

TERAPÊUTICA

REVISTA DE MEDICINA

SUMÁRIO

- Estudo da função tiroideia*
por I. Rosenberg pág. 41
- Mecanismos imunológicos específicos para tumores*
por Richard T. Smith » 53
- Problemas da clínica diária*
O antes e o depois da coagulação sanguínea » 64

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

NÚMERO CENTO E VINTE E UM ★ 1973

(N.º 2 de 1973)

UM FÁRMACO COMPLETAMENTE
NOVO NO QUE RESPEITA
O MECANISMO DE ACÇÃO

GASTROMIDIN

(ZOLIMIDINE)

protector gástrico de excepcional
eficácia na terapêutica de gastrites,
duodenites e estados ulcerosos
gastroduodenais

Em embalagens de 50 e 100 cápsulas a 200 mg

Sala.....

Est.

Tab.

N.º

TERAPÊUTICA

N.º 121

REVISTA TRIMESTRAL DE MEDICINA

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

ESTUDO DA FUNÇÃO TIROIDEIA

I. ROSENBERG (*)

Noções gerais

Os indivíduos eutiroides produzem, diariamente, cerca de 80 μg de tiroxina (T_4) e 50 μg de triiodotironina (T_3). Muito embora a determinação das taxas de secreção ou de produção das diferentes hormonas tiroideias constitua o mais almejado processo de avaliação da função tiroideia de um indivíduo, os estudos dinâmicos necessários para a sua efectivação só muito raramente são possíveis na clínica, razão essa por que se transfere esse encargo para outras provas e métodos de execução. Estes constam da medição das concentrações plasmáticas das hormonas tiroideias, da avaliação da capacidade de ligação a estas hormonas das proteínas plasmáticas, da aferição da avidéz com que a glândula tiroideia capta o iodo e da determinação das concentrações da hormona estimulante da tiroideia (TSH) em circulação.

(*) Do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Boston.



As hormonas circulantes

As taxas do iodo ligado às proteínas (PBI), determinadas por meio de processos químicos, variam normalmente entre 4 e 8 μg por 100 ml de soro e, de um modo geral, sofrem uma evolução estritamente paralela à das concentrações plasmáticas da tiroxina; porém, se as proteínas iodadas em circulação estiverem presentes em concentrações anormalmente elevadas (como por exemplo na tiroidite de Hashimoto e mesmo em pessoas às quais foram administradas doses farmacológicas de iodetos inorgânicos), as taxas do iodo extraído pelo butanol (BEI), cujos valores normais oscilam entre 3 e 7 μg por 100 ml de soro, constituem um índice mais seguro da quantidade de iodo hormonal circulante. A utilidade da determinação do PBI e BEI, na clínica, é anulada pela administração de compostos orgânicos iodados, especialmente daqueles que se utilizam como meio de contraste radiográfico; os valores do PBI e do BEI podem persistir anormalmente baixos, durante vários dias, em doentes aos quais se administrou um diurético mercurial.

O doseamento da T_4 sérica, obtido por intermédio de métodos de análise não químicos, baseados na competição para a ocupação dos receptores proteicos, fornece-nos um parâmetro mais específico que o expresso pelos valores do PBI ou do BEI e que, além disso, não é afectado por contaminações com iodo ou mercúrio. A taxa normal da T_4 sérica varia de 4 a 11 μg por 100 ml; com a finalidade de tornar mais explícita uma possível comparação destes valores com os dois clássicos PBI e BEI, tais resultados são, por vezes, expressos sob a forma de iodo da T_4 , valor esse cujo cálculo se obtém multiplicando a taxa da T_4 sérica por 0,653 (número correspondente à proporção ponderal em que o iodo se encontra na T_4), pelo que a concentração sérica normal do iodo da T_4 está compreendida entre valores extremos de 2,6 e 7,2 μg por 100 ml.

Embora a concentração da T_4 circulante traduza, com segurança, a secreção da T_4 , quando a capacidade de ligação das proteínas de transporte é normal, tal não acontece quando existem alterações pronunciadas dessa capacidade de ligação. Assim, quando a taxa das globulinas ligadas às hormonas tiroideias em circulação (TBG) se encontra elevada, como sucede durante a gravidez ou após a administração de estrogénios, os valores da T_4 sérica são, por via de regra, anormalmente grandes; contudo, tais indivíduos comportam-se, clinicamente, como eutiroideus e os seus níveis de secreção da T_4 , determinados por meio de métodos

de análise dinâmicos, estão dentro dos valores normais; por outro lado, uma diminuição da capacidade de ligação das globulinas às hormonas tiroideias (TBG), como a que pode resultar da administração de androgénios ou de esteróides anabolizantes, e que também pode ocorrer no síndrome nefrótico ou em indivíduos com ausência de globulinas que se possam ligar às hormonas tiroideias (TBG), determinada geneticamente, associa-se a valores da concentração da T_4 sérica abaixo dos normais, embora em tais casos não haja hipotiroidismo. Estes factos fazem levantar as hipóteses de que o metabolismo e a acção das hormonas tiroideias estão mais

ABREVIATURAS CORRENTEMENTE UTILIZADAS

AIU	: captação absoluta de iodo
BEI	: iodo extraído pelo butanol
DF	: fracção dializável
PBI	: iodo ligado às proteínas
RAI	: iodo radioactivo
RU	: captação da T_3 marcada, pelas resinas permutadoras de iões
TBG	: globulinas ligadas à T_4
TBP	: proteínas ligadas à T_4
TBP _{ll}	: receptores livres das proteínas que se ligam à T_4
TRH	: hormona libertadora de tirotropina
TSH	: hormona estimulante da tiroideia (tirotropina)
T_4	: l-tiroxina
T_3	: l-triiodotironina

estritamente relacionados com as concentrações da T_4 livre do que com as da T_4 total, e de que a T_4 livre deve ser o índice sujeito a regulação homeostática.

Os valores da concentração da T_4 livre no soro são determinados recorrendo à diálise equilibrada desse soro, ao qual foram, previamente, adicionadas quantidades-padrão de T_4 marcada; o produto da fracção dializável (DF) dessa T_4 marcada—que, normalmente, anda à volta de 0,0005 da quantidade total empregada—pela taxa da T_4 sérica total exprime o valor da concentração da T_4 livre,

cuja variação normal está compreendida entre 1 e 3 μg por 100 ml de soro. As interações, reversíveis, entre a T_4 livre, a T_4 ligada às proteínas séricas e as proteínas que se ligam à T_4 (TBP) podem ser expressas da seguinte maneira:

T_4 livre + receptores livres das TBP (TBP_u) \rightleftharpoons T_4 ligada às proteínas.

Como a T_4 ligada às proteínas constitui cerca de 99,95% da T_4 total, esta expressão poderá, sem inconvenientes de maior, ser substituída pela seguinte constante de equilíbrio:

$$K = \frac{[T_4 \text{ total}]}{[T_4 \text{ livre}][TBP_u]}$$

fracção esta que também se poderá escrever da forma que se segue:

$$[T_4 \text{ livre}] = \frac{1 [T_4 \text{ total}]}{K [TBP_u]}$$

Estas fórmulas matemáticas mostram-nos que a concentração da T_4 livre é directamente proporcional à da T_4 total e inversamente proporcional à concentração dos receptores livres das TBP (TBP_u ou capacidade de ligação de reserva). O aumento ou a diminuição da capacidade de ligação à T_4 das proteínas séricas (TBP_u), num indivíduo eutiroides, implica o conseqüente aumento ou diminuição correspondente dos valores da concentração da T_4 total, para que os da T_4 livre permaneçam dentro dos limites normais; a experiência tem mostrado que, nos casos de modificações primárias da capacidade de ligação das globulinas às hormonas tiroideias (TBG), as alterações patenteadas nas taxas da concentração da T_4 total ocorrem em estreita associação com alterações da DF em sentido oposto, sendo normais os valores da concentração sérica da T_4 livre. Pelo contrário, quando a secreção das hormonas tiroideias se encontra quantitativamente alterada, como sucede nos casos de hipotiroidismo ou de hipertiroidismo, as alterações da taxa da T_4 sérica total e as da DF dão-se no mesmo sentido, e as taxas da concentração da T_4 livre estão fora dos valores normais. Embora haja um grande número de factos apoiando a hipótese de que a concentração plasmática da T_4 livre constitui o principal elemento determinante do metabolismo e da acção das hormonas tiroideias, um certo número de observações sugere que tal parâmetro não deve ser o único responsável por tal estado de coisas.

Assim, as taxas da concentração da T_4 livre no soro podem estar anormalmente elevadas num certo número de doenças agudas e crônicas que não pertencem ao foro da glândula tiroideia, e encontram-se, por outro lado, abaixo dos valores normais em pessoas às quais se administrou difenilhidantoína; no entanto, tais indivíduos parecem ser, realmente, eutirodeus.

Como corolário da utilização de métodos de análise mais evoluídos para determinação das taxas da T_3 circulante (os valores normais variam de 100 a 200 μg por 100 ml de soro) e de estudos dinâmicos do seu metabolismo, tornou-se aparente que as minúsculas concentrações da T_3 , em circulação, em relação às da T_4 , podem ser altamente falaciosas no que diz respeito à sua contribuição para a execução da função tiroideia. Para tal concorrem uma saída muito mais rápida, do composto, da circulação, um maior volume para a sua distribuição extra-tiroideia e a maior potência da T_3 , tudo isto em comparação com a T_4 . Além disso, desde que foi demonstrado que a T_4 se pode converter em T_3 , fora da tiroideia, tem-se especulado um tanto acerca das possibilidades da T_4 ser apenas uma pré-hormona ou precursora da T_3 . Têm sido descritos casos de hipertiroidismo, cursando com bóciós tóxicos, quer difusos quer nodulares, nos quais as taxas da T_4 circulante, da capacidade de ligação das globulinas às hormonas tiroideias (TBG) e da captação do iodo radioactivo (RAI), estão dentro dos valores normais, sendo o hipertiroidismo consequência de uma produção exagerada da T_3 , cujas concentrações circulantes estão anormalmente elevadas. Na maioria dos casos de hipertiroidismo, os níveis plasmáticos, tanto da T_3 como da T_4 , são superiores aos normais, mas, nos casos de «toxicose da T_3 », as taxas da T_3 circulante estão elevadas, ao passo que as da T_4 são normais.

Um aumento da produção da T_3 pode, também, explicar o eutiroidismo de certos indivíduos que, após terem sido submetidos a tratamento de um pretérito hipertiroidismo, com iodo radioactivo (RAI), apresentam níveis séricos baixos do PBI (e, presumivelmente, da T_4 , também), mas possuem concentrações séricas elevadas da T_3 .

A ligação das proteínas séricas às hormonas tiroideias como índice da função tiroideia

Adicionando quantidades-padrão de uma hormona tiroideia marcada (por via de regra da T_3 , muito embora a T_4 também possa ser utilizada para esse fim) a um soro contendo uma substância

insolúvel, tal como uma resina permutadora de aniões ou carvão vegetal, e determinando a fracção da quantidade total da hormona empregada que fica retida na fase precipitada, obtém-se a «captação da T_3 » ou «captação pela resina» (RU), que, de certo modo, representa um parâmetro inverso do TBP_u (ou capacidade de ligação de reserva desse soro). Como, no hipertiroidismo, existe um aumento da secreção das hormonas tiroideias, que determina, por sua vez, a existência de um grau de saturação pela T_4 das proteínas que se ligam a esta hormona, superior ao normal e, consequentemente, de um TBP_u diminuído, enquanto que, no hipotiroidismo, há um aumento do TBP_u , os valores do RU tendem a ser elevados no hipertiroidismo e baixos no hipotiroidismo; portanto, a determinação do RU constitui um método de avaliação da função tiroideia, bastante útil, se bem que indirecto. Deve-se ressaltar, porém, que, se existirem alterações pronunciadas da capacidade de ligação das proteínas séricas à T_4 segregada, ou se existirem, na circulação, substâncias que possam competir com a T_4 , para a ocupação dos receptores das proteínas de transporte, o RU não espelha, nestes casos, com precisão, o funcionamento da glândula tiroideia. Assim, nos indivíduos eutiroideus que possuem um TBG elevado (gravidez, terapêuticas com estrogénios), os valores do RU são baixos, à escala dos que costumam existir no hipotiroidismo, ao passo que, nos indivíduos da mesma classe, mas portadores de um TBG baixo (administração de androgénios ou de esteróides anabolizantes), o RU encontra-se elevado, com valores da magnitude dos existentes no hipertiroidismo.

Do mesmo modo, a difenilhidantoína e os salicilatos competem com a T_4 , na ligação às proteínas, o que ocasiona, nos indivíduos que tomaram esses medicamentos, uma redução do TBP_u sérico e, consequentemente, um aparecimento de taxas do RU anormalmente elevadas.

Se bem que nem o RU nem a T_4 sérica sejam, invariavelmente, um índice fiel do funcionamento tiroideu, uma combinação destes dois parâmetros pode, contudo, fornecer-nos indicações bastante preciosas acerca deste problema. Como a concentração da T_4 livre é directamente proporcional à concentração da T_4 sérica total, e inversamente proporcional ao TBP_u , e como o RU está em relação inversa com o TBP_u , as taxas da T_4 livre são, por consequência, directamente proporcionais, tanto às da T_4 total como às do RU e, logicamente, também o serão ao produto de ambas. O valor numérico deste produto — índice da T_4 livre — constitui uma forma de medição das concentrações da T_4 livre, e está altamente relacionado com o funcionamento da tiroideia.

Provas relacionadas com o armazenamento do iodo na glândula tiroideia

A captação do iodo radioactivo (RAI), pela tiroideia, reflecte a avidéz com que esta glândula armazena o iodo. Geralmente este parâmetro é determinado 24 horas após a administração da dose-padrão do radioisótopo; embora haja vantagens teóricas em fazer as medições da depuração tiroideia dos iodetos-plasmáticos ou da captação deste elemento, decorridos intervalos mais curtos (de 10 minutos a 4 horas), tal facto não tem sido devidamente aproveitado, já que, nos primeiros momentos, há necessidade de fazer correcções mais significativas, devido à radioactividade extra-tiroideica. Valores da captação do iodo radioactivo (RAI) ou da depuração tiroideia, anormalmente elevados, são compatíveis, embora não o indiquem, necessariamente, com a existência de hipertiroidismo; com efeito, no bócio endémico e em alguns casos de bócio esporádico não-tóxico, a captação e a clarificação do iodo radioactivo (RAI) estão, também, elevadas. Do mesmo modo, taxas da captação e da depuração tiroideias anormalmente baixas, são características, se bem que não específicas, do hipotiroidismo, visto que as tiroidites subagudas, assim como a administração de grandes doses de iodetos, de hormonas tiroideias ou de drogas anti-tiroideias, podem, também, diminuir este poder de captação.

As taxas dos iodetos presentes na dieta constituem uma das determinantes mais significativas dos valores da captação tiroideica do iodo radioactivo (RAI) e da depuração tiroideia dos iodetos circulantes. Os valores normais do iodo radioactivo (RAI) existente na tiroideia, 24 horas após a sua administração, andam, geralmente, à volta dos 15 aos 45% da dose utilizada, e os da depuração tiroideia média dos iodetos plasmáticos variam de 12 a 25 ml por minuto. Um aumento das quantidades de iodetos existentes na dieta (atribuído, pelo menos em parte, à presença de maiores quantidades de iodo no pão) que se verifica em muitas regiões dos Estados Unidos da América, nestes anos mais recentes é, provavelmente, o responsável pelo já descrito abaixamento das taxas normais da captação do iodo radioactivo (RAI) e da depuração tiroideia para valores da ordem de metade ou, mesmo menos, daqueles que tinham sido previamente determinados.

A captação absoluta de iodo (AIU), parâmetro cujo valor se obtém multiplicando a taxa da depuração tiroideia do iodo radioactivo (RAI) — fornecida em termos de mililitros por hora — pela taxa da concentração plasmática dos iodetos estáveis — indi-

cada em microgramas por mililitro—parece ser, em grande parte, independente das variações dietéticas dos iodetos; os seus valores médios são de cerca de 2, 18 ou 0,3 μg de iodo por hora, respectivamente, conforme se trate de indivíduos eutiroideus, hipertiroideus ou hipotiroideus.

A razão de conversão, não sendo mais do que a fracção de uma dose-padrão de I^{131} , administrada 48 a 72 horas antes, presente no soro, sob a forma de PBI^{131} , e cujo valor oscila, normalmente, entre 0,10 e 0,40, pode apresentar valores mais altos ou mais baixos, respectivamente, nos casos de hipertiroidismo e nos de hipotiroidismo. Como esta razão é mais a consequência reflexa da velocidade de transferência, por conversão, da radioactividade glandular, do que do grau da secreção hormonal, também se podem encontrar valores altos dela em indivíduos eutiroideus cujas glândulas tiroideias tivessem sido hiperestimuladas ou estivessem carenciadas de iodo.

a) Provas de supressão

Quando se administram hormonas tiroideias a indivíduos normais há uma baixa da captação do iodo radioactivo (RAI) pela glândula tiroideia, a qual atinge, com frequência, valores próprios do hipotiroidismo; nos casos de hipertiroidismo, esta depressão do poder de captação glandular falha ou é substancialmente inferior à normal. Assim, têm sido propostos, à escolha, uma série de regimes supressivos, para a execução de tal tipo de provas, a saber: 180 mg diários, durante três semanas, de extracto total de tiroideia dissecada; 300 μg diários, durante três semanas, de tiroxina (T_4); 75 a 100 μg diários, durante sete dias, de triiodotironina (T_3). No final do periodo de administração hormonal, mas sempre antes do regime ser interrompido, mede-se a taxa da captação do iodo radioactivo (RAI): um declínio desta captação para valores inferiores a 60% dos obtidos inicialmente, é considerado normal. Também se tem utilizado a administração de, apenas, uma dose-única, de tiroxina (T_4)—3 mg—sendo feita a medição da taxa de captação do iodo radioactivo (RAI), decorridos sete dias.

As provas de supressão são, frequentemente, uma maneira útil de confirmar uma suspeita diagnóstica de hipertiroidismo, quando os dados clínicos e laboratoriais são equívocos. De qualquer maneira, se bem que a não-supressibilidade seja típica do hipertiroidismo, ela não se confina a esta perturbação, visto que, em indivíduos eutiroideus, tem sido possível observar casos de autonomia funcional—ou seja, de independência, em relação à tiotropina

Uma nova molécula original

GASTROMIDIN

(Zolimidine)

GASTROMIDIN — 2 (p-metilsulfonilfenil)-imidazo (1,2a) piridina — é um fármaco completamente novo no que respeita ao mecanismo de acção. Actua como protector gástrico, estimulando a secreção quantitativa (e presumivelmente qualitativa) do muco gástrico, não através de uma acção local ou tópica mas sistémica. De acordo com as ideias mais modernas da etiopatogenia da doença ulcerosa, sabe-se que o aparecimento de lesões gástricas deve-se não tanto à hiperacidez ou hipersecreção mas antes à autodigestão da mucosa, após uma resistência diminuída por uma alteração quali-quantitativa do muco.

É bem conhecida a grande importância do muco nos processos de digestão fisiológica e a sua acção protectora sobre o epitélio do estômago em relação às lesões mecânicas, químicas ou de outra natureza (autodigestão).

Tem especial interesse o facto de o GASTROMIDIN facilitar a cicatrização de lesões gástricas e, por outro lado, restaurar o equilíbrio físico-químico do muco alterado por várias drogas nitidamente gastrolesivas, como os corticosteróides, o ácido acetilsalicílico, a fenilbutazona, a indometacina, etc. GASTROMIDIN não modifica o quimismo gástrico e não interfere na secreção neuro-hormonal, permitindo, deste modo, longos períodos de tratamento sem qualquer inconveniente. Por outro lado, a sua baixíssima toxicidade permite também um tratamento prolongado da chamada doença ulcerosa.

Em embalagens de 50 e 100 cápsulas a 200 mg

PRAXILENE

(o mais potente anti-isquémico de todos os vasoactivos)

Além da sua acção hemodinâmica periférica e cerebral, intervém activamente no metabolismo da célula cerebral

PRAXILENE acelera de modo significativo a penetração da glucose através da barreira hemato-encefálica.

Como consequência, a injeção de 20 mg/kg/I. P. de PRAXILENE aumenta de 16% a concentração intracerebral de glucose.

PRAXILENE

Isquemias agudas: acidentes cerebrais e suas sequelas.

Perturbações circulatórias cerebrais crónicas.

Deterioração intelectual do indivíduo idoso.

Arteriopatias dos membros inferiores.

Síndromes vasomotores das extremidades.

Insuficiência circulatória periférica.

APRESENTAÇÃO

Caixas de 12 ampolas de 5 cm³ contendo 40 mg de Naftidrofuril.

Frascos de 50 e 100 cápsulas contendo 50 mg de Naftidrofuril.

(TSH)—de certos nódulos tiroideus. É possível que alguns dos casos incluídos neste grupo possam ser, na realidade, casos de «toxicose da T₅», não identificados como tal.

b) Provas de estimulação com a tirotropina (TSH)

Um aumento da captação do iodo radioactivo (RAI), após injeção da TSH, indica-nos que a glândula tiroideia responde adequadamente ao seu estimulador fisiológico. Por isso, este tipo de provas é de grande utilidade na distinção dos hipotiroidismos primários, nos quais nenhuma resposta ocorre, após a sua efectuação, dos hipotiroidismos secundários a uma diminuição da secreção hipofisária da TSH, nos quais a captação glandular pode ser substancialmente activada pela administração de suplementos de tal hormona. Tal estimulação também acontece em indivíduos eutiroideus, cuja actividade glandular tinha sido, previamente, suprimida pela administração de doses substitutivas de hormonas tiroideias. Estas provas executam-se mediante a injeção intramuscular diária de 5 a 10 unidades USP da TSH bovina durante um a três dias, sendo a dose-padrão de I¹³¹ administrada 18 horas após a última injeção, e a taxa da captação glandular do iodo radioactivo (RAI) determinada 3 ou 24 horas depois desta última operação.

Embora a técnica da injeção única seja adequada aos fins pretendidos, em muitos casos parece que, como já tem sido proclamado, o esquema que advoga a administração da TSH, durante três dias, provoca uma estimulação mais eficaz da captação do iodo radioactivo (RAI), nos casos de hipotiroidismo secundário.

c) Cintilografia tiroideia

Os cintilogramas permitindo a visualização da distribuição do iodo radioactivo na glândula tiroideia têm por isso, frequentemente, um valor clínico considerável. Tais cintilogramas permitem a pronta distinção entre a hiperactividade glandular difusa, da doença de Graves, e a actividade de tipo focal do bócio nodular tóxico, assim como a classificação funcional dos nódulos dos bócios não tóxicos, em «quentes», «mornos» e «frios», podendo, ainda, em associação com os regimes de supressão tiroideia, determinar a natureza, autónoma ou dependente, da TSH, dos citados nódulos «quentes» ou «mornos». Os cintilogramas também proporcionam informações valiosas, dizendo respeito ao tamanho, à forma e à posição da glândula tiroideia, e facilitam a identificação e a loca-

lização do parênquima tiroideu funcionante que se encontre em situações ectópicas ou metastáticas. São ainda úteis no cálculo do grau do compromisso glandular, nas tiroidites subagudas, assim como na avaliação da amplitude da recuperação funcional, após estas doenças. Os últimos aperfeiçoamentos no que diz respeito aos métodos cintilográficos tiroideus constam da utilização do I^{125} , para melhorar o seu poder de resolução, e do Tc^{99m} pertecnetato, o qual permite uma visualização mais precoce da glândula, com menor exposição às radiações; os métodos de fluorescência radiográfica, ainda em embrião, e que não implicam a administração de qualquer radioisótopo ao paciente, poderão permitir uma estimativa da quantidade de iodo que a glândula contém, e a desdiferenciação dos nódulos «frios» em nódulos que são, sobretudo, celulares, e contêm pouco iodo, e em nódulos que contêm grandes quantidades de colóide.

Concentrações circulantes da tirotropina (TSH)

A determinação das concentrações séricas da TSH, recorrendo a métodos de análise radioimunométricos, é de mais fácil execução e mais rigorosa, do que a efectuada por intermédio de processos biométricos. Esta análise é particularmente valiosa, como uma operação complementar, no diagnóstico do hipotiroidismo primário, onde têm sido encontrados, sistematicamente, valores de tal parâmetro anormalmente elevados (o seu limite superior da normalidade é de, aproximadamente, $10 \mu U$ por mililitro), e na distinção do hipotiroidismo primário do hipotiroidismo secundário; neste último, os valores da TSH sérica vão desde os indetectáveis até aos indistinguíveis dos existentes nos indivíduos normais, mas nunca se encontram elevados.

Numa proporção substancial de casos de eutiroidismo, em portadores de tiroidites crónicas, foram encontradas concentrações séricas da TSH bastante elevadas; chega-se, assim, à conclusão de que, em tais casos, correspondendo, possivelmente, a um estágio «pré-hipotiroideu», a manutenção da secreção das quantidades normais das hormonas tiroideias está dependente duma hipersecreção da TSH.

Provas de resposta da TSH sérica à administração da hormona libertadora de tirotropina (TRH), reúnem as condições necessárias para se tornarem métodos de diagnóstico de larga utilização. A TRH é um tripéptido hipofisiotrópico, só recentemente caracterizado, que estimula a libertação hipofisária de TSH; quando se

administram doses de 50 a 250 μ g desta substância, por via endovenosa, logo ocorre uma subida das taxas da TSH sérica, a qual é máxima ao fim de, aproximadamente, 20 minutos. Esta resposta é excessiva, tratando-se de casos de hipotiroidismo primário, ao passo que não chega a verificar-se nos casos de hipotiroidismo secundário a doenças hipofisárias, encontrando-se também ausente no hipertiroidismo.

Tal prova tem, por conseguinte, bastante mérito na distinção dos casos de hipotiroidismo primário, dos casos de hipotiroidismo secundário, além de poder confirmar diagnósticos de hipertiroidismo. A resposta à administração da TRH é o único meio de que podemos dispôr para distinguir, entre si, dois tipos de hipotiroidismo secundário: o causado por uma perturbação hipotalâmica, que origina carência de TRH, no qual a resposta à injeção de TRH é normal, e o devido a uma doença hipofisária, onde se perdeu a capacidade de resposta à TRH.

Bibliografia

- Alexander WD, Koutras DA, Crooks J e al: Quantitative studies of iodine metabolism in thyroid disease. *Q J Med* 31:281-305, 1962.
- Anderson BG: Free thyroxine in serum in relation to thyroid function. *JAMA* 203:577-582, 1968.
- Caplan RH, Kujak R: Thyroid uptake of radioactive iodine: a reevaluation. *JAMA* 215:916-918, 1971.
- Hoffer PB, Gottschalk A: Fluorescent thyroid scanning: scanning without radioisotopes: initial clinical results. *Radiology* 99:117-123, 1971.
- Hershman JM, Pittman JA Jr: Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotrophin in man. *Ann Intern Med* 74:481-490, 1971.
- Oppenheimer JH: Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. *N Engl J Med* 278:1153-1162, 1968.
- Pittman JA Jr, Haigler ED Jr, Hershman JM e al: Hypothalamic hypothyroidism. *N Engl J Med* 285:844-845, 1971.
- Rosenberg IN: Some quantitative considerations regarding iodine turnover, *Clinical Endocrinology II*. Edited by EB Astwood. CE Cassidy. New York, Grune and Stratton. 1968, pp 141-164.
- Sterling K, Refetoff S, Selenkow HA: T₃ thyrotoxicosis: thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels. *JAMA* 213:571-575, 1970.

Wallack MS, Adelberg HM, Nicoloff JT: A thyroid suppression test using a single dose of L-thyroxine. *N Engl J Med* 283: 402-405, 1970.

Woeber KA, Sobel RJ, Ingbar SH e al: The peripheral metabolism of triiodothyronine in normal subjects and in patients with hyper-thyroidism. *J Clin Invest* 49: 643-649, 1970.

(Extraído do New England Journal of Medicine 286: 924-1927, 1972).

*um novo passo
no campo dos tranquilizantes*

APLAKIL

Succinato de oxazepam e de sódio sob a forma original
de GRAGÉNULOS DE ACÇÃO CONTROLADA

- tranquilizante geral
- tranquilizante conciliador do sono
- inibidor das manifestações de ansiedade e sintomas associados em doentes com psicose
- normalizador dos síndromes psicossomáticas
- normalizador das alterações de personalidade e sintomas neuróticos que complicam os transtornos orgânicos

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

APRESENTAÇÃO

embalagens de 20 e 50 cápsulas doseadas a 43 mg de succinato de oxazepam e de sódio equivalentes a 30 mg de oxazepam base

o processo digestivo torna-se fisiológico com

CINAR ENZIMÁTICO

cápsulas contendo cinarina, ácido nicotínico, pepsina, fermentos pancreáticos (lipase, amilase, protease), em embalagens de 20 e 60

CINAR ENZIMÁTICO

conduz à digestão normal

- * porque supre as carências secretórias ao nível gástrico, hepático e pancreático
- * porque melhora a utilização dos glucidos, dos protidos e dos lípidos
- * porque elimina as deficiências metabólicas devidas a uma incompleta digestão

CINAR ENZIMÁTICO

pela sua original apresentação em micrògrânulos de diferentes cores consegue uma perfeita especificidade dos seus componentes

CINAR ENZIMÁTICO

tem como principais indicações: alterações dispépticas das afecções hepáticas, situações de insuficiência biliar, alterações dispépticas de doentes colecistectomizados, aquilia e hipoaquilia gástricas, dispepsias de origem pancreática, de fermentação e putrefacção



LABORATÓRIOS VITÓRIA

VENDA NOVA / AMADORA

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ESPECÍFICOS PARA TUMORES

RICHARD T. SMITH

Resumo da vigilância imunológica e mecanismos de fuga

Comentando as possíveis questões de evolução ou selectivas que resultaram da imunidade de transplantação nos mamíferos, Thomas pôs a hipótese, em 1958, de que este mecanismo era o mais indicado para vigilância e destruição das células somaticamente alteradas que escaparam ao controle de crescimento normal nos metazoários.

A afirmação de que a transformação neoplásica das células está inevitavelmente associada a uma capacidade antigénica adquirida recentemente pelo clone respectivo, forneceu um elemento-chave que faltava. Confirmando esta hipótese, há o facto de que a rejeição de tumores autóctones ou singenéticos pode resultar da actividade directa do sistema linfo-reticular. Além disto, a pré-imunização ou infecção com um vírus oncogénico, durante um período da vida apropriado, determina protecção contra todas as transformações neoplásicas induzidas por esse vírus.

A vigilância eficaz dos tumores químicos requer também reconhecimento de cada novo TSTA. Por outro lado, os mecanismos intrínsecos de vigilância para a oncogénese viral podem ser adquiridos por infecção por vírus oncogénicos, fazendo parte da experiência imunológica adquirida no período neo-natal. Quando as infecções por vírus e os estímulos oncogénicos concomitantes são adquiridos na idade crítica precoce ou noutras condições de capacidade de resposta diminuída, a vigilância falha. A tolerância imunológica representaria um hiato específico na capacidade de vigilância, tal como acontece nos linfomas murinos. A reactivação representaria uma vigilância linfo-reticular inadequada, com produção precoce ou relativamente excessiva de respostas de anticorpos. A timectomia altera a vigilância, deste modo, interferindo com a imunidade celular timodependente, que é o mecanismo mais eficaz de reconhecimento e destruição das células neoplásicas. A

grande incidência de neoplasia espontânea nas doenças com deficiência imunológica pode também demonstrar a falência da vigilância celular normal associada.

Klein sugeriu também que simples factores quantitativos ou ocasionais podem provavelmente contribuir para favorecer o hospedeiro ou o tumor, em variadas circunstâncias. Por exemplo, se um tumor aparece numa área que está imunologicamente isolada, pode continuar o seu desenvolvimento independente e tornar-se sensível aos mecanismos imunológicos na altura em que o TSTA estimula eficazmente o aparelho linfo-reticular. Isto seria mais provável nos tumores que são fracamente antigénicos. A confirmar esta tese existem estudos em que várias quantidades de células de tumores oncogenicamente induzidos foram inoculados em hospedeiros singenéticos. Quantidades muito grandes ou muito pequenas de células cresceram e finalmente mataram o hospedeiro, enquanto que quantidades entre estes dois limites determinam uma imunização e uma resistência à estimulação.

A autoimunização com um tumor primário pode resultar numa regressão tumoral, mas também aumenta a sensibilidade do tumor às radiações. Aparentemente, o estímulo antigénico do tumor reinjectado é mais eficaz do que o do próprio tumor imunologicamente sequestrado, mas isto só é demonstrável quando o hospedeiro é tratado com irradiação do tumor. Este facto tem o interesse adicional de demonstrar o princípio de que os mecanismos imunológicos são capazes de actuar sinergicamente com outros agentes, tais como irradiações, alterando o equilíbrio entre o crescimento progressivo e a rejeição. Um sinergismo semelhante é demonstrável para certas drogas, tais como o Methotrexato.

Possibilidade de aplicação dos princípios da imunidade tumoral ao cancro humano

A aplicação dos princípios que regulam a identificação e resposta aos antigénicos tumorais específicos no doente humano é limitada. Todavia, as observações clínicas de certos tumores, tais como o linfoma de Burkitt, estão de acordo com princípios estabelecidos com base experimental.

Desde há muito tempo tem sido reconhecido que certos cancros humanos estão sujeitos a remissões espontâneas ou a regressões de natureza inexplicável. Isto foi documentado o melhor possível pelos linfomas e leucemias no homem, nos quais se verificam remissões prolongadas e aparentemente espontâneas, sem trata-

mento, ou associadas a doenças intercorrentes de pouca importância. Para o linfoma de Burkitt está demonstrada uma percentagem de cura de 60% e conhecem-se remissões espontâneas de longa duração. Também são conhecidas as remissões espontâneas dos neuroblastomas das crianças, adenocarcinomas do rim, corioepiteliomas, melanomas malignos, sarcomas dos tecidos moles e outros. Em muitos destes exemplos, tais como o carcinoma da mama e talvez o neuroblastoma e o melanoma maligno, a capacidade de crescimento hormono-dependente do tumor pode estar implicada na regressão e destruição tumorais. Contudo, outras regressões de tumores não estão relacionadas com qualquer hormono-dependência conhecida ou provável.

Os dados morfológicos sugerem que certos tumores determinam mecanismos de defesa celulares. Por exemplo, existe uma correlação positiva entre um prognóstico favorável de um carcinoma da mama e as infiltrações linfóides à volta do tumor. Tais tumores apresentam infiltrados celulares não no centro da lesão mas à periferia, onde o tumor se vai desenvolvendo e infiltrando. Estes factos foram verificados em estudos retrospectivos, nos quais é difícil estabelecer grupos definidos de controle, e não é possível avaliar exactamente o grau de resposta. As notáveis reacções celulares, linfóides e plasmáticas, em sobreviventes durante muito tempo a carcinomas infiltrativos da mama, contudo, são sugestivas de uma reacção imunológica específica a qualquer componente do crescimento do tumor. A semelhança morfológica entre esta reacção e a que se associa à rejeição de tumores transplantados nos doentes humanos já foi salientada atrás.

Do mesmo modo pensa-se que as percentagens grandes de sobrevivência do carcinoma gástrico estão associadas à infiltração linfóide à volta do tumor e com os histiocitos dos seios venosos dos gânglios linfáticos regionais, quer haja ou não metástases ganglionares. De facto, há evidência clínica de que estes casos têm com a sobrevivência ao carcinoma gástrico uma maior relação do que a eficácia da remoção cirúrgica do tumor.

Finalmente, o marcado efeito das drogas imunossupressivas e da irradiação de certos tumores, análogo ao que se encontra experimentalmente, podia ser interpretado como um sinergismo entre os mecanismos de defesa do hospedeiro e os efeitos terapêuticos directos de inibição do crescimento. Por exemplo, no corioncarcinoma, um tumor de genotipo fetal e possivelmente correspondendo a antigénios paternos de histocompatibilidade, pequenas doses de methotrexato são muitas vezes eficazes erradicando completamente o tumor. A grande percentagem de «cura» acima do

nível espontâneo no linfoma de Burkitt implica um tratamento de duração relativamente curta com agentes quimioterápicos—talvez também corresponda a uma combinação das defesas do hospedeiro com a acção da droga.

Observações clínicas episódicas e estudos cuidadosos de séries de doentes com tumores semelhantes aos citados atrás, são pelo menos concordantes com a hipótese de que as defesas imunológicas têm um papel no aparecimento da transformação maligna nos seres humanos. Os exames experimentais mais directos do assunto no indivíduo humano têm sido limitados pela óbvia falta de receptores singenéticos ou próximo do singenético para estudos de transplantação, e pelas limitações inerentes e particularmente impostas à investigação clínica nos doentes com cancro. Apesar destas restrições, tem sido feito um considerável progresso muito recentemente através dos estudos *in vitro* da imunidade tumoral humana putativa e de testes de transplantação *in vivo*.

Geralmente o único indivíduo humano biologicamente conveniente para a determinação da capacidade antigénica específica do tumor é o indivíduo em que este se aloja. Qualquer tentativa para imunizar outros seres humanos, ou outras espécies, complicaria cada vez mais a dificuldade de determinar se a resposta imunológica é específica do tumor ou representa qualquer heterogeneidade mascarada, relacionada com o órgão ou com a espécie. Além disto, a demonstração da especificidade de órgão num tumor não estabelece a identidade da especificidade do tumor.

Com base nas provas obtidas na experimentação animal, o método mais directo de estabelecer a capacidade antigénica específica do tumor seria demonstrar que as transplantações de células tumorais são rejeitadas no próprio hospedeiro do tumor. Isto foi exaustivamente tentado por vários investigadores. O resultado surpreendente foi que a maior parte das tentativas para implantar neoplasias humanas do ponto de localização primária para áreas intracutâneas ou subcutâneas do mesmo hospedeiro não resultou. Alguns resultados diferentes parecem estar relacionados com o facto de se implantarem quer células de tumor sólido quer células tumorais dissociadas, sendo mais frequente pegarem as primeiras. Num estudo, só 11 de 82 doentes que receberam implantações das suas próprias células tumorais dissociadas apresentaram evidência de crescimento progressivo do nódulo tumoral. Noutros estudos houve até 20% de resultados bem sucedidos. Uma das conclusões de todos estes estudos foi que a rejeição das células tumorais autólogas não teve nenhum efeito no resultado final ou no crescimento aparente da neoplasia primária. Uma limitação óbvia destes ele-

mentos é que, simultaneamente com as tentativas de transplantação tumoral, quase todos os doentes estavam a fazer corticóides, raios X ou quimioterapia.

Outra tentativa é obter evidência directa de atraso de hipersensibilidade às células tumorais no hospedeiro. Hughes e Lytton injectaram por via intracutânea soncitos de células tumorais autólogas em 50 doentes, juntamente com injeções de controle preparadas a partir dos seus tecidos normais. Foram estudados tumores da mama, cólon, pulmão e estômago. Em um quarto dos doentes assim estudados apareceu uma reacção positiva retardada ao extracto do tumor e não houve reacção à injeção de controle. Em alguns doentes obteve-se uma resposta tipo imediato. A interpretação destes resultados é dificultada pela falta inerente dos controles singenéticos necessários para excluir a possibilidade de existirem nos extractos de tumores substâncias que determinem uma reacção sem se relacionarem com a especificidade do tumor. Estes elementos não revelaram nenhuma relação entre a existência duma resposta retardada e o prognóstico do doente, sugerindo que, mesmo sendo específico o mecanismo imunológico desencadeado, não era eficaz no controle da neoplasia.

Foi referida por Nadler e seus colegas e por Kremenz e o seu grupo uma tentativa engenhosa para produzir uma resposta celular ao TSA em doentes humanos com cancro. Estes investigadores reuniram pares de doentes com neoplasias que tinham progredido para além das medidas curativas habituais e fizeram transplantações recíprocas de tecido tumoral entre eles. Depois da rejeição do tecido tumoral homoenxertado, foram efectuadas transfusões de troca de leucocitos entre cada dois, por um de vários modos. Em ambos os estudos obtiveram-se algumas remissões notáveis numa sequência de tempo fortemente sugestiva de que os leucocitos transfusionados estavam de algum modo relacionados com o fenómeno de rejeição. Uma vez que todos estes estudos são feitos com tumores que se sabe apresentarem remissões espontâneas, é difícil interpretar os resultados. Infelizmente em nenhuma das séries se fizeram testes para demonstração da afinidade *in vitro* dos leucocitos transfusionados para as células tumorais específicas. Noutra comunicação descreve-se uma dramática curta remissão num doente com um melanoma maligno, em seguida a uma transfusão de sangue total de um segundo doente que tinha uma remissão espontânea de longa duração do mesmo tipo de tumor.

Novos métodos para o estudo *in vitro* das reacções entre as células tumorais e os leucocitos autóctones parecem prometedores para a investigação clínica. Um avanço significativo, e que deve

acelerar esta linha de trabalho, foi o estabelecimento de métodos de manutenção de enxertos de material de células tumorais, *in vitro*, durante longos períodos de tempo, e o estabelecimento de linhas de células linfo-reticulares que mantêm um estado de diferenciação relativamente constante. O conhecimento das reacções *in vitro* entre as células linfóides sensíveis e as células «alvo» tumorais começou com os estudos de Rosenau e Mon. As técnicas resultantes deram a oportunidade de ensaiar a afinidade e citotoxicidade das células linfóides num doente para as suas próprias células «target» tumorais, *in vitro*, em diversas condições. A possibilidade de dispor de transplantes de longa duração ou de linhas de células contínuas de um dado doente ou de células dissociadas congeladas viáveis pode permitir a distinção entre as alterações das células tumorais e do hospedeiro durante a história natural de um tumor.

Os estudos da resposta com anticorpos humorais, imunização autóctone, alogenética e zenogenética, foram mais extensos. Por exemplo, Graham e Graham encontraram em 12 casos, num total de 31, anticorpos fixadores de complemento que reagiam com um extracto da neoplasia do próprio doente. O antigénio utilizado foi um extracto aquoso dum homogeneizado de células tumorais. A presença de anticorpos foi relacionada com uma evolução clínica favorável. Além disso, o antigénio obtido do tumor de um dado individuo não dava reacção cruzada na fixação do complemento com soro de outros doentes que apresentavam reacções contra o seu próprio tumor.

Se os princípios determinados na experimentação animal são válidos na experimentação da resposta humana ao TSTA, deveriam poder demonstrar-se isoanticorpos para os linfomas e para as leucemias mais facilmente do que os anticorpos com provável origem na oncogénese química. Um facto a favor desta previsão é o aparecimento uniforme de factores séricos no linfoma de Burkitt. A natureza e especificidade deste factor foram estudadas por Klein e seus colaboradores e foram feitas tentativas para as relacionar com a história natural da doença. O factor sérico é ensaiado por incubação de células de biopsia tumoral, autóctones ou homólogas ou de linhas celulares estáveis de linfoma, com o teste sérico e detecção da presença ou ausência de membrana fluorescente por uma técnica de anticorpos fluorescente. A identidade da reacção sérica entre linhas celulares de cultura e células frescas de biopsia foi sugerida pela aglutinação de células misturadas entre células de biopsia e de cultura de tecidos. Isto possivelmente esteve dependente da presença de anticorpo autóctone nas células da biopsia. Foi estabelecido que o anticorpo responsável pela reacção é um gama-G-

-globulina. Falta ainda a prova definitiva de que se trata de um antigénio de membrana específico do tumor, mas tudo leva a crer que assim seja.

O factor de fluorescência da membrana encontrou-se em quase todos os africanos adultos da área de maior incidência do linfoma. Além disso, a incidência da ocorrência deste factor com a idade é muito semelhante à idade de incidência do próprio tumor. Encontrou-se uma correlação entre o nível de factor sérico e a evolução da doença em cada doente. Aqueles que tinham uma resposta mais favorável à terapêutica tinham também os níveis séricos mais elevados e, nos doentes com remissões de longa duração, os níveis séricos sofriam uma redução gradual até serem muito baixos. Estes supostos anticorpos parecem reagir com todos os tumores tipo Burkitt, mas não com células autóctones de medula óssea, linhas celulares de biopsia ou cultura de tecidos, de doentes humanos leucémicos ou células linfo-reticulares humanas normais. A possibilidade de capacidade autoantigénica foi excluída pela falta de correlação entre a reacção com quaisquer antigénios leucocitários conhecidos e a reacção negativa das células autólogas da medula óssea ou baço.

Apesar de não serem claramente demonstráveis nas células frescas de biopsia, encontraram-se partículas semelhantes a vírus nas linhas celulares estáveis derivadas de doentes com linfoma de Burkitt. Estas partículas são responsáveis por um antigénio citoplásmico (antigénio EB) detectado por técnicas de anticorpo fluorescente, usando soro de doentes com linfoma de Burkitt, controles normais da área africana e certos outros indivíduos normais. Este antigénio difere do antigénio de membrana pela incidência de positividade muito mais baixa em linhas de cultura estáveis e pela sua detecção em células fixadas. Também o antigénio celular é aparentemente incapaz de determinar citotoxicidade *in vitro*. Neste aspecto, o tumor é semelhante aos tumores induzidos por DNA-vírus, estudados experimentalmente, mas não existe nenhuma semelhança precisa entre esta doença humana e qualquer dos tipos de doença animal estudados até hoje.

Outro caminho para o estudo das reacções ao TSTA no linfoma é sugerido pela demonstração da existência de partículas tipo vírus no plasma de muitos doentes com leucemia aguda. Fink e col. isolaram estas partículas e usaram-nas para obter anti-soros em coelhos, depois aplicados em tentativas para detectar antigénios específicos de vírus à superfície das células leucémicas, pela técnica da fluorescência da membrana. Mesmo depois de absorverem isoanticorpos, estes soros regem com os leucocitos leucémicos mais de

metade dos doentes estudados com leucemia. De facto, com este teste, uma percentagem alta de doentes deu mais resultados positivos do que no grupo em que a existência de partículas víricas pôde ser demonstrada directamente por microscopia electrónica do plasma concentrado. As células do sangue periférico e da medula óssea dos indivíduos normais não apresentavam fluorescência comparável.

Facto bastante surpreendente era que a maioria das células leucémicas destes doentes também reagiam com anticorpos anti-vírus Rauscher. Das outras linhas celulares estudadas só era positivo neste teste o linfoma de Burkitt. Tratando-se de preparações fixadas, deve-se concluir que se detectou um antígeno citoplásmico.

O terceiro passo para detectar o TSTA implicou tentativas de rodeio das complexidades da imunização de um indivíduo que não fosse o hóspede autóctone. Southam e Itoh fizeram testes de respostas serológicas a tecido tumoral aloenxertado e demonstraram a existência de anticorpos hemo-aglutinantes em muitos casos. Não pôde ser completamente eliminada em qualquer das suas investigações a possibilidade destes representarem isoanticorpos contra antígenos de transplantação não tumorais.

Outra técnica foi imunizar animais com tecido tumoral humano e a seguir tentar absorver tudo com tecidos normais do mesmo hospedeiro, excepto o material com especificidade tumoral. Contudo, as dificuldades de fazer uma remoção completa dos anticorpos não tumorais, a regularidade com que os anticorpos específicos de órgão são produzidos e a possibilidade de ao mesmo tempo se remover TSTA impediram esta técnica de ser considerada um passo definitivo e útil.

O fenómeno da tolerância imunológica foi utilizado para impedir a resposta dos animais a todos os antígenos, com excepção do TSTA. Garb e Stein, bem como De Carvalho e Rand, indicaram a potencial utilidade deste método, mas não usam os tecidos originais do hospedeiro para induzir a tolerância. Gold e Fredman, por sua vez, melhoraram esta experiência tornando coelhos recém-nascidos tolerantes aos tecidos cólicos normais do eventual dador do tumor e injectaram então tecido de adenocarcinoma cólico nos coelhos tolerantes, depois de crescidos. Deste modo detectaram por difusão em gel, hemoaglutinação e imunofluorescência, dois antígenos no tecido tumoral que não existiam no tecido normal. Esta capacidade antigénica detectou-se também em carcinomas cólicos doutros doentes e também se observaram reacções cruzadas com um antígeno derivado de cólon humano embrionário.

Limitações teóricas da possibilidade imunológica de tratamento e prevenção do cancro humano

É razoável concluir que a evidência directa demonstrável e certa evidência clínica correlativa estão de acordo com a importância do mecanismo imunológico específico na resistência do hospedeiro às neoplasias do homem. As limitações inerentes à investigação clínica com tumores humanos impedem certas experiências fundamentais que foi possível realizar nos animais. São necessários métodos mais directos para completar as demonstrações e aumentar as informações conhecidas.

Será importante considerar as respostas imunológicas como um adjuvante da quimioterapia e da irradiação. A base experimental do efeito sinérgico da imunologia e dos outros meios de luta já foi descrita atrás. Quando utilizadas, as técnicas imunológicas devem ser dirigidas de modo a assegurar um máximo de determinação de resposta celular e de modo a reduzir ao mínimo possível a formação humoral de anticorpos específicos, que mais facilmente podem levar ao crescimento do tumor do que favorecer a sua rejeição. Deve ser cuidadosamente considerada a modificação da terapêutica imunossupressiva concomitante, durante estas tentativas de técnicas de imunização.

Nas neoplasias induzidas por vírus, em contraste com os tumores presumivelmente induzidos por agentes químicos, existe a possibilidade de ser utilizada outra estimulação além do tumor autóctone para reforçar as defesas imunológicas. O material antigénico para a imunização pode ser obtido a partir de qualquer tumor que contenha antigénios específicos do tumor ou até possivelmente a partir do próprio vírus, se este for conhecido. São nitidamente necessárias para esta tentativa as técnicas de detecção e classificação do TSTA associado a um vírus.

O desenvolvimento posterior das técnicas *in vitro* para o estudo das propriedades das células tumorais individuais nas reacções com as células linfóides do mesmo hospedeiro dá também a possibilidade de esclarecimento do estado de tolerância ou imunidade de cada doente e assim se determinar a aplicabilidade das técnicas que podem melhorar a reactividade imunológica. Nas circunstâncias em que a resposta do hospedeiro ao tumor é a tolerância dos antigénios específicos deste, a imunização posterior apenas contribuirá para manter o estado de tolerância. É pouco provável que se consigam desenvolver técnicas capazes de alterar este estado de tolerância. Nos sistemas antigénicos bem definidos, este fim pode ser atingido expondo o animal tolerante ao material

antigénico intimamente relacionado, que permite pela primeira vez a determinação duma resposta primária a algum componente do complexo antigénico previamente tolerado. Até hoje não se conseguiu quebrar a tolerância a qualquer vírus ou antigénio de tumor por vírus.

Os modelos experimentais mostram que a reactividade imunológica pode ser aumentada por estimulação inespecífica linfó-reticular. Stjernsward, por exemplo, demonstrou que a vacina B. C. G. concomitante aumentava em animais já de si susceptíveis a capacidade de rejeição de um tumor singenético de metilcolantreno. Do mesmo modo há uma estimulação geral da resposta imunológica com a vacina pertussis. Tanto quanto se sabe nenhuma destas modalidades foi tentada em doentes humanos com tumor. A primeira pode apresentar sérias desvantagens, uma vez que foi demonstrado que indivíduos imunologicamente deficientes podem tornar-se hospedeiros de um crescimento irreprimível de B. C. G. A vacina pertussis não parece ter esta desvantagem.

Não parece possível impedir a transformação neoplásica, induzida por carcinogéneos, com qualquer antigénio estável específico do tumor através de uma imunização específica prévia. Por outro lado são evidentes várias possíveis tentativas de prevenção de tumores induzidos por vírus. Uma vez estabelecida sem margem de dúvida a oncogenicidade dum vírus humano, o passo lógico a seguir é a imunização com um vírus isolado e purificado. A protecção contra infecções a vírus, fornecida em consequência da imunização, deve proteger contra a transformação neoplásica subsequente. O rápido desenvolvimento das técnicas para isolar e purificar as partículas tipo vírus Rauscher dos doentes com leucemia e as partículas tipo vírus do herpes que se encontraram nas linhas celulares do linfoma de Burkitt, representam um princípio desta tentativa. Antes de se iniciar qualquer maior programa de imunização com partículas víricas, de seres humanos, deve adquirir-se uma certeza considerável de que os processos de imunização protegem contra infecções subsequentes com vírus homólogos. A imunização com preparações com vírus mortos é potencialmente imprevisível, pois pode provavelmente estimular a produção de anticorpos sem proteger contra a infecção. Se isto acontecesse haveria uma possibilidade real de reactivação de qualquer tumor através duma infecção activa subsequente. Assim o vírus teria possibilidade de exprimir a sua máxima potencialidade de indução do tumor, em lugar de fornecer protecção.

Nos casos em que a tolerância foi ultimamente reconhecida como a relação entre o vírus e o seu hospedeiro humano, pode ser

possível fazer tentativas para quebrar a tolerância quando se souber mais acerca da estrutura do antigênio responsável. A prevenção da transmissão mãe-embrião, necessária para a indução da tolerância das viroses oncogênicas, parece uma tentativa mais acessível (por exemplo, usando preparações com anticorpo neutralizante do vírus durante um período crítico da gravidez).

Em conclusão destas sugestões especulativas, parece estar agora firmemente estabelecido que os mecanismos imunológicos têm um papel na resistência do hospedeiro ao tumor. Tanto no diagnóstico como no tratamento do cancro humano este elemento necessita ser mais completamente explorado e discutido. Em certos casos, nos quais mesmo agora ele parece estar indicado, deve esperar-se que a resposta imunológica atinja a sua expressão máxima e actue sinergicamente com os meios terapêuticos estabelecidos. Além disto, certos caminhos na prevenção de algumas neoplasias humanas parecem mais próximos no horizonte. Também não se pode justificar que a resistência do hospedeiro é um «éter luminoso». Apesar das tentativas imunológicas não terem ainda atingido o que os seus defensores mais optimistas esperavam delas, parece estabelecido pelos elementos obtidos que é necessário tê-las em consideração no tratamento de alguns doentes com cancro.

(Extraído de N. Engl. J. Med. 278:1326, 1968).



PROBLEMAS DA CLÍNICA DIÁRIA

O ANTES E O DEPOIS DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

Quem observe estudantes de medicina e médicos esforçando-se por compreender os mecanismos da coagulação do sangue pode concluir que as situações hemorrágicas constituem maior problema para os clínicos do que para os próprios doentes.

Ainda que na natureza seja um processo específico, a coagulação sanguínea aparece muitas vezes tratada na literatura de modo pouco preciso. Contudo, os conhecimentos actuais acerca deste assunto permitem uma interpretação clínica segura.

A nomenclatura tem sido uniformizada de maneira idêntica a outras correntemente exigidas para o ensino de estudantes de medicina e o material e reagentes para testes de coagulação estão comercializados e são acessíveis mesmo para os pequenos laboratórios.

Os vários processos de formação do coágulo e os factores específicos intervenientes são realmente conceitos que explicam as observações do laboratório. Poucos factores estão identificados de forma precisa. Esta falha no conhecimento da sua natureza bioquímica não impede a conceptualização do processo nem a resolução das suas alterações. A discussão do mecanismo de coagulação será orientada por esta filosofia. Acima de tudo é pedido ao leitor que acredite ser possível a compreensão da coagulação sanguínea.

O mecanismo hemostático

Um complexo departamento de «fogo latente»

O mecanismo hemostático actua através de três subsistemas isolados. O primeiro é a rede capilar. Os capilares quando lesados contraem-se e são elásticos tanto para pressões exercidas de fora para dentro como de dentro para fora. O segundo componente, as

plaquetas, tem como função auxiliar os capilares, iniciando a formação do coágulo e determinando a retracção do mesmo. O terceiro componente do mecanismo hemostático habitualmente recordado quando se fala de coagulação sanguínea são os factores plaquetários. Cada um destes três componentes será descrito resumidamente.

Função vascular — A rede capilar penetra todos os órgãos de todos os sistemas e é resistente a certo grau de traumatismo sem sofrer rotura. A diminuição da sua elasticidade é chamada fragilidade vascular que pode ser responsável por hemorragias punctiformes do sistema capilar (petéquias). As petéquias e equimoses (petéquias confluentes) são mais típicas de fragilidade vascular e de trombocitopénia do que de outras situações hemorrágicas. Os capilares são ajudados na sua função pelas plaquetas que preenchem os interstícios entre as células endoteliais no leito capilar. O aparecimento de petéquias como manifestação de trombocitopénia ou de fragilidade capilar é explicado pelas relações entre as plaquetas e a função capilar.

Função plaquetária — A capacidade das plaquetas para manter a integridade capilar tem sido muito discutida. Outra função igualmente importante, é o início da coagulação (função tromboplástica das plaquetas). Elas contêm e libertam um lípido provavelmente fosfatidiletanolamina denominado factor plaquetário 3, o qual dá início à sequência de fenómenos no sistema intrínseco. Quando há trombocitopénia, a capacidade tromboplástica das plaquetas é deficiente e também o é em raras circunstâncias quando as plaquetas não são suficientemente permeáveis para libertar o factor 3 na devida altura. Esta última situação é designada por trombocitopatia.

O papel final das plaquetas é a retracção do coágulo. As plaquetas tornam-se prisioneiras do coágulo de fibrina à medida que este se forma. Elas possuem uma proteína coagulável semelhante à actomiosina do músculo e uma fonte de energia, o adenosinotri-fosfato (ATP). Como as plaquetas são comprimidas dentro do coágulo, observa-se um processo de retracção que transforma o coágulo original, frágil, num aglomerado firme e elástico no espaço de uma hora.

A falência da retracção do coágulo pode conduzir à fragmentação do mesmo pelo fluxo sanguíneo e como resultado originar nova hemorragia. Observa-se uma deficiente retracção do coágulo nas situações trombocitopénicas e noutras, mais raras, de alte-

ração das funções enzimáticas das plaquetas—tromboastenia. Esta última anomalia, habitualmente hereditária, pode reflectir a deficiência num enzima necessário à formação de ATP ou a ausência da proteína contráctil.

Papel do factor plasmático — Há 13 substâncias correntemente descritas que são importantes na sequência da coagulação sanguínea. Elas são mencionadas com uma breve descrição no quadro 1. Fibrinogénio, trombina e ião cálcio foram quimicamente identificados. As outras são mais conhecidas pela sua função específica do que pela sua individualidade química. Na verdade, é muitas vezes mais fácil discutir a sua ausência do que a sua presença, isto é, definir as situações em que clinicamente é possível verificar a sua falta do que saber o papel que desempenham quando presentes. Cada uma delas existe tanto como entidade quimicamente individualizada como sob a forma activa de outras substâncias semelhantes ou polímeros, o que é indiferente para o clínico. As duas reacções fundamentais com as quais os factores plasmáticos estão relacionados são bem conhecidas e não constituem actualmente objecto de discussão.

A primeira, é a conversão de protrombina, factor plasmático, em trombina, enzima proteolítico muito activo; a segunda reacção é a conversão, mediada pela trombina, de fibrinogénio em fibrina. A trombina decompõe as cadeias de arginil-glicina, do fibrinogénio, libertando fibrina e muitos péptidos. Os monómeros individuais de fibrina polimerizam-se rapidamente em fibrina e são estabilizados quimicamente por um factor estabilizador de fibrina (f. XII).

O aspecto menos aceite do estudo da coagulação é o processo responsável pela conversão de protrombina em trombina. A forma como a protrombina é convertida em trombina tem teorias interpretativas muito interessantes. Um destes postulados é o chamado mecanismo de «queda de água» ou «cascata», pelo qual cada procoagulante é activado por outro resultando protrombinase, resultado hipotético da sequência de reacções capazes de activar a protrombina. Outra teoria postula que a protrombina se desdobra em muitos derivados activos designados por autoprotrombina I, autoprotrombina II e autoprotrombina C e numa molécula intermédia de protrombina para trombina que é a pretrombina.

Para fins práticos o conjunto de factores em causa pode ser dividido em dois sistemas: extrínseco e intrínseco.

O sistema extrínseco, estimulado por substâncias dos tecidos (tromboplastina), é capaz de originar trombina a partir da pro-

QUADRO 1 — Coagulantes e procoagulantes

- I — Fibrinogénio — Precursor da fibrina (proteína polimerizada) — valor normal 250-350 mg/100 ml.
- II — Protrombina — Precursor do enzima proteolítico trombina e talvez de outros aceleradores da conversão da protrombina (valor normal 250-400 U/ml).
- III — Tromboplastina — Lipoproteína dos tecidos, activadora de protrombina.
- IV — Cálcio — Necessário para activação da protrombina e formação de fibrina. O magnésio e outros iões podem substituir o cálcio.
- V — Acelerador da globulina plasmática (Ac-G, acelerina, factor lábil) — Factor plasmático que acelera a conversão da protrombina em trombina, lábil após conservação. (VI — Ac-G sérico).
- VII — Acelerador da conversão da protrombina sérica (SPCA, convertina, autoprotrombina I, factor estável) — Factor sérico que acelera a conversão de protrombina. Absorvido com sulfato de bário, diminuído pelo Dicumarol.
- VIII — Globulina anti-hemofílica (Co factor I, A H G) — Factor plasmático associado com o factor plaquetário 3 e PTC. Activa a protrombina, lábil após conservação. Destruído pela trombina e portanto ausente do soro.
- IX — Componente de tromboplastina plasmática (PTC, factor de Christmas, autoprotrombina II) — Factor sérico associado com o factor plaquetário 3 e A H G. Activa a protombina. Mantém-se estável, é absorvido pelo sulfato de bário, diminuído pelo Dicumarol.
- X — Factor de Stuart — Prower (autoprotrombina C) — Factor plasmático e sérico. Acelerador da conversão da protrombina, absorvido pelo carbonato de bário, diminuído pelo Dicumarol.
- XI — Antecedente da tromboplastina plasmática PTA — Factor plasmático que é activado pelo factor de Hageman. Acelerador da formação da trombina.
- XII — Factor de Hageman (factor «vidro») — Factor plasmático activado pelo vidro, caolino e talvez por ácidos gordos. Activa PTA (XI).
- XIII — Factor estabilizador da fibrina. Factor plasmático. Produz fibrina estável, insolúvel na ureia.

trombina, na presença de cálcio. Este sistema contém os factores V, VII e X e também a própria protrombina e o ião cálcio.

O sistema intrínseco, estimulado pelo lípido plaquetário (factor 3), é provavelmente o activador «major» da protrombina e requer cálcio e factores V e X, tal como o sistema extrínseco e contém os factores VIII, IX, XI e XII (não tem factor VII).

O termo extrínseco é usado devido à tromboplastina, substância primária, estar presente em todos os tecidos dos mamíferos e ser extrínseco ao sangue. O termo intrínseco indica que a substância primária deste sistema, denominado factor plaquetário 3, é intrínseco ao sangue.

A sequência da coagulação

«Quando os sinos tocam»

Os componentes individuais dos mecanismos de função hemostática actuam ordenadamente quando há rotura da rede vascular. A sequência destes factos é ilustrada na figura. A lesão dos vasos sanguíneos e dos tecidos circundantes expõe as fibras colagénicas e determina subsequente adesão de plaquetas que fluem ao longo da parede do vaso. Além disso são libertadas duas substâncias no local da lesão, tromboplastina dos tecidos e adenosidifosfato (ADP). A tromboplastina nos tecidos activa o sistema extrínseco, cujo produto final é a trombina. ADP e trombina determinam a agregação das plaquetas que formam um rolhão plaquetário no local da lesão. O enzima proteolítico da trombina originado pelo sistema extrínseco determina a rotura da membrana plaquetária no interior do rolhão, libertando-se assim o factor 3 para o sistema intrínseco. Então esse sistema é activado rapidamente, originando quantidades adicionais de trombina, a qual age como potente acelerador do sistema total, actuando nos factores V e VIII e provavelmente noutros locais. A trombina actua sobre o fibrinogénio do plasma circundante, produzindo um coágulo de fibrina fixado pelo rolhão plaquetário. O processo, uma vez iniciado, acelera-se rapidamente.

Todos os procoagulantes devem estar presentes na máxima concentração para que a sequência do processo de coagulação se estabeleça. A deficiência de qualquer deles redundará em atraso de formação do coágulo ou pode até impedi-la. Cada substância activada está presente em quantidade suficiente apenas no local da lesão. Como o processo se estabelece em plena circulação livre, a corrente sanguínea arrasta consigo algumas das substâncias

LIO-LEVEDURA

(super-levedura liofilizada Vitória)

A LIO-LEVEDURA é um produto resultante da liofilização de caldos de cultura especialmente obtidos, o qual contém, em elevada concentração, elementos activos de uma espécie de «levedura alta» do género Saccharomyces S. cerevisiæ, de características morfológicas e biológicas iguais a uma variedade por vezes designada por S. boulardii.

O produto destina-se à profilaxia e tratamento dos acidentes resultantes das alterações da flora intestinal, provocadas pelos antibióticos, tendo sido comprovado o seu efeito terapêutico em afecções intestinais diversas, furunculoses e colibaciloses.

Embalagens contendo 20 cápsulas

*um novo protector
e regulador hepático*

efer-hepático

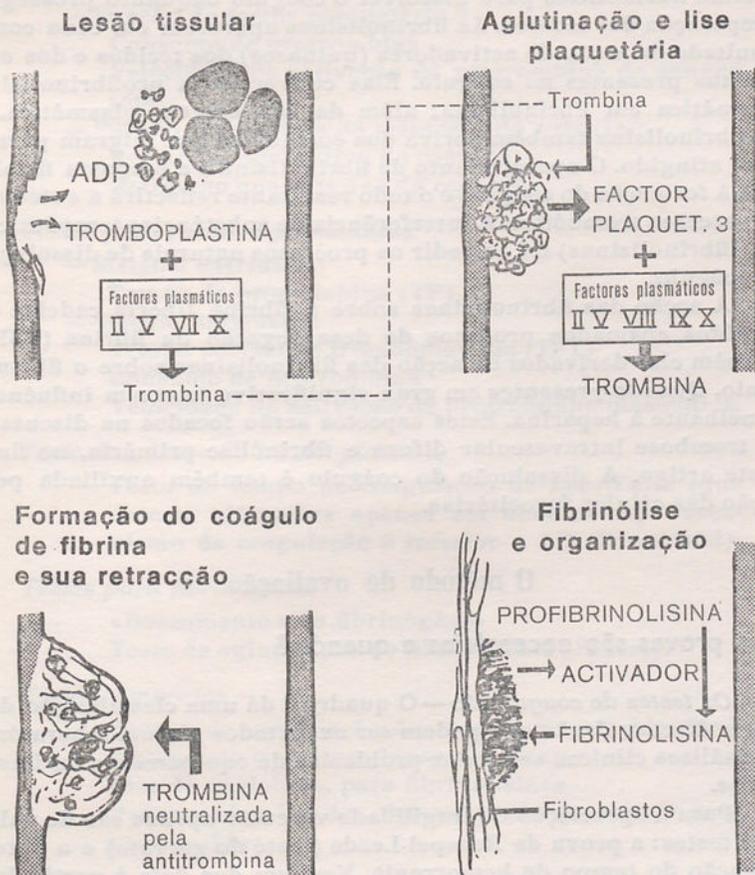
*que pode ser considerado
o suporte fisiológico do fígado*

- **Normalização do metabolismo hepático**
- **Restabelecimento do equilíbrio proteico**
- **Melhoria do tónus psíquico**
- **Melhor tolerância aos alimentos**
- **Melhor digestão e absorção dos alimentos**
- **Aumento de peso**
- **Bom comportamento fisiológico gastro-intestinal**
- **Redução do período de tratamento**

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

intervenientes antes que elas tenham cumprido a sua missão. Estas substâncias activadas poderiam causar a coagulação sanguínea intravascular se não houvesse mecanismos de defesa a impedir-nas. Inibidores, existentes no plasma, neutralizam os procoagulantes de modo a que sejam removidos e portanto a coagulação sanguínea limita-se ao local da lesão vascular.

Seqüência dos acontecimentos no processo da coagulação



Existem substâncias antitrombina, antitromboplastina e antifibrinolísina. Estas substâncias estão também presentes no local da formação do coágulo, mas a produção rápida de trombina no local da lesão ultrapassa o efeito desses inibidores.

Destino do coágulo

O coágulo serve para sustar a hemorragia até que se estabeleça cicatrização suficiente para prevenir nova hemorragia. Existe um sistema fibrinolítico para dissolver o coágulo enquanto prossegue a reparação dos tecidos. As fibrinolísinas aparecem em cena como resultado da acção de activadores (quinases) dos tecidos e dos eritrócitos presentes no coágulo. Elas convertem a profibrinolísina plasmática em fibrinolísina; além da sua origem plasmática, a profibrinolísina também deriva dos eosinófilos que migram para o local atingido. O aparecimento de fibrinolísina é a resposta fisiológica à formação do coágulo e o todo resultante reflectirá a extensão do processo trombótico. A interferência de substâncias terapêuticas (antifibrinolísinas) irá impedir os processos naturais de dissolução do coágulo.

A acção das fibrinolísinas sobre a fibrina liberta cadeias de péptidos chamados produtos de desagregação da fibrina (FSP), também eles derivados da acção das fibrinolísinas sobre o fibrinogénio. Quando presentes em grau significativo exercem influência semelhante à heparina. Estes aspectos serão focados na discussão da trombose intravascular difusa e fibrinólise primária, no final deste artigo. A dissolução do coágulo é também auxiliada pela acção das células fagocitárias.

O método de avaliação

Que provas são necessárias e quando?

Os testes de coagulação — O quadro 2 dá uma classificação dos testes de coagulação que podem ser executados por um laboratório de análises clínicas sem criar problemas de equipamento ou financeiros.

Para a apreciação da fragilidade vascular apenas são de valor dois testes: a prova de Rumpel-Leede (teste do garrote) e a determinação do tempo de hemorragia. Nenhum dos dois é particular-

QUADRO 2 — Classificação dos testes de coagulação

Testes para fragilidade vascular

Rumpel-Leede

Tempo de hemorragia.

Testes para função plaquetária

— Número de plaquetas

Contagem de plaquetas

Rumpel-Leede

Tempo de hemorragia

— Função do factor plaquetário 3

Consumo de protrombina

Velocidade de activação da protrombina do sangue total

— Função plaquetária de retracção do coágulo

Retracção qualitativa do coágulo

Retracção quantitativa do coágulo.

Testes para factores plasmáticos

— Sistema extrínseco

Tempo de protrombina (TP)

— Sistema intrínseco

Tempo parcial de tromboplastina (TPT)

Consumo de protrombina

Velocidade de activação da protrombina plasmática.

Teste da génese da tromboplastina

Teste de tempo de coagulação de Lee-White (que detecta alterações apenas em doentes cujo mecanismo de coagulação é inferior a 2% do normal).

Testes para fibrinogénio

«Doseamento» do fibrinogénio

Teste de aglutinação do fibrinogénio (Fi test).

Testes compostos

Tempo de coagulação da trombina, para hipofibrinogenémia e antitrombinas circulantes

Lise de euglobina, para fibrinolisinases

Protrombina litásica, determinação quantitativa da protrombina.

mente elaborado, mas são os únicos meios correntemente acessíveis para avaliar esta fase da hemostase. Tanto o teste de Rumpel-Leed como o tempo de hemorragia são anormais em presença de trombocitopênia significativa, devido à estreita relação das plaquetas com a função capilar. O tempo de hemorragia é melhor avaliado pelo método de Ivy (antebraço). O método de Duke, que utiliza o lóbulo da orelha, é menos consistente.

As três funções que as plaquetas desempenham podem ser analisadas pela sua contagem, pela determinação do consumo de protrombina, que utiliza a função das plaquetas como libertadoras de factor 3 e o estudo da retracção do coágulo.

Os procoagulantes que compõem o sistema extrínseco são avaliados pelo tempo de protrombina (TP). Um estudo similar, a determinação do tempo parcial de tromboplastina (TPT), avalia os participantes activos do sistema intrínseco. Qualquer laboratório capaz de determinar o tempo de protrombina pode, com pequenos ajustes, determinar igualmente o tempo parcial de tromboplastina.

O tempo de lise da euglobina detecta a presença de fibrinolisininas. Uma lise rápida da euglobina do coágulo indicará actividade fibrinolítica; contudo, também as alterações patológicas ou primitivas da fibrinolisinina condicionam um tempo de lise mais baixo (30 minutos) do que o observado em situações fisiológicas, com aumento secundário da inactivação fibrinolítica.

É necessário um meio para analisar o fibrinogénio. O teste de aglutinação do fibrinogénio acessível comercialmente (Fi test) serve como meio rápido para detectar níveis de fibrinogénio acima de 100 mg/100 ml, que é o nível adequado para a coagulação. A determinação quantitativa do fibrinogénio não é difícil mas requer muito mais tempo. Há outros testes que podem ser encarados pelos laboratórios como opções possíveis. O primeiro destes é a avaliação do consumo de protrombina, que mede os factores do sistema intrínseco, função essencialmente plaquetária (capacidade de libertar factor 3). O TP e o TPT não são influenciados pelas plaquetas e são mais sensíveis às deficiências dos factores plasmáticos da ordem dos 10% ou menos. O segundo teste é o tempo de trombina (TCT), obtido pela adição de trombina directamente ao plasma do doente. Todos os procoagulantes são «ultrapassados» excepto o fibrinogénio. O teste será anormal apenas com hipofibrinogenémia ou na presença de anticoagulantes circulantes com actividade antitrombina (heparina, derivados da fibrina).

Dois estudos adicionais exigem um membro do pessoal do laboratório suficientemente interessado em coagulação para montar o método, mas, quando isso é possível, eles dão uma notável con-

Uma droga completamente nova
e com um mecanismo de acção
sem similares

GASTROMIDIN

INDICAÇÕES

Gastrites. Duodenites. Estados ulcerosos (úlceras gástrica e duodenal).
Gastropatia neurogénica. Gastropatias medicamentosas (digitálicos, salicilatos, corticosteróides, fenilbutazona, indometacina, antibióticos, etc.).
Gastropatias de origem alimentar, tabágicas e alcoólicas.

POSOLOGIA

Variável com o critério do médico e a situação clínica.

Aconselha-se: 4 cápsulas por dia (1 + 2 + 1) antes das principais refeições, em ciclos de, pelo menos, 1 mês de duração.

De um modo geral, na terapêutica da úlcera e gastrites, a dose média oscila entre 3 a 6 cápsulas por dia. Nas gastropatias medicamentosas, 2-4 cápsulas por dia.

CONTRA-INDICAÇÕES

Não se conhecem.

Experimentalmente, em animais, não se revelou teratogéneo; contudo, como actualmente ainda não há um método absolutamente seguro que permita excluir totalmente esse perigo na espécie humana, recomenda-se não administrar GASTROMIDIN nos primeiros três meses de gravidez.

APRESENTAÇÃO

Embalagens de 50 e 100 cápsulas a 200 mg de 2 (p-metilsulfonilfenil)-imidazo (1,2a) piridina.

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

tribuição para o estudo da coagulação. São os dois tempos de consumo de protrombina, um meio específico de estudo da protrombina sem influência de outros procoagulantes e o teste da gênese da tromboplastina que podem estudar o sistema intrínseco.

Perfil esquemático — Quando em presença de alterações graves da coagulação, tanto hemorrágicas como trombóticas, podem fazer-se estudos esquemáticos em menos de uma hora, para orientar a terapêutica de emergência. Os testes mencionados no quadro 3

QUADRO 3 — Plano de actuação em situações hemorrágicas agudas

I — Contagem de plaquetas

II — Tempo de protrombina (TP)

III — Tempo parcial de tromboplastina (TPT)

IV — Lise da euglobina

V — Teste de aglutinação do fibrinogénio (Fi test)

conseguem essa informação e podem ser efectuados no sangue recolhido em tubo com citrato anticoagulante. Estes exames são suficientes para definir uma trombocitopênia, uma deficiência significativa em factores plasmáticos (simples ou múltipla), hipofibrinogenemia ou fibrinólise. Eles podem também esclarecer acerca de qual o factor plasmático deficiente no caso presente. Se é apenas o TP que é anormal, a deficiência em factor VII é o diagnóstico mais provável; se apenas o TPT é anormal, existem deficiências tanto em factor VIII como em IX (ambas as situações poderão ser tratadas com plasma total fresco até poderem ser definidas especificamente)*. Se tanto TP como TPT são anormais, há deficiências múltiplas, da mesma forma que nas hepatopatias ou na administração de anticoagulantes orais.

Deficiências em factor XI ou XII podem também conduzir a TPT anormal. Contudo, ambas são muito raras. A deficiência de factor XII não é síndrome hemorrágica; a deficiência de factor XI é de moderada gravidade; a terapêutica com plasma fresco corrige estas duas situações.

O TP e o TPT são testes particularmente sensíveis para a determinação de anomalias significativas. TP de 20% ou TPT duas vezes superior ao normal indicam coagulopatias suficientemente importantes para explicar as situações hemorrágicas (falsos positivos são raros). Podem ser efectuados estudos definitivos depois do episódio agudo (ver mais adiante).

Diagnóstico definitivo dos defeitos de coagulação—Ao chegar a este ponto do estudo clínico de um doente com hemorragias de repetição é necessário um exame definitivo de como se processa a sua coagulação. Este deverá ser feito longe de um episódio hemorrágico, de modo que o plasma do doente não esteja alterado pela presença de transfusões ou influenciado pelos efeitos da própria hemorragia.

O diagnóstico definitivo será da maior importância na resolução dos episódios de hemorragia aguda, à medida que eles se sucedem ao longo da vida do doente. A anamnese cuidadosa é o primeiro passo para este conhecimento. Ela é necessária para separar os defeitos hereditários dos adquiridos. Nenhum laboratório o poderá fazer e a apreciação da gravidade clínica pode ser feita por este elemento. A investigação laboratorial virá na linha de continuidade do que já foi tratado atrás relativamente à observação clínica.

Um problema simples como a trombocitopénia é fácil identificar. No caso de deficiência de factor plasmático sugerida por TP ou por TPT anormais é necessária uma investigação mais elaborada.

O primeiro passo em tais casos é demonstrar que a deficiência desse factor está na base do problema e não outros fenómenos como a presença de anticoagulantes circulantes. Isto consegue-se pela normalização de testes anormais adicionando plasma normal a plasma fresco do doente. Se o plasma normal não consegue corrigir o plasma doente, a existência de anticoagulantes circulantes pode ser demonstrada com o teste do tempo de trombina. Se se suspeita da circulação de heparina ou de substâncias heparinóides, a neutralização pela protamina confirmá-lo-á. O efeito antitrombina dos derivados da fibrina não é neutralizado pela protamina.

A definição precisa da deficiência do factor plasmático requer estudos de correcção cruzada para determinar o efeito do plasma de um doente com deficiências conhecidas sobre o plasma do doente em estudo. Quando não há correcção dos factores plasmáticos com a adição de plasma com deficiências conhecidas, pode pensar-se então

que o plasma conhecido e o desconhecido são idênticos e obtém-se assim o diagnóstico que se procura.

Os laboratórios que estudam a coagulação usam outros «reagentes de coagulação» nas suas investigações sobre a deficiência de factores plasmáticos. Plasmas envelhecidos têm falta de factores V e VIII. O plasma normal, após absorção com sulfato de bário, perde os factores II, VII, IX e X. A adição destes ao plasma fresco do doente com a repetição dos testes inicialmente anormais irá progressivamente limitando o campo da investigação.

Situações hemorrágicas clássicas

Velhos conhecimentos e alguns novos

Segue-se uma breve descrição da chave para o estudo das alterações que caracterizam cada uma das muitas situações hemorrágicas.

As suas manifestações clínicas e as considerações relativas à terapêutica não serão aqui incluídas, dada a natureza deste artigo. O leitor poderá consultar um texto clássico de hematologia para estudo destes aspectos particulares.

Fragilidade vascular — O termo fragilidade vascular é usado para definir uma anormalidade do leito vascular que permite extravasão dos glóbulos rubros dos lumes vasculares para tecidos intersticiais em condições que, normalmente, não conduzem a tal perda. Os capilares podem ser frágeis como consequência de anormalidade da sua estrutura. Este defeito não constitui habitualmente risco de vida e é mais um problema de ordem estética. As equímoses das mulheres estão nesta categoria.

Processos sistêmicos e hormonais transitórios podem afectar temporariamente os pequenos vasos. Os estados febris são particularmente importantes neste aspecto. As variações hormonais associadas com o ciclo menstrual e a gravidez podem ter este efeito. Com a idade, a perda do tónus capilar e da elasticidade do tecido subcutâneo são responsáveis pela forma senil de fragilidade vascular determinando a púrpura senil. A fragilidade vascular pode resultar de muitas formas de disfunção plaquetária. Na trombocitopénia os capilares ficam desprovidos da acção plaquetária no preenchimento dos interstícios.

Os defeitos qualitativos das plaquetas podem também estar associados com a fragilidade vascular. Eles podem verificar-se iso-

ladamente ou fazer parte de coagulopatia mais complexa, como a doença de von Willebrand. A doença de von Willebrand é hereditária, autosómica, dominante, caracterizada pela deficiência de factor VIII, fragilidade vascular e por vezes com alterações qualitativas das plaquetas. É habitualmente um problema clínico de moderada importância para o doente não sujeito a experiências traumáticas ou cirúrgicas. Manifesta-se rapidamente no doente submetido a tais situações. A natureza da deficiência em factor VIII, provavelmente, não é idêntica à deficiência do mesmo factor da clássica hemofilia A, mas o tratamento da hemorragia é semelhante em ambos os casos. Resumindo, a fragilidade pode ocorrer isolada ou associada com anomalias plaquetárias de vários tipos.

Trombocitopénia — São numerosos os estados hemorrágicos resultantes de trombocitopénia significativa e o processo de apreciação requereria discussão considerável. Um grande número de factores etiológicos estão implicados, incluindo mecanismos imunitários, interacções de plaquetas e medicamentos, situações patológicas da medula óssea e coagulopatia de consumo. A situação funcional é a mesma em qualquer destes casos. O grau de trombocitopénia é um guia grosseiro para avaliar a gravidade do problema e não constitui de forma alguma uma apreciação exacta. Números muito baixos de plaquetas (5 000 a 10 000) podem não estar associados a situações de hemorragias espontâneas nem com teste de Rumpel-Leede positivo num doente e determinarem noutro hemorragias graves, que lhe ponham a vida em perigo. Aparentemente, a diferença está no número de plaquetas produzidas úteis à protecção dos capilares. As plaquetas que actuam nos capilares são removidas da circulação e não são contadas nas análises sanguíneas. O teste de Rumpel-Leede é da maior utilidade na avaliação do significado clínico do achado de um número muito baixo de plaquetas. Este aspecto pode indicar a necessidade imediata de transfusão de plaquetas tanto em doentes ambulatorios como em internados, para controle da sua trombocitopénia.

A importância das plaquetas em cada fase da coagulação sanguínea não deve ser exagerada. Quando uma situação hemorrágica resulta da deficiência, tanto em qualidade como em quantidade plaquetária, não há substituto efectivo para a terapêutica pela transfusão de plaquetas.

Deficiências de factores plasmáticos — As situações de deficiência de factores plasmáticos classificam-se em duas categorias.

A primeira é o grupo de doenças hereditárias caracterizadas pela deficiência de um único factor que necessita ser definido especificamente. A segunda constitui o grupo das deficiências adquiridas de factores plasmáticos, a maioria das quais se relaciona com doença hepática crónica. Estas últimas são quase sempre deficiências múltiplas e caracterizam-se muito mais dificilmente devido aos inconvenientes dos processos de correcção cruzada.

As doenças hepáticas crónicas condicionam redução da função efectiva dos factores II, VII, IX e X que são produzidos no fígado. Estes factores são muitas vezes referidos como «grupo protrombina» dos procoagulantes. Estas quatro substâncias são retiradas do plasma normal por precipitação, por adição de sulfato de bário e, aparentemente, partilham entre si algumas propriedades físicas. Além disso, anticoagulantes orais do tipo do Dicumarol agravam os defeitos de coagulação das doenças hepáticas crónicas por determinarem deficiências adquiridas desses mesmos factores. Recentemente, tornou-se possível obter concentrado de complexo de protrombina que poderá ajudar a terapêutica destas situações.

As alterações hereditárias incluem hemofilia A (deficiência em factor VIII) e hemofilia B (deficiência em factor IX). Ambas são doenças ligadas ao sexo e de gravidade considerável. Concentrados de factor VIII são úteis no tratamento da hemofilia A e o concentrado do complexo de protrombina é efectivo na hemofilia B. O diagnóstico específico destas duas doenças é mandatório para o uso correcto destas novas formas de terapêutica. Numa emergência, quando o diagnóstico do doente ainda não está esclarecido no sentido da deficiência em factor VIII ou IX deverá usar-se plasma fresco total e não fracções do plasma.

Existem outras deficiências hereditárias de procoagulantes específicos (por exemplo factores I, II, V e VII) mas são muito menos frequentes. A gravidade relativa da deficiência em factores plasmáticos é de importância considerável na determinação das situações hemorrágicas que daí possam resultar.

Os factores plasmáticos são extremamente potentes; as suas deficiências não se tornam clinicamente evidentes até que os seus níveis se tornem extremamente baixos, isto é, menos de 3% do normal. Ocorrem hemorragias espontâneas, habitualmente quando um factor atinge 1 ou 2% do seu nível normal. A reposição terapêutica é suficiente para elevar o nível para 5 ou 6% do normal, o que geralmente controla a hemorragia. Os dois métodos de despiste de deficiência de factores plasmáticos, o TP e o TPT não são sensíveis a deficiências acima dos 10 ou 15% do nível habitual. Um portador de doença de von Willebrand e actividade de 20% do

factor VIII terá TPT normal. Esta característica de TP e TPT não constitui limitação significativa na utilização destes métodos. A sua sensibilidade situa-se a nível das hemorragias clínicas.

Ocasionalmente, contudo, aparecem hemorragias graves pós-cirúrgicas mesmo com deficiência moderada e testes de despiste normais. Deficiências múltiplas de factores plasmáticos associam-se entre si. Na sua presença poderá aparecer hemorragia, mesmo que nenhuma das deficiências dos factores, consideradas isoladamente, seja suficientemente importante para por si só a condicionarem.

Um aspecto relevante nas directrizes terapêuticas pelo plasma é o conceito do nível de procoagulantes necessário para produzir um coágulo. A reposição intravenosa deverá utilizar soluções que corram de forma tão rápida quanto o permitam o sistema endovenoso e o orifício das agulhas, para se atingir um nível de concentração de procoagulantes suficientes para a formação do coágulo. Se as soluções endovenosas correm durante muito tempo, elas poderão ser inactivadas na circulação livre por substâncias inibidoras ou não permitir concentração suficientemente elevada no local onde se deseja a formação do coágulo. A terapêutica de substituição é dada intermitentemente em cada 4 ou 6 horas, sendo cada dose administrada no espaço de minutos.

Síndrome de desfibrinação (Trombose intravascular difusa, coagulopatia de consumo)— É uma coagulopatia muito grave que compreende simultaneamente trombose e hemorragia.

O facto importante deste síndrome é a libertação na circulação livre de uma substância tromboplástica. Esta substância inicia a coagulação intravascular que pode ser de tal grau que vença o mecanismo de defesa natural designado para neutralizar a trombina intravascular, tromboplastina, etc. Daí resultam duas consequências maiores. A primeira são os sintomas de obstrução vascular produzidos pelos próprios coágulos intravasculares. A segunda é a claudicação do mecanismo de coagulação.

Um coágulo formado como resposta a lesão numa área restrita, ou num local submetido a manobra cirúrgica ou a um traumatismo, será facilmente produzido pelo indivíduo normal, sem alterações apreciáveis dos seus parâmetros de coagulação. Contudo, se a coagulação se prolonga por mais tempo, pode haver uma baixa significativa dos mecanismos de coagulação. A conversão do plasma em soro (formação do coágulo) consome 5 dos procoagulantes em quantidade importante. Eles são o fibrinogénio (I), protrombina (II), factores V e VIII e plaquetas. Essencialmente, a diferença entre plasma e soro é a presença ou ausência destas 5 substâncias em

concentrações fisiológicas. (Os chamados factores séricos (ver quadro 1) estão também presentes no soro. Eles são substâncias existentes no plasma sob a forma inactivada e convertidas em forma activa durante a formação do coágulo; eles permanecem em potência, forma activa no soro). Uma coagulação prolongada pode produzir coagulopatia de consumo que dá origem a hemorragias. Os estudos laboratoriais mostram conversão do plasma em soro, porque de facto é isso o que está a acontecer.

O TP inicialmente permanece com valores próximos do normal a despeito da depleção da protrombina e do factor V, possivelmente por causa do efeito compensatório do aumento dos factores VII e X consecutivo à formação do coágulo. A protrombina está eventualmente consumida e então o TP torna-se prolongado. O fibrinogénio está baixo. As duas fases do tempo de protrombina são baixas.

A coagulação intravascular extensa origina fibrinolisinases em quantidade considerável, o que se traduz em diminuição do tempo de lise da euglobina. O tempo de formação da trombina estará ligeiramente prolongado devido ao efeito antitrombina dos derivados da fibrina que resultam da desagregação da fibrina pelas fibrinolisinases.

O quadro laboratorial do síndrome de desfibrinação em muitos aspectos assemelha-se à fibrinólise primária. Nesta última situação, contudo, o tempo de lise da euglobina está consideravelmente encurtado (da ordem dos 30 minutos) e as duas fases do tempo de protrombina estão próximo do normal. As plaquetas são geralmente acima de 100 000/ml na fibrinólise primária em oposição com valores muito baixos existentes na desfibrinação. De grande valor para separar estas duas situações é o enquadramento no qual elas surgem. Desfibrinação é a consequência da libertação da substância tromboplástica e é observada na meningococemia, carcinomatose, hemólise rápida, síndrome hemolítico urémico e em muitas situações obstétricas, como placenta prévia, embolias de líquido amniótico, morte do feto e gravidez prolongada.

A fibrinólise primária está habitualmente associada com a cirurgia cardiopulmonar, doenças do pâncreas e próstata. A situação clínica do doente é, por consequência, de grande valor na caracterização da coagulopatia e do tipo de terapêutica necessário. A desfibrinação é tratada com heparina, para impedir a trombose intravascular e com reposição dos procoagulantes em causa, habitualmente fibrinogénio e plaquetas. A fibrinólise primária é tratada com um agente antifibrinolítico (ácido epsilon aminocaprílico) e reposição de fibrinogénio. Terá consequências graves para o doente

a administração de terapêutica conveniente para uma situação diferente da sua. Em comparação com a coagulopatia de consumo, há «depleção ou coagulopatia de diluição» como consequência de transfusão maciça com sangue conservado durante muitos dias.

Os três coagulantes são lábeis: as plaquetas perdem as suas propriedades em 24 horas e os factores V e VIII desaparecem rapidamente durante os primeiros dias de conservação do sangue. Um doente tratado de hemorragia aguda com grande quantidade de sangue pode esgotar as suas defesas de coagulação por simples diluição. Além disso, as transfusões maciças determinam concentrações excessivamente elevadas de citrato que temporariamente fixam o ião cálcio livre, o que pode afectar o miocárdio.

Sumário

O mecanismo da coagulação é complexo no que respeita à sua bioquímica, mas francamente compreensível nas suas implicações clínicas. A acessibilidade da utilização de testes simples e de novos agentes terapêuticos traduz-se em reais vantagens para o tratamento dos portadores de doenças hemorrágicas. Estes progressos podem ser utilizados em qualquer hospital, mesmo de pequenos recursos.

(Extraído de Med. Clin. North Amer. 53: 1309, 1969).



INSTITUTO DE CARVALHO
RUA DE CARVALHO, 100
RIO DE JANEIRO

Uma nova apresentação de

SURMONTIL

*medicamento de síntese destinado ao
tratamento de certos estados depressivos,
em cuja estrutura química participam
a imipramina e a levomepromazina*

SURMONTIL-100

Embalagem de 20 comprimidos doseados a 100 mg

