfático tendem a hipertrofiar-se, ao passo que os do baço envolvem como resultado da injeção de 6-mercaptopurina. O timo atrofia-se dramaticamente em resposta à administração de cortisona (9, 13), mas é interessante notar que a pequena população residual de timócitos que são esteróide-resistentes são imuno-competentes nas imuni-

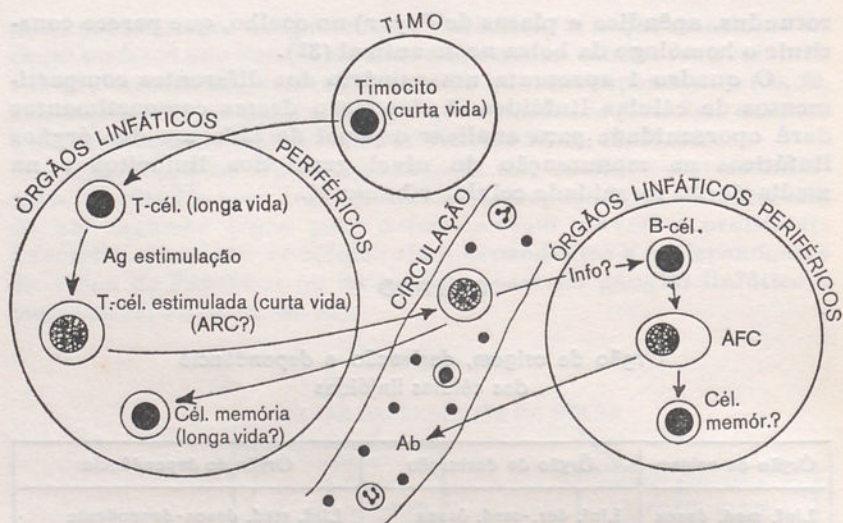


FIG. 2—Relação entre a duração de vida dos linfócitos do timo e o seu papel na resposta humoral imune. No ratinho, o ARC e AFC são considerados de origem tímica ou na medula óssea respectivamente (vide texto). A célula-T ou célula dependente do timo é de longa vida diferente do próprio timocito que é de curta vida (54).

dades humoral (12, 13) e celular mediata (9). Os linfócitos da medula óssea, especialmente os que participam na resposta imune, são resistentes à ação lítica dos corticosteróides (13).

Estudos que demonstram as diferenças antigênicas entre os linfócitos

Numa série de experiências muito bem executadas, Raff e os seus colaboradores (56) demonstraram que as células derivadas do timo (linfócito-T) no ratinho possuem um antígeno de superfície chamado theta, não detectado na superfície de outros linfócitos não relacionados. Esta observação tem sido confirmada por outros investigadores (14, 53, 57, 63, 69, 72). Este mesmo grupo de investigadores (56, 57) também observou que o linfócito derivado da medula óssea (linfócito-B) pode ser caracterizado pela presença na sua superfície de um antígeno específico que diferencia esta célula dos outros linfócitos no conjunto das células linfóides. Achados de natureza semelhante têm sido observados nas células linfóides do coelho. As células do timo do coelho podem ser caracterizadas pela pre-

sença dum antigénio específico não encontrado na superfície dos linfocitos em qualquer dos outros órgãos linfáticos (49). Os resultados da investigação corrente, de natureza preliminar, sugerem que a medula óssea do coelho e o apêndice possuem antigénios específicos de órgão (49).

Estudos que permitem a diferenciação dos linfocitos na base da sua resposta aos agentes mitogénicos *in vitro*

A resposta dos linfocitos dos diferentes órgãos linfáticos do coelho à estimulação com fito-hemaglutinina (PHA) foi investigada *in vitro*. Observou-se que as células dos diferentes órgãos linfáticos podiam ser caracterizadas na base da: *a*) rapidez de resposta à PHA, *b*) da extensão da resposta à PHA, *c*) da duração da resposta, *d*) da concentração das células na cultura requerida para facilitar uma resposta óptima e *e*) da sensibilidade das células à PHA (64). As células dos diferentes órgãos linfáticos apresentam perfis individualizados de resposta que permitem a sua discriminação em relação ao órgão origem (64).

Critério imunológico

Conhecida a heterogeneidade do linfocito esta constitui apenas uma única dimensão em relação ao estudo do linfocito. Como em outros campos biologicamente orientados, o impeto para a direcção do estudo é largamente ditado pela aplicação clínica dos achados potenciais ou previstos. A demonstração do papel do linfocito em casos como doenças autoimunes, rejeição de transplantes, imunidade no cancro e doença por imunodeficiência necessita de um mais apurado estudo para o linfocito, diferente do «tudo-ou-nada» da quimioterapia contemporânea, i. e., depleção total dos linfocitos dada pelos chamados agentes imunossuppressores, administrados como quimioterapia. A demonstração da heterogeneidade do linfocito introduziu uma nova equação no problema, cuja resolução pode residir no achado de que uma família específica de linfocitos pode ser simplesmente excluída como o agente causal, sendo investigado em condição particular e que estes linfocitos podem ser eliminados ou inactivados por agentes imunoterapêuticos ou quimioterapêuticos especificamente dirigidos de tal modo que inflijam o mínimo dano na população dos linfocitos presentes. Este seria o objectivo final dos investigadores em relação à heterogeneidade

dos linfocitos. Há um certo número de critérios imunológicos que pode ser aplicado para mais completa definição da heterogeneidade do linfocito.

Heterogeneidade das células mediando a resposta humoral imune

Tem sido mostrado que no ratinho (11, 17, 45, 51, 58) e no coelho (1, 58) pelo menos dois tipos de linfocitos funcionalmente distintos mas morfológicamente idênticos se requer para actuarem um sobre o outro para facilitar a formação de anticorpos. Estas duas células são referidas como a célula antigénio reactivo (ARC) e a célula formadora do anticorpo (AFC). A ARC é caracterizada pela capacidade de interagir com o antigénio e sofrer uma resposta proliferativa (17, 19); contudo, esta célula é incapaz de sintetizar anticorpos (11, 17, 18, 45, 51, 68). A AFC é definida como a célula que sintetiza e lança moléculas de anticorpo na circulação (1). No ratinho imunologicamente maduro, os órgãos origem da ARC e da AFC são o timo e a medula óssea, respectivamente (11, 17, 45, 51, 68) (Fig. 2). Quer a célula memória seja do timo ou da medula óssea, a origem não foi ainda claramente, inequivocamente, determinada. O órgão origem do ARC no coelho imunologicamente maduro é a medula óssea (1, 59), enquanto que o órgão origem do AFC não foi ainda claramente definido (quadro 2). Mais, nestas duas espécies animais o baço constitui o órgão origem das células memória. Se as

QUADRO 2

Órgãos origem das células mediadoras da imunidade humoral no animal adulto

Órgãos origem das células antigénio reactivo (ARC) virgens

Medula óssea	(coelho)
Timo	(ratinho, ratazana)
Baço?	(ratinho, ratazana)

Órgãos origem das células formadoras dos anticorpos (AFC) virgens

?	(coelho)
Medula óssea	(ratinho, ratazana)

Órgãos origem das células memória

Baço	(coelho)
Baço	(ratinho, ratazana)

No animal não imunizado, a circulação é desprovida de células imuno-competentes

PAN-ASTÉNICO

uma nova concepção no tratamento da astenia

O princípio activo de PAN-ASTÉNICO é constituído pelo *Aspartato de arginina*, produto de combinação de dois aminoácidos da maior importância biológica. É bem conhecido o papel biocatalizador da Arginina no ciclo de Krebs, assim como a actividade desempenhada pelo Ácido aspártico nesse mesmo ciclo, como regenerador do primeiro destes ácidos aminados. As duas substâncias constituem ainda factores essenciais na produção de energia envolvida no «ciclo da ureia» e no «ciclo tricarboxílico». O *Aspartato de arginina* diminui assim a hiperamoniémia resultante dos estados de fadiga, contribuindo para a normalização da excitabilidade neuro-muscular, activando o metabolismo cerebral e facilitando a reconstituição das reservas protéicas. Estudos farmacológicos efectuados com o *Aspartato de arginina* radioactivo (^{14}C) permitiram verificar que esta substância se acumula, numa fase inicial do tratamento, ao nível das suprarrenais, da hipófise e da tiróide e, posteriormente, ao nível dos testículos e do cérebro, sendo também significativo o aumento provocado sobre a taxa dos 17-cetosteróides urinários. Da actividade bioquímica do *Aspartato de arginina* resulta uma acção, demonstrada farmacológica e clinicamente, sobre os estados de fadiga, cujas consequências físicas e neuro-psíquicas são muito geralmente atenuadas ou debeladas.

Ampolas bebíveis • Cápsulas • Xarope

VOGALENE



acção do VOGALENE exerce-se num ponto exacto: o centro do vómito, sendo esta acção antiemética electiva extremamente poderosa. Ela permite actuar com rapidez sobre os sintomas particularmente incómodos, sem os efeitos secundários que se reconhecem habitualmente a este tipo de medicamentos. A originalidade do VOGALENE reside na sua actividade antiemética e antinauseosa exclusivamente central, permitindo a terapêutica global dos sintomas vómitos e náuseas, seja qual for a etiologia.

células memória podem ser ainda diferenciadas da ARC virgem e da AFC por outro critério, tal como a especificidade antigénica, fica para ser determinado.

Diferença entre as células participantes na imunidade humoral e na imunidade celular mediata (CMI)

Os órgãos origem das células participantes na imunidade celular mediata estão representados no quadro 3. Através de uma variedade de experiências, tem sido observado que um número de órgãos linfáticos serve como origem destas células no coelho, ratinho e ratazana. É de interesse, contudo, que estes órgãos não coincidem com os que servem de origem às células participantes na imunidade humoral (quadro 2).

QUADRO 3

Órgãos origem das células participantes na imunidade celular mediata no animal adulto

Órgão origem das células efectoras virgens

Circulação	}	Ratinho e ratazana
Baço		
Gânglio linfático		
Placas de Peyer		
Circulação	}	Coelho
Apêndice		
Sacculus rotundus		
Placas de Peyer (Baço)		
(Gânglio linfático)		

No animal não imunizado, a circulação contém células efectoras num estado mais altamente susceptível de estimulação antigénica.

A provável heterogeneidade das células participantes nas diferentes respostas de imunidade celular mediata

Em vista a um grande número de diferentes reacções consideradas representativas da imunidade celular mediata (quadro 4), é bastante provável que as células participantes nestas diferentes reacções sejam diferentes.

QUADRO 4

Imunidade mediada por células

In vivo

- Rejeição de transplante
- Lesão autoimune
- Reacção cutânea de hipersensibilidade retardada
- Reacção de transferência do linfócito normal
- Inflamação provocada pela transferência sob a cápsula do rim no animal homólogo
- Imunidade tumoral

In vitro

- Lise de «Target cell»
- Resposta blastogénica a agentes mitogénicos (i. e., PHA)
- Reacção excerto-«versus»-enxerto (ou célula-«versus»-célula)
- Inibição de migração
- Libertação de factores inibidores da migração em seguida à interacção do antígeno e células sensibilizadas
- Reacção de cultura de mistura de leucocitos (MLC); resposta blastogénica a estimulação alogénica dos linfócitos.

Natureza heterogénea dos percursos do imunocito

Os antígenos podem ser diferenciados na base de serem ARC-dependentes e ARC-independentes (1). Assim, alguns antígenos podem desviar-se do ARC e actuar directamente no AFC (quadro 5). Contudo, é possível que o AFC estimulado directamente por um antígeno ARC-independente seja diferente do AFC que é estimulado pelo antígeno ARC-dependente. Semelhantemente, recentes investigações descobriram que os mecanismos e portanto provavelmente as células envolvidas em rejeição de enxertos alogénicos e xenogénicos são diferentes (33, 39) (quadro 5).

QUADRO 5

Heterogeneidade do curso seguido pelas células na expressão da resposta imune

Tipo de imunidade	Estimulante	Número de tipos de células envolvidas
Humoral	Antígeno - ARC - depend.	2 (ARC e AFC)
Celular mediata	Antígeno - ARC - indepen.	1 (AFC somente)
	Rejeição cel. alogénica	1 (célula efectora somente)
	Rejeição cel. xenogénica	2 (células efectora e «sensível»)

Parecerá que a rejeição de células alogênicas é mediada por uma simples célula efectora (33), ao passo que a rejeição de células xenogênicas requer a participação de duas células, a «sensível» e a efectora (39).

Diferenças entre as células participantes na imunidade humoral e na imunidade celular mediada na base do seu curso in vivo

Como pode ver-se nas figs. 3 a 5, o curso seguido pelas ARCs virgens, AFCs, células memória e células efectoras é diferente. Sugere-se que estas diferenças podem ser traduzidas em diferenças funcionais ou de comportamento das células tipo envolvidas, posto que a predisposição das células para residir num órgão particular pode ser pré-determinada por propriedades específicas destas células. Tem sido observado que, no coelho, o ARC sai da medula óssea em seguida a estimulação antigénica (1, 65). Contudo, o seu destino está ainda para ser determinado. A origem do AFC virgem não é conhecida, mas pelo menos um dos órgãos para o qual ele migra durante o estágio de maturação é para as placas de Peyer (8). Daí migra para o baço onde amadurece nas AFC (8). O curso da

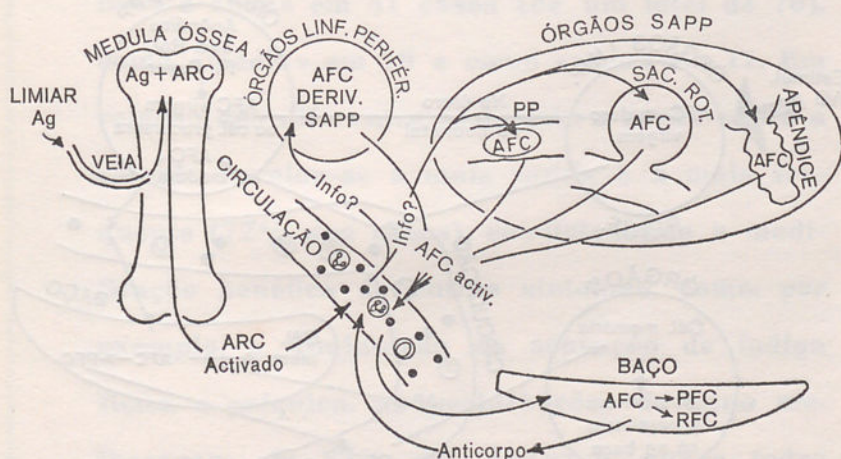


FIG. 5 — O órgão origem e migração seguida do ARC e AFC virgem no coelho imunologicamente maduro em seguida a imunização com antígeno na concentração limiar. Ag = antígeno; ARC = célula antígeno reactiva; AFC = célula formadora do anticorpo; RFC célula formadora da roseta; PFC = célula formadora da placa.

migração das células imunologicamente competentes antigénio-estimulantes no ratinho e na ratazana não foi ainda investigado até à data.

Como será certamente bem apreciado pelo leitor, o assunto tratado neste curto artigo só agora começa a emergir do seu estado de infância. Novas técnicas ou classificações dos linfócitos, a descoberta antecipada de mais antigénios específicos de particulares tipos de linfócitos, e mais achegas sofisticadas para o estudo da migração dos linfócitos, especialmente imunocitos, conduzirão em breve a uma verdadeira explosão no nosso conhecimento em relação às delicadas interrelações que os diferentes tipos de linfócitos têm entre si. Os progressos neste campo fornecem uma base para um melhor entendimento do modo de actividade manifesta do linfócito, ele próprio lesão patológica. A elucidação dos diferentes estados de imunodeficiência será categorizada em termos de tipos específicos de linfócitos afectados em vez de unicamente em termos de sintomas e diagnóstico laboratorial. O estabelecimento de causa e efeito em relação a certos tipos de linfócitos estimulará estudos de métodos para alterar a situação normal em relação a este linfócito

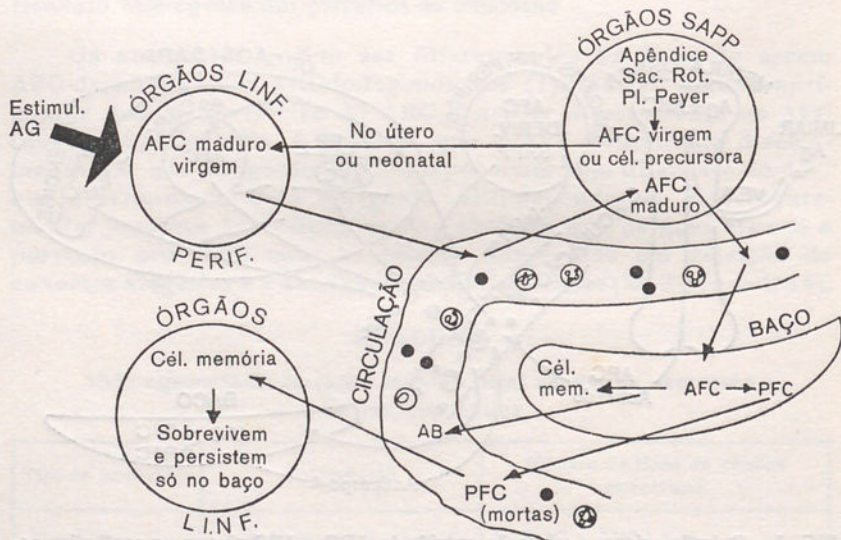


FIG. 4 — As relações entre as células virgens formadoras de anticorpos e as células memória. A sua origem ontogénica e migração seguida para a imunização com antígeno em concentração limiar.

O medicamento da fadiga

PAN-ASTÉNICO

aspartato de arginina

Os resultados globais deduzidos de um estudo de Fournier e Labat mostram que a acção do medicamento pode ser considerada como «muito boa» e «boa» em 41 casos (de um total de 70), como «média» em 18 e como «nula» em 11. Em relação aos diferentes sintomas, a acção sobre a astenia revelou-se a mais nítida e a mais frequente (77% dos casos), condicionando a modificação benéfica de outros sintomas, como, por exemplo, a diminuição da sensação de fadiga física e psíquica. As perturbações do sono melhoraram em 37% dos doentes, quase todos nevróticos.

VOGALENE

METOPIMAZINA

- Antiemético potente
- Eficácia em todos os tipos de náuseas e vômitos
- Acção rápida ($1/2$ a 1 hora após a tomada)
- Acção duradoura (entre 5 e 8 horas)
- Notável tolerância

INDICAÇÕES

Terapêutica sintomática e preventiva de náuseas e vômitos de qualquer etiologia

APRESENTAÇÃO

VOGALENE Ampolas

Cx. de 10, doseadas a 10 mg de metopimazina.

VOGALENE Drageias

Embalagem de 40 doseadas a 2,5 mg de metopimazina.

VOGALENE Gotas

Frasco de 30 ml.

VOGALENE Supositórios

Embalagem de 12 sup., doseados a 5 mg de metopimazina.

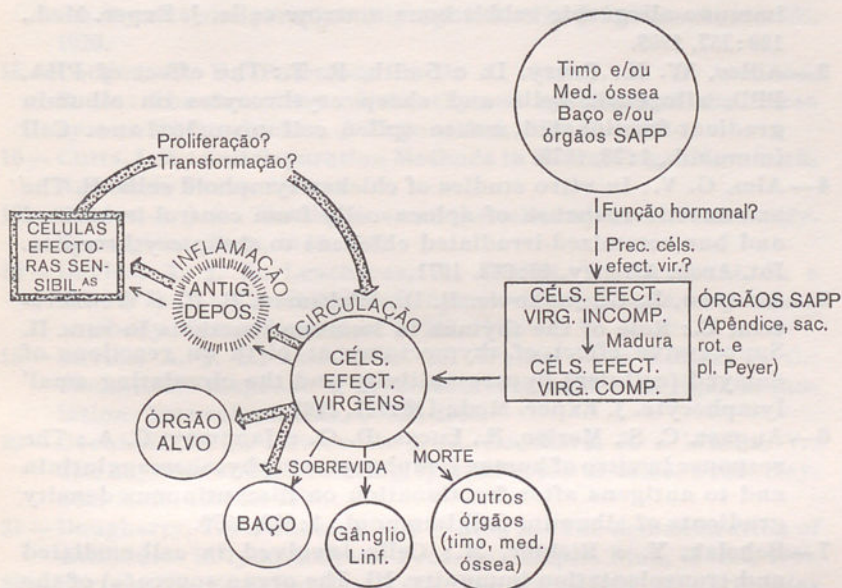


FIG. 5 — O órgão origem das células efectoras imunocompetentes virgens mediando a reacção celular imune. Uma representação esquemática.

efector. Assim emergirá provavelmente um novo campo em relação com a biomanipulação de populações de linfocitos, dirigida no sentido da eliminação daqueles linfocitos envolvidos na patogênese da doença específica e sua substituição por linfocitos de tipo mais inócuo. Embora nós não possamos prever com certeza os desenvolvimentos futuros neste campo, podemos assegurar que se poderá introduzir um novo modo de terapêutica das doenças, caracterizadas por má função ou inapropriada actividade do linfocito.

Bibliografia

- 1 — Abdou, N. I. e Richter, M.: The role of the bone marrow in the immune response. *Adv. Immunol.*, 12:201, 1970.
- 2 — Abdou, N. I. e Richter, M.: Cells involved in the immune response. VI. The immune response to red blood cells in irradiated rabbits after administration of normal, primed or

- immune allogeneic rabbit bone marrow cells. *J. Exper. Med.*, 129:757, 1969.
- 3—Adler, W. H., Peary, D. e Smith, R. T.: The effect of PHA, PPD, allogeneic cells and sheep erythrocytes on albumin gradient-fractionated mouse spleen cell populations. *Cell Immunol.*, 1:78, 1970.
 - 4—Alm, G. V.: In vitro studies of chicken lymphoid cells. II. The anamnestic response of spleen cells from control-irradiated and bursectomized-irradiated chickens to sheep erythrocytes. *Int. Arch. Allergy*, 40:643, 1971.
 - 5—Arnason, B. G., Jankovic, B. D., Waksman, B. H. e Wenners-tein, C.: Role of the thymus in immune reactions in rats. II. Suppressive effect of thymectomy at birth on reactions of delayed (cellular) hypersensitivity and the circulating small lymphocyte. *J. Exper. Med.*, 116:177, 1962.
 - 6—August, C. S., Merler, E., Lucas, D. O. e Janeway, C. A.: The response in vitro of human lymphocytes to phytohemagglutinin and to antigens after fractionation on discontinuous density gradients of albumin. *Cell Immunol.*, 1:603, 1970.
 - 7—Behelak, Y. e Richter, M.: Cells involved in cell-mediated and transplantation immunity. III. The organ source(s) of the cells in the normal rabbit which mediate a reaction of cellular immunity in vitro. *Cell Immunol.*, in press.
 - 8—Behelak, Y. e Richter, M.: Manuscript in preparation.
 - 9—Blomgren, H. e Svedmyr, E.: In vitro stimulation of mouse thymus cells by PHA and allogeneic cells. *Cell Immunol.*, 2:285, 1971.
 - 10—Buckton, K. E., Court-Brown, W. M. e Smith, P. G.: Lymphocyte survival in man treated with x-rays for ankylosing spondylitis. *Nature*, 214:470, 1967.
 - 11—Claman, H. N. e Chaperon, E. A.: Immunologic complementation between thymus and marrow cells—a model for the two-cell theory of immunocompetence. *Transplant. Rev.*, 1:92, 1969.
 - 12—Cohen, J. J., Fischbach, M. e Claman, H. N.: Hydrocortisone resistance of graft-versus-host activity in mouse thymus, spleen and bone marrow. *Immunology*, 105:1146, 1970.
 - 13—Cohen, J. J. e Claman, H. N.: Thymus-marrow immunocompetence. V. Hydrocortisone-resistant cells and processes in the hemolytic antibody response of mice. *J. Exper. Med.*, 133:1026, 1971.
 - 14—Colley, D. G., Malakion, A. e Waksman, B. H.: Cellular differentiation in the thymus. II. Thymus-specific antigens in

- rat thymus and peripheral lymphoid cells. *J. Immunol.*, 104:585, 1970.
- 15 — Cooper, M. D., Peterson, R. D. A., Smith, M. D. e Good, R. A.: The functions of the thymus system and the bursa system in the chicken. *J. Exper. Med.*, 123:75, 1966.
- 16 — Cutts, J. H.: *Cell Separation Methods in Hematology*. New York, Academic Press, 1970.
- 17 — Davies, A. J. S.: The thymus and the cellular basis of immunity. *Transplant. Rev.*, 1:43, 1969.
- 18 — Davies, A. J. S., Leuchares, E., Wallis, V., Marchant, R. e Elliot, E. V.: The failure of thymus-derived cells to produce antibody. *Transplantation*, 5:222, 1967.
- 19 — Davies, A. J. S., Leuchares, E., Wallis, V. e Koller, P. C.: The mitotic response of thymus-derived cells to antigen stimulation. *Transplantation*, 4:438, 1966.
- 20 — Doenhoff, M. J., Davies, A. J. S., Leuchars, E. e Wallis, V.: The thymus and circulating lymphocytes of mice. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 176:69, 1970.
- 21 — Dougherty, T. F., Chase, J. H. e White, A.: The demonstration of antibodies in lymphocytes. *Proc. Soc. Exper. Biol.*, 57:295, 1944.
- 22 — Ehrlich, W. E. e Harris, T. N.: The formation of antibodies in the popliteal lymph node in rabbits. *J. Exper. Med.* 76:335, 1942.
- 23 — Elves, M. W.: *The Lymphocyte*. Chicago, Illinois, Year Book Medical Publishers, 1967.
- 24 — Everett, N. B., Rieke, W. O. e Caffrey, R. W.: The kinetics of small lymphocytes in the rat with special reference to those of thymic origin. *In* Good, R. A., and Gabrielson, A. E., eds.: *The Thymus in Immunobiology*. New York, Harper and Row, 1964.
- 25 — Everett, N. B., Caffrey, R. W. e Rieke, W. O.: Recirculation of lymphocytes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 113:887, 1964.
- 26 — Everett, N. B. e Tyler, R. W.: Lymphopoiesis in the thymus and other tissues: Functional implications. *Int. Rev. Cytol.*, 22:205, 1967.
- 27 — Ford, C. E. e Micklem, H. S.: The thymus and lymph nodes in radiation chimaeras. *Lancet*, 1:359, 1963.
- 28 — Ford, W. L. e Gowans, J. L.: The traffic of lymphocytes. *Seminars Hematol.*, 6:67, 1969.
- 29 — Freedmans, S. O.: *Clinical Immunology*. New York, Harper and Row, 1971.
- 30 — Fulginiti, V. A., Hathaway, W. E., Perlman, D. S., Blackburn, W. R., Githens, J. H., Claman, H. N. e Kempe, C. H.: Disso-

- ciation of delayed hypersensitivity and antibody synthesizing capacity in man: Report of two sibships with thymic dysplasia, lymphoid tissue depletion and normal immunoglobulins. *Lancet*, 2:5, 1966.
- 31 — Gatti, R. A., Stutman, O. e Good, R. A.: The lymphoid system. *Ann. Rev. Physiol.*, 32:529, 1970.
 - 32 — Gatti, R. A. e Good, R. A.: The immunological deficiency diseases. *Med. Clin. N. Amer.*, 54:281, 1970.
 - 33 — Harding, B., Pudifin, D. J., Gotch, F. e MacLennan, I. C. M.: Cytotoxic lymphocytes from rats depleted of thymus processed cells. *Nature New Biology*, 232:80, 1971.
 - 34 — Harris, T. N., Grimm, E., Mortens, E. e Ehrich, W. E.: The role of the lymphocyte in antibody formation. *J. Exper. Med.*, 81:73, 1945.
 - 35 — Harris, T. N. e Harris, S.: Biological and technical factors in the demonstration of antibody production by lymphatic tissues. *J. Immunol.*, 64:45, 1950.
 - 36 — Hess, M. W.: Experimental Thymectomy, Possibilities and Limitations. *Exper. Med., Path. Klinik. New York, Springer-Verlag, Publishers*, 1968, vol. 25.
 - 37 — Jerne, N. J.: Summary: Waiting for the end. *Symp. Quant. Biol.*, 32:591, 1967.
 - 38 — Levine, M. A. e Claman, H. N.: Bone marrow and spleen, dissociation of immunologic properties by cortisone. *Science*, 167:1515, 1970.
 - 39 — MacLennan, I. C. M. e Harding, B.: The role of immunoglobulins in lymphocytemediated cell damage in vitro. II. The mechanism of target cell damage by lymphoid cells from immunized rats. *Immunol.*, 18:405, 1970.
 - 40 — Makela, O., Cross, A. M. e Ruoslahti, E.: Similarities between the cellular receptor antibody and the secreted antibody. *In* Smith, R. T., and Good, R. A., eds.: *Cellular Recognition*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1969.
 - 41 — McKneally, M. F., Sutherland, D. E. R. e Good, R. A.: The central lymphoid tissues of rabbits. II. Functional and morphological studies in adult animals. *Surgery*, 69:345, 1971.
 - 42 — McMaster, P. D.: Sites of antibody formation. *In* Pappenheimer, A. M., Jr., ed.: *The Nature and Significance of the Antibody Response*. New York, Columbia University Press, 1953.
 - 43 — McMaster, P. D. e Hudack, S. S.: The formation of agglutinins within lymph nodes. *J. Exper. Med.*, 61:783, 1935.
 - 44 — Metcalf, D.: *The Thymus. Recent Results in Cancer Research*, New York, Springer-Verlag, vol. 5, 1966.

- 45 — Miller, J. F. A. P. e Mitchell, G. F.: Thymus and antigen-reactive cells. *Transplant. Rev.*, 1:3, 1969.
- 46 — Miller, J. F. A. P. e Osoba, D.: Current concepts of the immunological function of the thymus. *Physiol. Rev.*, 47:437, 1967.
- 47 — Mishell, R. I., Dutton, R. W. e Raidt, D. J.: Cell components in the immune response. I. Gradient separation of immune cells. *Cell Immunol.*, 1:175, 1970.
- 48 — Nossal, G. J. V., Shortman, K. D., Miller, J. F. A. P., Mitchell, G. F. e Haskill, J. S.: The target cell in the induction of immunity and tolerance. *Symp. Quant. Biol.*, 32:369, 1967.
- 49 — de la Noue, H. C., Koperstych, S. e Richter, M.: In preparation.
- 50 — Oppenheim, J. T., Leventhal, B. G. e Hersh, E. M.: The transformation of columnpurified lymphocytes with non-specific and specific antigenic stimuli. *J. Immunol.*, 101:262, 1968.
- 51 — Playfair, J. H. L.: Cell Cooperation in the immune response. *Clin. Exper. Immunol.*, 8:839, 1971.
- 52 — Plotz, P. H. e Talal, N.: Fractionation of splenic antibody-forming cells on glass bead columns. *J. Immunol.*, 99:1236, 1967.
- 53 — Potworowski, E. F. e Nairn, R. C.: Origin and fate of a thymocyte-specific antigen. *Immunol.*, 13:597, 1967.
- 54 — Parrot, D. M. V. e de Sousa, M.: Thymus-dependent and thymus-independent populations: origin, migratory patterns and lifespan. *Clin. Exper. Immunol.*, 8:663, 1971.
- 55 — Rabinowitz, Y.: Separation of lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes and monocytes on glass bead columns, including tissue culture observations. *Blood*, 23:811, 1964.
- 56 — Raff, M. C.: Surface antigenic markers for distinguishing T and B lymphocytes in mice. *Transplant. Rev.*, 6:52, 1971.
- 57 — Raff, M. C., Nase, S. e Mitchison, N. A.: Mouse specific bone marrow-derived lymphocyte antigen as a marker for thymus-independent lymphocytes. *Nature*, 230:50, 1971.
- 58 — Richter, M. e Abdou, N. I.: Cells involved in the immune response. VII. The demonstration, using allotype markers, of antibody formation by radioresistant cells and sheep erythrocytes. *J. Exper. Med.*, 129:1261, 1969.
- 59 — Richter, M., Rose, B. e Abdou, N. I.: Cells involved in the immune response. XV. The organ source of the antigen-reactive cell (ARC) in the normal rabbit. *Int. Arch. Allergy*, 28:269, 1970.
- 60 — Robinson, S. H., Brecker, G., Laurie, I. S. e Haley, J. E.: Leucocyte labelling in rats during and after continuous infusion of tritiated thymidine: Implications for lymphocytel ongevity and DNA reutilization. *Blood*, 26:281, 1965.
- 61 — Rosen, F. A.: The thymus gland and the immune deficiency

- syndrome. In Samter, M., ed.: Immunological diseases. Boston, Little, Brown and Co., 1971.
- 62 — Sahiar, K. e Schwartz, R. S.: The immunoglobulin sequence. II. Histological effects of the supression of M and G antibody synthesis. *Int. Arch. Allergy*, 29:52, 1966.
- 63 — Schlesinger, M. e Yron, I.: Antigenic changes in lymph node cells after administration of antiserum to thymus cells. *Science*, 164:1412, 1969.
- 64 — Singhal, S. K., Daguillard, F. e Richter, M.: Cells involved in the immune response. II. The response of normal rabbit hemopoietic and lymphopoietic cells to phytohemagglutinin in vitro. *Int. Arch. Allergy*, 34:119, 1968.
- 65 — Singal, S. K. e Richter, M.: Cells involved in the immune response. IV. The response of normal and immune rabbit bone marrow and lymphoid tissue lymphocytes to antigens in vitro. *J. Exper. Med.*, 128:1099, 1968.
- 66 — Siskind, G. W. e Benacerraf, B.: Cell selection by antigen in the immune response. *Adv. Immunol.*, 10:1, 1969.
- 67 — Starzl, J. e Silverstein, A. M.: Developmental aspects of immunity. *Adv. Immunol.*, 6:337, 1967.
- 68 — Taylor, R. B.: Cellular cooperation in the antibody response of mice to two serum albumins: Soecific function of thymus cells. *Transplant. Rev.*, 1:114, 1969.
- 69 — Waksman, B. H.: Study of functional lymphocyte populations with heterologous antisera. *Transplant. Rev.*, 6:30, 1971.
- 70 — Warner, N. L., Ovary, Z. e Kantor, F. S.: Delayed hypersensitivity reactions in normal and bursectomized chickens. *Int. Arch. Allergy*, 40:719, 1971.
- 71 — Warner, N. L., Uhr, J. W., Thorbecke, G. J. e Ovary, Z.: Immunoglobulins, antibodies and the bursa of Fabricius: induction of agammaglobulinemia and the loss of antibody-forming capacity by hormonal bursectomy. *J. Immunol.*, 103:1317, 1969.
- 72 — Williams, R. M., Chanana, A. D., Cronkite, E. P. e Waskman, B. H.: Antigenic markers on cells leaving calf thymus by way of the efferent lymph and venous blood. *J. Immunol.*, 106:1143, 1971.
- 73 — Zatz, M. M. e Lance, E. M.: The distribution of chromium-31 labelled lymphoid cells in the mouse. A survey of anatomical compartments. *Cell Immunol.*, 1:3, 1970.

(Extraído de *Medical Clinics of North America* 56:305, 1972).

O SÍNDROME NEFRÓTICO PRIMITIVO DA CRIANÇA

RENÉE HABIB

Bright foi o primeiro, em 1836, a mencionar a associação de proteinúria abundante, hipoproteinemia e hiperlipemia, com edemas de origem renal. Muller, em 1905, opôs às nefrites as nefroses, doenças «degenerativas» do rim sem lesões glomerulares importantes. Munk, impressionado pela importância dos depósitos lipídicos nos tubos renais, e depois Volhard e Fahr propuseram o termo de «nefrose lipóide». A oposição teórica entre «nefrose» e «nefrite» contrapôs-se rapidamente às múltiplas contradições resultantes da observação quotidiana dos doentes. Falava-se então de «nefrite-nefrose» quando a sintomatologia nefrótica aparecia no decurso da evolução de uma glomerulonefrite autêntica e de «nefrose-nefrite» quando, num doente nefrótico, sobrevinha uma hematúria permanente, uma insuficiência renal progressiva e uma hipertensão arterial que acabava por conduzir à morte. Por outro lado, a observação de «nefroses lipóides» desenvolvendo-se no decurso de afecções várias, não tendo de comum entre si senão a possibilidade de determinar uma proteinúria abundante, conduziu ao conceito de «síndrome nefrótica».

A biópsia renal, ao mostrar que a um mesmo síndrome caracterizado por uma proteinúria abundante e perturbações lipido-proteídicas sanguíneas correspondiam aspectos histológicos variados, permitiu uma melhor compreensão dos problemas postos pelo síndrome nefrótico e, em particular, as suas diferentes modalidades evolutivas e respostas variáveis às terapêuticas. Permitiu-nos igualmente revalorizar a antiga nefrose dos primeiros autores.

Praticámos uma biópsia renal em 406 crianças que apresentavam um síndrome nefrótico primitivo. O exame histológico do

parênquima renal permitiu-nos distinguir vários tipos de lesões, resumidas no quadro que se segue:

I — Lesões glomerulares mínimas (209 casos)	209
II — Lesões glomerulares focais (47 casos):	
a) Hialinose segmentar e focal	35
b) Fibrose global e focal dos glomérulos	12
III — Lesões glomerulares difusas (131 casos):	
a) Glomerulonefrite com depósitos extramembranosos	37
b) Glomerulonefrites proliferativas:	
Endocapilar pura	21
Endo e extra-capilar.	20
Membrano-proliferativa	38
Lobular	15
IV — Síndromes nefróticas microquísticas (6 casos)	6
V — Lesões glomerulares não classificáveis (15 casos)	15
Total dos casos	406

As lesões histológicas observadas nos síndromes nefróticas primitivos não têm qualquer especificidade. Todas podem ser observadas em doentes que nunca tiveram perturbações lípido-proteicas. Têm contudo uma certa individualidade e conservam geralmente o mesmo tipo durante toda a evolução como nos ensinou a prática das biopsias seriadas. A cada aspecto anatómico correspondem aspectos clínicos e evolutivos particulares. A análise dos diferentes grupos anatomo-clínicos permitiu-nos concluir que se tratava de verdadeiras entidades, de que é indispensável conhecerem-se as características, se pretendermos prever o prognóstico e sermos guiados na atitude terapêutica.

O síndrome nefrótico da criança não se distingue do do adulto senão por três características particulares.

— É quase sempre primitivo. Com efeito, não se encontra uma causa determinada senão em 10% dos casos, tratando-se em metade destes de nefropatias da púrpura reumatóide ou Púrpura de Schoenlein-Henoch. Esta proporção é diferente no adulto, em que um terço dos síndromes nefróticos são secundários.

— Certos síndromes nefróticos congênitos são caracterizados por um aspecto anatómico específico das idades mais jovens: o rim microquístico. A maior parte dos síndromes nefróticos que aparecem no primeiro ano de vida, sendo ou não familiares, são de mau prognóstico.

— Encontram-se as mesmas lesões glomerulares na criança e no adulto. Varia somente a frequência dos diferentes tipos lesionais.

O síndrome nefrótico primitivo da criança é representado por dois grandes grupos: a «nefrose» e os síndromes nefróticos das glomerulonefrites difusas. Na nossa experiência, a «nefrose» representa 63% dos síndromes nefróticos primitivos da criança. Esta percentagem é comparável à observada noutros centros, mas provavelmente inferior à realidade, visto que, nas séries de doentes não seleccionados, atingiria 90%. Estas «nefroses» atingem de preferência as crianças do sexo masculino, sendo o síndrome nefrótico na maioria dos casos bastante marcado. A evolução clínica permite distinguir duas variedades.

Na primeira, de longe a mais frequente, a proteinúria é selectiva, estando a hematúria ausente ou discreta e transitória; a sensibilidade aos corticóides e imunossuppressores é habitual; estes doentes nunca evoluem para a insuficiência renal. A gravidade da evolução está ligada ao aparecimento de complicações particularmente infecciosas e tromboembólicas, favorecidas pelas alterações da hemostase que acompanham o síndrome nefrótico. A cura é possível depois de uma ou várias recaídas com intervalos variáveis. A biopsia renal mostra em regra lesões glomerulares mínimas; entretanto, 11 doentes, cuja nefropatia evoluía desde há vários anos, tinham lesões glomerulares focais; nestes últimos o prognóstico é favorável, visto a função renal permanecer intacta depois de uma evolução de catorze a dezoito anos.

A segunda variedade, em um quarto dos casos, distingue-se por uma proteinúria não selectiva, uma hematúria frequente, uma cortico-resistência total de início, um prognóstico grave; o rim pode parecer normal, mas apresenta na maioria das vezes lesões glomerulares focais. A insuficiência renal é frequente, precedida por vezes dum síndrome tubular. Entre os imunossuppressores, a azatioprina é ineficaz, mas o clorambucil e a ciclofosfamida parecem ser capazes por vezes de conduzir a uma remissão completa; entretanto, o tempo de observação é muito curto para decidir se esta remissão é ou não definitiva.

Assim se encontra posto o problema das relações entre as lesões glomerulares mínimas e focais. Os síndromes nefróticos com lesões glomerulares focais são uma entidade anatomo-clínica diferente ou representam uma modalidade evolutiva desfavorável dos síndromes nefróticos com lesões glomerulares mínimas? Esta questão não tem resposta certa e os argumentos falam em favor destas duas hipóteses.

No grupo das glomerulonefrites difusas, que compreendem as glomerulonefrites extra-membranasas e as glomerulonefrites proliferativas (endocapilares, membrano-proliferativas, lobulares, e

endo e extra capilares), o síndrome nefrótico pode dominar o quadro clínico, que nunca é muito intenso, e é muitas vezes transitório. Nestes casos a proteinúria é pouco ou nada selectiva. Quase sempre associa-se a uma hematuria. Os síndromes nefróticos com proliferação endocapilar não formam um grupo homogêneo. Compreendem quer autênticas glomerulonefrites agudas curáveis quer nefropatias crônicas com características de síndromes nefróticos com lesões glomerulares mínimas ou focais.

Descrita sobretudo, no adulto, a glomerulonefrite difusa com depósitos extra-membranosos, tem sido assinalada raramente na infância onde a sua frequência parece ter sido subestimada. Representa 9% dos síndromes nefróticos deste estudo, isto é uma percentagem próxima da referida nas séries de adultos. A forma da criança parece ser particular pela preponderância no sexo masculino e sobretudo pelo seu prognóstico muito mais favorável. Uma insuficiência renal não apareceu senão em 8% dos casos, ao passo que atingiu 35 a 50% no adulto; 43% das crianças apresentam uma remissão completa aquando da última observação e em duas dentre elas esta remissão é durável entre oito e nove anos, pondo o problema da «cura» definitiva desta afecção, se bem que nenhum documento anatómico autorize esta conclusão. Alguns autores assinalaram a diminuição e até mesmo o desaparecimento dos depósitos, depois de um controle histológico da estrutura renal. Todos os autores referem melhorias lentamente progressivas da doença, atribuídas por vezes aos tratamentos utilizados; a maioria considera, entretanto, que a corticoterapia é ineficaz e discute a acção dos imunossuppressores. A acção destas terapêuticas é difícil de apreciar, visto haver a possibilidade de remissões espontâneas.

De descoberta muitas vezes fortuita, as glomerulonefrites membrano-proliferativas e lobulares da criança, podem, inicialmente, simular uma glomerulonefrite aguda; uma insuficiência renal precoce é frequente, mas na maioria das vezes reversível. É de observação corrente, uma melhoria geralmente espontânea do síndrome nefrótico, da hematuria e das funções renais, no decurso dos primeiros anos da evolução. Remissões completas e duráveis foram assinaladas em 20% dos casos, mas até à presente data, e a nosso ver, não foi descrito qualquer desaparecimento das lesões histológicas renais. O prognóstico a longo prazo é desfavorável e uma insuficiência renal progressiva e irreversível foi observada em cerca de metade dos nossos doentes. Este grupo é além do mais caracterizado na grande maioria dos casos por um abaixamento da taxa de fracção C3 do complemento. A corticoterapia é mal suportada. A acção dos imunossuppressores permanece em

discussão. A azatioprina é considerada muitas vezes como ineficaz. O efeito benéfico do clorambucil ou da ciclofosfamida não nos parece demonstrado.

No grupo das glomerulonefrites endo e extra-capilares convém distinguir os tipos I e II, em que o síndrome nefrótico é pouco intenso, transitório e de evolução favorável, e o tipo III correspondente às glomerulonefrites «malignas», onde o síndrome nefrótico se associa a uma insuficiência renal sempre mortal em alguns meses. As correlações anatomo-clínicas e anatomo-evolutivas que o nosso estudo nos permitiu estabelecer demonstram o interesse da classificação anatômica. O conhecimento do tipo lesional em causa permite, com efeito, prever o prognóstico e conduzir a terapêutica.

O prognóstico de conjunto, do síndrome nefrótico na nossa série é desfavorável, visto que 22% das crianças estudadas morreram ou sofrem de insuficiência renal. Entretanto, se a mortalidade por insuficiência renal atinge 100% nas glomerulonefrites extra-capilares do tipo III, não é senão de 7% na «nefrose», o grupo mais importante, e não ultrapassava 1,5% nos síndromes nefróticos com lesões glomerulares mínimas, sendo os outros insucessos devidos a complicações intercorrentes. O prognóstico varia pois consideravelmente segundo o tipo anatômico.

O conhecimento da variedade histológica permite orientar o tratamento da maneira mais judiciosa. Toda a «nefrose» deve ser tratada inicialmente pela corticoterapia em doses apropriadas; se for inoperante ou se existir uma cortico-dependência não pode ser prolongada sem se correrem graves riscos. Justifica-se então o emprego dos imunossuppressores pela sua eficácia em certos casos, mas os riscos do seu emprego ainda não foram bem precisados. Em todas as variedades de glomerulonefrites difusas foi demonstrado que a corticoterapia é ineficaz e perigosa; a acção benéfica dos imunossuppressores ainda não foi estabelecida.

Nestas condições, uma biopsia renal é sempre indispensável num doente com síndrome nefrótico?

Num grande número de casos, um certo número de argumentos clínicos e biológicos permite prever o tipo anatômico em causa.

Um síndrome nefrótico puro, sem hematúria, com proteinúria muito selectiva numa criança de 1 a 8 anos, corresponde quase certamente a lesões glomerulares mínimas e com todas as probabilidades de ser cortico-sensível e de evolução favorável; nestes casos é lícito começar-se com uma corticoterapia sem exame histológico prévio, fazê-lo somente se, excepcionalmente, se registar uma resistência à corticoterapia.

Pelo contrário, a existência de uma hematúria prolongada, de uma hipertensão arterial inicial, de uma proteinúria pouco seletiva, e de uma cortico-resistência inicial fazem suspeitar a presença de lesões glomerulares focais, se o síndrome nefrótico é muito intenso, e proliferativas se a taxa sérica do complemento é baixa.

Entretanto, nenhum destes elementos tem valor absoluto e a biopsia renal continua sendo o melhor critério do prognóstico e o melhor guia terapêutico.

Bibliografia

Habib, R., Kleinknecht, C. e Royer, P.: Le syndrome néphrotique primitif de l'enfant. Classification et étude anatomo-clinique de 406 observations. Arch. Franç. Péd., 1971, 28, 277-319.

(*Extraído de Press Médicale, 25 de Setembro de 1971, 79:1733,4*).

REVISÕES TERAPÊUTICAS

Terapêutica das viroses: suas promessas e problemas

Provas importantes, tanto directas como indirectas, têm recentemente responsabilizado os vírus pela patogénese de algumas doenças de etiologia até agora desconhecida.

Foram isolados: um papovírus a partir do cérebro de um doente com leucoencefalopatia (17), o antigénio Austrália em doentes com hepatites do soro (3) e um vírus «lento» na doença de Jakob-Creutzfeldt (10).

Estudos epidemiológicos e virulógicos estão a admitir cada vez mais a existência de relações estreitas entre viroses e carcinoma da glândula mamária (15, 19), sarcomas (5, 11), leucemia linfocítica aguda (7, 9), carcinoma do colo do útero (1, 16, 18) e linfoma de Burkitt (6, 13). Estas doenças não são aparentemente de natureza epidémica e daí ser provável que a imunização que tem sido aplicada com tanto sucesso no controle de muitas doenças virais seja aqui menos útil. Por conseguinte, o desenvolvimento de compostos antivirais efectivos torna-se imperioso. Os trabalhos que foram apresentados na 11.^a Conferência de Interciências sobre agentes antimicrobianos, em Outubro de 1971, analisaram detalhadamente alguns dos progressos que têm vindo a ser feitos neste campo.

A utilização sistemática e bem sucedida de agentes antivirais selectivos é contrariada por dois grandes problemas. A primeira dificuldade é na obtenção da inibição da função viral sem exercer simultaneamente acção tóxica sobre as células. Os vírus sendo apenas pequenos «invólucros» de informação genética, devem utilizar os processos celulares para as funções e sua replicação. Daí, que para obtermos um efeito selectivo nós devemos de alguma maneira bloquear um processo «específico» para o ciclo replicativo viral nas células que constitui o suporte de grande número de fenómenos metabólicos.

Um composto como por exemplo a actinomicina D que inibe a replicação de DNA dos vírus, mas bloqueia de forma análoga a replicação celular, tem sido pouco utilizada. O segundo problema

que se põe é que muitas vezes os vírus completam vários ciclos de replicação e causam alterações das células e mesmo destruição antes de aparecerem os primeiros sintomas da doença. O vírus da raiva, por exemplo, muitas vezes atinge o sistema nervoso central e causa destruição de neurónios antes do aparecimento dos sintomas neurológicos. Estes são problemas frequentes na pesquisa da quimioterapia efectiva de infecções virais, tanto citolíticas como oncogénicas.

Os progressos no conhecimento básico do ciclo de vida dos vírus permitem-nos escolher entre as várias hipóteses possíveis uma que seja adequada ao efeito farmacológico selectivo. O bloqueio selectivo pode ser exercido por: 1) destruição extracelular directa de viriões; 2) prevenção da absorção viral e/ou penetração para o interior das células; 3) bloqueio da replicação viral e 4) prevenção da libertação dos vírus de dentro das células para o exterior.

A imunização é uma forma comum e útil de conseguir destruição dos vírus (processo 1). A sua utilidade é limitada, contudo, pelas suas características proflácticas e pela especificidade da resposta imunológica. Amantadina é o único composto conhecido que bloqueia eficazmente o processo «absorção/penetração» da infecção viral.

A replicação viral (processo 3) pode ser bloqueada em qualquer dos muitos passos já referidos: perda do material de revestimento dos vírus, replicação do genoma viral, síntese de proteínas dos vírus ou reunião dos novos viriões. Os compostos discutidos neste simpósio actuam por interrupção da replicação dos vírus.

O interferon e os seus indutores, tais como «poly IC», bloqueiam a síntese das proteínas dos vírus, enquanto que estrepto-varicinas e os derivados da rifamicina inibem uma polimerase do genoma dos vírus.

O interferon, descoberto por Isaacs (14) é o único composto conhecido com um largo espectro antiviral. É activo contra vírus contendo tanto genomas de DNA como de RNA e bloqueia, nas células, tanto os efeitos citolíticos como os oncogénicos. O interferon é uma proteína celular que é produzida por grande variedade de tecidos, como resposta a infecções virais.

Por muitas razões, o tratamento de doentes com interferon exógeno não pode ser utilizado na prática. Field e colaboradores descobriram (8) que o poliribonucleotido (poly IC) sintético com «dupla-margem» é um potente indutor do interferon endógeno. Por tal motivo, esta substância tem sido proposta como alternativa para a terapêutica antiviral.

Field e os seus colaboradores referiram-se a este propósito

aos seus ensaios iniciais com poly IC no homem e aos obstáculos que habitualmente dificultam esta investigação.

O nosso grupo considera que o objectivo maior na investigação do interferon é atingir maior eficiência e menor toxicidade dos indutores do interferon, a elucidação do mecanismo do estado refractário que se segue à produção do interferon e a purificação da própria molécula do interferon que possibilite futuro estudo fisi-químico e bioquímico; o trabalho realizado no sentido de alguns destes objectivos é escasso.

A descoberta (2,20) de uma polimerase do ácido nucleico aparentemente específica do RNA oncogénico dos vírus, capaz de inverter a habitual cadeia DNA-RNA da informação genética sugere uma pista para possível terapêutica antiviral específica. Esta hipótese parece aproximar-se da realidade, uma vez que se demonstrou a regressão da inibição da transcriptase pelos derivados da rifamicina (12) e Streptovaricinas (4). Três dos trabalhos deste simpósio resumem investigações em que foram utilizados estes inibidores e fornecem novos dados sobre a eficácia destes componentes nos sistemas bioquímico e biológico. Ainda que a selectividade para os processos oncogénicos do RNA dos vírus ainda não tenha sido rigorosamente demonstrada, os resultados obtidos nestes laboratórios, avaliados em conjunto, são muito sugestivos dessa mesma selectividade. Estes compostos podem provar ser os primeiros antibióticos com actividade selectiva antiviral e constituem exemplos importantes de como os inibidores das polimerases dos vírus podem ser agentes terapêuticos úteis tanto nas infecções citológicas como oncogénicas. A investigação de outros compostos semelhantes parece ser agora muito promissora.

Um problema ainda longe de estar resolvido é a diminuição da eficácia dos antivirais já existentes quando administrados após o aparecimento da sintomatologia. O reconhecimento precoce de síndromes virulógicos poderia resolver parcialmente este problema mas a sua resolução absoluta não se obterá até que se compreendam mais profundamente quais os factores que iniciam e mantêm as infecções por vírus.

Bibliografia

- 1 — Aurelian, L., Strandberg, J. D., Melendez, L. V. e Johnson, L. A. Herpes virus type II isolated from cervical tumor cells grown in tissue culture. *Science* 174:704, 1971.

- 2 — Baltimore, D. Viral RNA-dependent DNA polymerase. *Nature* 226: 1209, 1970.
- 3 — Blumberg, B. S., Sutnick, A. I., London, W. T. e Millman, I. The discovery of Australia antigen and its relation to viral hepatitis. *Perspectives in Virology VII*:223, 1971.
- 4 — Brockman, W. B., Carter, W. A., Li, L. H., Reusser, F. e Nichol, F. R. The streptoviricins inhibit RNA dependent DNA polymerase present in an oncogenic RNA virus. *Nature* 230:249, 1971.
- 5 — Eilber, F. R. e Morton, D. L. Sarcoma-specific antigens: detection by complement fixation with serum from sarcoma patients. *J. Nat. Cancer Inst.* 44:651, 1970.
- 6 — Epstein, M. A., Achong, B. G. e Barr, Y. M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1:702, 1964.
- 7 — Fialkow, P. J., Thomas, E. D., Bryant, J. I. e Neiman, P. E. Leukemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo. *Lancet* 1:251, 1971.
- 8 — Field, A. K., Tytell, A. A., Lampson, G. P. e Hilleman, M. R. Inducers of interferon and host resistance, II. Multistranded synthetic polynucleotide complexes. *Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.)* 58:1004, 1967.
- 9 — Gallo, R. C. RNA dependent DNA polymerase in viruses and cells: views on the current state. *Blood*, in press.
- 10 — Gibbs, C. J. e Gajdusek, D. C. Infection in the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Science* 165:1023, 1969.
- 11 — Giraldo, G., Beth, E., Hirshaut, Y., Aoki, T., Old, L. J., Boyse, E. A., e Chopra, H. C. Human sarcomas in culture. *J. Exp. Med.* 133:454, 1971.
- 12 — Gurgo, C., Ray, R. K., Thiry, L. e Greene, M. Inhibitors of the RNA and DNA dependent polymerase activities of RNA tumor viruses. *Nature* 229:111, 1971.
- 13 — Henle, W. Evidence for viruses in acute leukemia and Burkitt's tumor. *Cancer* 21:580, 1968.
- 14 — Isaacs, A. e Lindenmann, J. Virus interference I. Interferon. *Proc. Royal Society (London)* sB 147:258, 1956.
- 15 — Moore, D. H., Charney, J., Kramarsky, B., Lasfargius, E. Y., Sarkar, N. H., Brennen, M. J., Burrows, J. H., Sirsat, S. M., Paymaster, J. C. e Vaidya, A. B. Search for a human breast cancer virus. *Nature* 229:611, 1971.
- 16 — Nahmias, A. J., Naib, Z. M. e Josey, W. E. Herpesviruses and cervical cancer. *Perspectives in Virology VII*:73, 1971.

3 acções num único produto

MUCITUX

antitússico de eficácia rápida

MUCITUX

antitússico altamente mucolítico e expectorante

MUCITUX

antitússico fortemente eupneisante

Em 114 casos de tosse de etiologias diversas: irritativa, infecciosa, por insuficiência respiratória, etc.

. . . 94,6% de resultados positivos

«MUCITUX é um sedativo poderoso da tosse, um expectorante e um eupneisante notável, facilitando a respiração nos casos de bronquites crónicas.»

(Conclusão de um dos estudos clínicos)

2 a 3 drageias ou 2 a 3 supositórios por dia

PAN-ASTÉNICO

INDICAÇÕES

Astenia física. Perturbações do sono. Perturbações da memória e da capacidade intelectual no adulto e na criança. Perturbações neuro-psíquicas da velhice.

PAN-ASTÉNICO

APRESENTAÇÕES E COMPOSIÇÃO

Ampolas bebíveis

Embalagem de 20 ampolas bebíveis contendo, por ampola, 1 g de Aspartato de arginina.

Cápsulas

Embalagem de 40 cápsulas contendo, por cápsula, 0,5 g de Aspartato de arginina.

Xarope

Frasco com 300 ml de xarope doseado a 10% de Aspartato de arginina.

- 17 — Padgett, B., Walker, D. L., ZuRhein, G., Eckroade, R. J. e Dessel, B. H. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1:1257, 1971.
- 18 — Rawls, W. E., Tomkins, W. A. F. e Melnick, J. L. The association of herpesvirus type II and carcinoma of the uterine cervix. *Amer. J. Epidemiology* 89:547, 1969.
- 19 — Schlom, J., Spiegelman, S. e Moore, D. RNA dependent DNA polymerase activity in virus-like particles isolated from human milk. *Nature* 231:97, 1971.
- 20 — Temin, H. M. e Mituzani, S. RNA dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 226:1211, 1970.

(*Extraído de Medicine* 51:189, 1972).



Sobre o «meio terapêutico» numa Unidade de Cuidados Permanentes num hospital geral

O conceito de meio terapêutico foi reconhecido há muito como um método eficaz de tratamento em grupos de doentes psiquiátricos e geriátricos. Contudo, ao que sabemos, este método de organização de uma Unidade nunca foi usado sistematicamente num grande hospital escolar na assistência a doentes com doenças médicas agudas e cirúrgicas. O departamento de Medicina Interna do Yale New Haven Hospital inaugurou em Março de 1969 um novo tipo de Bloco para doentes dos hospitais gerais onde se encontram e se tomam em consideração os aspectos sócio-emocionais da doença no planeamento da assistência a prestar aos doentes. Partindo desta premissa, estruturou-se este Bloco de acordo com os princípios aceites do meio terapêutico:

Um meio para ser terapêutico deve: 1) proporcionar ao doente experiências que reduzam ao mínimo as suas deformações da realidade; 2) facilitar-lhe troca de contactos realistas e comunicativos com outros doentes; 3) facilitar a sua participação com outros de

modo que o doente tire daí maior satisfação e segurança; 4) reduzir-lhe a ansiedade e aumentar-lhe o conforto; 5) aumentar a confiança em si próprio; 6) proporcionar-lhe compreensão dos cursos e manifestações da sua... doença; 7) mobilizar a sua iniciativa e motivá-lo para que compreenda mais amplamente as suas potencialidades de criação e produção.

Esta Unidade de ensino com um serviço de 20 camas, uma divisão do Departamento de Medicina, chama-se Bloco de Assistência Contínua. Os estudantes da Escola Médica de Yale, internos e residentes, assim como os médicos da clínica privada, enviam ao Bloco de Assistência Contínua qualquer doente do hospital que esteja medicamente estável, mas que ainda necessite de tratamento contínuo num hospital geral e dos serviços de reabilitação intensiva que o Bloco oferece. Um doente para poder ser transferido para o Bloco deve revelar um potencial de resposta a um programa de reabilitação intensivo e deve necessitar pelo menos de 6 dias e não mais de 6 semanas de hospitalização contínua. Os vários aspectos do Programa de Assistência Contínua serão assunto de comunicações subsequentes. Este artigo descreve a nossa experiência, até agora, na aplicação dos princípios anteriormente notados do meio terapêutico à organização dum bloco de assistência a doentes que estão em recuperação de quaisquer doenças médicas agudas ou cirúrgicas. Incluem-se casos ilustrativos.

Base teórica

Parsons descreveu dois tipos de comportamento bastante contraditório que é de esperar se apresentem simultaneamente em pessoas no «papel de doente». O primeiro é o de abdicção das responsabilidades e prerrogativas associadas com a sua posição social pré-doença (ou estado de saúde) e a sua submissão ao cuidado de pessoas competentes. O outro é o de querer deixar o papel de doente tão depressa quanto possível.

Todos sabemos que até ao dia em que recebe a alta o primeiro tipo de comportamento descrito acima é fortemente encorajado nos blocos de doenças agudas do hospital geral. King descreveu vários aspectos do hospital que actuam sobre o doente neste sentido, tais como falta de vida privada, equipamento e linguagem não familiares, aspectos, sons e cheiros estranhos, rotina invariável e exigências de submissão ao pessoal do hospital, assim como a tudo já referido. Todos estes e outros aspectos da vida num tradicional

ambiente de hospital geral tornam difícil a esperada transição ao papel de são. (Deve notar-se que se espera que esta transição ocorra bastante rapidamente, algures entre as 10,59 e as 11 horas da manhã no dia da alta). Na realidade, alguns doentes adoptam tão completamente o papel de doentes que não têm desejo de abdicar do mesmo quando chega a altura de receberem alta e arranjam desculpas para permanecer no hospital ou, pelo menos, para se manterem dependentes. Esta dificuldade em abdicar do papel de doentes, é evidentemente complicada, quando um indivíduo adquiriu uma incapacidade que não possuía antes da doença o ter atingido.

King notou também que, partilhar os nossos sentimentos com outros doentes, auxilia à adaptação tanto das doenças médicas agudas como crónicas. Contudo, nos blocos de doenças agudas dum grande hospital os contactos entre os doentes são geralmente deixados ao acaso e não são necessariamente orientados para um apoio mútuo em qualquer forma sistémica.

Descrição do meio do Bloco de Assistência Contínua

A organização do meio do Bloco de Assistência Contínua tem como seu princípio norteador a esperança e a simplificação do comportamento de «papel de são» por parte dos doentes. O meio do Bloco seria melhor compreendido como achega ao doente em três níveis: 1) como membro do grupo de doentes no Bloco; 2) como indivíduo; e 3) como membro dum outro grupo social constituído pela sua família e amigos. Delinear-se-ão a seguir os pormenores deste meio. Serão incluídos relatórios casuísticos que demonstram alguns aspectos do Bloco de Assistência Contínua.

O grupo-doente:

Reuniões do Grupo-Doente: Estas reuniões têm lugar uma vez por semana, durante uma hora, no solário do Bloco. São orientadas pelo assistente social e pelo capelão do Bloco. A principal finalidade destas reuniões é permitir aos doentes o partilharem dos problemas que conduziram às suas doenças (álcool, falta de cuidado no tratamento da diabetes) ou partilharem dos problemas que a sua doença criou (incapacidade de retomar o trabalho como carregador de camiões devido à perda duma perna). A estas reuniões assistem também doentes que se sentem melhor nos papéis de «auxiliares» e «auxiliados», um importante aspecto de indepen-

dência e um componente essencial na adaptação a uma doença crônica. Ao verem, também, que não se encontram sozinhos no seu sofrimento, os doentes são levados a encararem os seus problemas individuais numa melhor perspectiva. Tal perspectiva pode evitar a regressão à dependência. Algumas vezes, estas reuniões são muito bem sucedidas, com os doentes a argumentarem com os recalitrantes e a apoiarem os motivados. Noutras ocasiões, as reuniões têm menos êxito. Os doentes sentam-se, silenciosos, ou põem em dúvida a importância das reuniões. Estas «reuniões infrutíferas» ocorrem quando os doentes têm dificuldade em aceitar a filosofia do Bloco de «dar e receber», que reconhecidamente constitui uma completa mudança dos tradicionais blocos hospitalares.

Grupos de doenças específicas: Periodicamente há no Bloco um certo número de doentes que passaram por uma experiência semelhante, ou seja amputação duma perna, uma paralisia ou problemas pessoais ou físicos devidos ao alcoolismo. Somos de opinião que estes doentes beneficiam das reuniões em conjunto para discutirem o que lhes aconteceu e o que os espera. Assim, o médico, o terapeuta físico, a enfermeira, e a assistente social encontrar-se-ão durante uma hora com estes doentes em várias fases de recuperação duma amputação. Os doentes estimulam-se uns aos outros, fazendo perguntas que doutro modo não fariam. Expressam desencorajamento e depois esperança que doutra forma poderiam não se permitir sentir. Os doentes podem também frequentemente responder melhor às perguntas uns dos outros do que o pessoal. Algumas vezes é convidado a participar um doente que recebeu alta e que se está a comportar perfeitamente com uma prótese ou sem tomar álcool.

Reuniões Doente-Pessoal: Uma vez por semana, todos os doentes e o pessoal se encontram no solário durante uma hora para discutir os problemas do Bloco. Os doentes fazem sugestões, por exemplo, que a distribuição da refeição das 6 da manhã seja menos barulhenta, um espelho de tamanho natural na entrada, uma campainha na sala de jantar. Não só estas reuniões resultam num Bloco sensivelmente mais organizado, mas no decorrer das mesmas o doente aprende a ser responsável pelo estado do seu meio ambiente e situação de vida. As reuniões doentes-pessoal servem também para diminuir a distância entre os doentes e o pessoal, que, por seu turno, conduz a questões mais abertas quanto às doenças, tratamentos e prognósticos.

Terapêutica física de grupo: Todos os doentes capazes se encontram duas vezes por semana para uma terapêutica física de grupo. Fazem-se exercícios de condicionamento geral. O grupo

ROVAMYCINE

500

(espiramicina)

- Largo espectro antibiótico
- Administração oral
- Concentrações máximas e persistentes na árvore respiratória
- Notável tolerância

Indicações

Amigdalites, faringites, otites.

Infecções do tracto respiratório.

Uretrites gonocócicas.

Infecções do foro cirúrgico.

Apresentação

Embalagens de 10 e 20 comprimidos.

novas apresentações de

APLAKIL

um tranquilizante benzodiazepínico sob a forma original de
GRAGÉNULOS DE ACÇÃO CONTROLADA

APLAKIL — embalagens de 20 e 50 cápsulas doseadas a 43 mg de succinato de oxazepam e de sódio equivalentes a 30 mg de oxazepam base.
APLAKIL-MINOR — Embalagens de 20 cápsulas doseadas a 28,7 mg de succinato de oxazepam e de sódio equivalentes a 20 mg de oxazepam base.

A FORMA EM GRAGÉNULOS

estabelece uma acção distribuidora controlada do princípio activo

impede que o efeito medicamentoso seja afectado pelas variações do pH, pela actividade enzimática e pelo peristaltismo intestinal

consegue manter uma constância na velocidade de libertação que não havia sido possível obter até agora

obtem uma concentração hemática de nível terapêutico constante durante um período de 8-10 horas

presta auxílio aos doentes frustrados pela limitação das suas funções. Pode também duma maneira positiva reforçar os progressos que os indivíduos tenham feito para vencer as suas incapacidades.

Sala de jantar: Em vez de tomar as suas refeições na cama num tabuleiro, cada um dos doentes come na sala de jantar com os outros. Este cenário tradicional de «partir o pão» em conjunto proporciona um tipo de convívio social mais aberto e natural do que o que geralmente existe no Bloco do hospital geral. Assim, serve para preparar o indivíduo a um regresso à vida normal. Além disso, dá a cada um dos doentes oportunidade de ver outros com incapacidades como a sua (ou pior) que estão a conseguir êxito em direcção ao papel de sãos. São exemplo disto o doente que sofreu um acidente vascular, o qual era anteriormente alimentado pela enfermeira e que agora usa uma combinação de garfo e faca para cortar a carne e se alimenta a si próprio, ou o doente que sofreu colostomia e que se aventura nervosamente pela primeira vez num grupo em actividade, e mais tarde com completo à vontade. O relatório que apresentamos a seguir é uma resposta particularmente interessante para o Bloco.

Uma mulher de 28 anos foi destinada à transferência para o Bloco. No ano anterior tinha sido admitida no hospital, por três vezes, devido a dor progressiva na parte inferior do pescoço e pernas e infecção urinária recorrente. A sua doença teve início aos 10 anos, altura em que surgiu fraqueza em ambas as pernas e no braço direito tendo-se feito um diagnóstico provisório de poliomielite. Aos 12 anos teve a primeira infecção urinária. Durante os anos seguintes recebeu vários antibióticos e durante 3 anos teve que ser tratada por meio de dilatações uretrais regulares. Dois anos antes da admissão, o médico tinha-lhe dito para não sair com tempo frio ou húmido por causa da infecção das vias urinárias e nesta altura ela pôs de parte qualquer ideia dum emprego regular.

Desde o início da sua dificuldade muscular a sua capacidade de marcha tinha tido altos e baixos. Às vezes andava perfeitamente sem apoio e outras vezes tinha necessidade duma bengala. Nos 3 anos anteriores a esta admissão, teve aumento da dor na região sacro-lombar com irradiação para as pernas. Durante vários meses antes da admissão tinha estado essencialmente confinada à cama em virtude da dor. No passado tinha tido excelentes estudos neurológicos e, se bem que nenhuns resultados objectivos pudessem confirmar a impressão existente, cria-se que a doente podia ter um tumor intraspinal.

Na nossa avaliação pré-admissão encontrámos a doente na

cama, respondendo dificilmente às perguntas devido às grandes doses de medicamentos que tinha recebido para controlar as dores. Nas 24 horas anteriores tinha tido náuseas e vômitos repetidos e por isso estava a receber fluidos endovenosos. Durante o exame foi incapaz de se virar dum lado para o outro por causa de queixas dolorosas. Se bem que nada no seu exame sugerisse que a doente estava pronta a ser transferida para o Bloco, uma revisão cuidadosa da sua anamnese sugeriu que existiam significativos factores emocionais que complicavam o seu curso, principalmente o facto de a família e dos médicos desde há muitos anos lhe terem atribuído o «papel de doente». O seu caso foi discutido com o pessoal de serviço de neurocirurgia, o qual foi de opinião de que não havia quaisquer contra-indicações a um programa de actividade se a doente pudesse cooperar. Foi, portanto, transferida. Descrevemos cuidadosamente o programa da nossa enfermaria tanto à doente como à família, antes da transferência, e, se bem que não mostrassem nenhum entusiasmo, concordaram em experimentar.

A doente foi transferida 1 hora antes da refeição da noite. Decidimos que, tal como todas as outras doentes da unidade, deveria vestir os fatos de ir à rua e comer na sala de jantar. A sua resposta foi verdadeiramente espectacular, pois verificou que com o auxílio das enfermeiras podia levantar-se da cama e caminhar pelo corredor até à sala de jantar. Admitiu que quando estava levantada e vestida, a náusea parecia desaparecer. Quando o médico de serviço fez a ronda da noite, custou-lhe a crer que fosse a mesma mulher que tinha visto 4 horas antes no bloco de doenças agudas.

Recreação: O terapeuta da recreação planeia e superintende um programa de actividades, por exemplo cerâmicas, que se realizam à tarde e à noite no solário da unidade. O objectivo do programa de recreação é auxiliar os doentes a realizarem actos que sejam recreativos, não implicando com o seu ego, e assim são, pelo menos simbolicamente, representativos do papel de sãos. Um doente cardíaco que está a jogar bingo não está a ligar importância à sua incapacidade. Um outro benefício do programa de recreação é que os contactos do doente são planeados em vez de serem feitos ao acaso, como na unidade de doenças agudas. Assim, um doente deprimido introvertido, será encorajado a sentar-se à mesa dos trabalhos de cerâmica com um doente mais extrovertido.

Quartos múltiplos: Os doentes muitas vezes trocam impressões e são influenciados pelos seus companheiros de quarto. Assim, a questão básica a pôr quando se distribui um doente por quartos de três camas no Bloco é de qual será o subgrupo que mais influenciará este doente a retomar o seu papel de são. Deste modo, uma

pessoa com fraca imagem de si mesma, beneficiará com o exemplo dum companheiro de quarto com a mesma doença que se esteja a adaptar bem. De alto significado aqui é que mais uma vez a estrutura do Bloco se adapta segundo os fins terapêuticos de preferência a ser determinada ao acaso.

O doente individual

Apresentação e vestuário: Os doentes do Bloco de Assistência Continua em vez de usarem pijamas ou roupões devem vestir-se todos os dias com os fatos práticos de ir à rua. Depois de semanas, ou mesmo meses de hospitalização, muitas pessoas temem nunca «ser o que eram». O vestir-se de maneira normal serve para diminuir estes receios. O acto de se vestir e de se preparar todas as manhãs é também uma terapêutica ocupacional útil para o doente entrevado ou amputado, que tem que aprender novas formas de realizar tarefas da vida que até então eram simples rotina. Finalmente, apresentando-se todos tão bem quanto possível é bom tanto para o moral do pessoal como do doente e constitui um importante avanço simbólico para o papel de são.

Responsabilidade graduada para a própria assistência médica: Cada um dos doentes da enfermaria recebe instruções quanto aos medicamentos que toma, seus nomes, finalidade e efeitos secundários. O doente tem então de ir ao depósito da enfermaria e requisitá-los no devido tempo. Desta forma, os doentes que tenham dificuldade em se lembrar ou compreender a sua medicação são identificados. Também o doente resistente é influenciado positivamente pelo exemplo dos mais cooperativos que tomam regularmente os seus medicamentos. Os doentes são também treinados para registarem dados especiais de observação como: fracções de urina, ingestão e excreção, pesos diários. Também aqui, e sem palavras, o doente é consciencializado de que é um participante activo no progresso da sua saúde. Isto está demonstrado no caso seguinte:

Um homem de 62 anos foi transferido para o Bloco para se treinar no cuidado da sua doença pulmonar obstrutiva crónica. Este homem, um grande fumador, tinha notado pela primeira vez há 14 anos, falta de respiração. Quatro anos antes da admissão tinha feito um pneumotórax espontâneo e o actual internamento foi precipitado por bronquite estafilocócica aguda. Na altura em que foi transferido para o nosso Bloco, a bronquite estava controlada. Revelou grave enfisema na radiologia do tórax e sofria de cor

pulmonale com insuficiência cardíaca congestiva. A sua pressão de gases no sangue era de PCO_2 60 mm Hg e PO_2 , 35 mm Hg.

A finalidade da transferência foi adaptá-lo à doença e ensinar-lhe o complicado programa de assistência a si próprio de que o doente tinha necessidade depois de ter alta. Na altura da admissão o doente ficava apneico ao dar alguns passos da cama para a casa de banho. Estava muito apreensivo com o seu estado, assim como a sua mulher. Durante as 6 semanas de permanência no Bloco usaram-se todos os elementos do meio terapêutico com relevo especial para a aprendizagem da drenagem de posição, uso de aparelhos de inalação e educação sobre a sua bastante complicada medicação de rotina. Quando a mulher o visitava participava também do programa de aprendizagem para lhe ministrar cuidados em casa. Na altura em que teve alta tinham-se obtido três resultados interessantes. Primeiro, o doente conseguir caminhar o equivalente a um bloco sem sentir a desconfortável dispneia e conseguir subir um lanço de escadas. O segundo foi que a mulher do doente se encontrava muito menos apreensiva e tinha confiança em poder tomar parte activa no programa de casa. O terceiro foi que os gases do sangue estavam praticamente inalterados, sendo o PCO_2 58 mm Hg e PO_2 , 37 mm Hg. Este é um exemplo particularmente bom dum homem cuja função melhorou muito, não devido a uma melhoria dos factos anatómicos e fisiológicos, mas sim por melhor adaptação à doença.

Representante dos doentes: A sugestão de nomear um representante dos doentes surgiu durante uma reunião doentes-pessoal. Todas as semanas nessa reunião escolhe-se uma pessoa do grupo para servir de hospedeiro ou hospedeira do Bloco. As suas responsabilidades são auxiliar os novos doentes a sentirem-se bem ao entrarem na sala de jantar, a orientá-los, lembrar-lhes as reuniões de grupo e auxiliá-los a tomar conhecimento dos seus problemas e ajudá-los na sua solução. Também desempenha as tarefas menos importantes de distribuir o correio e vender selos. O doente representante encoraja os outros doentes que sejam capazes de ajudá-lo nas suas tarefas. Esta atribuição mostra claramente as esperanças do Bloco de Assistência Contínua de todos os doentes trabalharem para uma responsabilidade própria e mútua.

Responsabilidade da dieta: Um doente com uma dieta especial é instruído pelo dietista e pela enfermeira quanto à sua constituição e finalidade. Espera-se que o doente escolha da ementa do hospital as refeições que satisfaçam as exigências da sua dieta. A equipa dietética revê e selecciona com ele, auxiliando-o a compreender e a descobrir confiadamente substitutos satisfatórios para as suas

escolhas insuficientes. O sistema permite mais uma vez que o doente e o pessoal e algumas vezes outros doentes observem quaisquer problemas potenciais dietéticos depois da alta e tomem as medidas necessárias. Simboliza também a «liberdade com responsabilidade» que o doente encontra ao regressar à vida independente.

Marcando as próprias entrevistas: Quando um doente se junta aos alcoólicos anónimos ele próprio chama o serviço de resposta AA para conhecer o local das reuniões e para conseguir um responsável. Se vai receber uma ocupação de treino no Departamento de Reabilitação Profissional contacta com o conselheiro de instrução profissional. O lema aplicável aqui é «nunca auxiliar um doente naquilo que ele próprio possa fazer». Isto baseia-se no conceito filosófico de que é melhor ser uma pessoa independente do que dependente. É também um método prático de funcionamento, porquanto uma pessoa que aprendeu a tomar decisões enquanto estão profissionais à sua volta para a apoiarem será capaz de as tomar na ausência destes.

O doente, a família e os amigos

Reuniões de família: Uma noite por semana o pessoal do Bloco de Assistência Contínua, médico, enfermeira, terapeuta físico e assistente social, reservam uma parte do seu tempo para se encontrarem com os doentes e familiares. Cada reunião de família dura aproximadamente meia hora. O doente está sempre presente, assim como qualquer pessoa que ele deseje convidar. Discute-se o regime de tratamento. Fazem-se perguntas à família, ao pessoal e vice-versa. Fazem-se planos pós-hospital, quer dizer, onde o doente irá receber terapêutica física ou que espécie de alteração de emprego será necessário fazer. A inclusão dos doentes e das famílias no plano de tratamento e alta encoraja o seu sentido de participação e de autonomia. Auxilia também a ter a certeza de que seja quais forem os planos os mesmos serão realizados. O caso que apresentamos a seguir ilustra a utilidade duma reunião familiar.

Uma mulher, casada, de 49 anos, foi transferida para o Bloco de Assistência Contínua devido a cirrose do fígado e para tratamento de alcoolismo. Admitiu que era alcoólica e mostrou-se disposta a vencer este problema. A sua anamnese mostrou que tinha começado a beber aos 19 anos e aos 28 embebedava-se diariamente. Durante um período de 3 meses, um ano antes da admissão, tinha conseguido deixar de beber. No Bloco, a doente interessou-se pelos Alcoólicos Anónimos e começou a assistir regularmente às reuniões. Quando se estavam a formular os planos de alta assegurou-nos que

teria o apoio da família quando voltasse para casa e achava que se podia manter sóbria. Nesta altura, realizou-se uma reunião de família e assistiram três irmãs, dois primos e o amante da doente. Deste grupo três estavam na altura nitidamente etilizados.

Da conversa deduziu-se que uma das irmãs parecia na verdade ser uma pessoa responsável e poderia ser capaz de ajudar a doente no seu desejo de deixar de beber, mas que o amante introduzia bebidas em casa às escondidas, apesar de tudo o que a irmã pudesse fazer. A realidade da situação nunca teria sido conhecida por parte da doente e certamente provou a importância da reunião da família. Em virtude desta reunião, a doente não teve imediatamente alta, mas foi transferida para um centro de reabilitação a longo prazo para assim assegurar ao máximo a possibilidade de estabilizar a cirrose do fígado e dar oportunidade à doente de trabalhar com os Alcoólicos Anónimos.

Licenças: Apesar da esperança que o comportamento de papel são representa para os doentes do Bloco de Assistência Continua à medida que se aproxima o dia da alta tanto o pessoal como o doente não têm a certeza se este último será capaz de desempenhar as suas funções eficazmente em casa. Para experimentar isto, dão-se muitas vezes ao doente licenças para ir a casa durante um dia, uma noite ou um fim de semana. Depois destas licenças fica esclarecida a capacidade dos doentes para as suas funções. Focam-se os pontos fracos, por exemplo, talvez o doente tenha dificuldade em manejar as muletas ao subir as escadas. Dão-se também licenças para o seguinte: procura de novos alojamentos para viverem, entrevistas para arranjar emprego e reuniões dos Alcoólicos Anónimos. O relatório no caso seguinte demonstra a utilidade das licenças:

Uma rapariga de 16 anos foi observada no Bloco Médico de doenças agudas. Foi admitida devido a uma crise miastênica. Dois anos antes tinha-se feito o diagnóstico de miastenia grave e, entretanto, a doente tinha sido admitida frequentes vezes neste hospital e noutro. Tinha tido crises recorrentes apesar do facto de ter sido tratada por irradiação tímica e com um programa terapêutico adequado de neostigmina (Prostigmin) e brometo de 3-hidroxi-1-metilpiridínio dimetilcarbamato (Mestinon) que ela tinha tomado regularmente sob vigilância da mãe. Considerou-se que alguns dos sintomas que a doente apresentou durante a crise não podiam ser completamente explicados só pela doença. Numa cuidadosa anamnese verificou-se que a sua doença se iniciara pouco depois dos pais se terem separado.

A doente admitiu que tinha sido profundamente influenciada por um programa de televisão em que uma rapariga aproximada-

mente da sua idade tinha simulado sintomas semelhantes para conseguir reunir de novo os pais. Assim, havia factores na sua história anterior e na sua presente reacção que pareciam importantes. Finalmente, verificou-se que os seus objectivos quanto ao futuro também poderiam ser um factor importante. Tinha sido uma boa estudante na escola e planeava continuar a educação e vir a ser enfermeira. Pouco depois de diagnosticada a doença, disseram-lhe que nunca poderia ser enfermeira e após terem-lhe dito isto começou a dar frequentes faltas na escola, sofrendo o seu aproveitamento escolar as consequências de tal. Na altura em que foi observada tinha posto de lado todas as ideias de instrução superior e informaram-na de que não podia obter o diploma do liceu sem repetir um ano.

Esta doente mostrou uma boa resposta às actividades do Bloco, mas foi principalmente auxiliada pelos conselhos cuidadosos quanto ao seu futuro e pelas licenças diárias que recebia de modo a poder frequentar as aulas. O seu interesse principal era a biologia e os conselheiros indicaram-lhe as diferentes carreiras existentes, além da enfermagem. Frequentando as aulas do liceu, demonstrou a si própria e à família, mais ao pessoal do liceu e do Bloco a sua capacidade de operar num meio não médico. Realizaram-se reuniões com representantes da escola e delineou-se um novo programa com um alvo mais realista de técnica de laboratório.

Implicações para a Educação Médica

Num recente editorial Huth citou provas para apoiar o argumento de que os médicos pessoalmente deviam ter alguma competência em tratar dos problemas emocionais e mentais nos indivíduos com doenças «difíceis», mesmo quando estes problemas são subtis e se encontram disfarçados. Observou ainda que apesar das transformações do ensino psiquiátrico das escolas médicas, que agora proporcionam aos estudantes uma visão mais rigorosa e compreensiva da personalidade, o estudante pode nunca aplicar estes conhecimentos na sua subsequente prática médica se não se lhes mostrar (como fazê-lo)... nos departamentos de doenças difíceis ou seja medicina, cirurgia, pediatria. O Bloco de Assistência Contínua foi instituído num grande hospital escolar dentro de um dos departamentos de doenças «difíceis», medicina interna. Correntemente, o pessoal dos estabelecimentos médicos e cirúrgicos acompanham e recebem dados informativos subsequentes dos doentes que foram transferidos para o Bloco. No ano seguinte, o pessoal do estabeleci-

mento médico deve fazer escala pelo Bloco; actualmente, estudantes de medicina seleccionados exercem uma função electiva ali; e todos os estudantes de medicina assistem a uma sessão de orientação respeitante ao Bloco e ao seu meio. Os médicos de clínica particular que transferem os seus doentes para o Bloco têm uma oportunidade de aumentar a sua experiência auxiliando o doente a fazer a transição do hospital para casa.

Então, o meio do Bloco de Assistência Contínua, não só serve as necessidades dos seus doentes mas exerce também funções de ensino para os estudantes de medicina, pessoal de estabelecimentos e médicos de clínica particular. Nos blocos de doenças agudas, os estudantes de medicina e o pessoal observam muitas vezes os doentes dominados por doenças num ambiente que encoraja a regressão ao papel de doente. Em contraste, o Bloco de Assistência Contínua proporciona ao médico estagiário uma oportunidade de observar o doente como pessoa, que deve primeiro actuar eficientemente no meio do Bloco e depois no seu meio social anterior. E, talvez ainda mais importante, o médico estagiário no Bloco fica também exposto às várias técnicas que pode utilizar para facilitar aos seus doentes a transição do papel de doente para o de são. A organização de um Bloco hospitalar como meio terapêutico é uma destas técnicas.

(Extraído de Annals of Internal Medicine, 73:957-962, 1970).



*Um novo protector
e regulador hepático*

EFER-HEPÁTICO

(orotato de carnitina)

*que pode ser considerado
o suporte fisiológico do fígado*

Embalagens de 20 comprimidos efervescentes contendo
300 mg de orotato de carnitina e 1 g de sorbital

