

Paciência com a ciência

Be patient with science

Edson Khodor Cury*

Lembro-me bem quando, há exatos 22 anos, em uma de suas magníficas aulas ao 4º ano médico da Escola Paulista de Medicina, o Prof. Dr. José Pinus nos apresentou uma doença fascinante: a Estenose Hipertrofica do Píloro (EHP). Ensinava-nos o mestre que se tratava de uma afecção cuja fisiopatologia podia ser facilmente compreendida e que seu tratamento cirúrgico era simples, eficiente e consagrado desde 1907¹. De fato, qual a dificuldade em se compreender que a hipertrofia progressiva da musculatura do píloro gastroduodenal resultaria em mau esvaziamento gástrico, traduzido clinicamente por vômitos não biliosos e progressivos? E o tratamento cirúrgico então, de fácil execução técnica, pouco agressivo, que consistia simplesmente na secção do músculo pilórico hipertrofiado. O que me inquietou na época foi a referência de que, apesar de esta patologia ter sido primeiramente descrita por Hirschsprung em 1887, sua etiologia permanecia incerta.

Alguns anos após, tornei-me um cirurgião pediatra e tive oportunidade de tratar com êxito vários casos de EHP. Passei então a acompanhar de perto o esforço da ciência na tentativa de elucidar a etiologia desta curiosa afecção.

Uma das primeiras tentativas para explicar a doença foi o reconhecimento de sua maior incidência familiar, sem que se identificasse, entretanto, sua associação com fatores genéticos.

A hipergastrinemia no recém-nascido foi apontada por alguns pesquisadores como fator causal, embora sua participação na doença parecia muito mais consequência da obstrução pilórica do que a causa em si^{2,3}.

A partir da década de 50 descreveram-se alterações morfológicas da inervação intrínseca e de células ganglionares do píloro tais como imaturidade, degeneração ou ainda distribuição anormal⁴⁻⁶. Estudos imunistoquímicos posteriores revelaram não haver imaturidade, tampouco degeneração das células ganglionares. Por outro lado, a mesma imunistoquímica identificava diminuição no número de células gliais mioentéricas (células de sustentação do sistema nervoso)⁷. Esse fenômeno provocaria um retardo na estimulação elétrica, podendo ser causa da hipertrofia pilórica.

Já na década de 80 o avanço tecnológico possibilitou o reconhecimento dos peptídeos gastrintestinais. Parecia que

a etiologia da EHP estava finalmente solucionada quando, em 1986, pesquisadores demonstraram a diminuição das fibras neurais específicas para o peptídeo vaso-ativo intestinal (VIP). Como o VIP está envolvido no relaxamento da musculatura lisa do trato gastrintestinal, esses achados nos colocavam, aparentemente, muito próximos da descoberta final.

Uma década após, vários trabalhos mostraram a ação sinérgica do óxido nítrico (ON) com o VIP. O óxido nítrico aparecia como um potente neurotransmissor não colinérgico, não adrenérgico envolvido na inervação inibitória da musculatura lisa do trato gastrintestinal^{8,9}. Sua responsabilidade na gênese da EHP passou, então, a ser cada vez mais fundamentada por experimentos científicos. Através do bloqueio da síntese do ON, os pesquisadores observaram, entre outras alterações, a hipertrofia da camada muscular do píloro¹⁰.

Na verdade, perto de 2.000 publicações de estudos experimentais, auxiliados pela engenharia genética, têm demonstrado a participação do óxido nítrico em diversos fenômenos da fisiologia humana. O Brasil, é claro, não poderia ficar à margem dessas descobertas. Neste número do *Jornal de Pediatria* somos brindados com um estudo experimental, de altíssimo nível científico, conduzido pelo Prof. Irnak Barbosa e colaboradores. Trata-se de tema atual e palpitante, de metodologia relativamente simples, mas que nos revela com clareza as consequências do bloqueio da síntese do ON sobre o trato digestório, notadamente sobre o píloro gastroduodenal. É curioso notar que o bloqueio da síntese do ON na gestação de ratos causou também desnutrição intra-útero, fenômeno que não é uniformemente encontrado em crianças com EHP. Conforme nos ensinam os autores, se o bloqueio da síntese do ON não for o único responsável pela hipertrofia pilórica, é provavelmente o elemento central deste processo.

Hoje, 114 anos após sua identificação como entidade clínica, explica-se aos alunos do 4º ano médico que a etiologia da EHP continua desconhecida e que provavelmente seja multifatorial. Porém, graças aos avanços da biologia molecular estamos, sem dúvida, cada vez mais próximos de descobrir o que causa a hipertrofia da musculatura pilórica exclusivamente no período neonatal.

O histórico da EHP presta-se para mostrar-lhes que apenas com tenacidade e paciência a ciência consegue explicar os fenômenos mais incríveis que observamos na prática clínica diária.

Veja artigo relacionado na página 307

* Professor Adjunto da UNIFESP/EPM, São Paulo.

O histórico da EHP presta-se para mostrar-lhes que apenas com tenacidade e paciência a ciência consegue explicar os fenômenos mais incríveis que observamos na prática clínica diária.

Referências bibliográficas

1. Dufour H; Fredet P. La stenose hypertrophique du pylore chez le nourrisson et son traitement chirurgical. *Revue de Chirurgie* 1908; 37:208.
2. Spitz L, Zail SS. Serum gastrin levels in congenital hypertrophic stenosis. *J Pediatr Surg* 1976; 11:33.
3. Janik JS, et al. The role of gastrin in congenital hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg* 1978; 13:151.
4. Belding HH, Kernohan JW. A morphologic study of the myenteric plexus and musculature of the pylorus. *Surg Gynecol Obstet* 1953; 97:322.
5. Friensen SR, Boley J, Miller DR. The myenteric plexus of the pylorus: its early normal development and its changes in hypertrophic pyloric stenosis. *Surgery* 1956; 39:21.
6. Spitz L, Kaufmann JCE. The neuropathological changes in congenital hypertrophic pyloric stenosis. *South African J Surg* 1975; 13:239.
7. Kobayashi H, O'Brian DS, Puri P. Selective reduction in intramuscular nerve supporting cells in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg* 1994; 29:651.
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 228:373.
9. Ignarro LJ, et al. Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium derived relaxing factor from intrapulmonary bradykinin and arachidonic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237:893.
10. Voelker CA, et al. Perinatal nitric oxide synthase inhibition retards neonatal growth by inducing hypertrophic pyloric stenosis in rats. *Pediatric Research* 1995; 38:768.

Um “experimento natural” de mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso

A “natural experiment” regarding the mortality of very low birth weight infants

Renato Machado Fiori*

O estudo publicado nesta edição do *Jornal de Pediatria* pelo Dr. Fernando Barros sob o título “Atención de Salud en Niños de Muy Bajo Peso al Nacer en Montevideo” aborda a questão da qualidade do tratamento intensivo neonatal público e privado em Montevideú.

A comparação da qualidade da assistência perinatal em diferentes hospitais através da análise de resultados é praticamente inviabilizada pelas grandes diferenças das populações estudadas. Condições prévias de saúde materna, nível socioeconômico, grau de complexidade assistencial dos hospitais e tipos de pacientes referidos introduzem vieses que as mais complexas análises estatísticas quase nunca conseguem superar. Entretanto, utilizando-se de uma circunstância especial de possibilidade de transferência de crianças nascidas em hospitais públicos para hospitais privados em Montevideú, o autor conseguiu mimetizar um modelo experimental, comparando dois grupos de recém-nascidos de muito baixo peso, cujas mães provinham do mesmo sistema assistencial, os quais foram alocados, supostamente ao acaso, para receber tratamento

intensivo ou num hospital público ou num hospital privado. De alguma forma, este modelo lembra o célebre “experimento natural” de John Snow, no século XIX, em Londres, o qual, aproveitando-se do fato de que uma companhia fornecedora de água, ao contrário de outra, passara a retirar água do Rio Tâmis antes que este atravessasse a cidade, comparou a prevalência de cólera nas populações servidas pelas duas companhias, concluindo que a epidemia devia-se à contaminação do rio ao atravessar a cidade¹⁻².

Deve-se salientar que esta possibilidade de transferência de recém-nascidos do sistema público de saúde para o sistema privado oferecida pela cidade de Montevideú é pouco comum na América Latina.

Os recém-nascidos enviados aos hospitais privados tinham características que sugeriam maior risco de morte. Eram mais imaturos, receberam menos corticóide pré-natal e tiveram Apgar mais baixo aos 5 minutos de vida; necessitaram na sala de partos mais vezes oxigênio, ventilação com máscara e intubação endotraqueal. O autor aparentemente não conseguiu coletar dados para estabelecer um índice prognóstico, como o CRIB, o qual ajudaria a definir melhor a perspectiva de desfecho de cada um dos grupos.

Veja artigo relacionado na página 313

* Prof. Titular de Pediatria da FAMED da PUCRS. Chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital São Lucas da PUCRS.