

IMUNOTERAPIA EM OFTALMOLOGIA PRESENTE E FUTURO

H. Rocha e L. Antunes

“Today’s dreams and hypothesis are tomorrow’s facts and standard treatment”

(Barber, 1977)

Antes de encarar propriamente alguns aspectos imunoterápicos, a nível de Oftalmologia, é indispensável que nos reportemos a trabalhos e conceitos anteriormente expressos, que deixam bem clara a conceituação imunológica atual, tanto no que tange aos elementos básicos de nosso sistema retículo-endotelial (RES), como do sistema linfóide.

Se no RES vamos encontrar os **macrófagos**, no sistema linfóide vai dominar o papel dos **linfócitos**. Estes derivam-se dos linfoblastos (medula óssea), e vão se diferenciar em dois grupos: — **T e B**.

O linfócito T (LT) é diferenciado no timo, adquirido, em sua superfície, o antígeno **teta**. O LT destina-se à imunidade celular (hipersensibilidade retardada ou protraída), a ele se subordinando o fator de transferência (TF) e as diferentes linfocinas. OS LT representam aproximadamente 85% de todos os linfócitos sanguíneos.

Já o linfócito B (LB) diferencia-se nas aves na Bursa de Fabricius, e no homem na medula óssea (Bone marrow).

Os LB, através dos plasmócitos, atuam fabricando anticorpos humorais circulantes, que são as diversas imunoglobulinas (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM), mas também, sabe-se hoje, também fabricando linfocinas.

Vamos reproduzir a Fig. 1, onde se vê a medula óssea, produzindo de um lado os macrófagos (RES), e de outro lado o sistema linfóide (LT e LB), onde também apa-

rece uma terceira sub-população de linfócitos (LK), que são as células “killers”, não diferenciadas no timo nem na medula óssea.

Também incluíamos o esquema das principais linfocinas que são os elementos através dos quais os LT (de preferência) exercem seu papel valioso no terreno da chamada “imunidade celular”.

A medida que cresce o número das **linfocinas**, há uma tendência de catalogá-las de conformidade com os elementos aos quais elas preferencialmente se destinam. Assim:

- 1) **Linfócitos:**
 - Fator blastogênico (BF)
 - Fator potenciador (PF)
 - Fator auxiliar ou “helper” (HL)
 - Fator supressor (SF)
- 2) **Macrófagos:**
 - Fator de Inibição (MIF)
 - Fator de aglutinação (MAF)
 - Fator inibidor da dispersão dos macrófagos (MSIF)
 - Fator de facilitação do macrófago (MEF)
- 3) **Granulócitos:**
 - Fator inibidor
 - Fator quimiotático
- 4) **Células em cultura:**
 - Linfotóxina
 - Fator inibidor de proliferação (PIF)
 - Fator inibidor de clonificação (CLIF)
 - Interferon.

Ainda relacionada com essas linfocinas, vale que relembremos a memorável verificação de LAWRENCE (1954-1955), identificando um fator que podemos chamar de “sub-células”, que é conhecido como “fator de transferência (TF)”, dialisável, verdadeiro **iniciador** da atividade dos LT.

Os LT possuem em sua superfície o elemento TR (que é uma imunoglobulina), destinado a receber o Ag, mas também possuem os minirreceptores (MR) concebidos por BURNET, e destinados a fixar o TF (Fig. 2).

Ao tratarmos mais adiante das armas “estimulantes” (em realidade “moderadoras”), incluiremos algumas palavras sobre esse “fator de transferência” (TF).

Poderíamos esquematizar os objetivos de uma imunoterapia, dizendo que ela deve se orientar de conformidade com o papel benéfico ou nocivo que, em cada caso, se pode vislumbrar nos anticorpos humorais ou Ig (gerados pelos LB), ou nas linfo-

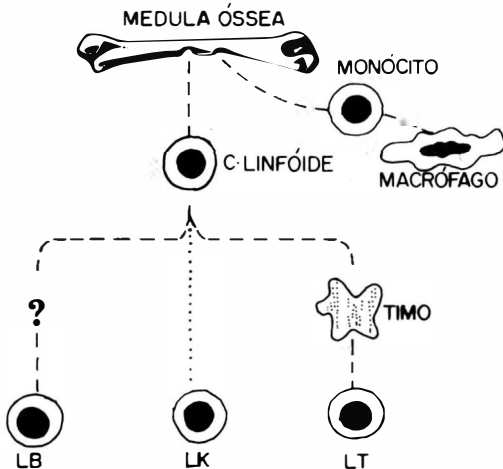


Fig. 1 — Sistema retículo endotelial — Macrófagos sistema linfóide: — LT, LB, LK.

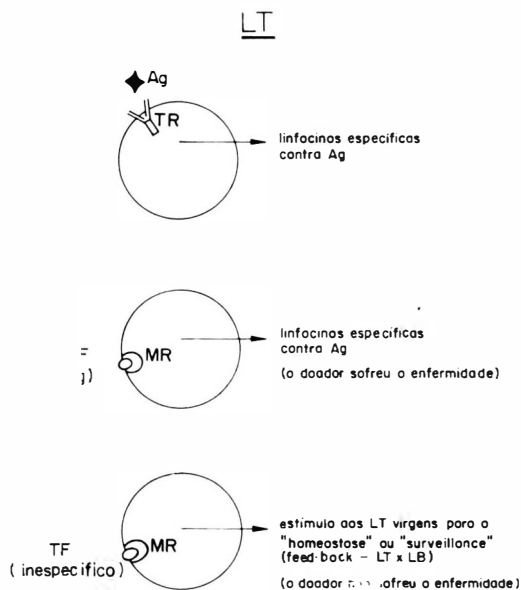


Fig. 2 — O LT possui receptor TR para antígeno Ag (ver figs. 8 e 9) — E, segundo Burnet, minireceptores MR para TF.

cinas oriundas sobretudo da atividade dos LT.

Essa premissa sofre no entanto desde logo uma contradição, ou uma complementação, ao nos lembrarmos de que as duas condições polares — LB ou Ig, e LT ou linfocinas — não caracterizam polos obrigatoriamente conflitantes.

Muito ao contrário, e ainda aqui sobressai o mérito genial de BURNET, o que em geral existe (aqui, como em toda a economia), é a tendência à homeostase, à luta pelo equilíbrio, à “surveillance” imunológica.

Todas as forças, por mecanismos conhecidos ou não, buscam evitar a supremacia de um dos polos, o que nem sempre se alcança.

Mas voltemos à esquematização. Em face de um determinado caso, podemos ter uma **deficiência** ou uma **exaltação**.

Quando estimulamos a produção de anticorpos Ab, classicamente estamos procurando estimular a imunidade e a resistência, contra um antígeno específico. Mas, por vezes, esses anticorpos podem se transformar em agressores — e portanto indesejáveis. Por exemplo, na hanseníase lepromatosa os LT retraem-se, e os AB ganham em geral proporções agigantadas, que urge arrefecer, para atenuação dos fenômenos mórbidos.

Da mesma forma os LT. Por vezes, suas linfocinas são desejáveis e bemvindas num combate ao herpes ou na luta contra o câncer, mas como são perniciosas na rejeição de um enxerto!

Isto quer dizer que não podemos estabelecer regras fixas e universais. “Ha doentes e não doenças”. Em cada caso, teremos que atender a diferentes parâmetros, que se definirão nos seguintes itens:

- 1) Como estimular?
- 2) Como deprimir?
- 3) Como saber se necessitamos estimular ou deprimir?
- 4) Como escolher um imuno-estimulante, ou um imuno-moderador?

1) COMO ESTIMULAR?

No terceiro item — necessitamos estimular ou deprimir? — iremos focalizar alguns elementos, essencialmente “in vitro”, orientadores (mas não decisivos) em muitos casos.

Mas há situações que são desde logo tranquilas. Na hanseníase lepromatosa, com níveis altíssimos de Ig, procurar estimular os LT deprimidos. No herpes simples, o surto da ceratite dendrítica é índice de imuno-deficiência que libera o vírus adormecido, impondo-se a estimulação dos LT. No câncer, busquemos uma citotoxicidade capaz de bloquear o ímpeto da célula tumoral dotada de seus antígenos próprios: — a estimulação dos LT parece ser a primeira medida. Na toxoplasmose ocular, estimulemos os LT para o combate ao parasito, principalmente para evitar a reativação oriunda de uma corticoterapia isolada.

Entra aqui desde logo, a nosso ver, uma pequena dúvida de terminologia. Acredito que devamos utilizar a expressão **imunoterapia** num sentido abrangente, tanto no sentido de **estimulação** (contra a hipossensibilidade) como da **depressão** (contra a hipersensibilidade). Em realidade falamos em **estimular** e **deprimir**, quando o mais certo seria sempre falarmos em “imuno-moderação”. Mas é uma imposição didática.

É claro que estamos conversando em uma linguagem clínica, que por vezes há de fugir aos exatos cânones imunológicos, mas para melhor se ajustar às contingências médicas.

Por exemplo, quando aqui dizemos “depressão” ou “imuno-depressão”, estamos nos referindo às armas que se podem utilizar para coibir, atenuar ou deprimir reações imunológicas extremas ou indesejáveis. Bem sabemos que os imunologistas usam frequentemente o rótulo “imuno-supressão” para designar a imuno-deficiência, ou a supressão alcançada por diferentes fatores alheios à terapêutica instituída.

Apenas para firmar um conceito, diríamos:

Imuno-deficiência — será o estado de hipossensibilidade mórbida, a exigir uma imunoterapia, imuno-estimulante.

Imuno-depressão — será o conjunto de armas de que dispomos, para combater a hipersensibilidade imunológica. Por ex. —

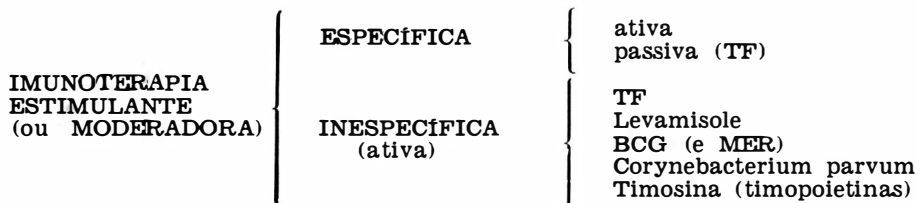
a imuno-depressão será a forma de imunoterapia dos enxertos, contra a rejeição.

Mas voltemos ao nosso item — Como estimular?

Vamos adotar como sinônimos “imuno-estimulação” e “imuno-potenciação”. Não

utilizaremos “adjuvantes” para evitar conceitos dúbios, mesmo porque é uma expressão de sentido mais lato.

Quando queremos estimular ou potencializar um sistema imuno-deficiente, podemos utilizar as seguinte formas ou meios:



Sobre este tema já temos escrito muitas vezes, focalizando o TF e o levamisole. Reportêmo-nos a esses nossos trabalhos, fazendo deles aqui uma rapidíssima síntese.

Exemplifiquemos com o herpes simples. Já vimos (Fig. 2) que, com BURNET, podemos admitir a existência para o TF de um minirreceptor MR, na membrana dos LT.

Em face de uma imuno-deficiência, devemos injetar no receptor um TF (específico ou inespecífico), cujo papel é ativar os LT virgens ou débeis do receptor enfermo.

O TF exalta-os, leva-os à mitose, excita a produção das linfocinas, mas também, e é valiosíssimo, estimula a homeostase, o equilíbrio entre LT e LB, o que significa a busca de um equilíbrio imunológico.

O TF é pois um imuno-estimulante subcelular, altamente valioso, específico ou inespecífico, conforme utilizamos ou não um doador que exiba ou tenha exibido a enfermidade que se busca combater.

Como já relembramos, há hoje armas que nos podem valer, ao lado do TF, como estimulantes ativos inespecíficos: — Levamisole, BCG (e MER), corynebacterium parvum e timosina.

Com o levamisole, também a nossa experiência já é bem vasta, tanto em seu uso isolado, como associado ao TF.

Um de nós (L.A.) demonstrou *in vitro* indiscutivelmente (Fig. 3) a estimulação exercida inespecificamente pelo levamisole sobre os LT, o que se pode aferir pelas “rosetas” que traduzem a fixação das hemácias de carneiros na membrana dos linfócitos humanos.

Já com a timosina (timopietinas) e com o C. parvum a nossa experiência pessoal é pouco mais que nula, impondo-se nesta revisão um toque apenas.

Qual o fator que ativa ou age sobre os L que se diferenciam no timo? Conhecido este fator, não poderemos empregá-lo como imuno-estimulante celular?

Este fator parece ser a timosina (timopietina I e II, segundo GOLDSTEIN), já sintetizada hoje. É muito lógico e previsível que a imuno-estimulação inespecifi-

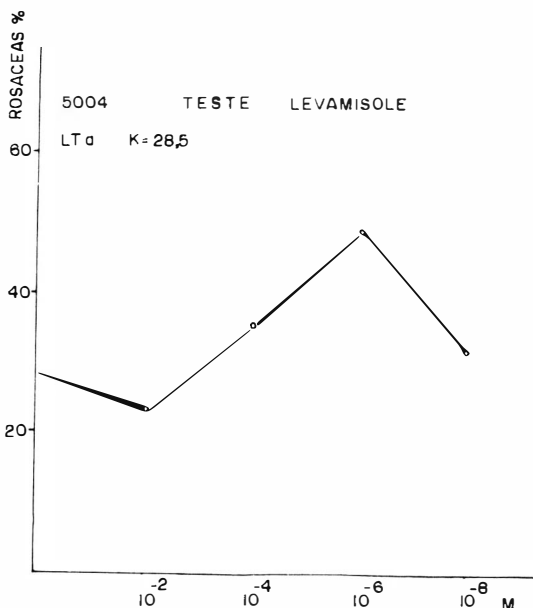


Fig. 3 — Nítido estímulo dos LTa *invitro*, pelo levamisole.

ca possa seguir em futuro esta trilha, imitando de perto os trâmites fisiológicos primários. Mas seu uso ainda não pôde ser generalizado pelas reações iatrogênicas temíveis.

O C. parvum merece também uma palavra, porque alguns pesquisadores vêem-no com especial interesse na imunoterapia do câncer.

O C. parvum é um anaeróbio gram-positivo, que potencia a resposta de anticorpos a uma variedade de antígenos, aumentando os níveis de IgC e IgM. Não é uniforme a verificação de seu efeito sobre a imunidade celular, parecendo contudo que o C. parvum é depressor de fenômenos imunológicos mediados pelos LT. Podemos ver pois o Cos. parvum como estimulante dos LB, pelo menos preferencialmente.

Ingressamos agora num capítulo de

grande atualidade e de justificadas esperanças — o BCG e o MER (fator corda).

Não há dúvida de que o tratamento do cancer constitui a meta suprema das preocupações imunológicas vigentes. "The top of the hill is in sight". Não é devaneio prevermos com BARBER (1977) que, dentro de alguns anos, escreveremos: — "Finis coronat magnum opus. Gaudeamus igitur. Satis verborum". O fim coroará a grande obra, para então nos alegrarmos e nada mais dizer.

Mas a escalada ainda será áspera. E por isso todos os interessados, numa cadeia clínico-laboratorial, procuramos trazer cada qual uma parcela.

É realmente curiosa a situação do cancer. Sendo ele, *mutatis mutandis*, um enxerto, por que o sistema imunológico não o combate com a mesma inclemência indesejável voltada contra os transplantes de órgãos?

O organismo imuno-deficiente, frequentemente anérgico aos testes intradérmicos, oferece ao "agente" as condições próprias a eclosão do tumor. E quando deste nos inteiramos, para combatê-lo imunoterapeuticamente, já o tumor se desenvolveu muito, e as reações que despertamos são incapazes de vencê-lo.

Parece que é mesmo assim. Porque, em casos mais raros em que o diagnóstico é precoce e o tumor incipiente, os resultados benéficos se acumulam. Com também já se acumulam relatos satisfatórios com a imunoterapia complementar da exeresse cirúrgica, para, não só propiciar a imunoterapia de pequenos nódulos residuais, como (é muito relevante) abrindo perspectivas alvissareiras para combater as metástases.

A "monitorização" é a grande perspectiva, para detectarmos os volumes neoplásicos e também a resposta terapêutica. Mas não é apenas, por certo, o volume do tumor que impede a eficiência da imunoterapia.

Não nos esqueçamos, como premissa, de que os LT são os responsáveis pela imunidade celular e, através de suas linfocinas, deverão ser exaltados para o combate às células tumorais.

Se o portador de câncer é, em geral, um hipossensível, isto significa que seus LT podem até existir em número normal, porém são LT desarmados, inativos, incapazes de lutar. Por isso o tumor eclode. Temos que ativar os LT adormecidos, transformando-os em LTa.

Parece que uma subpopulação de LTa produz um fator "helper", que atua sobre os LB imuno-competentes, produzindo uma célula LK ("killer"). A célula LK pode atacar a célula-alvo do tumor, sem necessitar de complemento, mas só depois que a célula tumoral for exposta ao Ab específico.

Quando o LT carregado de Ab combina-se com o Ag, na superfície da célula tumoral, o Ab (preso à célula) torna-se ca-

paz de romper e matar a célula tumoral.

Mas o que ocorre? Estimulamos os LT, verificamos que realmente a estimulação foi atuante (*in vivo* e *in vitro*), inclusive e desatadamente incrementando ou "virando" a reação intradérmica. E por que os LTa, assim mobilizados, não cumprem habitualmente o seu papel semelhante ao que desenvolvem contra os transplantes orgânicos?

Várias explicações buscam justificá-lo:

FALTA DE RESPOSTA imunológica	1) imuno-supressão
	2) tolerância imunológica congênita
	3) anticorpo bloqueador
	4) imuno-seleção
	5) manto pericelular (Ag + sialomucina)

A tolerância imunológica significa a existência de "clones proibidos", ao se admitir que as proteínas tumorais já preexistiam no reconhecimento pré-natal.

O anticorpo bloqueador seria a formação de uma verdadeira camada de complexos Ag-Ab, impedindo a ação citotóxica dos LTa livres.

A imuno-seleção traduziria a fraqueza do Ag tumoral, permitindo a acomodação orgânica e o crescimento subreptício da neoplasia.

A camada Ag + sialomucina seria a admissão de um manto ao redor da célula tumoral, que alguns autores buscam combater por várias formas, como por exemplo removendo a sialomucina com neuraminidase (SANFORD et alii).

Não precisaríamos lembrar que o BCG (bacilo de Calmette e Guérin) surgiu na primeira década deste século para a profilaxia da tuberculose. Só em 1959 os trabalhos de HALPERN et alii e OLD et alii surgiram, relacionando o SRE, BCG e tumores em animais.

A imunoterapia com o BCG vem sendo especialmente dirigida contra os elementos malignos.

Um fato inicial e sugestivo, que os diferentes autores realçam, é que raramente se beneficiam os tumores de pacientes, com PPD negativo, que não tiveram seu teste positivado após o emprego do BCG. E os melhores resultados têm sido obtidos em tumores superficiais, que possibilitam inclusive injeção intratumoral do BCG.

Qual o mecanismo da ação do BCG? A "viagem" habitual do PPD é desde logo uma demonstração de que o BCG é um imuno-estimulante, ativando os LT. Voltaremos a considerá-lo na última parte deste trabalho.

O emprego do BCG como estimulante tem sido defendido por MATHË na Europa e GUTTERMAN nos Estados unidos, entre outros.

MATHE utiliza o BCG fazendo escarificações múltiplas, e empregando doses elevadas do bacilo. Suas reações são, do ponto de vista dermatológico, intensas e desagradáveis para os pacientes. Febre, infecção no local da aplicação e hepatite tóxica são conotações indesejáveis da técnica de MATHE.

Nós temos utilizado a técnica de GUTTERMAN: aplicações intradérmicas em dias alternados, num total de 12 a 48 aplicações ao longo de um mês. O total das doses depende do estado de energia do paciente. Quando a reação ao BCG se torna intensa, passamos a fazer o MER como terapêutica de manutenção. E nos pacientes que permanecem anérgicos após 12 aplicações do BCG, associamos outros estimulantes (levamisole, TF).

Uma preocupação no uso terapêutico do BCG é sua possível toxicidade ou iatrogenia: febre, icterícia, hepatites, etc. Esta não desprezível toxicidade tem levado à busca de fatores existentes nos organismos BCG, que gozem do mesmo poderio imuno-estimulante, antitumoral, sem as desvantagens iatrogênicas do BCG global.

Já em 1956, BLOCH e sua escola ofereceram-nos o "fator corda" purificado e qui-

micamente definido. Em 1975, GOREN, ao rotular o fator corda como "o mais importante glucolípide", destacou a sua provável ação antitumoral.

O "fator corda" está hoje à nossa disposição sob o nome de MER (methanol extraction residue of BCG), e já observado por diferentes autores (WEISS et alii; MOERTEL et alii) (*).

MOERTEL et alii (1975) utilizam dois esquemas de aplicação do MER. Em 40 pacientes com cancer avançado do aparelho gastro-intestinal, após o fracasso da quimioterapia, instituíram o MER. 2 mg intradérmicos. Num grupo aplicação semanal, noutro mensal. Esta dose (2 mg) induz a ulcerações, que limitam a aplicação do MER.

Nós estamos utilizando doses de 1 mg por semana, dividindo a aplicação em 4 sítios do dorso do paciente, alterando semanalmente o local das aplicações.

Nos 16 pacientes sob nossa observação (alguns já com 8 doses), não observamos ulcerações. Vamos transcrever abaixo as observações imunológicas em uma paciente portadora de "tumor de células gigantes", já com 5 doses de MER:

ASPECTOS CELULARES

	3/10	12/10	20/10	27/10	3/11/1977
Leucócitos	4.300	5.400	5.700	4.500	5.00
Linfócitos	1.118	1.620	1.425	1.350	1.071
LTa					
valor absoluto	499	486	406	221	194
%	44.7	30	28.5	16.4	18.2
LTt					
valor absoluto	718	735	682	652	464
%	64.3	46.5	47.9	48.3	43.0
LB					
valor absoluto	363	429	380	324	300
%	32.5	26.3	26.7	24.0	18.7

ASPECTOS HUMORAIS

	3/10	12/10	20/10	27/10	3/11/1977
IgM	170	120	120	140	100
IgA	230	250	130	100	125
IgG	1.450	1.240	1.000	1.250	1.230
Imuno-complexos	- - -	-	+	-	+

O MER é um típico "imuno-moderador". Atua preferencialmente sobre os macrófagos, busca o equilíbrio LT/LB. Os valores dos dois quadros acima bem espelham esta busca do equilíbrio, com o declínio uniforme dos valores de LT, LB e Ig. O MER estimula *in vitro* os LT (Fig. 4), mas, como mostrou MOERTEL, em 25% dos

casos faz declinar as Ig e os LB. Voltaremos a considerá-lo no final deste trabalho.

(*) Queremos deixar consignado aqui um agradecimento especial aos drs. Oliveira Lima e Magarão, da Fundação Ataulfo de Paiva (Rio), que nos obtiveram o BCG e o MER, com que temos desenvolvido nossas observações. Bem como os sempre valiosos conselhos do dr. Oliveira Lima.

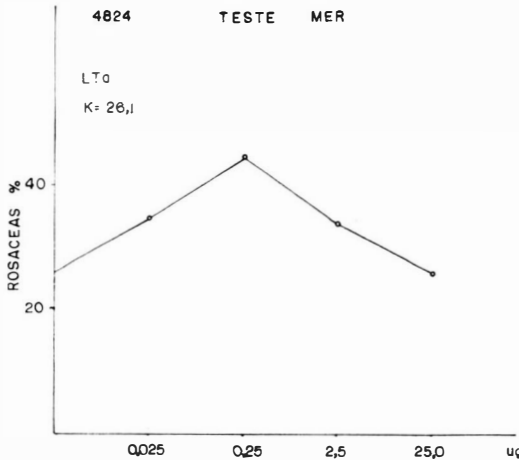


Fig. 4 — Estimulação dos LTA in-vitro, pelo MER (fator corda).

2) COMO DEPRIMIR?

Nunca é demais repisar sobre a "surveillance", tendência à homeostase. Todas as armas imuno-compententes estimulam aqui, para concomitantemente inibir acolá, em busca do equilíbrio. Não são estimulantes, nem depressoras, mas essencialmente "moderadoras".

Como vimos no item anterior, há casos em que o estímulo se faz mister, especialmente no que tange à imunidade celular, com carência de LT ativos (LTA), exigindo maior soma de linfocinas, para combater um herpes, lutar contra um toxoplasma, ou cooperar no combate aos processos malignos.

Mas há as situações opostas, em que um Ag exalta as defesas imunológicas, que irão combater ou eliminar células e tecidos, cuja conservação almejamos. É o caso típico dos enxertos homólogos, quando as células transplantadas trazem em sua superfície uma constelação antigênica, capitaneada pelos antígenos de histocompatibili-

dade (HLA), ao lado de antígenos específicos, de função ou de órgão.

O organismo estranha-os, através dos Ab humorais que os LB engendram, mas essencialmente das linfocinas produzidas preferentemente pelos LT.

LB, LT, LK e macrófagos são mobilizados, para rejeitar e destruir o tecido implantado.

No que tange à córnea, bem sabemos tratar-se de uma situação privilegiada, essencialmente pelo seu caráter avascular. Mas a sua rejeição existe igualmente, e as considerações teóricas a todas as modalidades se ajustam.

Qual o principal responsável pela rejeição — LT ou LB?

Embora os LT nos pareçam mais responsáveis, não podemos negar hoje o papel desempenhado pelos LB (principalmente IgG) e os LK.

Parece que o papel de um e de outro predomina segundo o tempo da rejeição, e com o caráter primário ou secundário da cirurgia (first ou second set).

Que intervalo de tempo se deve esperar para falarmos em rejeição imunológica? 30 dias? Então o edema dos primeiros dias terá sempre uma outra causa? E os mais tardios? Não nos esqueçamos de que o enxerto secundário (reoperações ou second set) podem nos dar rejeições bem mais precoces (vascularização e reações cruzadas).

Em relação a este assunto (rejeição imunológica), parece-nos que os LT são mais importantes e responsáveis nas rejeições precoces, e os LB nas rejeições tardias. Lembremo-nos sempre de que os LB devem se transformar em plasmócitos, antes de produzir anticorpos; embora saibamos hoje que os LB também colaboram na fabricação de linfocinas.

Se o enxerto sofre a rejeição por hipersensibilidade ou, em outras palavras, pela agressão dos LB e principalmente dos LTA, caímos aqui numa situação oposta à do item anterior. Aqui precisamos deprimir, bloquear o sistema imunitário. Surgiram naturalmente os "imuno-depressores".

IMUNO-
DEPRESSORES

CORTICÓIDES

AGENTES ANTIMITÓTI-
COS
(citotóxicos)

análogos do ac. fólico (ex. metotrexato)
análogos da purina (azatioprina)
agentes alquilantes (ciclofosfamida)

Vamos ingressar num campo, para o qual pensamos poder trazer algumas verificações curiosas e de interesse prático.

Vamos inicialmente sintetizar aqui um trabalho nosso (1975) sobre a corticoterapia em face dos linfócitos T e B. Reportamos o leitor a esse trabalho, quando trouxemos com alguma revisão da literatura, a nossa

contribuição pessoal sobre a ação da prednisolona e da dexametasona, *in-vivo* e *in-vitro*, mostrando entre outros fatos:

- as células LT são de dois tipos: cortisona-resistentes e cortisona-sensíveis;
- 95% dos LT são exauridos pela cortisona, mas os 5% restantes são exaltados.

c) os LT responsáveis pela imunidade celular serão realmente os cortisona-resistentes?

Ao lado disso, pudemos mostrar que a corticoterapia sistêmica só poderá agir como arma imunossupressora (ou depressora), **quando utilizada em altas doses**, pois em doses médias ela poderá mesmo atuar como imuno-estimulante (Fig. 5).

É fora de dúvida que a corticoterapia sistêmica faz baixar expressivamente o teor dos LT. Mas os LT residuais (cortisona-resistentes) não ganham com a cortisona um poderio e um impeto compensadores?

E mais, os corticosteróides não seriam boas drogas para impedir ou tratar reações HVG (host versus graft), porque não eliminam as células que iniciam o ataque imunológico.

Mas não cremos dever ser tão radicais. Podemos buscar uma imuno-depressão com altas doses. E hoje utilizamos *in vitro* um teste muito útil, e que passamos a sintetizar.

Colocado o sangue do paciente *in vitro* sob a ação de doses crescentes de glucocorticóide, poderemos esperar um resultado satisfatório da terapêutica se a curva for do tipo A (Fig. 5): mas se for do tipo B ou C, ele será inoperante ou contraproducente, porque poderá mesmo exaltar os LT residuais.

SANGUE HUMANO *IN-VITRO*

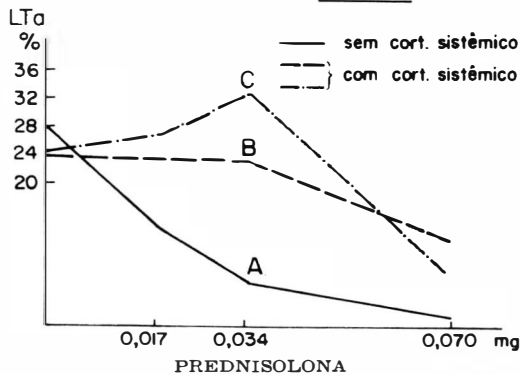


Fig. 5 — A — Nitido declínio dos LTa *in-vitro*, sob a ação da prednisolona. B e C — Preponderam os LTa cortisona-resistentes, no sangue de pacientes submetidos à corticoterapia sistêmica prévia.

Para esses casos, em que verificamos a inoperância *in vitro* do corticóide contra os LT, temos que partir para os agentes mitóticos, que vão merecer de nós alguns comentários, redigidos com a ajuda de nossos enfermos submetidos à medicação imuno-depressora.

Nossa experiência com imunodepressores refere-se ao uso de methotrexate, antagonista do ácido fólico (análogo competitivo).

Têmo-lo utilizado para os casos que respondem mal (ou nada) aos corticosteróides, sendo quase que constantes os bons

resultados. A dosagem média é de 5 mg durante dez dias, findos os quais é feita reavaliação oftalmológica, podendo, de acordo com esta, ser a dose aumentada para 7.5 mg ao dia, ou reduzida para uma dose de manutenção (2.5 mg ao dia).

Temos mantido a medicação por período mínimo de 6 meses, sendo gradual a sua retirada, gradual e lenta, para se evitar o fenômeno de "rebote", não raro em nossa casuística.

Como complicação, temos em ordem de frequência: queda dos cabelos, inapetência e perda de peso. Quase sempre podemos manter os linfócitos em torno de 1.200 pmm³, e uma baixa de plaquetas em torno de 100.000, embora não haja correspondência (em nossa casuística) entre a baixa desses elementos e as melhores clínicas alcançadas.

Somente uma paciente teve que interromper a medicação por haver surgido uma pleurite específica.

Todos os pacientes são acompanhados com hemogramas seriados, administração de complexo BC, uso generoso de antibióticos (penicilina) ao primeiro sinal de infecção, e recomendação de contactar com o hospital se surgirem hemorragias ou petéquias. Tomamos sempre o cuidado de proibir a fecundação, bebidas alcoólicas, alimentos ácidos e esforços físicos. (A proibição da fecundação deve prolongar-se até 90 dias após a interrupção do medicamento).

Trata-se evidentemente de uma arma que tem os seus riscos, talvez um pouco exagerados na conceituação de alguns autores, pois realmente são discretos se o paciente for de perto acompanhado pelo clínico, pelo laboratório e pelo oftalmologista. É lógico que a reservaremos para casos mais graves, mas não devemos postergar demasiado: por exemplo, os casos rebeldes e intensos de uveíte endógena (ai incluídos o Vogt-Koyanagi-Harada e a oftalmia simpática), principalmente quando se pode admitir ou mesmo caracterizar uma autoimunidade.

A imuno-depressão é sabiamente válida contra a rejeição dos enxertos, mas também é aconselhada contra os tumores malignos. Haverá aí um paradoxo? Como conciliar a mesma indicação para duas situações aparentemente opostas: nos enxertos queremos depressir, e no câncer queremos exaltar as reações imunológicas. E com as mesmas armas? Podemos conciliar o seu efeito citotóxico contra as células tumorais sem que interfiram na atividade dos LT?

Em verdade, por outro lado, o emprego das drogas imuno-depressoras no homem, contra a rejeição, tem sido empírico. São esquemas arbitrários porque não podemos estabelecer "unidades de imuno-depressão". Como também o são ao usá-las no combate as doenças supostamente "auto-imunitárias", na crença de que, com as drogas imu-

no-depressoras, estaremos suprimindo uma resposta imunitária anormal a antígenos "self". Neste particular (auto-imunidade) surge o capítulo das "uveites endógenas", que voltaremos a encarar mais adiante.

3) MAS COMO SABER SE PRECISAMOS ESTIMULAR OU DEPRIMIR?

Em certas condições não há dúvidas:

- 1) no herpes, na virose em geral, no cancer, na toxoplasmose ocular etc. — precisamos **estimular**;
- 2) nos enxertos, precisamos **deprimir** (é mais exato usar **deprimir** do que **suprimir**).

Mas há casos que nos colocam em difícil conjuntura. Entre eles, muitos casos de uveite endógena, em que é lícito indagar-se se devemos inibir os LT e os LB, ou devemos estimulá-los.

É verdade, sempre tenhamos em mira, que os nossos estímulos imunológicos poderão atuar indiferentemente, de conformidade antes com as condições do enfermo que se medica. Quando injetamos um TF inespecífico (fator de transferência), é verdade que estamos ativando determinado percentual de LT inativos; mas não podemos afirmar que, em última análise, não estamos estimulando a "surveillance".

Não podemos afirmar realmente que, ao exaltar os nossos LT, não estejamos apenas buscando um equilíbrio imunológico, rompido morbidamente por um agente patógeno qualquer. Todos sabemos, por ex., que as linfocinas oriundas de um LTa podem estimular ou inibir os LB, na síntese das imunoglobulinas:

"The T cells can either promote or suppress the function of other lymphocytes, depending on the circumstances" (MILLER, 1975).

As "uveites endógenas" ganham hoje uma situação muito singular e própria, à medida que se avoluma a conceituação auto-imunitária.

Os antígenos retinianos (S e P), principalmente o antígeno solúvel S, existentes nos segmentos externos dos fotorreceptores, já deslocaram o antígeno uveal, para se colocarem hoje como elemento de destaque entre as principais causas possíveis de uveites endógenas, a se cogitar mais seriamente no futuro, para a maioria desses casos de uveite nos quais em regra falha a pesquisa etiológica.

A experimentação em cobaias, com a injeção de Ag retiniano (homo ou heterólogo) nos coxins plantares, com adjuvante de Freund, mostra a alta percentagem de úveo-retinites induzidas. Até onde poderemos extrapolar essas observações para a uveite humana? Iniciamos agora esta segunda etapa: a valiosa experiência em cobaias autoriza-nos a ingressar na patologia humana.

Naturalmente daí poderão advir novas orientações imunoterápicas, e até imunoprofiláticas.

Sim, não é devaneio. É legítima previsão. O assunto é tão atraente, que merece se insiram aqui algumas conclusões a respeito, divulgadas pela escola francesa (KOZAK et alii, 1976).

Depois de demonstrarem o destacado papel imunopatogênico em cobaias, com a injeção de antígeno S + adjuvante de Freund, os autores franceses já buscaram ilações terapêuticas e preventivas:

- a) seis injeções intradérmicas de antígeno retiniano (sem adjuvante de Freund), cada dois dias, introduzem tolerância ao antígeno retiniano;
- b) a eficiência do antígeno tetiano para inibir a inflamação é também demonstrada, quando o antígeno é dado após o início da doença, com finalidade terapêutica;
- c) o tratamento com injeções de antígenos deprime a hipersensibilidade retardada.

Como se vê, insensivelmente os fatos se ajustam a apontar uma trilha promissora, a se buscar doravante em casos de uveite endógena, inclusive oferecendo-lhes perspectivas terapêuticas (imuno-depressores? imuno-estimulantes?). Isto, sem pretendermos evidentemente transferir para o homem, antes de muitas outras pesquisas, as conclusões registradas experimentalmente em cobaias, inclusive pela presença constante do adjuvante de Freund.

Não queremos exagerar. Mas o capítulo das "uveites endógenas" é tão apaixonante e misterioso, que está a exigir as mais variadas incursões, à procura de uma bússola. Não sejamos afoitos, nem cépticos.

Creio que ninguém se oporá hoje à afirmativa de que as uveites endógenas se constituem em uma manifestação imunológica. hétero ou auto-imune.

O primeiro grupo — **hétero-imune** — é o mais amplo e dominante, pois reflete todo um passado secular em busca da etiologia **infectiosa**: tuberculose, sífilis, estreptococo, vírus, toxoplasma, histoplasma ...; ou **não infectioso** (de menor monta).

Mas, em verdade, essa hétero-imunidade, estamos convictos, vai se associar a uma auto-imunidade deflagrada pelo próprio fator **infectioso** estranho (Fig. 6).

Mas hétero-imune ou auto-imune, em última instância estamos em face de uma agressão úveo-retiniana de natureza imunitária, não se sabendo ao certo se serão os **AB** fabricados **in-loco** (e bem sabemos que o olho disso é capaz), ou se as **linfocinas**, os elementos agressores.

Teoricamente, como no capítulo da Toxoplasmose, podemos admitir a necessidade de estimular os LT, para ajudar a vencer o parasito responsável pelo ciclo sensibilizador.

Mas por outro lado, e em oposição aparente, a auto-imunidade estaria pedindo um elemento bloqueador ou depressor dos LT e dos LB, das linfocinas e dos Ab, admitidos como responsáveis pela agressão decorrente de uma sensibilidade ocular aos seus próprios elementos.

A uveíte endógena, que é em geral **mista** na conceituação de WOODS (granulomatosa e não granulomatosa), continuaria **mista** na conceituação imunológica. Deixando sempre a todos nós na encruzilhada terapêutica: — **estimular** ou **deprimir** o sistema linfóide?

Se admitirmos que a grande maioria das uveítes endógenas seja **mista** (self + X), no sentido de que o X seja o fator estranho iniciador, habitualmente infeccioso ou parasitário, e que self seja o despertar da auto-imunidade contra as próprias estruturas úveo-retinianas (Fig. 6), — teremos de buscar em cada caso uma bússola, para girar a linha imunoterápica.

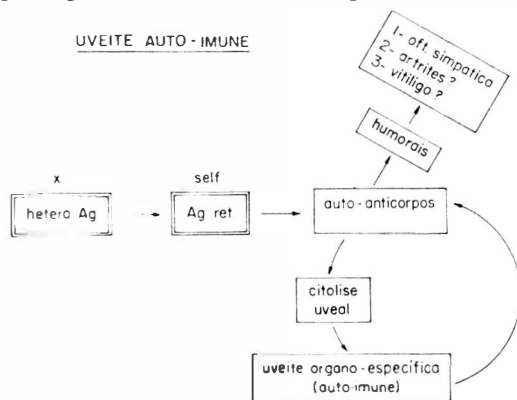


Fig. 6 — (calcada em Boeke) — Uma uveíte hétero-imune qualquer (Ag X) deflagra a auto-imunidade (Ag self), gerando uma uveíte endógena imunologicamente mista.

Ora, sabemos que a identificação do X é excepcional. Mas quando o tivermos, as pesquisas se facilitarão (tuberculose, toxoplasmose, etc).

Na maioria dos casos, teremos que valorizar o fator self, isto é, o componente auto-imunitário. Pensamos poder, em futuro, em todos os casos, inserir uma linha de pesquisas compulsórias:

- 1) testes intradérmicos: retina e úvea;
- 2) Ab humorais: anti-retina, anti-úvea, anti-lente;
- 3) citotoxicidade: — sangue doente contra

célula retiniana isolada (à moda de CHAR);

- 4) MIF com Ag retiniano.

Estas e outras verificações positivadas expressivamente, comprovadoras da auto-imunidade, irão nos orientar para um tratamento depressor: — corticoterapia intensiva (se a curva dos LT in-vivo for propícia) e drogas citotóxicas. Antes que possamos fazê-lo especificamente, utilizando o próprio Ag responsável.

Em face de uma uveíte hétero-imune (que é o habitual), haveremos de chegar em futuro, se os conceitos auto-imunitários vingarem, ao ponto de procurar dessensibilizar profilaticamente o enfermo (com Ag retiniano), no afã de evitar ou arrefecer o surto secundário e perpetuador do processo auto-imune. Mas isto, sim, é devaneio (será futuro?).

Porém, com os pés em terra, e para o dia de hoje, em face de um processo uveítico hétero-imune, as armas terapêuticas se orientarão para:

- 1) tratamento da etiologia específica provável;
- 2) corticoterapia em doses fracas (anti-inflamatórias);
- 3) emprego de um imuno-estimulante, que será aferido pelo perfil imunitário em série, e cujo mérito poderá ser de certo modo ajuizado pelo confronto entre LTa e LTt (cuidaremos mais adiante da escolha do imuno-estimulante). Até hoje, vínhamos em nosso serviço nos preocupando com os LTa (LT ativos). Em verdade, inicialmente, seguíamos o esquema de LAY et alii, para as "rosetas" (incubação de 60'), o que dava o teor total dos LT (LTt). Depois do trabalho de WYBRAN & FUDENBERG (1973), passamos a fazer a incubação de 15', em busca dos LT ativos (LTa).

Era razoável a conduta: o que interessa num exército são os soldados armados, municiados (LTa), e não a sua massa total (LTt). O raciocínio estava certo, mas com um critério apenas imediatista.

Talvez mais valha saber-se a correlação LTa/LTt, do que apenas o valor isolado de LTa. Sobretudo quando instituímos o tratamento estimulante, é de se admitir que, quanto maior o número de LT disponível (LTt — LTa), tanto maior será o número correspondente, digamos, a 5% daqueles que poderemos ativar. Exemplifiquemos com 3 casos:

	1.º caso	2.º caso	3.º caso
LTa	20	20	20
LTt	60	40	25
LT i (LTt -LTa)	40	20	5

Ora, são situações distintas, que se igualariam com a determinação isolada de LTa. O 1.º caso deve responder muito melhor que o 2.º, e este melhor que o 3.º, a um tratamento imuno-estimulante, pelo teor muito variado dos LT disponíveis (LTt-LTa). Vamos chamar de LTi (inativos) esses LT disponíveis (LTt-LTa).

Em outras palavras, importa muito sabermos a contagem global de linfócitos, para melhor raciocinarmos sobre o critério terapêutico a se adotar, e sobre a previsão de seus resultados.

O estudo imunológico cuidadoso, e melhor orientado em futuro, poderá nos dar ainda outras conotações valiosas.

Por exemplo, numa uveíte, hétero, auto ou mista (no que se refere ao caráter imunológico, deve ter predominância nos conceitos atuais o Ag retiniano, como principal responsável pelo fator auto-imune).

O Ag retiniano será o self do binômio self + X. Mas não podemos ser exclusivistas. Não podemos relegar definitivamente o Ag uveal, como também o rico fator cristalino. Por isso pensamos dever incluir, na pesquisa de Ab circulantes, os anticorpos anti-retina, anti-úvea e anti-lente.

Não é raro, na clínica, firmarmos uma natureza facogênica de uma uveíte; e bem menos raro vemos uma uveíte declinar e desaparecer com o progresso e a maturação de uma catarata complicada.

São todos aspectos, liames, de um processo imunológico central, que as pesquisas bem dirigidas poderão destrinçar, dando-nos rumos mais seguros para a terapêutica.

Pensamos não errar dizendo que a Imunoterapia, em Oftalmologia, tem duas perspectivas maiores:

- 1) menos remota: uveítes endógenas e retinose pigmentar;
- 2) Mais remota e consagrada: tumores malignos (que não é nossa, mas de toda a Medicina).

Como deixamos parceladamente exposto nas linhas anteriores, temos a convicção íntima de que estamos caminhando céleres na rota imunoterápica das uveítes endógenas. A falência das múltiplas linhas de pesquisa etiológica, e o crescente prestígio da auto-imunidade retiniana, levam-nos a esta convicção.

Acreditamos que a grande maioria das uveítes endógenas seja mista, também no sentido imunitário. Isto é, têm um ponto de partida hétero-imune, que suscita a auto-imunidade. Dir-se-á que esta hipótese exhibe um flanco muito vulnerável, pelo fato de em geral as uveítes serem uni, e não bilaterais.

Mas acreditamos que essa objeção deixa de existir, ou pelo menos se arrefece, ao admitirmos como premissa habitual (não compulsória) a necessidade de uma agres-

são primária hétero-imune; e por outro lado, complementando-a, se nos lembrarmos de que só em casos muito graves e especiais haverá carga imuno-agressora capaz de atingir efetivamente as estruturas úveoretinianas contralaterais. Salvo em situações exageradamente intensas, como oftalmia simpática e Vogt-Koyanagi.

Já que continuamos hoje ainda a claudicar nos rumos ortodoxos, pensamos dever prosseguir nesta rota, e buscar, em todos os casos de uveíte endógena, os elementos imunológicos que nos possam robustecer a hipótese (ou negá-la), para se traçar a terapia.

Em cada caso de uveíte endógena, devemos prosseguir nas pesquisas rotineiras clássicas, à cata de um fator infeccioso (ou alérgico-infeccioso) responsável, para combatê-lo especificamente quando fortemente suspeitado (sífilis, tuberculose, toxoplasmose, herpes etc.).

Mas, ao lado disso, enveredemos para a pesquisa da auto-imunidade, traçando aquela rotina imunológica dantes delineada:

- 1) testes intradérmicos (Ag retiniano e uveal);
- 2) Ab circulantes (anti-retina, antiúvea, anti-lente);
- 3) citotoxicidade contra célula retiniana isolada;
- 4) MIF com antígeno retiniano;
- 5) antígenos de histocompatibilidade (lembramo-nos que o HLA-B8 é muito comum na auto-agressão ou auto-imunidade).

A positividade flagrante desses elementos nos levará à imunoterapia **depressora**, para bloquear LT ou LB.

E novamente virão em nosso auxílio os testes *in vitro* com o sangue do paciente, anteriormente descritos e valorizados:

- 1) LTa x LTt;
- 2) rosetas LT *in vitro* sob glucocorticóide.

Já valorizamos a determinação comparativa LTa/LTt, para avaliar a possibilidade da ativação (pelo TF ou levamisole), que deverá ser diretamente proporcional ao número inativos (LTt-LTa). Mas também queremos sobressair uma verificação nossa (L.A.), que poderá ter em futuro excepcional mérito, e para a qual gostaríamos que atentassem os nossos estudiosos.

Ao fazermos a verificação (que já nos é rotineira) da sensibilidade dos LT *in vitro* ao corticóide, para sabermos o grau de cortizona-resistência, resolvemos fazê-lo comparativamente entre os LTa e LTt. E fomos impressionados por um fato curioso: — os LT inativos (LTi) são muito mais cortizona-resistentes do que os LT ativos (LTa).

Vamos anexar um gráfico (Fig. 7), com a média das nossas verificações, sob diferentes doses de corticóide, e no qual fica bem patente que o percentual de redução dos LTA é maior que o dos LTt, e principalmente maior que o dos LTi. A redução desse percentual é inversamente proporcional a resistência ao corticóide.

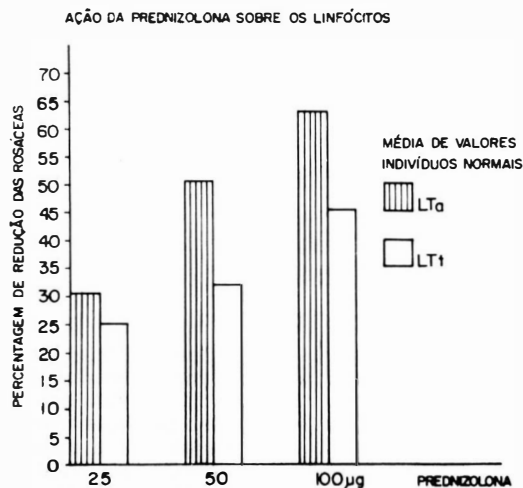


Fig. 7 — Com diferentes doses de prednisona, a redução dos LTA é sempre maior que a dos LTt. Os LTA serão mais sensíveis à cortizona.

4) COMO ESCOLHER UM IMUNO-ESTIMULANTE ou IMUNO-REGULADOR?

TF, Levamisole, BCG (ou MER) ?

A grande e inicial pergunta, comprovada a imunodeficiência, é se devemos a todo custo dar prioridade à estimulação “específica”.

A simples pergunta desperta uma resposta apriorística: se o TF (fator de transferência) tanto pode ser usado específica como inespecificamente, já encontraria ele aí um ponto de superioridade sobre os outros.

O TF é um fator dialisável, sub-celular portanto, que LAWRENCE genialmente descreveu. São os linfócitos T rotos, lisados e convenientemente trabalhados, que nos oferecem esse elemento “iniciador” da ativação dos LT, no sentido de estimulá-los a mitose, dilatando a cifra dos LTt, ao tempo em que ativa e municia um pequeno percentual deles, tornando-os LTA.

Ora, LTA significa linfócitos capazes de produzir as “linfocinas”, de que necessitamos para reforçar os organismos carentes (imunodeficientes), como ainda para permitir uma atuação imunológica intracelular, que bem se sabe não pode ser alcançada pelos Ab humorais (contra o herpes, por ex.).

O TF goza pois, a priori, das preferências nossas. Ele pode ser específico ou inespecífico. Todos os outros sucedâneos serão apenas inespecíficos. Mas será realmente isso de grande mérito? Veremos abaixo.

Outro aspecto relevante do TF é que de certo modo ele estaria imitando um fenómeno fisiológico. Expliquêmo-nos. Quando originariamente os L se formam na medula óssea, muitos deles irão receber no timo o seu processamento, transformando-se em LT. Mas no adulto, esse processamento, parece, já não mais pertencer ao timo (cuja falência é bem sabida), mas aos próprios LT ativados, que “em cascata” irão ativar seus companheiros.

E acreditamos que esse processamento “em cascata” seja feito através do TF emanante dos LT ativos.

Temos dúvidas quanto ao mérito da especificidade. Teoricamente, esse mérito existiria, no sentido de que as linfocinas resultantes de um TF específico voltar-se-iam de preferência, e mais vigorosamente, contra o antígeno que houvesse sensibilizado o doador.

Mas isso é duplamente duvidoso. Primeiro, porque a própria especificidade tem sido posta em dúvida; KIRKPATRICK (1975) chega a defender a tese de que a “especificidade” do TF é determinada mais pelo estado imunológico do receptor, do que pelas informações trazidas pelo doador. E, em segundo lugar, e destacadamente, porque cada vez mais sobrenada o papel da homeostase ou “surveillance”. É a busca pelo equilíbrio.

A tal ponto que, na opinião de muitos (e somos propensos a aceitá-lo), o TF seria válido em qualquer circunstância. Na imunodeficiência, para estimular os LT virgens e inativos. Mas, mesmo quando admitimos que as linfocinas (LTA) sejam responsáveis pelo processo mórbido (algumas uveites, por ex.), teríamos o direito de utilizar o TF inespecífico, para que os novos LT ativados, pela força homeostática, possam se contrapor aos LT agressores.

Nesta linha de raciocínio, conclui-se que a ação do TF poderá variar de acordo com as circunstâncias. Talvez, ao se cogitar do câncer, a busca de um TF específico possa ser potenciadora de uma ação mais agressiva, de que tanto necessitamos para vencer a barreira que a natureza erige, a dificultar o acesso de nossa defesa imunitária.

Mas, em tese, parece que a especificidade do TF não é necessária. Sabe-se mesmo que o TF pode agir estimulando ou inibindo (por vezes) o LT que recebe. Este facto, aparentemente paradoxal, poderia se ajustar a um mecanismo que um de nós (L.A.) vem procurando desenvolver, por analogia, em relação à fixação do Ag no receptor TR (que é uma Ig) da membrana celular (Fig. 2).

Esse mecanismo ora concebido seria no sentido de que o Ag seria bifido (Fig. 8): ao encontrar o receptor TR, necessitaria de uma outra pega na membrana da célula, que tanto poderá ser guanil-ciclase como adenil-ciclase. Isto é, quando o Ag se fixa em TR e guanil-ciclase a consequência será o estímulo, mas quando se fixa em TR e adenil-ciclase a consequência será a inibição (Figs. 8 e 9). Existiriam portanto pelo menos dois grupos determinantes para cada Ag. Quando caminharia ele num sentido ou noutro?

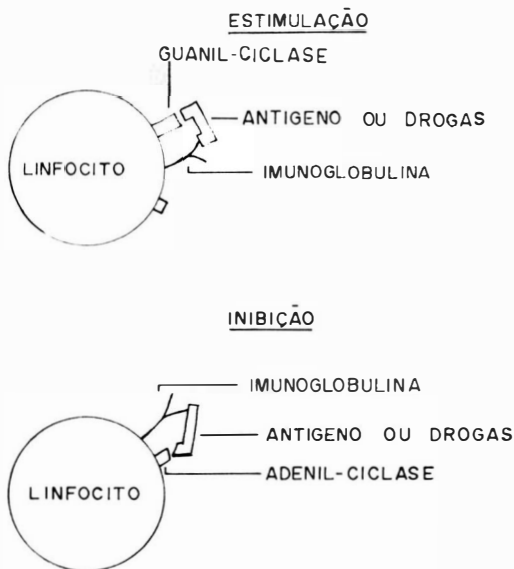


Fig. 8 — Concepção de um Ag bifido, estimulando no receptor uma imunoglobulina (TR), e mais uma ciclase (guanil ou adenil).

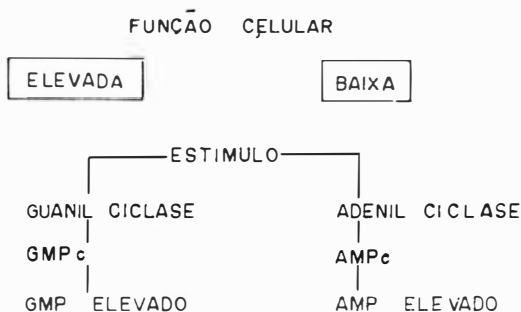


Fig. 9 — A concepção da Fig. 8 justificaria a exaltação da função celular quando o Ag se fixa na Ig e na guanil-ciclase; e inibição ou declínio, quando se fixa em Ag e adenil-ciclase.

Sob qualquer prisma por que encaremos o problema imunológico, sentimo-lo dúbio, discutido, mas em evolução. Vivemos realmente uma era imunológica. Saibamos re-frear os nossos ímpetos e os nossos devaneios. Refreá-los no sentido de evitar afoi-

teza e precipitações, mas não refreá-los como incentivo para novos trabalhos, novas conquistas, novas realizações. Vamos lastreando o futuro. Mas sabemos recuar, quando preciso.

TF específico ou inespecífico. TF como estímulo à homeostase. Supressivo ou estimulante de acordo com as circunstâncias. Espelhando no seu mecanismo de ação o fenômeno fisiológico. É natural que nossas simpatias se dirijam para ele.

Mas, se desmerecemos a especificidade, ficarão de certo modo emparelhados todos os imuno-estimulantes: TF, levamisole, BCG (e MER).

Quais seriam os parâmetros outros, a nos orientar na escolha:

- 1) resposta **in-vivo**
- 2) resposta **in-vitro**
- 3) reações iatrogênicas.

RESPOSTA IN VIVO

Resposta **in-vivo** significa aferição dos resultados terapêuticos e comprovação de sua eficiência sobre o perfil imunológico. Esse perfil poderá ser aferido pelo confronto LTxLB (através das rosetas), pela dosagem das imunoglobulinas (IgG, IgG, IgM), pela estimulação dos L **in vitro** pelo levamisole, e pelo teste intradérmico (ao PPD. por ex.).

E por outro lado, como dissemos, podemos aferi-los pelos resultados terapêuticos, difíceis por vezes de se valorizar, mas que, observados em amostra expressiva e analisada conscientemente, dar-nos-ão a palavra definitiva. Sem falar de alguns casos especulares, que não permitem dúvida.

A nossa experiência com o TF e com o levamisole é muito ampla. Centenas de casos os mais variados têm sido observados, das mais diversas enfermidades oculares, entre as quais o herpes e as uveites em geral. As nossas conclusões terapêuticas são altamente favoráveis no herpes, e inconclusivas nas uveites.

Temos também uma observação muito larga com a sua associação (TF + levamisole), que nos parece realmente potenciadora do efeito imunoterápico, maximé atentando-se para a predileção estimulante do levamisole sobre os macrófagos.

No que tange às verificações do perfil imunológico atribuíveis ao tratamento, devemos registrar que os reflexos do tratamento são muito frequentes e favoráveis com o TF, porém muito menos significativos com o levamisole.

RESPOSTA IN-VITRO

A principal verificação é no sentido de registrarmos, **in vitro**, como se comportam as "rosetas" indicativas dos LT.

Diferentemente do que ocorre **in vivo**, o levamisole produz **in vitro** nítida estimula-

ção, como se pode bem julgar pelo gráfico anexado (Fig. 3).

Como já notamos, não temos experiência pessoal com a timosina (timopoiéticas), que se pode admitir como sendo o fator que ativa ou age sobre os linfócitos que se diferenciam no timo. A timosina, já sintetizada hoje, age como imuno-estimulante. WARA & AMMANN (1975) mostraram aumento indiscutível das rosetas E (LT) *in vitro*, após incubação com a timosina. Mas, na prática, ainda se temem as reações iatrogênicas, do tipo polimiosite.

Fazendo abstração do *C. parvum* e da timosina, com os quais não temos experiência, vamos registrar a seguir a ação dos outros estimulantes sobre os LT *in vitro*. TF (fator de transferência) — Curiosamente, o TF não modifica o teor de LT *in vitro*, embora seja indiscutível a estimulação *in vivo*, como registramos acima.

Segundo KIRKPATRICK (1975), o TF possivelmente só atuaria em células linfóides fixas (não circulantes).

Levamisole — Dá-se o contrário do TF. *In vivo* não modifica substancialmente o teor de L_{Ta}. *In vitro* (Fig. 3) é acentuado o seu efeito. Parece que o levamisole *in vivo* atua também diretamente sobre os macrófagos, sendo pois bem justificada a associação TF + levamisole, principalmente quando se interpreta como anormal o perfil linfocitário.

BCG — Não está bem claro seu mecanismos de ação. Será um mecanismo indireto pelo estímulo febril, através de uma bacteremia? Ou o BCG induzirá um processo granulomatoso local, de onde advirá uma reação imune, com linfócitos sensibilizados gerando MAF, que criaria uma população citotóxica de macrófagos, contra as células tumorais? Ou será, como sugere GUTTERMAN, ao cuidar do BCG no tratamento do cancer, pela presença de antígenos do BCG análogos aos Ag tumorais?

Mas *in vitro* é inoperante.

MER — *In vitro* é estimulante, aumentando o teor de L_{Ta} (fig. 4). MOERTEL et alii verificaram um decréscimo das imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) e do teor dos LB, em 25% dos casos. Também nós pudemos comprova-lo.

REAÇÕES IATROGÊNICAS — Embora alguns autores temam a iatrogenia com o TF, cremos que a nossa larga experiência pode tranquilizar, desde que tenhamos naturalmente as cautelas necessárias na escolha do doador, e que também usemos doses fracas do TF. As reações por nós observadas com o TF, em milhares de aplicações, têm sido benignas, (febre, pápulas, etc), com apenas duas hepatites fugazes, mas em dois portadores de grave blastomicose pulmonar, aliás curados.

Com o levamisole, ocorre frequentemente uma certa intolerância gastro-intes-

tinal, insônia, e pequeno risco de agranulocitose, a pedir hemograma semanal de controle.

Com o BCG, as reações iatrogênicas são temíveis e conhecidas, tanto as hepáticas como as pulmonares. Daí a tendência de se caminhar hoje para o seu derivado que é o MER.

CONCLUSÕES

Baseados em nossa experiência atual, passível evidentemente de revisão com observações mais amplas e duradouras, inclusive com o uso mais generalizado do BCG e (MER), é a seguinte hoje a nossa conduta, em Oftalmologia:

TF — (fator transferência) — é o nosso estimulante preferencial, principalmente quando estão baixos os LT e as Ig.

LEVAMISOLE — Como substituto do TF (por questões de facilidade do emprego) ou, frequentemente, como seu complemento. Ressalte-se sua ação favorável sobre os macrófagos, valorizando a associação TF + levamisole. Principalmente quando os L_{Ta} são baixos, mas são normais L_{Tt} e Ig.

BCG (e MER) — Nossa experiência é apenas inicial, mas, louvando-nos também no que se lê na literatura mundial, até segunda ordem continuaremos a usar BCG (e preferentemente MER) em associação com TF, na terapêutica de tumores malignos, em geral como complementação da terapêutica convencional (cirúrgica e química).

O MER ganha grande indicação, quando queremos combater os LB exaltados, isto é, quando há grande aumento das Ig.

E, por outro lado, não nos esqueçamos da franca iatrogenese do BCG, o que dá também ao MER grande vantagem.

RESUMO

Os AA. resumem inicialmente os conceitos em que se fundamenta a imunologia atual: LT (linfócinas — imunidade celular) e LB (anticorpos circulantes).

Revêem os «imuno-estimulantes» e os «imuno-depressores» sobressaindo entre os primeiros o fator de transferência (TF), mas ressaltando essencialmente a tendência ao equilíbrio ou a «surveillance».

Estudam o fator transferência, o levamisole e o BCG (e MER).

Desenvolvem mais longas considerações sobre as veites endógenas (hétero e auto-ímmunes) e a imunoterapia do cancer.

REFERÊNCIAS

- BARBER, H. R. K. — *Immunobiology for the clinician* — John Wiley & Sons, New York, 1977.
BARRETT, J. T. — *Basic immunology and its medical application* — The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1976.
BLOCH, H. — Cit. in GOREN, M. H., 1975.
BURNET, F. M. — Transfer factor — a theoretical discussion — *J. Clin. Immunol.* 54:1-13, 1974.
CHAR, D. H. et alii — Cell-mediated immunity to retinal antigens in patients with pigmentary retinal degenerations — *Invest. Ophthalm.* 13: 198-203, 1974.
GOLDSTEIN, G. — The isolation of thymopietin (thymosin) — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 249:177-185, 1975.

- GOREN, M. H. — Cord factor revisited: — a tribute to the late Hubert Bloch — **Tubercle** 56: 65-71, 1975.
- GUTTERMAN, J. U. et alii — Active immunotherapy with BCG for recurrent Malignant melanoma — **Lancet** 1:1208-1212, 1973.
- HALPERN, P. N. et alii — Effet de la stimulation du système reticulo-endothélial par l'inoculation du bacille de Calmette-Guérin sur le développement de l'épithéliome atypique T-8 de Guérin chez le rat — **C. R. Soc. Biol. (Paris)** 153:919-923, 1959.
- HARRIS, J. E. & SINKOVICS, J. G. — **The immunology of malignant disease** — The C. V. Mosby Co, St. Louis, 1976.
- KIRKPATRICK, C. H. — Properties and activities of transfer factor — **J. Allergy Clin. Immunol.** 55:411-421, 1975.
- KOZAK, Y. et alii — Retinal antigen-induced inhibition of experimental auto-immune uveo-retinitis: specific prevention and therapy of the disease — **XVII meeting of the Association for eye research** — Guilford, England, 8-11 Set. 1976.
- LAWRENCE, H. S. — The transfer in human of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes — **J. Clin. Invest.** 34:219-230, 1955.
- LAY, W. H. et alii — Binding of sheep red blood cells to a large population of human lymphocytes — **Nature** 230:531-532, 1971.
- MASTRANGELO, LAUCIUS, OUTZEN — **Immunologia tumoral** — Ed. Med. Panamericana, Buenos Aires, 1976.
- MATHE, G. — Active immunotherapy — **Adv. Cancer Res.** 14, 1, 1971.
- MOERTEL, C. G. et alii — Clinical studies of methanol extraction residue fraction of Bacillus Calmette-Guérin as an immunostimulant in patients with advanced cancer. **Cancer Res.** 35: 3075-3078, 1975.
- OLD, L. J. et alii — Effect of Bacillus Calmette-Guérin infection on transplanted tumours in the mouse — **Nature** 184:291-292, 1959.
- RAHI, A. H. S. & GARNER, A. — **Immunopathology of the eye** — Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1976.
- ROCHA, H.; ANTUNES, L. & GALVÃO, P. — Corticothérapie, œil, lymphocytes T et B — **Bull. Mém. Soc. Franç. Ophtal** 87:50-57, 1975.
- ROCHA, H.; ANTUNES, L. & GALVÃO, P. — Terapêutica del herpes corneal — **Secundum Forum Ophthalmologicum, Bogotá 1975** (no prelo).
- ROCHA, H. — Der Transferfaktor in der Ophthalmologie — **Klin. Mbl. Augenheilk.** 171:63-70, 1977.
- SANFORD, B. H. & CODDINGTON, J. F. — Further studies on the effect of neuramidase on tumour cell transplantability — **Tissue antigens** 1:153-1971.
- WEISS, D. W. et alii — Studies on the hereologous immunogenicity of a methanol-insoluble fraction of attenuated tubercle bacilli (BCG). II. Protection against tumor isografts. **J. Exp. Med.** 124:1039-1065, 1966.
- WOODS, A. — **Endogenous inflammations of the uveal tract** — The Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1961.
- WYBRAN, J. & FUDENBERG, H. H. — Thymus-derived rosette-forming cells in various human disease states: cancer, lymphoma, bacterial and viral infections, and other disease. **J. Clin. Invest.** 52:1026-1032, 1973.