

# TERAPÊUTICA

REVISTA DE MEDICINA

## SUMÁRIO

*Patogenia da glomerulonefrite*  
por Frank J. Dixon . . . . . pág. 121

### *Problemas da clínica diária*

*Terapêutica hipotensora em sobreviventes de acidente vascular cerebral* . . . . . » 133

*Revisões terapêuticas* . . . . . » 147

NÚMERO CENTO E ONZE ★ 1970

(N.º 4 de 1970)

*Uma novidade na terapêutica  
do enfisema e da asma brônquica*

# NEO-ASMOFIL

*Teofilina e Noscapina em  
comprimidos de acção retardada*

Embalagem de 30 comprimidos



# TERAPÊUTICA

REVISTA TRIMESTRAL DE MEDICINA

N.º III

Director e Editor:

1970

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

---

## PATOGENIA DA GLOMERULONEFRITE

FRANK J. DIXON

No início deste século a investigação clínica sugeriu que a glomerulonefrite fosse, muito provavelmente, um transtorno imunológico. A experiência clínica e a investigação experimental, durante algumas décadas subsequentes, transformaram este conceito num dogma, e nos últimos tempos foi possível definir alguns dos mecanismos imunológicos que interferem na nefrite humana. Cinquenta anos de investigação laboratorial serviram para descrever dois tipos bastante diferentes e distintos de mecanismos patogénicos, pelos quais a resposta dos anticorpos do hospedeiro pode provocar a glomerulonefrite. A extensão destes estudos ao homem demonstrou que os mesmos dois mecanismos patogénicos são válidos na glomerulonefrite humana e aparentemente poderão justificar a maior parte dos casos desta doença.

O primeiro destes mecanismos baseia-se na produção, pelo doente, de anticorpos capazes de reagir com antigénios da sua própria membrana basal glomerular (MBG). O segundo mecanismo



depende da produção, pelo doente, de anticorpos capazes de reagir contra antigêneos endógenos e exógenos não-glomerulares, que se encontram na sua circulação, resultando na formação de complexos circulantes de antigêneo-anticorpo que são subsequentemente captados pelas paredes dos capilares glomerulares ou filtrados. Qualquer destes processos leva a uma concentração da reacção antigêneo-anticorpo nos glomérulos, nos quais provoca uma inflamação por meio de mediadores, tais como o complemento e leucócitos polimorfonucleares. Em situações experimentais em que é possível uma quantificação, o grau de lesão glomerular parece estar directamente relacionado com a quantidade e a qualidade do anticorpo e/ou antigêneo em questão. Não parece haver qualquer indicação de que os mecanismos retardados ou de hipersensibilidade sejam importantes nesta doença—e as células mononucleares, que são o sinal de sensibilidade retardada, não são evidentes, se é que desempenham algum papel nesta situação.

Baseando-nos em inúmeros trabalhos experimentais quantitativos e observações clínicas limitadas, parece que ambos os mecanismos podem provocar quer uma doença destrutiva, intensa e rapidamente progressiva, quer uma perturbação ligeira, que se desenvolve lentamente, dependendo principalmente da quantidade de interacção antigêneo-anticorpo e dos tipos e quantidades dos mediadores em jogo. Por esse motivo, a evolução clínica da doença, só por si, não é característica de qualquer dos dois mecanismos. Felizmente, porém, estes dois mecanismos possuem características morfológicas e imuno-histoquímicas distintas, o que permite a sua diferenciação pela biopsia, desde que esteja conservada uma parte suficiente da estrutura glomerular. Na lesão induzida pelo anticorpo anti-MBG, o anticorpo e o complemento dispõem-se uniformemente na face interna da MBG e são prontamente detectados pela imunofluorescência. Muitas vezes, a reacção dos anticorpos anti-MBG com a MBG não pode ser detectada morfológicamente; no entanto, nos casos graves, esta reacção poderá levar à separação do endotélio em relação à membrana basal e a um espessamento da membrana basal à custa da sua face interna. Por outro lado, os complexos circulantes de antigêneo-anticorpo, não-glomerulares, mais o complemento, acumulam-se em depósitos discretos, irregulares, em blocos ou granulares ao longo da face externa da membrana basal, debaixo das células epiteliais. Estes depósitos são facilmente demonstráveis, quer pela imunofluorescência, quer pela microscopia electrónica. Em qualquer das formas da doença pode haver uma deposição irregular com grande densidade de electrões contendo, além das imunoglobulinas e do complemento, fibrino-

gêneo e outras proteínas plasmáticas, dentro do lume dos capilares glomerulares, debaixo do endotélio e no mesângio.

### Glomerulonefrite provocada por anticorpos anti-MBG

Demonstrou-se adequadamente por décadas de pesquisas sobre a nefrite do soro nefrotóxico (Masugi), revisto em (1), que os anticorpos heterólogos anti-rim são de certeza capazes de provocar uma glomerulonefrite. Estes estudos identificaram o antigêneo renal desta forma de nefrite como fazendo parte da membrana (2). Forneceram também dados quantitativos relacionados com o número e o tipo de moléculas de anticorpos anti-MBG necessários para induzir graus determinados de lesão glomerular (3). Além disso, indicaram o papel importante desempenhado pelo complemento e os leucocitos polimorfonucleares como mediadores dos efeitos lesivos dos anticorpos anti-MBG dos mamíferos sobre a MBG. Empregando-se indivíduos desprovidos de complemento ou anticorpos anti-MBG aviários (nefritogêneos sem participação aparente do complemento ou dos leucocitos do hospedeiro) demonstrou-se poder haver ainda mediadores adicionais ou alternativos nesta situação. Quando houver uma lesão glomerular particularmente aguda e intensa, pode haver uma deposição de fibrina nos capilares glomerulares e nos espaços de Bowman. Embora não esteja provado que a deposição de fibrina lese a MBG, a presença de fibrina no espaço de Bowman pode interferir com a resolução posterior da lesão, levando à organização e cicatrização.

O passo seguinte, implicando o anticorpo anti-MBG como provável factor na nefrite espontânea, foi a observação de que pode aparecer uma nefrite em animais imunizados com antigêneos MBG heterólogos, homólogos ou autólogos. As primeiras observações foram feitas empregando MBG heterólogos e homólogos como material imunizante (4). Verificou-se recentemente que em todas as espécies mamíferas estudadas se encontravam antigêneos de reacção cruzada com ou idênticos aos MBG, na urina de indivíduos normais (5). Empregando antigêneos anti-MBG extraídos da urina de coelhos normais, foi possível imunizar esses coelhos com material autólogo e induzir uma nefrite semelhante à observada após imunização com antigêneo-MBG homólogos e heterólogos (6). De um modo geral, encontraram-se quantidades relativamente pequenas de anticorpos anti-MBG na circulação de animais nefríticos intactos, mas acumulavam-se no plasma dos animais nefríticos nefrectomizados, presumivelmente como resultado da

remoção do antigéneo alvo (target). Foi também possível eluir prontamente anticorpos anti-MBG dos rins destes animais. A transferência passiva desta forma de nefrite com anticorpos plasmáticos de carneiros (7) e coelhos (8) nefríticos para receptores homólogos passivos forneceu evidência definitiva de que um animal pode, quando devidamente imunizado, formar anticorpos anti-MBG auto-nefritogénicos. Esta nefrite obtida pela imunização do indivíduo com MBG pode ser induzida em numerosas espécies e pode ser considerada auto-imune na medida em que os anticorpos do hospedeiro reagem contra as suas próprias MBG, levando à doença, embora o antigéneo imunizante nem sempre seja material nativo, autólogo. Em retrospectão, é surpreendente verificar que durante 5 a 6 décadas se tenham desencadeado nefrites auto-ímmunes em coelhos dadores de soro de rim anti-ratinho (Masugi) sem atrair a atenção dos investigadores que os imunizavam.

O passo final na demonstração da participação de anticorpos anti-MBG na glomerulonefrite humana foi levado a cabo recentemente quando se isolaram os tais anticorpos do plasma e/ou dos rins de doentes nefríticos (9). A eluição ácida de homogeneizados de rim de 5 doentes com glomerulonefrite forneceu anticorpos anti-MBG, demonstrando assim não só a existência de tais anticorpos mas ainda a sua localização no órgão lesado. Em mais dois doentes com glomerulonefrite subaguda detectaram-se anticorpos anti-MBG no plasma, depois, e não antes, da nefrectomia total que precede a transplantação. O aparecimento de anticorpos circulantes após nefrectomia é paralelo a observações experimentais em animais e indica a eficiência com que os rins retiram anticorpos anti-MBG da circulação quando os seus MBG se encontram expostos à circulação por via dos poros endoteliais.

A especificidade anti-MBG e a nefritotoxicidade destes anticorpos de doentes nefríticos foram demonstradas por várias observações. O molde de fixação da imunoglobulina do hospedeiro, presumivelmente os anticorpos anti-MBG de modo linear homogêneamente ao longo das paredes capilares do hospedeiro corresponde precisamente à distribuição de anticorpos anti-MBG heterólogos localizados «in vivo» na nefrite por soro nefrotóxico e de anticorpos anti-MBG autólogos na versão auto-imune da doença experimental. As reacções in vitro, dos anticorpos eluídos plasmáticos e renais com extractos solúveis de MBG homóloga e heteróloga sob a forma de gel e a sua reacção com uma estrutura linear nas paredes dos capilares glomerulares em cortes congelados de rim normal, apoiam ainda mais a hipótese da sua reactividade com antigéneos de MBG. Estes anticorpos, após injectados em «macacos esquilos» normais, foram fixados junta-

mente com o complemento do hospedeiro numa forma linear ao longo das paredes dos capilares glomerulares do receptor. A injeção de 6 mg ou mais de globulina eluída de rim nefrítico humano tipo anti-MBG nestes macacos provocou imediatamente uma glomerulonefrite intensa e progressiva. Finalmente, num doente nefrítico, com anticorpos anti-MBG circulantes, estes anticorpos, juntamente com o complemento, foram prontamente fixados de modo linear à MBG do aloenxerto renal. Um dia após o enxerto, os anticorpos anti-MBG já não eram detectados no plasma. Manifestou-se uma glomerulonefrite imediata e persistente no rim enxertado. Estes últimos dados demonstram não só a reactividade imunológica «in vivo» destes anticorpos como ainda as suas propriedades nefritogénicas.

Encontraram-se anticorpos anti-MBG e aparentemente patogêneos em alguns casos de glomerulonefrite, mas a sua incidência e especificidade imunológica exacta nas várias formas clínicas desta doença ainda não foram determinadas.

Empregando reacções de precipitação em gel, não foi possível detectar anticorpos contra digeridos enzimáticos de BMG no plasma de doentes intactos com nefrite, mas esses anticorpos foram encontrados em 23 doentes após nefrectomia total. Os 2 doentes em que se detectaram anticorpos circulantes tiveram ambos uma glomerulonefrite subaguda progressiva na altura da nefrectomia. Um processo mais sensível, a imunofluorescência indirecta, empregando globulinas eluídas de rins nefríticos, revelou anticorpos anti-MBG em cinco dos dez casos estudados. Dos cinco eluídos positivos, três foram de doentes com o síndrome de Goodpasture, um dum doente com glomerulonefrite subaguda e um dum doente com glomerulonefrite crónica. Talvez o que dá melhor a ideia da frequência dos anticorpos anti-MBG é a coloração imuno-fluorescente de amostras de biopsia renal obtida durante a fase inicial ou activa da doença, para pesquisa de imunoglobulinas do hospedeiro ou  $\beta_{1c}$  (complemento). Se houver imunoglobulinas do hospedeiro e  $\beta_{1c}$  num depósito linear distinto e nítido ao longo da MBG, isto é evidência presumível de anticorpos anti-MBG.

Empregando este critério, verificou-se que se encontram anticorpos anti-MBG em todos os casos de síndrome de Goodpasture, mais ou menos em metade dos casos de glomerulonefrite subaguda crónica dos adultos e numa proporção menor nas glomerulonefrites membranosas da criança, e poucos ou nenhuns casos de glomerulonefrites agudas pós-estreptocócicas, nefroses maláricas e nefrites lúpicas. Felizmente, teremos em breve uma prova mais sensível para os anticorpos anti-MBG, a qual permitirá a sua detecção no

plasma de doentes intactos. O facto de se terem observado depósitos lineares de imunoglobulinas e  $\beta_{2}$  ao longo das paredes dos capilares glomerulares em vários doentes com alotransplantes, nos quais apareceram lesões glomerulares e proteinúrias persistentes logo após a transplantação, sugere que este mecanismo patogénico pode também afectar os transplantes renais humanos. Baseando-nos numa experiência muito limitada, parece que os doentes que produzem activamente anticorpos anti-MBG não são bons candidatos à transplantação renal, visto que, muito provavelmente, produzirão nos rins transplantados as mesmas alterações nefríticas que produziam nos seus próprios rins. Aconselha-se como medida pré-transplantação, nestes indivíduos nefrectomizados, a manutenção duma diálise e imunossupressão enquanto os anticorpos não desapareçam da circulação.

Embora já tenhamos hoje em dia um conhecimento razoavelmente claro do mecanismo patogénico em jogo na glomerulonefrite induzida anti-MBG, ainda sabemos muito pouco sobre a sua etiologia, i. e., da natureza e origem do(s) antigénico(s) imunizantes, e dos acontecimentos particulares que levam à imunização que inicia a doença. Os antigénicos endógenos MBG ou as substâncias exógenas de reacção cruzada com MBG poderão ser os agentes causais. Encontraram-se antigénicos MBG na urina do animal normal e do homem e verificou-se a nefritotoxicidade deste antigénico quando injectado no animal a partir do qual foi obtido, o que sugere que estes antigénicos poderão ser imunogénicos na nefrite humana. Se a urina normal e, portanto, presumivelmente o filtrado glomerular normal contém antigénicos MBG potencialmente nefritogénicos para o hospedeiro, qualquer tratamento anormal do filtrado que poderá expor as células linfóides ao antigénico, será potencialmente nefritogénico. Nestes casos, a presença de agentes infecciosos ou outros materiais exógenos poderão ter um efeito adjuvante na resposta. Verificou-se além disso que, no decurso da glomerulonefrite em actividade, a quantidade e a variedade destes antigénicos MBG aumentavam, presumivelmente, como resultado da acção directa dos leucocitos polimorfonucleares sobre a MBG (5), fornecendo um possível estímulo nefritogénico autoacelerado.

A segunda maneira possível de imunização da MBG, é o contacto com antigénicos ambientais de reacção cruzada com a MBG e ainda tem pouco apoio, quer experimental, quer clínico. Tem-se falado de reacções cruzadas entre algumas estirpes estreptocócicas e a MBG, mas não tem sido possível reproduzir prontamente estas reacções que nem sempre se relacionam devidamente com a nefritogenicidade das estirpes estreptocócicas empregadas.

Além disso, as observações morfológicas e imuno-histoquímicas apoiam francamente a hipótese de que a glomerulonefrite pós-estreptocócica é provocada pela deposição de complexos circulantes antigéneo-anticorpo não-glomerulares e não pelos anticorpos anti-MBG.

### Glomerulonefrite provocada por complexos antigéneo-anticorpo não-glomerulares

A sugestão inicial de que os complexos antigéneo-anticorpo não-glomerulares poderiam provocar nefrites, partiu de estudos sobre a doença de soro. A coexistência aparente de antigéneos e anticorpos proteicos plasmáticos heterólogos na circulação e o desaparecimento rápido do antigéneo pouco antes do aparecimento do anticorpo, levou à conclusão de que o anticorpo e antigéneo deveriam estar a reagir na circulação sob a forma de «composto tóxico» responsável pela doença do soro (10). Esta conclusão estava substancialmente correcta e actualmente reconhece-se o «composto tóxico» como o próprio complexo antigéneo-anticorpo (11). Estudos subsequentes da acção patogénica desses complexos sugerem que a sua formação na circulação é seguida de fenómenos secundários, tais como a activação do complemento e a interacção com as células em circulação. Estas reacções secundárias através da libertação de mediadores, tais como a anafilotoxina e a histamina, parece alterar os capilares glomerulares, levando à deposição dos complexos nas paredes dos capilares, provocando um processo inflamatório nos glomérulos. A única característica dos complexos que até hoje se reconhece como afectando a sua localização nos vasos é o seu tamanho (12).

Os complexos pequenos com grande excesso de antigéneo (antigéneo<sub>2</sub>-anticorpo) tendem a manter-se em circulação, enquanto que um precipitado franco formado em equivalência ou com excesso de anticorpo é rapidamente fixado e fagocitado. Os complexos de tamanho intermédio formados com um excesso moderado de antigéneo e que ainda mantêm a solubilidade, mas que têm um tamanho suficiente para reagir com o complemento, serão mais provavelmente captados pelas paredes dos vasos e levarão à inflamação focal. Sem dúvida, os factores, tais como o tipo molecular do anticorpo e o tamanho e tipo do antigéneo, também afectam a localização dos complexos — mas, até à data, não foram identificados. Embora os trabalhos sobre a doença de soro tenham servido para ilustrar o potencial nefritogénico dos

complexos antigêneo-anticorpo na circulação, contribuíram pouco para a identificação de antigêneos ou para os efeitos imunizantes que poderão participar na glomerulonefrite espontânea induzida pelos complexos.

Os estudos de várias formas de nefrite induzidas experimentalmente por complexos antigêneo-anticorpo, em que o hospedeiro fornece tanto os anticorpos como os antigêneos dos complexos, têm sugerido vários esquemas patogênicos possíveis. Em primeiro lugar, o hospedeiro pode ser estimulado por antigêneos exógenos ou mesmo autólogos, levando à formação de anticorpos que combinam com substâncias nativas circulantes do hospedeiro, levando à formação de complexos. Em segundo lugar, os agentes infecciosos podem estimular a formação de anticorpos e fornecer também antigêneos para formar complexos potencialmente nefritogênicos. É uma questão de semântica considerar ou não a nefrite assim produzida como auto-imune. Em ambas as situações a resposta dos anticorpos do próprio hospedeiro é o factor de indução, e é de pouca importância, no que se refere ao aspecto operacional, considerar se o antigêneo é na realidade nativo, não adulterado ou se é o produto do hospedeiro mais um agente infeccioso, particularmente os vírus, que poderão persistir no hospedeiro durante toda a vida. As limitações do conceito de auto-imunidade, na sua contribuição para a definição da etiologia ou patogenia são óbvias no caso da glomerulonefrite em que os mecanismos, tanto dos anti-MBG como dos complexos, poderão ser auto-ímmunes.

O caso mais completamente estudado da glomerulonefrite iniciada pela estimulação antigênica exógena que resulta na formação de complexos nefritogênicos de antigêneos não-glomerulares e de anticorpos do hospedeiro, é a nefrite experimental produzida na imunização do ratinho por rim total, descrito pela primeira vez por Heymann e col. (13). O antigêneo nefritogênico nesta doença localiza-se na porção apical ou em bordadura de escova, das células tubulares dos tubos contornados proximais (14). Se se administrarem quantidades pequenas como 3  $\gamma$ g deste antigêneo homólogo, no ratinho, forma-se um anticorpo que se combina com antigêneos do hospedeiro, quer idênticos, quer com reacção cruzada, e que se encontram em níveis baixos na circulação. No decurso de um período de semanas, os complexos resultantes irão depositar-se nos glomérulos, levando a uma nefrite membranosa.

Tem-se observado uma situação semelhante na tiroidite induzida experimentalmente, tendo como antigêneo a tireoglobulina (15). Imunizando coelhos com tireoglobulina heteróloga, formam-se anticorpos que têm reacção cruzada com a tireoglobu-



QUE DEVEMOS EXIGIR  
DE UM CORTICÓIDE  
PARA USO TÓPICO ?

SÃO MUITAS  
AS NOSSAS EXIGÊNCIAS  
...MAS TODAS CONDUZEM A

**DEFLAMENE**  
(fluoroformylon)

porque

porque

porque

porque

porque

**DEFLAMENE**

é o preparado corticosteroide com acção selectiva cutânea mais eficaz.

dá uma resposta terapêutica imediata.

actuando apenas localmente, não dá lugar a efeitos colaterais sistêmicos

a sua tolerância é perfeita.

Dizendo de outra maneira, temos que o corticóide da nossa preferência deverá ser dotado de elevada actividade anti-inflamatória e anti-reaccional selectiva local e de quase nula actividade por via geral. É o caso de DEFLAMENE, novo corticóide de síntese para uma gama muito larga de afecções cutâneas. A sua singular tolerância (particularmente desejável nas dermatopatias da infância) permite esquemas terapêuticos prolongados

Em tubos de 10 gramas contendo 0,025 % de fluoroformylon



LABORATÓRIOS VITÓRIA Venda Nova • Amadora

# STÉMIÉTIL

(LICENÇA RHÔNE-POULENC — SPECIA)

**Antiemético poderoso**  
**Estabilizante neurovegetativo**  
**Psicoplégico em doses elevadas**

Comprimidos de 10 mg  
Gotas — cada 0,25 mg  
Supositórios de 25 mg

COMPRIMIDOS

SUPOSITÓRIOS

lina do próprio hospedeiro. Em coelhos imunizados deste modo, a fuga para a circulação de tireoglobulina autóloga pela irradiação com  $I^{131}$  pesada, estimula o aumento de formação de antitireoglobulina e ao mesmo tempo fornece autoantigêneo circulante, para a formação de complexos nefritogênicos.

Estes dois moldes experimentais sugerem a possibilidade de os antigêneos exógenos de reacção cruzada iniciarem a formação de anticorpos capazes de reagir com quaisquer quantidades grandes de autoantigêneos potenciais que existem, sem dúvida, na circulação do indivíduo.

A nossa compreensão da nefrite espontânea que se verifica nos hospedeiros de agentes infecciosos está longe de ser completa; no entanto, parece que os antigêneos microbianos poderão também participar na formação de complexos. Por exemplo, ratos infectados à nascença com o vírus de linfocoriomeningite apresentam uma acumulação constante de anticorpos antilinfocoriomeningite, de complemento e de antigêneos virais nos glomérulos, presumivelmente sob a forma de complexos (16). Estes ratos encontram-se numa situação de excesso viral, e parte-se do princípio que sejam tolerantes aos vírus, mas formam anticorpos que só são detectáveis no rim, provavelmente como resultado da captação dos complexos vírus-anticorpo pelos glomérulos. Não parece improvável, mas também não está ainda demonstrado que a deposição destes complexos nos glomérulos esteja casualmente relacionada com o aparecimento tardio de glomerulonefrite nestes portadores de linfocoriomeningite. Parece também que os ratos pretos da Nova Zelândia, em que aparece caracteristicamente uma nefrite tipo complexo antigêneo-anticorpo, estão cronicamente contaminados com um ou mais vírus (17). A sua nefrite está associada à formação de anticorpos antinucleares e à deposição destes anticorpos, complemento e antigêneos nucleares no glomérulo (18). A relação, se é que existe alguma, entre os agentes infecciosos e a nefrite, ainda não está esclarecida. É de interesse considerável o facto de que estes ratos, em que os anticorpos antinucleares estão destinados a desenvolver, apresentam antigêneos nucleares detectáveis vários meses antes do desaparecimento dos anticorpos. Estes antigêneos não se encontram nas estirpes de ratos em que não se desenvolvem anticorpos antinucleares. É possível que a anormalidade inicial nesta doença experimental, e que tanto se parece com o lupus eritematoso humano, seja a presença de antigêneo nuclear. Este antigêneo nuclear pode derivar de vírus infectantes ou dum catabolismo anormal do material nuclear do hospedeiro, talvez como resultado da infecção.

No homem, o mecanismo do complexo antigêneo-anticorpo parece bem estudado na nefrite do lupus eritematoso disseminado e o seu aparecimento é provável na nefrite aguda pós-estreptocócica e possivelmente na nefrose que acompanha a malária quartã. No lupus eritematoso os anticorpos antinucleares têm sido encontrados em altos títulos nos rins nefríticos (19) e demonstraram-se imunoglobulinas, complemento e antigêneos nucleares do hospedeiro nos moldes de complexos em bloco nos glomérulos que lhe são característicos (20). Além disso, a presença de anticorpos antinucleares circulantes que são substituídos por antigêneos nucleares circulantes é um facto que resulta quase de certeza na formação de complexos e tem sido observada em associação com o agravamento da doença renal (21). Na nefrite pós-estreptocócica estão presentes os estigmas morfológicos da nefrite induzida pelos complexos e as imunoglobulinas do hospedeiro e o complemento são facilmente detectados nos depósitos. A evidência da presença de antigêneos estreptocócicos nos depósitos é menos segura mas existe provavelmente (22).

Na maioria dos casos de nefrose palúdica encontram-se na circulação as imunoglobulinas e o complemento do hospedeiro, nos glomérulos em depósitos característicos, e complexos contendo complemento, presumivelmente relacionados com o antigêneo do microorganismo malárico e anticorpo. Além destas três entidades que elucidam, em parte, a natureza do antigêneo, existe um número significativo de glomerulonefrites subagudas e crônicas e também membranosas de adultos e de crianças, em que as imunoglobulinas e o complemento do hospedeiro se apresentam em depósitos em bloco ou granulosos ao longo da membrana basal, assemelhando-se aos depósitos dos complexos antigêneo-anticorpo. Nestes, há poucas possibilidades de se reconhecer o ou os antigêneos em jogo.

É claro que as nefropatias induzidas pelos complexos têm etiologias variadas e muitas substâncias dos hospedeiros, bem como produtos de agentes infecciosos, podem servir de antigêneo na formação de complexos. Neste caso, haverá muitos agentes etiológicos e acontecimentos que levam a esta via patogênica comum. No entanto, é possível reconhecer o mecanismo tipo complexo nas biopsias e no eluído do anticorpo e antigêneo do tecido renal. Deste modo, a análise imunológica dos rins obtidos dum número suficiente de indivíduos nefríticos deverá fornecer uma avaliação razoável da frequência desta patogenia, bem como um possível esclarecimento da natureza dos antigêneos e anticorpos em jogo.

## Bibliografia

- 1 — Unanue, E. R. e Dixon, F. J. Experimental glomerulonephritis. Immunologic events and pathogenetic mechanisms. In: *Advances in Immunology*, vol. 6, p. 1 Edited by Dixon, F. J. and Humphrey, J. New York, 1967. Academic Press, Inc.
- 2 — Krakower, C. A. e Greenspon, S. A. Localization of the nephrotoxic antigen within the isolated renal glomerulus. *Arch. Path.*, 51: 629, 1951.
- 3 — Unanue, E. R., Dixon, F. J., e Lee, S. Experimental glomerulonephritis. VIII. The in vivo fixation of heterologous nephrotoxic antibodies to, and their exchange among, tissues of the rat. *Internat. Arch. Allergy*, 29: 140, 1966.
- 4 — Steblay, R. W. Glomerulonephritis induced in sheep by injection of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complete adjuvant. *J. Exper. Med.*, 116: 253, 1962.
- 5 — Hawkins, D. Basement membrane material excreted during acute immunologic renal injury. *Fed. Proc.*, 26: 2724, 1967.
- 6 — Lerner, R. A. e Dixon, F. J. The induction of acute glomerulonephritis in rabbits by injection with soluble autologous and homologous glomerular basement membrane (GBM) antigens isolated from normal urine. To be published.
- 7 — Lerner, R. A. e Dixon, F. J. Transfer of ovine experimental allergic glomerulonephritis (EAG) with serum. *J. Exper. Med.*, 124: 431, 1966.
- 8 — Unanue, E. R. e Dixon, F. J. Experimental allergic glomerulonephritis induced in the rabbit with heterologous renal antigens. *J. Exper. Med.*, 125: 149, 1967.
- 9 — Lerner, R. A., Glasscock, R. J. e Dixon, F. J. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J. Exper. Med.*, 126: 989, 1967.
- 10 — Von Pirquet, C. E. *Allergy Arch. Int. Med.*, 7: 259, 1911.
- 11 — Dixon, F. J. The role of antigen-antibody complexes in disease, *Harvey Lect.*, 58: 21, 1962-63.
- 12 — Cochran, C. G., Hawkins, D. e Kniker, W. T. Mechanisms involved in the localization of circulating immune complexes in blood vessels. In: *Vtg International Immunopathology Symposium*. Edited by Grabar, P. and Miescher, P. Basel, 1967. Schwabe & Co. In press.
- 13 — Heymann, W., Hackel, D. B., Harwood, S., Wilson, S. G. F. e Hunter, J. L. P. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 100: 660, 1959.

- 14 — Edgington, T. S., Glasscock, R. J. e Dixon, F. J. Autologous immune complex pathogenesis of experimental allergic glomerulonephritis. *Science*, 155: 1432, 1967.
- 15 — Weigle, W. O. e High, G. J. The behavior of autologous thyroglobulin in the circulation of rabbits immunized with either heterologous or altered homologous thyroglobulin. *J. Immunol.*, 98: 1105, 1967.
- 16 — Oldstone, M. B. A. e Dixon, F. J. The production of anti LCM antibody by «tolerant» LCM infected mice. *Science* 158: 1193, 1967.
- 17 — Mellors, R. C. e Huany, C. Y. Immunology of NZB/Bl mice. *J. Exper. Med.*, 124: 1031, 1966.
- 18 — Dixon, F. J., Edgington, T. S. e Lambert, P. J. Nonglomerular antigen-antibody complex nephritis. In: Vth International Immunopathology Symposium. Edited by Grabar, P. and Miescher, P. Basel, 1967. Schwab & Co. In press.
- 19 — Kirshnan, C. e Kaplan, M. H. Immunopathologic studies of systemic lupus erythematosus. II. Antinuclear reaction of  $\gamma$ -globulin eluted from homogenates and isolated glomeruli of kidneys from patients with lupus nephritis. *J. Clin. Invest.*, 46: 569, 1967.
- 20 — Koffler, D., Schur, P. e Kunkel, H. G. Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J. Exper., Med.*, 126: 607, 1967.
- 21 — Tan, E. M., Schur, P. H. e Kunkel, H. G. DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *J. Clin. Invest.*, 44: 1104, 1965.
- 22 — Andres, G. A., Accinni, L., Hsu, K. C., Zabriskie, J. B. e Seegal, B. C. Electron microscopic studies of human glomerulonephritis with ferritinconjugated antibody. *J. Exper. Med.*, 123: 399, 1966.

*(Extraído de American Journal of Medicine 44: 493, 1968).*



# ALGO DE NOVO NA TERAPÊUTICA DAS PERTURBAÇÕES CIRCULATORIAS DO MIOCÁRDIO

## INTENSAIN 150

### DRAGEIAS DE CARBOCROMENO DOSEADAS A 150 mg PARA MAIOR SEGURANÇA E COMODIDADE DE TRATAMENTO

**INTENSAIN** (carbocromeno) é uma das terapêuticas coronárias mais eficazes e também das mais prescritas em todo o mundo. E isto porque:

- Possui uma ação vasodilatadora coronária singularizada, relativamente a outras preparações, por uma **grande intensidade**, por uma **especificidade incomparável** e também pela **longa duração**;
- Provoca, ao nível do miocárdio, uma melhoria das trocas metabólicas e uma ação inotropa positiva;
- Apesar da sua notável eficácia, **INTENSAIN** é excepcionalmente **bem tolerado** e **praticamente isento de efeitos secundários** e de **contra-indicações**;
- Uma das suas características particulares é a sua **neutralidade perante a tensão arterial**.

A melhoria das condições metabólicas e o aumento da irrigação coronária suprimem a desproporção entre a oferta e a necessidade de oxigénio concomitante com a angina de peito. Estes efeitos, as mais das vezes, são observados só a partir de alguns dias de tratamento.

Após as curas com o **INTENSAIN** verifica-se frequentemente um efeito que ultrapassa a ação própria do medicamento. Esse efeito pode ser explicado pelo facto de as anastomoses pré-formadas se transformarem, nesses doentes, pela ação do preparado, numa rede coronária anastômica capaz de funcionar. Uma tal possibilidade é provada por estudos realizados no animal.

Segundo a opinião dominante, a estimulação da dilatação dos vasos é o mecanismo que desencadeia este processo de transformação. Mas, como bem se compreende, a estimulação da dilatação pelo **INTENSAIN** é mais pronunciada com o tratamento por via parenteral.

**INTENSAIN 150** — A dosagem de 150 mg apresenta um interesse especial como meio de evitar doses demasiado fracas em doentes com estado grave, mas manifestando sintomas pouco intensos. Por outro lado, os ensaios toxicológicos permitem concluir que a dose de 150 mg pode ser manejada com larga margem de segurança.

#### Apresentação:

**INTENSAIN 150** — Embalagens de 30 e 100 drageias doseadas a 150 mg

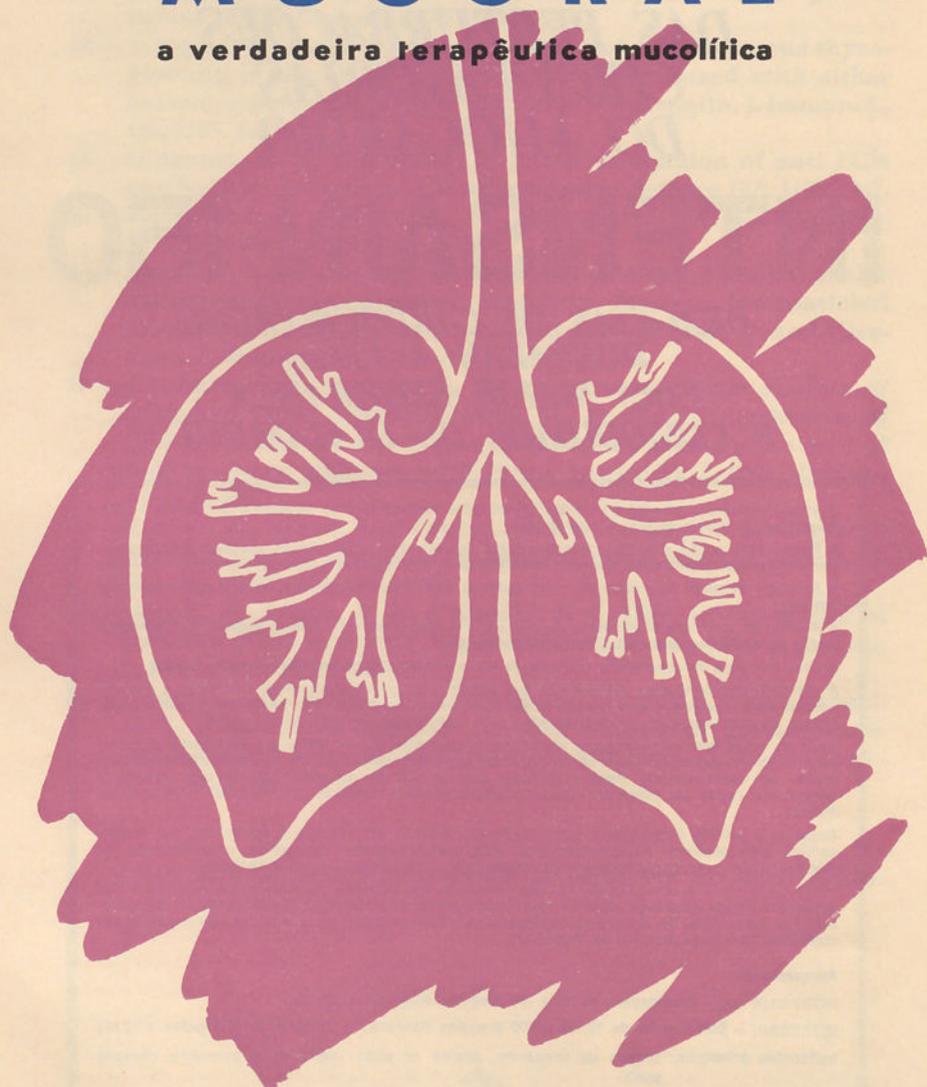
**INTENSAIN** — Embalagens de 15, 30 e 100 drageias doseadas a 75 mg e de 3 ampolas a 40 mg

Indicações principais: Enfarte do miocárdio, angina de peito, insuficiência coronária, coração senil.

*Afeções das vias aéreas superiores*

**MUCORAL**

a verdadeira terapêutica mucolítica



**BRONCOPENIL-E**

uma associação de antibióticos e balsâmicos  
consagrada pela experiência

# PROBLEMAS DA CLÍNICA DIÁRIA

## TERAPÊUTICA HIPOTENSORA EM SOBREVIVENTES DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

*RESUMO*—Foi iniciado em 1964, e terminado cerca de quatro anos mais tarde, um estudo controlado da terapêutica hipotensora em 97 doentes hipertensos sobreviventes de acidente vascular cerebral, tipo isquêmico. Os doentes de idade inferior a 80 anos foram admitidos consecutivamente num hospital e os grupos de controle tratados foram comparados no que se refere a idade, sexo e grau de hipertensão. Os medicamentos ensaiados foram a Metil-dopa, Betanidina ou Debrisoquina, associados à restrição de ingestão salina, redução de peso e diuréticos tiazídicos e os resultados foram analisados no que se refere à sobrevivência e taxa de recorrência. A hipertensão foi definida como diastólica, se esta tensão era de 110 mm Hg ou mais, e como sistólica se esta tensão era superior a 160 mm Hg com a diastólica inferior a 110 mm Hg. A taxa de mortalidade ao fim de 2 a 5 anos de estudo foi de 26% no grupo tratado e de 46% no grupo não tratado e a taxa de recorrências não fatais de 14% no tratado e de 23% no de controle. Os doentes não tratados reagiam melhor do que aqueles em que o controle não era satisfatório, sendo necessário um controle bom e suave para se conseguir êxito. O tratamento não era satisfatório nos doentes de idade superior a 65 anos com hipertensão sistólica, embora os com hipertensão diastólica melhorassem marginalmente com a terapêutica. Com o aumento da idade este efeito era progressivamente menos evidente, mas os números são provavelmente pequenos demais para serem significativos. Nestas séries, verificaram-se melhoras significativas nos doentes hipertensos tratados, sobreviventes de acidente vascular cerebral, com idade de 65 anos ou menos, mas não se fossem mais velhos.

## Introdução

Está-se de acordo em que os doentes com hipertensão acelerada em que surge compromisso cardíaco, retiniano ou renal, beneficiam da terapêutica hipotensora. Há menos concordância no que se refere a doentes com hipertensão não complicada e ainda menos naqueles com hipertensão complicada por um acidente vascular cerebral. Adams põe em dúvida se o prognóstico dos sobreviventes de acidente vascular cerebral é afectado pela hipertensão, particularmente em doentes idosos, e o trabalho de Leishman confirma que os acidentes vasculares cerebrais se verificam até em doentes bem controlados. Muitos investigadores pensam que os doentes com a tensão diastólica de 110 mm Hg, ou mais, beneficiam com o tratamento. Descrevemos aqui um ensaio controlado com o objectivo de se verificar se a história natural de um grupo de doentes hipertensos, sobreviventes dum acidente vascular cerebral completo, de tipo isquémico, melhoram com uma terapêutica hipotensora eficaz.

## Doentes e definições

Iniciou-se um estudo prospectivo em Janeiro de 1964, com a intenção de se terminar o mesmo em Dezembro de 1968, de todos os sobreviventes hipertensos com menos de 80 anos de idade, com acidente vascular cerebral, tipo isquémico, admitidos no Hospital de Ashford, Middlesex, durante os últimos 5 anos. Porém, após 4 anos julgou-se que não seria ético continuar o ensaio controlado em face dos resultados e, por isso, deu-se por findo o trabalho em Dezembro de 1967.

### Acidente vascular cerebral isquémico

Definiu-se como acidente vascular cerebral tipo isquémico, aquele em que o defeito neurológico persistia sem melhoras durante mais de 48 horas, em que o liquor cérebro-espinal era límpido e incolor e em que se podia excluir com relativa segurança o diagnóstico de embolia sistémica cerebral. Na minha casuística a maioria destes doentes teria um verdadeiro enfarte isquémico cerebral, devido a oclusão duma artéria cerebral grande ou média. Porém, o achado de microaneurismas no cérebro de quase todos os doentes de mais de 50 anos de idade, com hipertensão, falecidos com doença vascular cerebral, sugere que estes podem contribuir para o desencadeamento de acidente vascular cerebral tipo isquémico e lança

uma certa dúvida sobre a validade da proposta de que a causa seria sempre a oclusão dum vaso de grande calibre. Estes investigadores encontraram pequenas tromboses e hematomas—uma das complicações mais frequentes destes aneurismas; verificaram também a propagação do trombo para um vaso vizinho com a formação de enfartes isquémicos locais, como foi também observado por Rosenberg, originando o «status lacunatus» de Miller Fisher e outros.

Dado que, nas lesões profundas, não é possível diferenciar os hematomas dos enfartes, o termo «acidente vascular cerebral tipo isquémico» é aqui usado englobando todas estas manifestações e excluindo apenas as embolias e hemorragias cerebrais evidentes.

### Hipertensão

É difícil definir-se a hipertensão, pois observam-se flutuações numa leitura ocasional espaçada do esfigmomanómetro no mesmo doente — e a linha divisória entre a tensão normal e anormal é necessariamente arbitrária. Dunne observou, porém, que após a terceira visita a um doente ao domicílio, a tensão estabiliza-se de modo que qualquer variação ulterior é pequena e há uma concordância geral de que qualquer indivíduo com a tensão diastólica persistente de 110 mm Hg ou mais é hipertenso; existe menos concordância quando a tensão sistólica está desproporcionalmente aumentada em relação à tensão diastólica, mas muitos médicos julgam que uma tensão sistólica persistente superior a 160 mm Hg é comprovativa da existência de hipertensão sistólica.

Eu considero a tensão diastólica de 110 mm Hg, ou mais, como exemplo de hipertensão diastólica — e uma tensão sistólica superior a 160 mm Hg com a tensão diastólica inferior a 110 mm Hg como exemplo de hipertensão sistólica. A hipertensão diastólica está, regra geral, associada a doença vascular de vasos pequenos, compromisso circulatório renal, cardiomiopatia hipertensiva e microaneurismas intracerebrais. O doente com hipertensão sistólica, com a pressão de pulso ampla, está mais apto a apresentar rigidez e dureza das artérias grandes e médias, tal como é frequente encontrar-se no processo de senilidade e, regra geral, os vasos pequenos e prearteriulares não estão afectados. Estes dados fornecem-nos as bases patológicas para a destrição clínica destes dois tipos, bastante útil na prática, dado que a hipertensão diastólica tem um prognóstico pior.

Os doentes eram rotulados como hipertensos, se satisfizessem o critério de hipertensão já mencionado, durante 2 semanas após o internamento. Esta medida permitia uma estabilização dos efeitos

do acidente vascular cerebral e da vida hospitalar e dava tempo para o ajustamento da posologia dos medicamentos hipotensores antes da alta do hospital.

#### Doentes

Julgou-se não ser ético incluir nestas séries os doentes com necessidade evidente de terapêutica hipotensora, tais como os com hemorragia cerebral, embolias, tumor ou hipertensão maligna; excluíram-se também os doentes com crises de insuficiência ventricular esquerda, insuficiência cardíaca congestiva, evidência radiológica de grande hipertrofia cardíaca, vários tipos de arritmias cardíacas ou sinais evidentes de insuficiência renal.

Durante o período de 4 anos, 244 doentes com uma idade inferior a 80 anos sobreviveram a um acidente vascular cerebral tipo isquémico maior, e 104 (43%) destes eram hipertensos. Excluíram-se 4 homens e 1 mulher, dado que se considerou que a terapêutica hipotensora era obrigatória nos seus casos. A série final foi constituída por 99 doentes (56 homens e 43 mulheres). Estes foram colocados ao acaso nos grupos de tratados (50) ou controle (49). Os dois grupos equivaliam-se relativamente no que se refere aos números, idade, sexo e grau de intensidade da hipertensão (Quadro I).

#### QUADRO I

Estudo comparativo entre os dois grupos de doentes tratados e não tratados no que se refere a idade, sexo e tipo de hipertensão\*

Idade	TRATADOS				NÃO TRATADOS			
	Sexo		Hipertensão		Sexo		Hipertensão	
	M	F	Sistólica	Diastólica	M	F	Sistólica	Diastólica
40-49	3	1	0	4	4	1	1	4
50-59	6	4	2	8	6	3	3	6
60-69	13	8	7	14	15	7	6	16
70-79	5	10	9	6	4	9	9	4
Total	27	23	18	32	29	20	19	30

\* Incluindo dois doentes perdidos.

## Terapêutica hipotensora e suas complicações

Os doentes foram tratados em regime ambulatorio, sendo observados na clinica mensalmente durante o primeiro ano e trimestralmente dai em diante, mais ou menos a mesma hora do dia, quase sempre pelo mesmo medico. Media-se a tensao arterial com o doente em decubito, sentado e apos um minuto em pe — e registava-se cuidadosamente a media dos dados verificados. Observava-se uma estabilizacao apos a primeira visita, nos doentes bem controlados, embora se verificasse uma «fuga» esporadica aos efeitos do tratamento. Verificava-se tambem uma certa irregularidade na frequencia da consulta por parte de alguns doentes, o que dificultava a sua observacao e controle.

### Drogas hipotensoras

Administravam-se diuréticos tiazídicos e aconselhava-se inicialmente a restrição salina aos doentes com hipertensão sistólica. Se estas medidas fossem ineficazes optava-se pela administração de pequenas doses de metil-dopa; uma dose de 1 g diário, dividida em doses parciais era suficiente para este grupo, conseguindo-se um controle adequado da maioria dos doentes com uma dose de 750 mg e, caso possível, sem diuréticos. Esta associação era também a terapêutica inicial de eleição para os doentes com hipertensão diastólica, dado que a hipotensão postural e de esforço é menos marcada e o controle correspondentemente mais fácil do que com drogas mais potentes. Às vezes, eram necessárias doses mais altas, até 2 g diários, para este tipo de doentes, mas se não fosse possível obter um controle satisfatório a este nível, optava-se pela mudança de medicamento em vez de o utilizar no limite de tolerância. A escolha seguinte recaía na guanetidina, betanidina e debrisoquina. Os ensaios anteriores demonstraram que os efeitos colaterais da guanetidina — nomeadamente as crises de diarreia e hipotensão — eram susceptíveis de tornar os doentes descontentes com a terapêutica hipotensora e assim arrastar mais do que o conveniente o estabelecimento do controle. Optou-se por isso pela betanidina ou debrisoquina, cujos efeitos são menos prolongados e tem menos efeitos colaterais; durante os ensaios pareceu um bocado mais fácil o uso de debrisoquina, embora às vezes a betanidina fornecesse melhores resultados. A posologia inicial de ambas as drogas era de 10 mg três a quatro vezes ao dia, com o limite máximo de 200 mg diários, associando-se os diuréticos tiazídicos, em caso de necessidade.

### Controle da hipertensão

Um bom controle implicava o abaixamento da tensão diastólica para a zona de 90 e 100 mm Hg nos doentes com hipertensão diastólica—e a tensão sistólica para menos de 160 mm Hg nos doentes com hipertensão sistólica. Verificavam-se esporadicamente níveis tensionais mais elevados até nos doentes considerados bem controlados, mas não se precedeu a mudança de posologia, a não ser que estas mudanças se mantivessem em visitas sucessivas. Consideravam-se os doentes como mal controlados se abandonavam o tratamento, se eram irregulares na ingestão dos comprimidos ou se verificava que tinham fugido ao controle durante um quarto ou mais das visitas. Foram considerados fracassos 9 de entre 49 doentes, dando uma percentagem de 82% de sucessos, que é ligeiramente inferior à obtida por Prichard e col., mas superior às relatadas noutras séries. Esta taxa moderada depende provavelmente da regularidade da frequência à consulta durante o primeiro ano de tratamento, período em que a variação parece ser maior do que ulteriormente, do ajustamento frequente da posologia e da utilização de três drogas hipotensoras relativamente eficazes.

### Complicações

Queixaram-se de efeitos colaterais apenas um pouco mais de um terço dos doentes, mas é provável que estes números sejam inferiores em relação aos números reais, dado que se achou prudente não efectuar perguntas directas. Porém, preveniram-se todos os homens da possibilidade de sentirem tonturas quando se levantassem para urinar de noite e aconselhou-se-lhes sentarem-se para este fim.

Procedeu-se à substituição de metildopa por betanidina ou debrisoquina em 8 doentes, dado que os efeitos colaterais impediam-nos de tomar os comprimidos—sendo os mais frequentes a letargia, sonolência, pesadelos, cefaleias e «má disposição». Consideraram-se as tonturas posturais e de esforço como sendo provocadas por excesso da dose e não como efeitos colaterais; 5 dos doentes tiveram, porém, de mudar para debrisoquina porque era impossível um bom controle com a metildopa, devido a esta sintomatologia que era geralmente mais incómoda de manhã. Não foi possível obter um controle satisfatório com metildopa na dose de 2 g diários e diuréticos tiazídicos em 12 doentes. 8 dos doentes confessaram que, até a altura da interrupção da droga, não sabiam que era esta que os deixava mal dispostos e letárgicos. A maioria sentia-se mais

bem disposta com betanidina ou debrisoquina, embora um dos homens tivesse ficado desiludido quando verificou que continuava sem ejaculação após a mudança da droga.

Verificou-se um caso de anemia hemolítica num dos doentes tratados com metildopa, após 14 meses de tratamento. Não se observaram casos de icterícia, depressão grave ou diarreia.

Dos 7 doentes mal controlados abrangemos 5 que afirmaram preferir continuar com a sua hipertensão do que tomar os comprimidos. Um deles julgava que estava a ser envenenado, 1 ficou impotente, 2 «sentiam-se bem sem os comprimidos» e 1 «ficava transtornado com qualquer medicação». Os 2 doentes restantes não compareceram à consulta, embora tenham respondido às cartas de controle clínico. Foi possível controlar a hipertensão em todos os doentes que frequentaram a consulta regularmente e parece-nos que possuímos agentes hipotensores eficazes, embora não exista uma droga ideal. O propranolol só foi usado em 1969 e pode mostrar-se mais eficaz do que as drogas utilizadas neste estudo.

## Resultados

Não foi possível seguir 2 dos 99 doentes deste ensaio — um homem tratado de 65 anos de idade e uma mulher não tratada de 70 anos de idade — de modo que os resultados referem-se a 49 doentes tratados e 48 doentes não tratados. Este êxito de 98% deve-se provavelmente ao facto de as séries abrangerem apenas doentes pessoais vivendo nos arredores dum hospital distrital e à cooperação dos seus médicos de família.

Faleceram 13 dos 49 doentes tratados (26,5%) e 22 dos 48 doentes não tratados (46%). O controle desempenha um papel importante no prognóstico (Quadro II), dado que a taxa de mortalidade foi de 17,5% nos doentes bem controlados e de 66% nos doentes mal controlados, o que representa uma taxa de mortalidade superior à do grupo de doentes não tratados. Esta taxa de mortalidade elevada no grupo de tratamento-falhado pode ser originada pelos efeitos perniciosos das grandes flutuações tensionais, e a causa imediata da morte em 2 dos 6 óbitos foi o aneurisma dissecante da aorta confirmado na autópsia. A diferença na mortalidade (tratados v. não tratados) é estatisticamente significativa (com  $\chi^2_{23,6}$ ;  $P=0,05$ ); estes resultados são ainda mais significativos se compararmos o grupo bem controlado com o grupo não tratado ( $P=0,015$ ).

Verificou-se, como demonstra o Quadro II, que o prognóstico da hipertensão sistólica não tratada é melhor do que o da

## QUADRO II

Taxa de mortalidade (seguidos durante 2-6 anos) em relação ao tipo de hipertensão e de controle

GRUPO	Diastólica ou Sistólica		Diastólica		Sistólica	
	N.º	Óbitos	N.º	Óbitos	N.º	Óbitos
Tratados . . .	49	13 (26,5%)	31	8 (26%)	18	5 (28%)
Não tratados . .	48	22 (46%)	29	15 (52%)	19	7 (38%)
Tratados (Bem controlados) .	40	7 (17,5%)	26	6 (23%)	14	1
Tratados (Mal controlados) .	9	6 (67%)	5	2	4	4

hipertensão diastólica não tratada, que o melhor prognóstico pertence à hipertensão sistólica tratada, mas que faleceram todos os 4 doentes com hipertensão sistólica mal controlada, 2 com aneurisma dissecante da aorta e 2 devido à insuficiência cardíaca. Deste modo, nestas séries pequenas, os doentes mal controlados comportaram-se pior do que os doentes sem tratamento. Como era de

## QUADRO III

Relação entre os óbitos e a duração do ensaio

ANO	N.º de doentes	Óbitos durante o ano de estudo					Total de óbitos
		1	2	3	4	5	
1964	27	1	3	2	4	5	15
1965	28	1	1	5	2	—	9
1966	22	4	2	2	—	—	8
1967	20	0	3	—	—	—	3
TOTAL	97	6	9	9	6	5	35

prever, a taxa de mortalidade aumenta com a passagem de tempo (Quadro III), no ritmo de 8% por ano.

#### Causas de morte

13 (37%) faleceram em consequência de factores cardiovasculares extracranianos, 13 (37%) de acidentes vasculares cerebrais de repetição, 6 de doença respiratória, 1 devido a acidente de viação e 2 a causas desconhecidas (Quadro IV). Obteve-se uma grande

#### QUADRO IV

##### Análise dos óbitos\*

CAUSAS DE MORTE	Tratados	Não tratados	Total
Acidente vascular cerebral de repetição . . . . .	1	7	8
Hemorragia cerebral. . . . .	2	3	5
Insuficiência cardíaca . . . . .	3	4	7
Enfarte cardíaco . . . . .	2	2	4
Aneurisma dissecante da aorta	2	0	2
Enfarte pulmonar. . . . .	0	1	1
Acidente de viação . . . . .	0	1	1
Broncopneumonia. . . . .	2	3	5
Desconhecidas . . . . .	1	1	2
<b>TOTAL . . . . .</b>	<b>13</b>	<b>22</b>	<b>35</b>

\* Obteve-se a confirmação na autópsia em 25 doentes e pelo médico de família em 6.

percentagem de confirmação anátomo-patológica, devido ao facto de os doentes da população local serem readmitidos no mesmo hospital que os tratou inicialmente. O facto de se verificar que a causa de morte por doença cardiovascular é tão frequente como pelo acidente vascular cerebral de repetição, que é responsável por apenas um pouco mais de um terço de óbitos na totalidade, está de acordo com os trabalhos doutros autores. Nos 430 sobreviventes de acidente vascular cerebral, Baker e col. referem que 42% de

óbitos foram originados por doença cardiovascular, mas apenas 23% por enfartes de repetição e, surpreendentemente, não se verificou qualquer óbito devido a hemorragia cerebral, embora se tivessem registado 28% de recorrências fatais nos seus doentes hipertensos. Marshall e Shaw referem que 43% de óbitos nos seus doentes foram atribuídos a acidentes vasculares cerebrais de repetição, dados que estão de acordo com os da minha série. Apenas 3 dos 13 óbitos no grupo tratado foram devidos a acidentes vasculares cerebrais de repetição, comparados com 10 dos 22 óbitos na série não tratada.

### Recorrência

Verificaram-se 31 recorrências de acidente vascular cerebral nas séries, das quais 13 foram fatais, 10 no grupo não tratado e 3 no grupo tratado. Das 18 recorrências não-fatais, 11 pertenciam ao grupo não-tratado e 7 ao tratado, de modo que verificaram-se 21 (44%) recorrências graves no grupo não tratado comparados com 10 (20%) nos doentes tratados. Estes números são pequenos demais para permitir tirar conclusões válidas, mas são de qualquer modo favoráveis ao tratamento. Baker e col. verificaram enfartes cerebrais de repetição em 28% dos seus doentes hipertensos e em 21% de normotensos; foram fatais um pouco menos de metade destas recorrências.

Não encontramos dados referentes a pequenos acidentes vasculares cerebrais ou isquêmias cerebrais transitórias.

7 das 11 recorrências não fatais do grupo não tratado verificaram-se nos 30 doentes com hipertensão diastólica e 4 das restantes 18 nos doentes com hipertensão sistólica. Do mesmo modo 4 das 7 recorrências no grupo tratado verificaram-se entre os 32 doentes com hipertensão diastólica e 3 nos 17 com hipertensão sistólica, de forma que o tratamento apenas diminuiu ligeiramente o risco de recaídas não fatais nas nossas séries. Os números referentes às recorrências fatais no grupo não tratado foram de 6 entre 30 com hipertensão diastólica e 3 entre 19 com hipertensão sistólica e no grupo tratado — 2 entre 32 com hipertensão diastólica e 1 entre 18 com hipertensão sistólica, de modo que parece que o tratamento diminuiu a taxa de recorrências fatais (Quadro V).

### Discussão

Existirão provas de que a hipertensão não tratada agrava o prognóstico dos sobreviventes de acidente vascular cerebral?

## QUADRO V

Taxa de percentagem de recorrências nos dois grupos

RECORRÊNCIAS	TRATADOS		NÃO TRATADOS	
	Diastólica	Sistólica	Diastólica	Sistólica
Fatais . . . .	6	6	20	16
Não-fatais. . .	12	18	23	21

Adms sugere que não. Ele e Merret não encontraram provas de efeitos perniciosos da hipertensão na mortalidade após enfarte cerebral, numa série de 710 doentes hemiplégicos. No entanto, o seu trabalho está sujeito a três críticas: 1) omitiram-se 207 doentes por terem sido por eles tratados quatro semanas após o acidente vascular cerebral; 2) foi tomado como índice da presença ou ausência de hipertensão o resultado de uma única leitura máxima da tensão arterial em repouso no início da convalescença; 3) os doentes eram idosos e não foram discutidos quaisquer outros factores com influência no prognóstico. O estudo de Framingham confirma amplamente o conceito clínico generalizado de que a hipertensão aumenta o risco de acidente vascular cerebral, quer hemorrágico, quer isquémico; o número de enfartes cerebrais em doentes hipertensos foi cinco vezes superior ao dos doentes que tinham a tensão normalizada. Pode-se prever que a hipertensão aumenta a recorrência ou morte nos sobreviventes de acidente vascular cerebral, mas Adams afirma que as complicações respiratórias e o ateroma são mais susceptíveis de provocar a morte neste grupo do que os efeitos da hipertensão, e contesta que, após o acidente vascular cerebral isquémico, a circulação cerebral está menos vulnerável às ameaças directas da hipertensão. Porém, a hipertensão geralmente agrava-se com a idade e conhecem-se casos de doentes hipertensos que tiveram enfartes cerebrais e que faleceram devido a hemorragia cerebral, embora o ponto de vista de Adams de que este facto é menos frequente do que um segundo enfarte seja uma realidade. O ponto de vista de Leishman está de acordo com o de Adams neste aspecto e aquele autor afirma que apenas haveria possibilidade de reduzir a mortalidade nos sobreviventes de acidente vascular cerebral, evitando a hemorragia cerebral e a insuficiência renal—e não pela diminuição do número de reenfartes isquémicos.

A experiência de outros autores é mais favorável ao ponto de vista de que vale a pena reduzir a hipertensão após o acidente vascular cerebral. Marshall e Kaeser efectuaram um estudo prospectivo de 177 doentes que tinham recuperado dum enfarte cerebral e verificaram que 96% de normotensos tinham sobrevivido mais de dois anos, comparados com 75% do grupo de hipertensos. Carter afirma que a hipertensão é um factor importante a longo prazo no prognóstico dos sobreviventes de acidente vascular cerebral, particularmente em homens mais do que em mulheres; a sua taxa de sobrevivência para um período de 5 anos foi de 25% em homens hipertensos e de 60% em mulheres hipertensas, comparadas com 92% em homens normotensos e 88% em mulheres hipertensas. Rankin tinha já anteriormente mencionado o aumento da mortalidade nos sobreviventes hipertensos de acidente vascular cerebral e Lindgren refere, para um período de 5 anos, taxas de sobrevivência de 37% para os sobreviventes de enfartes cerebrais hipertensos e de 55% para os normotensos. Marquardsen, num estudo retrospectivo de 769 doentes dinamarqueses, refere, para um período de 6 anos, taxas de sobrevivência de 28% nos doentes hipertensos comparadas com 54% em normotensos. E muitos outros investigadores concordam que a hipertensão é um factor de mau prognóstico nos enfartes cerebrais.

Com base nestes dados, parece óbvio que a hipertensão cria uma predisposição para o desencadeamento de acidente vascular cerebral e provavelmente agrava o prognóstico dos sobreviventes dos mesmos acidentes. Não está ainda comprovado se o tratamento da hipertensão pode alterar o prognóstico, embora o relatório de Baker e col. pareça merecer interesse. No seu grupo de 430 sobreviventes de enfartes cerebrais, o prognóstico era um pouco melhor, embora não significativamente, no grupo de normotensos—mas não existia grande diferença na evolução da hipertensão moderada e grave. Os autores sugerem que isto pode resultar do facto de «os doentes terem sido seguidos muito cuidadosamente com um controlo adequado da hipertensão». O seu estudo, decididamente, não invalida a tese de que o tratamento hipotensor pode melhorar o prognóstico deste grupo de doentes e até implica a hipótese de que o prognóstico seria pior se os doentes hipertensos não tivessem sido tratados.

O ensaio aqui descrito apoia esta tese. Os resultados preliminares, após 4 anos, sugerem que seria errado restringir o tratamento hipotensor em doentes hipertensos após o acidente vascular cerebral—e desde o início de 1968 tem-se, por princípio, administrado o tratamento hipotensor aos doentes não geriátricos. Conseguiu-se

reduzir significativamente a mortalidade em ambas as categorias de hipertensão (Quadro II); porém, inicialmente, parecia resultar num benefício praticamente nulo a decisão de dividir a hipertensão em duas categorias, dada a inexistência duma diferença significativa nos seus prognósticos.

Porém, tomando em consideração o factor idade e admitindo-se que os doentes não tratados com mais de 65 anos de idade, com hipertensão sistólica, evoluíam melhor do que os doentes tratados, e ainda que os doentes com hipertensão diastólica tratada evoluíssem um pouco melhor, os números são pequenos demais para poderem ser valorizados (Quadro VI). Estes dados vêm apoiar a

## QUADRO IV

Evolução em relação à idade e tipo de hipertensão

EVOLUÇÃO	Controle			Tratado		
	D	S	Total	D	S	Total
Idade < 65:						
Falecidos . . . . .	8	5	13 (57%)	5	1	6 (21%)
Vivos. . . . .	5	5	10	16	6	22
Idade > 65:						
Falecidos . . . . .	7	2	9 (36%)	3	4	7 (33%)
Vivos. . . . .	9	7	16	7	7	14

D = Hipertensão diastólica.

S = Hipertensão sistólica.

tese de Adams de que os hemiplégicos idosos com hipertensão têm um prognóstico tão bom como os normotensos, e provavelmente não seria necessário tratar estes doentes, a não ser que a tensão diastólica fosse muito alta.

O controle da hipertensão é uma tarefa extenuante que não pode ser deixada para outros, dado que o moral dos doentes depende em grande medida do facto de verem uma face familiar numa atmosfera familiar, e apenas podem ser persuadidos a obedecer às leis rígidas pela exortação pessoal. Os meses iniciais são os mais difíceis, dado que se verificam as reacções hipotensoras enquanto se está a estabelecer a posologia adequada, e estas reacções podem tornar-se bastante desconcertantes, embora não se tivesse verificado qualquer défice neurológico permanente, devido a hipo-

tensão excessiva. As piores crises estavam associadas aos esforços — um factor de hipotensão mais importante, mas menos admitido, do que uma mera mudança postural. Não foi ainda claramente demonstrado se a hipotensão pode desencadear um enfarte de miocárdio e naturalmente algumas das complicações da terapêutica hipotensora não se manifestaram nestas pequenas séries. Tal como a terapêutica anticoagulante, a terapêutica hipotensora é incômoda e delicada e não deve ser encarada de ânimo leve; é fácil sugerir que ambas são inúteis — mas pode inferir-se deste estudo que a terapêutica hipotensora beneficiou comparativamente doentes hipertensos relativamente jovens, que sobreviveram a um acidente vascular cerebral.

*A. Barham Carter.*

*(Extraído do «Lancet» 1: 485, 1970).*



# REVISÕES TERAPÊUTICAS

## Estado actual do tratamento da gonorreia

A incidência esmagadora da gonorreia associada à rapidez do seu alastramento suscita enormes problemas aos programas de controle da saúde pública. Verificaram-se, nos E. U. A., 494 945 casos confirmados e avaliam-se em 1 milhão os casos não confirmados, somente em 1969. Porém, limitamo-nos à discussão dos problemas de diagnóstico e tratamento das infecções pela *Neisseria gonorrhoeae*.

Estes assuntos têm um significado muito especial, devido aos problemas pessoais e sociais fora do comum, que resultam muitas vezes das infecções venéreas. O tratamento da gonorreia deve assentar em bases sólidas de melhores métodos de diagnóstico e terapêutica disponíveis, quer em facilidades públicas quer particulares.

### Métodos de diagnóstico

Desde a descoberta da *N. gonorrhoeae* por Neisser em 1879, utilizaram-se inúmeras técnicas para a identificação do gonococo nos doentes com suspeita de gonorreia. Com o objectivo de justificar as nossas recomendações actuais de diagnóstico, somos forçados a fazer uma breve resenha das vantagens e limitações de muitas destas técnicas.

#### Esfregaço

A técnica inicial de evidenciar os gonococos (exame microscópico dos exsudados corados para a pesquisa de diplococos com a forma de feijão dentro de leucocitos polimorfonucleares) constitui ainda um método sensível para a detecção de gonococos em homens com corrimento uretral. Porém, um esfregaço negativo não nos permite excluir a gonorreia, e deve-se proceder à cultura

antes de se pensar numa uretrite não gonocócica. Do mesmo modo, um esfregaço negativo não representa uma prova segura de cura após antibioterapia. Embora se recomende geralmente uma coloração de Gram, podem-se empregar processos simples de coloração, tal como o azul de metileno ou safranina, desde que o pessoal esteja treinado na identificação microscópica da *N. gonorrhoeæ*. Na mulher, uma observação de esfregaços de exsudados vaginais ou uretrais é demasiado insensível, mesmo em mãos experientes, e não deve ser utilizada, excepto como adjuvante de cultura de exsudado vaginal. Além disso, se o esfregaço for positivo, mas a cultura em meio selectivo for negativa, deve-se pôr a hipótese dum falso esfregaço positivo; Garson e Thayer encontraram *Neisseria saprofitas* em 3,4% de mulheres sem infecção pela *N. gonorrhoeæ*.

### Culturas

Fizeram-se culturas de gonococos em meios artificiais poucos anos após a sua descoberta. O reconhecimento das suas necessidades óptimas, tais como o anidrido carbónico, glutamina e cocarboxilase levou a que se fizessem meios enriquecidos nos quais os gonococos se desenvolvem prontamente. Em 1928 Gordon e McLeod introduziram a prova da oxidase, a qual se tornou extremamente útil na detecção e identificação dos microorganismos nas placas de cultura. O conceito baseava-se em que a combinação duma reacção de oxidase positiva e a morfologia do diplococo gram-negativo presumivelmente identificariam a *N. gonorrhoeæ*. No entanto, o crescimento excessivo devido à contaminação e aos atrasos necessários para a diferenciação definitiva das *Neisserias saprofitas* limitam a aplicação mais extensa dos métodos culturais.

O meio de transporte de Stuart introduzido em 1946 foi concebido para evitar o crescimento excessivo por contaminantes e morte dos gonococos durante o período que decorre entre a obtenção e a sementeira das amostras para cultura. Apesar dos aperfeiçoamentos, verifica-se que o meio leva a uma perda de 5% de culturas após 12 horas, 17% de perdas após 24 horas e 23% de perdas após 48 horas. Por esse motivo não se pode recomendar o emprego de meios de cultura não-nutritivos para uma sensibilidade diagnóstica óptima.

### Métodos de coloração de anticorpos [fluorescentes]

Dado que o exame directo do esfregaço era insensível e os processos de cultura eram difíceis, em 1959, os investigadores



entre muitas indicações,

# GABBROMICINA

antibiótico de escolha das infecções graves e resistentes a outros antibióticos, tem marcada actividade na gonorreia

*Embalagens de 1 e 3 doses*



**baixa toxicidade,  
notável actividade terapêutica**  
características da

# ROVAMYCINE

um antibiótico de acção excepcional nas  
afecções broncopulmonares e na gonorreia

iniciaram o estudo dos processos de coloração de anticorpos fluorescentes (FA). Quando aplicado ao exame directo do esfregaço verificou-se que a técnica não apresentava a sensibilidade necessária. Desenvolveu-se um método FA prolongado, que consistia em 1) inoculação directa numa placa de cultura, 2) incubação sob anidrido carbónico e 3) coloração FA dum esfregaço obtido a partir da placa. O aumento dos gonococos durante a fase de incubação melhorou a sensibilidade e deu resultados comparáveis aos das culturas directas com uma diminuição substancial da demora. Anteriormente, eram necessários vários dias para estudos de fermentação de açúcares, que foram considerados desnecessários com a técnica FA. No entanto, o método depende da produção de conjugados específicos, altamente titulados, o que constitui um processo difícil, necessitando uma standardização cuidadosa. Subsequentemente, verificou-se que a técnica retardada de FA não era satisfatória como prova de cura, dado que os gonococos mortos pela terapêutica continuam a ser corados. Além disso, várias outras bactérias poderão corar com anti-soro antigonocócico específico, após serem submetidas aos antibióticos.

#### O meio Thayer-Martin

Os problemas culturais principais foram resolvidos em 1946 por Thayer e Martin, que introduziram um meio mais selectivo para isolar as *Neisserias* patogénicas, gonorrhoeæ e meningitidis, deste modo eliminando virtualmente a necessidade da técnica retardada de FA. O meio Thayer-Martin (T-M) melhorado incorpora a vancomicina, colistimetato e a nistatina. Esta associação de antibióticos reduz apreciavelmente o crescimento excessivo de contaminantes e, além disso, melhora a especificidade da presumível identificação de *N. gonorrhoeæ*. A inibição das *Neisserias* saprófitas é quase completa, verificando-se também a inibição da *Mima polymorpha* var. *oxidans*, outro microorganismo que poderia ser confundido com o gonococo. Na realidade, se se obtiver uma cultura da região urogenital feminina, são necessários apenas três critérios para a identificação de *N. gonorrhoeæ*: 1) Crescimento no meio T-M; 2) reacção oxidase positiva e 3) morfologia típica de diplococo Gram-negativo. Não é necessário fazer provas de confirmação do tipo de fermentação de açúcares ou coloração FA, a não ser que a situação seja um problema de investigação especial social ou médico-legal.

O meio selectivo T-M melhorado tornou-se a chave das nossas recomendações diagnósticas para a gonorreia.

**Culturas: quando e aonde**

É necessário focar vários pontos importantes no que se refere ao emprego do meio e aos resultados que se pode esperar obter. Em primeiro lugar, é necessário tomar em consideração o local e a altura em que se devem obter as amostras para cultura. No homem, devem-se fazer culturas em todos os casos de corrimento uretral em que a coloração de Gram não seja seguramente positiva. Também é útil fazer culturas como prova de cura após antibioterapia ou como prova para a detecção de gonorreia ainda em período de incubação. Emprega-se a cultura rectal para excluir a gonorreia em homossexuais do sexo masculino.

Na mulher os locais específicos de obtenção de amostras são de grande importância. Utilizando o meio T-M melhorado, Schmale, Martín e Domesick demonstraram recentemente que as amostras obtidas a partir do colo davam mais resultados positivos em mulheres infectadas do que as amostras obtidas nos fundos vaginais ou na uretra. A cultura da amostra obtida no colo raramente é negativa quando foi positiva num dos outros dois pontos. Embora apenas cerca de 49,1% das mulheres infectadas apresentem gonococos no canal anal, num número pequeno, mas significativo, esse foi o único local onde se encontrou o microorganismo. Estes dados demonstram que o colo é o melhor local para culturas isoladas, mas para a detecção com sensibilidade máxima deve-se obter uma amostra anal para cultura. Este local tem importância especial para as provas de cura, dado que se pretende confirmar a erradicação do microorganismo de todos os locais. Tem-se sugerido que será mais difícil eliminar o gonococo do recto e os nossos estudos preliminares tendem a confirmar esse facto.

Além disso, é necessário salientar que é frequente as mulheres serem portadoras assintomáticas de gonococos. Por esse motivo, a ausência de corrimento cervical não é o suficiente para excluir a presença de gonococos, e é necessário efectuarem-se culturas quando houver suspeita de gonorreia, apesar de ausência de sinais ou sintomas. Mais ainda: estudos em progresso demonstram que é possível detectar um número apreciável de mulheres infectadas por exame de rotina nas clínicas de planeamento familiar, clínicas de oncologia, consultórios particulares, etc. (figura). Parece plausível a utilização de provas serológicas para o diagnóstico da gonorreia (ver nota editorial anexa) para despiste em grupos de baixas incidências, fazendo-se posteriormente culturas nos doentes.

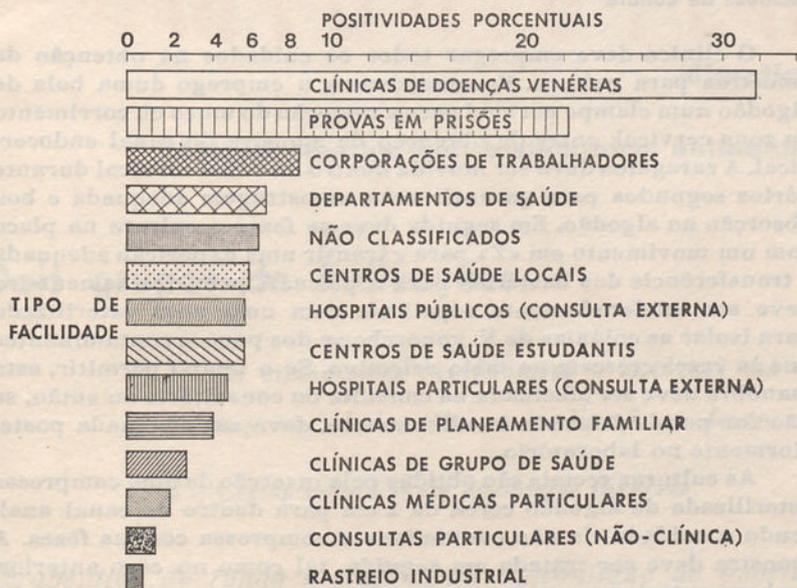
Os dados referentes ao efeito do ciclo menstrual na obtenção de gonococos empregando o método cultural, são controversos. A

nossa experiência e dados ainda não publicados são a favor da observação de que o ciclo menstrual tem poucos efeitos e provavelmente não deve ser tomado em consideração nos programas de controle ou nas recomendações referentes aos métodos diagnósticos.

Para avaliação da sensibilidade dos métodos de cultura, Schmale e col. verificaram que se as culturas feitas em vários pontos fossem positivas para a *N. gonorrhoeæ* na mulher, havia 93,6% de possibilidades de as culturas voltarem a ser positivas

FIGURA

## Deteção da gonorreia em mulheres



A percentagem positiva é obtida pelo tipo de facilidade de efectuar a prova. Os resultados baseiam-se em 145 942 provas efectuadas.

quando repetidas ao fim duma semana, desde que não se efectuasse qualquer tratamento. Se for negativa na primeira consulta, há 8,6% (7/81) de probabilidades de ser positiva na segunda consulta. Estes dados sugerem que se se fizerem culturas de vários locais, 6 a 9% das infecções femininas não serão diagnosticadas com apenas uma

visita. Pelo contrário, cerca de 90% dos casos de mulheres com gonorreia serão diagnosticados com apenas uma consulta se se fizerem culturas de vários pontos. Uma cultura isolada feita a partir do colo detectará cerca de 82% de mulheres infectadas, e dos outros locais de amostragem a cultura do canal anal é a que mais contribui para as vantagens de culturas múltiplas. É de salientar que no homem, quando se verificam esfregaços uretrais concludentemente positivos, as culturas são invariavelmente positivas também; conseqüentemente, cremos que a maior perda de sensibilidade cultural é devida à técnica da obtenção e manipulação das amostras e não por qualquer incapacidade do gonococo para crescer em meios selectivos.

#### Técnicas de cultura

O clínico deve empregar todos os cuidados na obtenção de amostras para cultura. Recomendamos o emprego duma bola de algodão num clampe em anel para a remoção do muco ou corrimento da zona cervical, antes da obtenção da amostra do canal endocervical. A zaragatoa deve ser movida dentro do canal cervical durante vários segundos para garantir uma amostragem adequada e boa absorção no algodão. Em seguida deve-se fazer a cultura na placa com um movimento em «Z» para garantir uma exposição adequada e transferência das bactérias para a placa. A primeira sementeira deve ser moderadamente espalhada com uma ansa esterilizada para isolar as colónias de *N. gonorrhoeæ* dos poucos contaminantes que às vezes crescem no meio selectivo. Se o tempo permitir, esta manobra deve ser efectuada na consulta ou consultório ou então, se não for possível fazê-la imediatamente, deve ser efectuada posteriormente no laboratório.

As culturas rectais são obtidas pela inserção de uma compressa esterilizada de algodão cerca de 2 cm para dentro do canal anal, tendo o cuidado de não contaminar a compressa com as fezes. A amostra deve ser tratada em seguida, tal como no caso anterior. Embora anteriormente se recomendasse o emprego do anuscópio, este já não é considerado necessário desde que se tem obtido uma excelente reprodutibilidade com a técnica referida.

O Quadro I apresenta as recomendações actuais do *Veneral Disease Branch* sobre os métodos diagnósticos que estão de acordo com esta discussão. Embora estas técnicas não sejam infalíveis, julgamos que fornecem um bom meio de detecção da gonorreia e deveriam ser empregadas universalmente para um tratamento óptimo dos doentes.

***O medicamento  
que veio transformar  
a existência  
dos que padecem  
de enxaquecas  
e cefaleias***



# MIGRISTÈNE

**dimetiotazina**

**Anti-serotonina, anti-histamínico, antianafilático**

## Dois grupos de indicações:

- 1 - As enxaquecas (verdadeiras e atípicas) em todas as suas variedades clínicas (indicação preferencial).
- 2 - Certas cefaleias de etiologias diversas.

*Terapêutica de fundo e tratamento descontínuo de oportunidade*

## Apresentações:

*Via oral:* comprimidos a 20 mg (caixas de 20).

*Via rectal:* supositórios a 50 mg (caixas de 6).

*A forma em  
supositórios  
de*

# REUMACIDE

(indometacina)

*possibilita a obtenção do alívio da dor nocturna  
e, sobretudo, da rigidez matinal,  
e permite a manutenção do efeito por períodos  
mais largos (até 16 horas).*

*A boa absorção rectal do REUMACIDE  
e a excelente tolerância local  
condicionam um notável aumento da possibilidade  
de manejo terapêutico do produto.*

*REUMACIDE é da maior utilidade  
na terapêutica das afecções reumáticas com carácter crónico,  
visto a sua acção analgésica e anti-inflamatória  
permitir um alívio nítido,  
não só em relação às dores como à mobilidade.*

---

Apresentações: embalagens de 30 cápsulas doseadas a 25 mg de indometacina;  
embalagens de 6 supositórios doseados a 100 mg de indometacina.

---



LABORATÓRIOS VITÓRIA  
Venda Nova • Amadora

## QUADRO I

## Métodos diagnósticos recomendados na gonorreia

Estas recomendações referem-se ao diagnóstico da gonorreia em situações clínicas e não devem ser aplicadas em estudos de investigação em que os critérios de diagnóstico dependem desses estudos.

## SEXO MASCULINO

A demonstração microscópica de diplococos intracelulares Gram-negativos em esfregaços (com coloração de Gram) de exsudado uretral constitui uma base satisfatória para o diagnóstico da gonorreia no sexo masculino.

Quando não for possível identificar diplococos Gram-negativos nos esfregaços directos do exsudado uretral, deve-se colher uma amostra para culturas raspando suavemente a face anterior da uretra com uma ansa estéril e em seguida proceder à inoculação no meio de Thayer-Martin (T-M). As colónias típicas de diplococos Gram-negativos e oxidase positivos, obtidos no meio T-M, constituem dados suficientes para o diagnóstico de gonorreia.

Nas situações em que se deseja uma prova de cura ou de gonorreia em período de incubação deve-se colher a amostra da parte anterior da uretra, inoculá-la no meio de T-M e interpretá-la conforme os dados já referidos.

Nos homossexuais do sexo masculino deve-se obter a amostra inserindo um aplicador estéril envolvido em algodão no canal anal (e não nas fezes), inoculando-a em seguida numa placa de cultura T-M e interpretando conforme os dados já referidos.

## SEXO FEMININO

As amostras para cultura devem ser obtidas no canal endocervical e no canal anal, sendo em seguida inoculadas em placas de cultura separadas. A identificação de colónias típicas de diplococos Gram-negativos e oxidase positivos no meio de T-M são dados suficientes para o diagnóstico de gonorreia.

Em situações especiais sociais, médico-legais e de investigação poder-se-ão empregar as reacções de fermentação de açúcares e a coloração de anticorpos fluorescentes (FA) para confirmar a identificação dos gonococos isolados no meio de T-M.

Quando se deseja uma prova de cura, devem-se obter amostras para culturas tanto do colo uterino como do canal anal.

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

Recomendam-se as culturas em meio T-M como processo diagnóstico de escolha nas situações especiais, tais como a suspeita de conjuntivite ou de artrite gonocócica ou de septicémia. Estas culturas devem ser confirmadas pela reacção de fermentação dos açúcares e a coloração fluorescente de anticorpos. A coloração de Gram e a coloração fluorescente de anticorpos dos esfregaços directos, obtidas das conjuntivas, líquidos articulares ou lesões cutâneas poderão ser empregadas como adjuvantes no diagnóstico destas manifestações raras de doença, principalmente quando a terapêutica antibiótica pode alterar as culturas. No entanto, não se deverá esquecer que os conjugados FA estão a ser estudados no sentido da sua especificidade como prova de confirmação apenas de bactérias que se multiplicam no meio de T-M.

## Tratamento

Após um quarto de século de terapêutica antibiótica nas infecções por *N. gonorrhoeae*, a penicilina continua a ser a droga de eleição, apesar dos problemas da resistência bacteriana que se vai estabelecendo progressivamente. Desde 1945 a 1954 os sucessos terapêuticos estão relacionados com uma sensibilidade *in vitro* quase total das estirpes gonocócicas. Este quadro modificou-se substancialmente nos últimos 15 anos. Aos fracassos terapêuticos cada vez em maior número corresponde um aumento de resistência antibiótica *in vitro*. A sensibilidade média das estirpes gonocócicas nos casos de fracasso terapêutico aumentou de 0,1 unidades/ml em 1954 para 0,5 unidades/ml em 1969, do mesmo modo a concentração inibitória mínima (MIC) dos gonococos mais resistentes também aumentou de 0,2 unidades/ml para 3,5 unidades/ml durante o mesmo período. Mais ainda: enquanto nos anos 40 doses inferiores a 100 000 U. de penicilina eram curativas, actualmente são necessários 4,8 milhões de unidades. É possível que estejamos a aproximar-nos rapidamente dos limites práticos duma única injeção de penicilina.

É interessante verificar que as áreas de aumento de resistência antibiótica correspondem geograficamente às áreas de fracasso terapêutico. Há cinco anos, demonstrou-se por uma avaliação de estirpes de *N. gonorrhoeae* seleccionadas ao acaso em sete cidades, que a maior proporção de estirpes com diminuição de sensibilidade à penicilina eram as encontradas na costa ocidental dos Estados Unidos. Nestas mesmas zonas tem-se verificado um aumento de número de fracassos terapêuticos com grandes doses de penicilina. Mais recentemente, Keys, Halverson e Clarke verificaram um aumento de resistência das estirpes gonocócicas do Sul do Pacífico. Ao fazerem um estudo sobre a sensibilidade *in vitro* de estirpes de Hawai, Filipinas e Japão, verificaram que as bactérias menos susceptíveis à penicilina eram as do Japão. Os problemas terapêuticos da costa ocidental possivelmente serão resultantes em parte da importação de estirpes resistentes.

Embora o nível médio de resistência à penicilina seja variável de um local para o outro, é possível encontrar estirpes resistentes em qualquer local. Por exemplo, a estirpe gonocócica com mais alto MIC enviada ao Laboratório de Investigação de Doenças Venéreas, corresponde a uma área em que o problema de estirpes resistentes ainda não é de grande importância. Os quadros geográficos de resistência são interessantes e devem ser empregados para indicar as localizações nos estudos clínicos dos antibióticos. Estes quadros não indicam quais as drogas que são necessárias, mas sim

as doses que devem ser necessárias. De uma maneira geral, as recomendações de saúde pública devem englobar as estirpes mais resistentes, independentemente da sua origem geográfica.

#### Outras causas de insucesso terapêutico

A ausência de sensibilidade da estirpe só por si nem sempre explica os insucessos terapêuticos. A baixa concentração de penicilina, quer intracelular quer tecidular, é um segundo factor que tem de ser tomado em consideração. Temos portanto de não esquecer as variações individuais do hospedeiro numa tentativa de explicar porque é que um doente infectado por uma estirpe gonocócica sensível não fica curado com altas doses de penicilina. Dado que as concentrações antibióticas tissulares e intracelulares são geralmente apenas uma fracção dos níveis sanguíneos, as concentrações plasmáticas do antibiótico devem ser apreciavelmente superiores ao MIC da bactéria infectante. Embora não haja muita coisa a fazer no sentido de modificar a taxa variável de absorção e excreção da droga, estão em estudo trabalhos de investigação no sentido de correlacionar a concentração antibiótica tissular *in vivo*, níveis de sensibilidade *in vitro* e a cura.

#### Princípios terapêuticos

Vários princípios deverão ser aplicados se se pretender atrasar o desenvolvimento das estirpes resistentes, minimizar o problema de variação do hospedeiro e manter taxas de cura aceitáveis.

1 — *Nunca se devem empregar doses inferiores à dose óptima do antibiótico.* Os baixos níveis do antibiótico, plasmáticos e tissulares, resultantes de doses inadequadas ou de preparados de libertação retardada podem matar selectivamente as estirpes mais sensíveis, permitindo desse modo que as estirpes resistentes se desenvolvam mais facilmente. A penicilina benzatinica é um bom exemplo de um preparado de libertação retardada que produz baixos níveis sanguíneos prolongados de penicilina, levando a uma selecção *in vivo* de estirpes resistentes. Podemos portanto concluir que as doses máximas de antibióticos atrasarão a selecção das estirpes gonocócicas mais resistentes, desse modo, todos os esquemas antibióticos empregados devem aproximar-se da dose máxima tolerada.

2 — *É necessário prover uma duração adequada da actividade antibiótica eficaz, in vivo.* Por exemplo, já está a ser empregado o probenecide em associação com uma dose única de penicilina ou

ampicilina para retardar a excreção urinária e fornecer níveis sanguíneos mais altos e durante mais tempo.

3 — *Não se devem empregar drogas que se sabe serem menos eficazes.* De um modo geral, não se obtêm concentrações adequadas «in vivo» com a estreptomomicina, novobiocina, sulfamidas e triacetiloleandomicina. Além disso não é possível administrar doses únicas de eritromicina, penicilina oral ou cefalotina — e obter percentagens aceitáveis de curas. Os preparados orais poderão não fornecer níveis sanguíneos adequados, dada a variabilidade de absorção gastrointestinal. Mais ainda, muitos indivíduos com doenças venéreas não nos oferecem a segurança de que irão seguir até ao fim uma terapêutica per-os.

4 — *Emprego de associação de antibióticos para atrasar a resistência.* Desde que existe a possibilidade de antagonismo não é possível recomendar esta medida antes que se façam estudos experimentais consideráveis.

5 — *Devem-se efectuar por rotina testes de cura em todos os doentes.* Estas provas permitem-nos detectar imediatamente todos os insucessos terapêuticos. Um novo tratamento é essencial nestes doentes para evitar que se espalhem as estirpes resistentes. Este princípio é aplicável, particularmente no sexo feminino, visto que o alívio dos sintomas não corresponde obrigatoriamente à cura.

Torna-se difícil formular recomendações terapêuticas, ante as resistências que se vão desenvolvendo progressivamente, a diferente distribuição geográfica da resistência e aos estudos clínicos frequentemente inadequados. Apesar destes problemas, as recomendações actuais dos Serviços de Saúde Pública dos E. U. A. têm-se mostrado eficazes duma maneira geral, sempre que aplicadas cuidadosamente (Quadro II). Os estudos clínicos efectuados em colaboração nas várias clínicas de doenças venéreas por todo o país, documentam satisfatoriamente a eficácia desses esquemas (Quadro III).

#### Outros antibióticos

A tetraciclina tem sido largamente utilizada e parece constituir uma alternativa aceitável quando existir alergia à penicilina. Os análogos da tetraciclina também são eficazes, mas tornam-se mais dispendiosos, além de não apresentarem vantagens apreciáveis. Se a gonorreia for diagnosticada no decurso duma gravidez e existir ao mesmo tempo uma história clínica de alergia à penicilina, poder-se-á considerar a tetraciclina como a alternativa terapêutica, mas poderá estar contra-indicada devido aos seus efeitos

sobre a detenção fetal. Nestas circunstâncias, poderá empregar-se a eritromicina num esquema terapêutico semelhante àquele recomendado para a tetraciclina. Quando se está perante um caso de gravidez, é obrigatório fazer as provas de cura para profilaxia da oftalmia do recém-nascido.

A ampicilina e a cefaloridina também se revelaram eficazes

## QUADRO II

### Recomendações dos Serviços de Saúde Pública dos Estados Unidos, para o tratamento da gonorreia

Embora estejam a ser correntemente empregados antibióticos de largo espectro, no tratamento de gonorreia, a penicilina continua a ser a droga de eleição. Algumas estirpes de gonococos estão a desenvolver uma resistência cada vez maior à penicilina, mas esta resistência é relativa e não absoluta.

#### ESQUEMAS TERAPÊUTICOS RECOMENDADOS

*Gonorreia não complicada no sexo masculino:* Penicilina G procaína aquosa, 2 400 000 unidades numa injeção intramuscular única (IM).

*Gonorreia não complicada, no sexo feminino:* Penicilina G procaína aquosa, 4 800 000 unidades I. M. injectadas na mesma altura em dois pontos diferentes ou uma combinação de partes iguais de 1) penicilina G procaína aquosa e 2) penicilina G procaína em óleo com 2% de monoestearato de alumínio para ser injectada separadamente em doses de 2 400 000 unidades de cada, na mesma altura.

A terapêutica profiláctica e epidemiológica (em ambos os sexos) será feita segundo os mesmos esquemas terapêuticos utilizados na gonorreia não complicada.

#### CASOS DE SENSIBILIZAÇÃO À PENICILINA

Os doentes com gonorreia que tenham sensibilização à penicilina poderão ser tratados eficazmente com tetraciclina, administrada numa dose oral inicial de 1,5 gramas, seguida de doses orais de 0,5 gramas, de 4/4 ou de 6/6 horas, durante 4 dias.

#### PROVAS SEROLÓGICAS PARA A SÍFILIS

Dado que não se conhecem os efeitos destas doses de penicilina ou de antibióticos de largo espectro numa possível sífilis coexistente e ainda em período de incubação, todos os doentes com gonorreia devem ser estudados com provas serológicas mensais, durante 4 meses, para detectar qualquer caso de sífilis que poderá ter sido mascarado pela terapêutica antibiótica.

Nos doentes com gonorreia que tiveram contacto sexual com sífilis infecciosa, deve-se fazer uma terapêutica profiláctica completa para a sífilis (2,4 milhões de unidades de penicilina benzatínica), além da terapêutica recomendada para a gonorreia.

Embora as formas de penicilina de acção retardada, tais como a penicilina G benzatínica, sejam ideais para a terapêutica da sífilis, não são eficazes na terapêutica de gonorreia.

em doses individuais de 2 a 3 gramas. O valor terapêutico de ambos estes antibióticos, bem como da tetraciclina, veio a ser diminuído pela observação de que as estirpes relativamente resistentes à penicilina tendem também a ter menor sensibilidade para estes antibióticos. Além disso, o preço da cefaloridina e da ampicilina limita o seu emprego generalizado nas consultas de saúde pública.

A kanamicina é outra droga apropriada para o tratamento da gonorreia e deve ser tomada em consideração como alternativa nos casos complicados por bactérias resistentes à penicilina. No entanto, há o risco importante dos efeitos acessórios quando se emprega a kanamicina em situação de doença renal. Assim, o emprego de kanamicina poderá ser perigoso, visto que no tratamento de rotina dos indivíduos com doenças venéreas a coexistência de outros problemas médicos significativos, na maior parte, é desconhecida pelo médico. Do mesmo modo, não se recomenda o emprego da cefaloridina na presença de lesão renal e azotemia.

#### Outras recomendações

O tratamento médico das infecções por *N. gonorrhoeae* só é completo quando se lhe aplicam as técnicas epidemiológicas. Os departamentos de saúde pública carecem do pessoal necessário para fornecer um programa epidemiológico de controle a nível nacional. No entanto, a ausência de um programa de controle generalizado não deve excluir a aplicação de técnicas epidemiológicas nos casos individuais. Deve-se procurar investigar clinicamente todos os contactos conhecidos dos casos de gonorreia. O tratamento epidemiológico dos contactos, segundo os esquemas já referidos, é apropriado e deve ser empregado.

Não são raras as complicações da gonorreia; devem ser antecipadas e necessitam de tratamento individual. Destas complicações manifestam-se mais a artrite gonocócica, doença pélvica inflamatória, epididimite, proctite grave, septicemia e a recaída terapêutica. Para evitar problemas mais graves, tais como destruições articulares ou possível esterilidade, deve-se iniciar a terapêutica com penicilina, imediatamente após a colheita de amostras para os estudos laboratoriais de confirmação. Poder-se-ão administrar diariamente desde 5 a 10 milhões de unidades de penicilina por via parentérica numa dose única ou fraccionada até que os sintomas diminuam e os resultados culturais sejam negativos. A terapêutica antibiótica da artrite gonocócica deve ser mantida durante cerca de 10 a 14 dias, apesar da resposta sintomática dramática que se verifica geralmente ao fim de 48 a 72 horas.

## QUADRO III

## Esquemas posológicos comparativos de gonorreia

Druga	Dose total	Duração do tratamento	Total de casos	Área estudada	Investigadores	Ano
<b>HOMEM</b>						
Penicilina G procaína	2 400 000 U.	5 dias e 20 dias	63	Pacific	Holmes e col.	1967
Penicilina G procaína + probenecide	2 400 000 U. 2,5 g	2 e 20 dias	391	Pacific	Holmes e col.	1968
Ampicilina + probenecide	2 g 1 g	5 dias	106	Pacific	Keys e col.	1969
Tetraciclina hidrocloreto	9,5 g	2 e 20 dias	550	Pacific	Holmes e col.	1968
Cefaloridina	2 g 2 g	5 dias 48 horas	97 84	Pacific Atlanta	Keys e col. Lucas e col.	1969 1966
<b>MULHER</b>						
Kanamicina	2 g	3 dias 5 dias	155 105	Seattle Pacific	Fischmaller e col. Keys e col.	1968 1969
Penicilina G procaína (aquosa)	2 400 000 U.	2 semanas	252	East-West Coast	Lucas e col.	1967
Penicilina G procaína (aquosa)	4 800 000 U.	2 semanas	250	East-West Coast	Lucas e col.	1967
Penicilina G procaína (aquosa + óleo)	4 800 000 U.	2 semanas	272	East-West Coast	Lucas e col.	1967
Penicilina G aquosa + probenecide	6 000 000 U. 1 g	6 dias	80	East-West Coast	Johnson e col.	1970
Penicilina G (aquosa) Ampicilina	6 000 000 U.	6 dias	24	Filipinas	Johnson e col.	1970
+ probenecide	3,5 g	6 dias	74	Filipinas	Johnson e col.	1970
Oxiteraciclina I. M. e oral	1,25 - 2 g	6 dias	60	Filipinas	Johnson e col.	1970

### O futuro

Estudos recentes efectuados no sudoeste asiático sugerem uma provável necessidade de actualizar mais uma vez as recomendações dos Serviços de Saúde Pública no que se refere à gonorreia (Quadro III). Demonstraram que havia uma alta percentagem de insucessos terapêuticos com o emprego dos actuais esquemas recomendados. Pelo contrário, com o emprego de probenecide em conjunção com doses máximas de penicilina, obtiveram percentagens satisfatórias de curas. Esta combinação parece prometedora, mas é necessário fazer mais estudos de avaliação dentro dos Estados Unidos, antes de se poder incluí-la nos esquemas revistos das recomendações.

É necessária uma investigação clínica constante para se encontrarem novos esquemas de antibióticos que se possam aplicar no tratamento da gonorreia. Para que estes estudos sejam rentáveis, é necessário efectuá-los em áreas em que se verifica o maior número de estirpes de gonococos resistentes. Além disso, é necessária uma avaliação epidemiológica e clínica detalhada para diferenciar um fracasso terapêutico de uma recaída por reinfeção. Uma avaliação pormenorizada da terapêutica antibiótica deve correlacionar a sensibilidade antibiótica *in vitro*, as concentrações sanguíneas do antibiótico *in vivo* e as percentagens de cura. Uma avaliação completa da eficácia antibiótica efectuada deste modo assegura resultados significativos que se poderão empregar com uma base para o estabelecimento de recomendações seguras.

Em conclusão: o tratamento adequado de doentes com gonorreia necessita duma aplicação cuidadosa dos melhores métodos diagnósticos e agentes terapêuticos. Este aspecto torna-se obrigatório quando o médico toma em consideração o impacto potencial, tanto individual como social, que o gonococo poderá ter no seu hospedeiro.

*Arnold L. Schroeter, M. D. e J. Pazin, M. D.  
Atlanta, Georgia.*

*(Extraído de Annals of Internal Medicine 72: 553, 1970).*



*Um cardiotónico activo  
por via oral  
com manifestas vantagens  
terapêuticas*

# CARDIOVITE

(procilaridina A)

- **Cardiovite** é absorvido pelo intestino numa percentagem igual ou superior à do Lanatosido C
- **Cardiovite** é dotado de um efeito inotrope positivo ligeiramente superior ao do Lanatosido C

*Em frascos de 10 e 20 cm<sup>3</sup>*



~~991~~  
~~264~~  
~~14~~  
~~99~~