

TERAPÊUTICA

REVISTA DE MEDICINA

SUMÁRIO

- Deverão os partidos políticos determinar a natureza e a qualidade dos Serviços de Saúde?*
por William G. Anlyan pág. 1
- Anemia e infecção*
por Elizabeth Barrell-Connor » 7
- Problemas da clínica diária*
Sobre os enganos na medicação e da obediência
nos doentes ambulatoriais » 25
- Revisões terapêuticas* » 33

Sala _____
Est. *Arquivo*
Tab. _____
N.º _____

NÚMERO CENTO E VINTE ★ 1973

(N.º 1 de 1973)

NOVIDADE!

Tosse Seca
Tosse Áspera
Tosse Dispneica
3 Tosses «Tipo»

em todas actua o produto

MUCITUX

dicloridrato de 1-(2-etoxi-2-fenil)-etil-4-(2-benzoil-2-metil)-etilpiperazina

**antitússico
mucolítico e expectorante
eupneisante**

*Embalagem com 16 drageias
Embalagem com 12 supositórios (adultos e infantil)*

Sala

Est.

Tab.

N.º

TERAPÊUTICA

REVISTA TRIMESTRAL DE MEDICINA

N.º 120

Director e Editor:

1973

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

DEVERÃO OS PARTIDOS POLÍTICOS DETERMINAR A NATUREZA E A QUALIDADE DOS SERVIÇOS DE SAÚDE?

WILLIAM G. ANLYAN

Carta aberta ao Presidente Nixon e ao Candidato Democrático

Sr. Presidente e Sr. Candidato:

Os serviços de saúde do povo americano são demasiado importantes para que sejam envolvidos em partidos políticos. Os programas devem ser fortemente apoiados pelos dois partidos e estes devem fornecer-lhes os recursos necessários para que, durante determinado período, se desenvolva o melhor sistema de Serviços de Saúde do Mundo. O tempo necessário para se conseguir um sistema óptimo pode ir além do período de mandato de qualquer partido; portanto, torna-se necessário um projecto que possa ser apoiado por ambos os partidos. Assim, o ponto essencial desta



comunicação será o de focar o trabalho que necessita ser feito nos próximos quatro anos.

Ainda que seja moda falar correntemente sobre a «crise dos serviços de saúde», dizendo-se que devem ser totalmente remodelados, o meu ponto de vista é de que hoje em dia os serviços de saúde dos Estados Unidos são do mais elevado nível, mas irregulares quanto à qualidade, quantidade e distribuição. Conservemos as boas características e construamos com bases nos notáveis progressos conseguidos na biomedicina, desde a II Guerra Mundial.

O que devemos realizar entre 1972 e 1976?

1 — *Um Conselho Federal de Saúde para informar o Presidente sobre a Saúde da Nação.* Presentemente não há nenhum grupo consultor na Casa Branca nem no Departamento de Administração e Orçamentos para auxiliar a estabelecer a prioridade nos programas e recursos na área da saúde. Há quatro divisões principais no Ramo Executivo compreendidas nos vários componentes de saúde: componente de Saúde (H), da Saúde, Educação e Previdência (HEW), o componente Previdência (W) do HEW, a Administração de Veteranos e o Departamento de Defesa. Além disso, os problemas de saúde estão relacionados com os componentes da Administração Espacial e Aeronáutica Nacional e Comissão de Energia Atômica.

Dentro da estrutura administrativa corrente cada um destes componentes envia comunicações independentemente para a Casa Branca e para o Departamento de Administração e Orçamentos. Não há nenhum grupo de consultores especial para estabelecer as prioridades nacionais de saúde nestas divisões. O Presidente devia dispor dum grupo de consultores a nível superior que não estivesse ligado ao círculo político duma divisão do Ramo Executivo.

2 — *Um Departamento de Saúde separado, com um Secretário de Saúde no Governo.* Com o tempo a «indústria» de Saúde dos Estados Unidos deveria tornar-se a segunda maior indústria—logo a seguir à defesa nacional. Presentemente, ocupa este lugar de destaque na URSS e na China Continental. Hoje, a posição do Secretário Assistente do HEW para os Assuntos de Saúde e Ciência não tem suficiente categoria, envergadura, responsabilidade e autoridade para conduzir os programas de saúde da nação. Apenas tem autoridade sobre a Saúde do HEW num misto de responsabilidade de pessoal e projectos. Não tem nenhuma jurisdição sobre os extensos programas de financiamento dos Serviços de Saúde dentro da Previdência do HEW. A sua função parece ser impossível—jurisdição sobre pesquisa, desenvolvimento e educação, mas não nos

serviços de assistência aos doentes. Com esta baixa categoria não tem qualquer força para tratar com os seus colegas da Administração dos Veteranos ou do Departamento da Defesa. Sugere-se, portanto, que os assuntos da Saúde dentro das secções de Saúde do HEW e da Previdência do HEW se associem num único Departamento de Saúde com um Secretário de Saúde à cabeça.

3 — *Correcção das injustiças do financiamento dos Serviços de Saúde.* Uma das principais deficiências que actualmente existem no sistema dos serviços de saúde é a insuficiência de recursos financeiros, especialmente para os serviços médicos dos indigentes. Não podemos tolerar por mais tempo o financiamento de hospitalização ou de serviços médicos à maneira de Robin dos Bosques; não é justo lançar as despesas dos serviços médicos prestados aos indigentes na conta do doente de clínica particular que aconteça estar doente ao mesmo tempo.

Dentro da nossa evolução social criámos compartimentos fiscais separados para os idosos (Medicare), os muito pobres (Medicaid), para os veteranos, cada ramo individual das forças armadas, para os Serviços de Saúde Pública, as crianças, cegos, aleijados, etc. Não bastará criar mais uma secção para doenças de acidentes. Precisamos urgentemente dum sistema unificador de seguro de saúde que cubra todos os cidadãos numa base não voluntária, devendo cada um contribuir para o seu custo, de acordo com a sua capacidade de pagamento. A maior parte das comunidades e estados locais não têm os recursos para financiar isoladamente um sistema de seguro-saúde deste tipo; devem ser federados. Ainda que um sistema de financiamento público-privado se pudesse adaptar melhor às necessidades regionais e locais do que um sistema socializado monolítico, os níveis de apoio devem ser estabelecidos por padrões nacionais, de modo que os estados individuais não possam optar pela via da participação mínima (criando uma gama de variação como a que existe na Medicaid).

É muito urgente que se adopte um sistema de seguro de saúde, único, unificado, não voluntário, verdadeiramente universal e que seja uma amálgama de público-privado. Ao estabelecer um tal sistema devem fazer-se todos os esforços para eliminar as numerosas compartimentações fiscais, com excepção das necessidades militares para a medicina de combate. Todos os militares suspensos devem ser tratados dentro do sistema civil. A Administração de Veteranos constituirá um enigma, a menos que também se funde no sistema civil; deve, contudo, haver cláusulas adicionais especiais para os veteranos com incapacidades ligadas com o serviço.

4—*Desenvolvimento de quadros adequados do Pessoal dos Serviços de Saúde.* A Lei geral de Formação do Pessoal dos Serviços de Saúde de 1971 constituiu um grande passo em frente no apoio aos centros de saúde académicos da nação no cumprimento das suas obrigações com o fim de aumentar a formação de profissionais de saúde. Tem, contudo, deficiências muito graves: a) O nível de apoio sobre os subsídios da capitação é bastante baixo para fornecer, à maior parte dos centros médicos académicos, fundos com denominador comum estável. b) A eliminação de 143 milhões de dólares do orçamento do ano fiscal de 1973 para a construção de instalações destinadas à educação-saúde, em face duma reserva de mais de 750 milhões de dólares para subsídios de construção aprovados, mas não realizados, constitui um desastre — é incongruente e paradoxal eliminar instalações, ao mesmo tempo que a legislação promulgada obriga os centros académicos a um aumento de matrículas. c) O período de três anos das autorizações é demasiado curto para um plano e desenvolvimento sensíveis de longo alcance. Quando se leva 15 anos ou mais, além do ensino secundário, a formar um especialista diplomado, e se leva vários anos de execução a acumular instalações e recursos para fundar novas escolas e aumentar as existentes, torna-se *imperativo* que um grupo bipartidário apresente um plano de longo alcance. Tal como em todos os outros planos de longo alcance, o foco mais pronunciado deve assentar nos primeiros três a cinco anos; deve, contudo, dispor duma estrutura tal que possa ficar sujeito a constantes revisões e modernizações.

A minha opinião pessoal, sem deitar as culpas a qualquer pessoa, é de que em 1985 as matrículas nas escolas médicas devem duplicar para 25 000 estudantes. Estes estudantes obterão os seus diplomas de médico em 1989 e entrarão na prática entre 1992 e 1995. Terão atingido a prática máxima no ano 2010. Ora, como podemos nós orientar o projecto para as necessidades da nação em pessoal de saúde, sensivelmente, numa base dum partido com três anos de autoridade?

5—*O apoio à pesquisa e desenvolvimento da Biomedicina.* A qualidade dos nossos estabelecimentos de pesquisa dos Serviços de Saúde é ainda a melhor do mundo, o que se atribui directamente ao desenvolvimento e apoio dos programas dos Institutos Nacionais de Saúde. Este nível de apoio atingiu o seu planalto em 1965, calculado em base de dólares por membros da faculdade em trabalho permanente; se se excluírem pesquisas imperativas muito especializadas e se se fizerem ajustamentos quanto à inflação,

o mesmo declinou desde 1965. O proposto orçamento fiscal para o Instituto Nacional de Saúde para 1973 é um bom exemplo: o orçamento total para o INS, de 2176 bilhões de dólares no ano fiscal de 1972 aumenta somente sete milhões de dólares. Dos sete milhões de dólares, quatro milhões são destinados à Biblioteca Nacional de Medicina (que estacionou nos últimos quatro anos). Assim, os componentes pesquisa e educação do INS terão apenas um aumento de três milhões de dólares, ou seja 0,14% — que mal chega para fazer face à inflação e para apoiar novos empreendimentos. Com todas as «incitações» dos bipartidos acerca da expansão dos esforços das pesquisas da nação sobre o cancro e doenças cardíacas, os fundos adicionais para estes programas saíram essencialmente do Departamento do Pessoal de Saúde e, mais especificamente, do orçamento da construção da educação. Temos o mais veemente desejo que um verdadeiro aumento do orçamento do INS receba forte apoio dos dois partidos, de modo que, a pesquisa, desenvolvimento e educação se continuem a desenvolver em equilíbrio.

6 — Selecção de Grupo de Revisão a mesmo nível dentro do INS.

A nossa nação está na vanguarda mundial em pesquisas biomédicas, em grande parte devido aos Institutos Nacionais de Saúde e ao seu impacto desde a Segunda Guerra Mundial. A conquista no campo da poliomielite, o avanço no conhecimento de perturbações metabólicas hereditárias, o desenvolvimento na imunobiologia e as transplantações de órgãos, são apenas alguns exemplos das suas principais realizações. Contudo, a nossa posição de comando mundial na pesquisa biomédica está a sofrer corrosão, não só devido à insuficiência de fundos, mas também devido à nomeação de consultores incompetentes, ou não suficientemente competentes, no Grupo de Revisão ao mesmo nível. Em vez de termos como determinante principal a competência profissional, na última década têm-se feito as nomeações de grupos de consultores como recompensa da sua fidelidade política. Os principais administradores dos blocos dentro do INS necessitam de opiniões mais esclarecidas por parte da Comunidade Científica. É muito fácil para os administradores afastados, durante alguns anos, do contacto diário dos cientistas, investigadores e dos clínicos, perderem a sua perspectiva do que se vai passando nesse campo e de determinarem qual a área que está madura para se poder obter uma maior vitória.

Quase todos estão de acordo em que é necessário ter melhor representação nos Conselhos de Revisão a mesmo nível de grupos minoritários, mulheres e consumidores; no entanto, a preocupação principal é a de assegurar competência profissional.

Impõe-se que voltemos a um sistema onde as nomeações para os grupos de revisão sejam feitas numa base *não política*, em que a competência profissional seja a determinante principal.

7 — *Comparação com a Indústria de Defesa.* É notôriamente evidente para os observadores, cujo conhecimento se baseia na imprensa pública, o forte apoio que tem sido dado pelos bipartidos ao Departamento da Defesa, desde a II Guerra Mundial, que é, como deve ser — a defesa nacional tem direito a estar acima do armamento militar do partido vigente para preencher o lugar de recursos correntes — a política. Por exemplo, o novo avião de transporte ou submarino atômico autorizados hoje estarão ao serviço da nação vários anos, a partir desde esse momento, talvez sob uma administração diferente. O orçamento proposto para o ano fiscal de 1973 inclui um pedido de 27,8 bilhões de dólares para pesquisa, desenvolvimento e aquisição, que já têm uma capacidade múltipla de «superdestruição».

O meu apelo é que o mesmo auxílio e desenvolvimento dos bipartidos no que respeita às nossas necessidades a longo prazo na indústria de saúde sejam examinados e apoiados, de preferência a perturbações e esforços desesperados de curto alcance muitas vezes inadequados ao partido e que parecem politicamente vantajosos num determinado ano.

Não se pode alterar uma única variável na complexa equação da indústria de Saúde com a esperança de que ela só por si responda às necessidades ou contenha o problema; todas as variáveis estão inter-relacionadas. Assim, a alteração do sistema de financiamento deve ser feita ao mesmo tempo que o aumento de produção do pessoal de saúde. Outras alterações simultâneas devem incluir modificação dos sistemas de distribuição, a revitalização do esforço de pesquisa e desenvolvimento e o investimento de responsabilidades para inspeccionar os interesses do governo federal, numa única autoridade apropriada.

Sr. Presidente e Sr. Candidato, na década de setenta, como nação, temos oportunidade de melhorar a nossa indústria de Saúde de boa, mas irregular, para a melhor do mundo — se pudermos manter os serviços de saúde acima dos partidos políticos e desenvolver e fomentar um forte plano de ação bipartidário.



ANEMIA E INFECÇÃO

ELIZABETH BARRETT-CONNOR

Este estudo mostra algumas das conhecidas associações entre anemia e infecção. São pormenorizadas as infecções em que a anemia é umas vezes constante (anquilostomíase, malária, febre de Oroya, sepsis a clostridium), outras aparentemente esporádica e com uma base imunológica (pneumonia por mycoplasma, sífilis latente, mononucleose infecciosa e síndromes afins), ou tão ocasional que possa fazer pensar em associações ainda especulativas (hepatite vírica, tuberculose miliar). É esboçada a explicação do mecanismo da anemia em infecções agudas e crónicas. Discute-se a tendência para a hemólise, quer genética (anemia de células falciformes), quer infecciosa (malária, Bartonelose) em salmoneloses. Por outro lado, um polimorfismo oscilante em função da frequência de genes em doenças hereditárias, que tanto predispõem à infecção, como para uma anemia acelerada na presença de infecção (anemia de células falciformes, carência de glucose-6-fosfo-dehidrogenase) é igualmente revista.

A relação entre anemia e infecção é interessante e complexa. A infecção pode produzir directamente anemia por bloqueio dos elementos sanguíneo-formadores, por lesão das células sanguíneas circulantes, por deprimir a função da medula óssea ou por hemólise extravascular progressiva, e indirectamente por uma reacção anti-génio-anticorpo. Algumas infecções causam geralmente anemia, como a manifestação mais importante da doença, outras fazem-no raramente ou só em indivíduos com susceptibilidade alterada. Alguns processos infecciosos provocam anemia e predispõem a uma segunda infecção. Certas anemias hereditárias podem estar associadas a uma maior incidência de infecção, ainda que a forma heterozigótica para o mesmo defeito possa assegurar protecção

contra outra infecção. Finalmente, as infecções crônicas causam anemias por uma combinação de mecanismos geralmente bem esclarecidos. Serão ainda apresentados alguns exemplos ilustrativos destas interessantes associações.

Anemia como única manifestação de infecção

Ancilostomíase. Embora as infecções parasitárias crônicas (e. g., esquistosomíase, tricuriase) possam levar a perda importante de sangue, de modo a causar uma anemia por carência de ferro, esta raramente constitui a manifestação mais importante da doença. Pelo contrário, a anemia por carência de ferro é tão tipicamente a única manifestação de ancilostomíase que a distinção entre a doença ancilostomíase e a simples infestação se baseia geralmente na presença ou ausência da anemia.

A infestação é frequente nos indivíduos descalços em regiões de solo húmido e contaminado por fezes humanas. A larva infectante penetra na pele, migra através da corrente circulatória até ao leito vascular pulmonar, atravessando os capilares até à árvore bronco-pulmonar e é deglutida ao nível da faringe. A maturação da larva faz-se no intestino delgado, onde os parasitas adultos sobrevivem de 5 a 15 anos fixados à mucosa e alimentando-se do sangue do hospedeiro. O *Necator americanus* pode consumir 0,03 cm³ de sangue diariamente e o *Ancylostoma duodenale* 0,15 cm³. Aparentemente o *Ancylostoma* utiliza somente materiais nutritivos extracelulares; eritrocitos intactos podem ser vistos passando através do anoporo do *Ancylostoma* para o lume intestinal do hospedeiro. 40% do ferro da hemoglobina libertada no intestino humano é reabsorvido e de novo utilizado.

Em áreas endêmicas o número de parasitas, em média por pessoa, é de 400, podendo no entanto atingir os 6000. Estudos com eritrocitos marcados mostraram que um doente com 2000 parasitas pode perder pelo intestino 250 cm³ de sangue aproximadamente, ou 25 mg de ferro nas 24 horas. O número de parasitas pode ser calculado a partir do número de ovos em um grama de fezes e a perda sanguínea é proporcional: 2,1 cm³ de sangue perdido diariamente para 1000 ovos de *Necator americanus* por grama de fezes contra 4,5 cm³ de sangue perdido para 1000 ovos de *Ancylostoma duodenale* por grama de fezes. Se diariamente o aporte de ferro for menor que a sua perda diária, há depleção dos depósitos, resultando uma anemia por carência de ferro, especialmente em crianças

3 acções num único produto

MUCITUX

antitússico de eficácia rápida

MUCITUX

antitússico altamente mucolítico e expectorante

MUCITUX

antitússico fortemente eupneisante

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

. . . 94,6% de resultados positivos

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

(Conclusão de um dos estudos clínicos)

2 a 3 drageias ou 2 a 3 supositórios por dia

*um novo protector
e regulador hepático*

efer-hepático

*que pode ser considerado
o suporte fisiológico do fígado*

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

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

na fase de crescimento e mulheres em período menstrual, que têm as necessidades de ferro aumentadas. A infecção pode até causar anemia se for intensa, mesmo quando o aporte de ferro na dieta for alto. Os norte-americanos infectados são geralmente assintomáticos porque o número de parasitas infectante é pequeno e os aportes diários de ferro adequados. Contudo, nalgumas áreas, particularmente nos estados de Sudeste, crianças com alimentação deficiente e com parasitismo intenso podem apresentar anemia marcada.

Substituindo o ferro sem combater os parasitas, a anemia será completa e rapidamente corrigida. Quando se usa um vermífico sem suplementos de ferro, poderá levar dois anos uma completa recuperação do quadro hematológico.

Botriocéfalo. Uma outra infestação que se manifesta quase exclusivamente por anemia é devida também a um parasita intestinal, neste caso uma tênia dos peixes de água doce, o *Dibothriocephalus latus* (*Diphyllobothrium latum*). O homem infecta-se quando come peixes de água doce, crus ou curados pelo fumo, contendo a larva. Nos Estados Unidos a maior parte das infecções ocorre em donas de casa escandinavas ou judias, cujas preferências culinárias (provando peixe não cozinhado) levam à infecção, algumas vezes múltipla. A maturação da larva dá-se em 3 meses e pode alcançar 9 metros de comprimento, aproximadamente, com sobrevivência para cima de 30 anos, fixada ao intestino delgado. A maioria das pessoas infestadas por este parasita são assintomáticas, algumas têm uma alergia inespecífica ou queixas gastrointestinais e cerca de 1% mostram uma anemia megaloblástica intensa. A anemia parece ser a complicação primária da infestação adquirida na Finlândia, o que aumenta a possibilidade de haver diferenças geográficas nas espécies parasitárias, diferenças de gravidade na infecção ou uma diferença no hospedeiro. Nos estudos de autores finlandeses, parasitas múltiplos, quando fixados à porção alta do intestino delgado, estão associados a um aumento da incidência da anemia.

As formas adultas contêm excessivas quantidades de vitamina B₁₂ e ácido fólico, e provocam anemia no hospedeiro por competição com este no consumo das vitaminas. (Pensou-se inicialmente que a tênia pudesse causar anemia ao inibir o factor intrínseco, contudo, os resultados de estudos em doentes infestados e a verdadeira anemia perniciosa não confirmam esta hipótese). Mais de 75% da vitamina B₁₂ administrada oralmente é absorvida pelo *Dibothriocephalus latus* em doentes anêmicos; os portadores não

anêmicos absorvem cerca de metade da dose oral de vitamina B₁₂ absorvida por indivíduos normais não parasitados, e aproximadamente metade dos portadores não anêmicos têm baixos níveis séricos de vitamina B₁₂. O tratamento com extractos do parasita ou com vitamina B₁₂ e ácido fólico corrigem a anemia sem irradiação do parasita. A cura leva à correcção da anemia em 2 meses (idêntico intervalo para a remissão da anemia perniciosa tratada), embora o nível plasmático da vitamina B₁₂ possa permanecer baixo por mais de 1 ano.

Anemia hemolítica como manifestação principal da infecção

Paludismo. A malária ocorre após a picada de um mosquito infectado num indivíduo susceptível. A multiplicação do plasmódio e a maturação dá-se nas células do parênquima hepático que, destruídas, libertam milhares de merozóitos na corrente sanguínea, onde rapidamente penetram nos eritrocitos. A subsequente rotura dos eritrocitos parasitados é seguida por novos ciclos de parasitismo e rotura. Cada ciclo associa-se a típicos paroxismos febris no doente não imune; o quadro clínico da malária não ocorre sem hemólise, e nas populações parcialmente imunizadas pode ser pequena a reacção febril ou não existir mesmo, e a malária manifestar-se primariamente pela anemia.

Embora a importância da hemólise intravascular secundária à rotura dos eritrocitos parasitados seja ainda desconhecida, a fagocitose pelo sistema reticulo-endotelial é geralmente aceite como sendo o factor mais importante na destruição eritrocitária. Os graus de anemia e mortalidade estão relacionados com a intensidade da parasitêmia. Assim o *Plasmodium vivax*, que parasita os reticulocitos, e o *Plasmodium malariae*, que preferem os eritrocitos menos jovens, causam uma anemia mais leve que o *Plasmodium falciparum* que invade os eritrocitos de todas as idades. A infecção pelo *Plasmodium falciparum* é o único tipo de infecção humana que pode provocar a morte mesmo nos casos não complicados. A anemia na malária pode, contudo, não ser explicada inteiramente pelo parasitismo. O número de células destruídas pode ser duas ou três vezes o número de células parasitadas, e a anemia ser frequentemente mais intensa quando a parasitêmia está em declínio. Em estudos feitos em animais, só 2% das células podem ser parasitadas de uma vez, quando de 50 a 70% dos eritrocitos são destruídos. Numa anemia intensa as células reticulo-endoteliais

fagocitam activamente tanto os eritrocitos parasitados como os não parasitados. Eritrocitos normais transfundidos para um doente com malária têm uma sobrevivência encurtada.

Uma explicação para esta destruição rápida dos eritrocitos não parasitados poderia resultar do facto de terem sido alterados por prévia parasitização. Experiências em macacos com eritrocitos parasitados e marcados com crómio sugerem que o baço pode remover parasitas das células infectadas e lançar células não parasitadas em circulação. As células que sobrevivem à perda de uma porção parasitada (resultando um eritrocito mais pequeno com uma maior relação de superfície/volume) voltariam à circulação como esferocitos mais susceptíveis à destruição, na subsequente passagem através do sistema retículo-endotelial. Uma população de esferocitos não parasitados, que são facilmente lisados em solução salina hipotónica, foram evidenciados em animais com malária. Outra explicação poderia ser a lesão dos eritrocitos por uma toxina não identificada; a recente demonstração, em animais com malária, de uma alterada bomba de sódio no 3.º dia da parasitemia, está de acordo com esta hipótese; o sódio aparece aumentado tanto em eritrocitos parasitados como nos não parasitados.

A possibilidade da malária originar uma sensibilização eritrocitária pode também explicar a acelerada eritrofagocitose. Esta hipótese é apoiada pela observação do aparecimento da anemia que surge geralmente uma semana após a parasitemia, quando uma intensa resposta imunológica humoral com elevada produção de imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina A (IgA) e sobretudo imunoglobulina M (IgM) podem ser observadas. Técnicas recentes para detecção da sensibilização eritrocitária, tais como o teste de Coombs, dão frequentemente resultados negativos, mas nem sempre a existência de anticorpos antieritrocitários é detectada por tais métodos. A trombocitopénia da malária associada à elevação de anticorpos antiplasmódio e a utilização do complemento sugerem a existência de um mecanismo imunológico para a destruição dos elementos sanguíneos na malária.

Bartonelose. A bartonelose causada por um germe gram-negativo pleomórfico, que se apresenta como um bastonete, é provavelmente uma bactéria que se encontra limitada geograficamente às altas vertentes dos Andes. Aproximadamente 3 semanas após a picada de um mosquito *Phlebotomus* infectado, surge febre, dor óssea intensa e anemia hemolítica pronunciada (febre de Oroya). Durante a fase aguda da doença o microorganismo pode ser encontrado com facilidade num esfregaço de sangue corado. Embora

quase 100% dos eritrócitos possam ser parasitados, só algumas células mostram hemólise. Este facto pode ser consequência de uma remoção do parasita dos eritrócitos pelo sistema reticulo-endotelial com a restituição das células não parasitadas à corrente circulatória. Estudos feitos em ratos infectados com *Haemobartonella muris* reforçam esta hipótese. Demonstrou-se em estudos, com utilização de eritrócitos marcados, a sobrevivência de algumas células parasitadas que sofreram lesão reversível ou então por que não foram lesadas suficientemente de modo a comprometer a sua sobrevivência.

O encurtamento da vida média eritrocitária é devida primariamente ao aumento da eritrofagocitose pelo sistema reticulo-endotelial. Mais de 50% dos glóbulos vermelhos normais transfundidos são rapidamente destruídos no doente com bartonelose. Além do aumento da destruição eritrocitária há também uma falência na resposta da medula óssea; à medida que o doente recupera, a função medular aumenta 5 a 8 vezes e a anemia desaparece.

Sepsis puerperal por clostrídios. A contaminação das feridas com clostrídios histotóxicos, tal como o *Clostridium perfringens*, não é rara, mas felizmente o meio exclusivamente anaeróbio necessário à elaboração da exotoxina ocorre menos frequentemente. A gangrena gasosa complica portanto frequentemente a infecção das feridas com necrose muscular profunda. Os doentes podem ter baixos níveis de bacteriemia e morrerem por toxemia, a menos que todos os tecidos infectados possam ser removidos cirurgicamente. Raramente apresentam hemólise significativa. Contrariamente, a sepsis puerperal por germes do tipo *Clostridium* encontra-se classicamente associada a grave bacteriemia e intensa hemólise intravascular. São frequentes neste caso hemoglobinúria, hemoglobinemia e falência renal. A hemólise ocorre nos primeiros 3 dias de infecção e não é devida a uma reacção antigénio-anticorpo, mas a uma exotoxina produzida pela bactéria. Em agar-sangue o *Cl. perfringens* produz tipicamente um anel de β -hemólise e vários anéis concêntricos de hemólise menos marcada representando cada um uma hemotoxina distinta. A mais importante é a lecitinase C (toxina α) que produz hemólise por acção directa nos complexos lecitino-proteicos da parede dos eritrócitos. A não existência in vivo da toxina em circulação sugere que ela se tenha rapidamente fixado aos tecidos, e tal foi aceite como uma explicação pela qual a hemólise é um sinal de grave bacteriemia existente nos abortos sépticos.

*um novo passo
no campo dos tranquilizantes*

APLAKIL

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

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

A FORMA EM GRAGÉNULOS

estabelece uma acção distribuidora controlada do princípio activo

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

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

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

APRESENTAÇÃO

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

LIO-LEVEDURA

(super-levedura liofilizada Vitória)

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

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

Embalagens contendo 20 cápsulas

Infecções que produzem ocasionalmente hemólise auto-imune* como manifestação mais significativa da doença

Mycoplasma pneumoniae. A pneumonia primária atípica aparece em menos de 10% dos doentes infectados com o *Mycoplasma pneumoniae*. Em cerca de metade do número de doentes há aproximadamente um aumento duplo ou quádruplo do título das hemaglutininas a frio que lesam os eritrócitos a 37°, produzindo a sua aglutinação ou lise *in vitro* quando o sangue é arrefecido.

Embora a anemia hemolítica franca não ocorra na maioria dos doentes com um título de crioaglutininas de 1:500 ou superior, há aproximadamente 50 casos descritos em que a hemólise foi severa, com mais de 70% na redução hemoglobina e em associação com títulos elevados de aglutininas. A hemólise ocorre geralmente 2-3 semanas após o início da doença, coincidindo a convalescença da pneumonia com o título máximo das hemaglutininas frias e surgindo a seguir ao arrefecimento pelo banho ou álcool ou pelo uso dum tenda de oxigénio. A hemólise é em geral auto-limitada, mas a hemaglobinúria, a falência renal e a morte foram já assinalados. As aglutininas são anticorpos-IgM (anti-I) e fixam o complemento rapidamente, sendo portanto o teste de Coombs directo invariavelmente positivo se forem usadas concentrações antiglobulina elevadas de largo espectro ou soros anticomplemento. Uma ligeira reticulocitose e prova de Coombs directa fracamente positiva, em mais de 80% de doentes com pneumonia primária atípica, incluindo aqueles em que os níveis de crioaglutininas não são significantes, sugerem que uma hemólise subclínica possa ser mais frequente que nos casos em que ela é reconhecida.

O *Mycoplasma pneumoniae* é o único encontrado no homem que pode induzir uma completa hemólise (β) nos eritrócitos de certos mamíferos e só ele adsorve os eritrócitos. Colónias de *M. pneumoniae* em agar, cobertas de uma suspensão de eritrócitos de carneiro ou cobaio, mostram uma hemólise- β ; os glóbulos vermelhos sofrem lise quando adsorvidos directamente por colónias de *Mycoplasma*. Trabalhos recentes identificaram uma β -hemolisina solúvel, semelhante a peróxido; tanto a peroxidase como a catalase impedem a hemólise. A hemadsorção dos eritrócitos pelo *M. pneumoniae* poderia permitir uma difusão do peróxido através da membrana do glóbulo vermelho sem exposição à acção da catalase dos tecidos,

* A anemia hemolítica de causa imunológica é definida aqui como uma anemia associada ao aparecimento de anticorpos a quente ou a frio que ligam *in vivo* a alguns antígenos de superfície dos eritrócitos do doente.

podendo assim alterar a superfície dos eritrócitos que seriam então destruídos pelos anticorpos frios. Contudo, a hemolisina não é essencial no processo hemolítico; a anemia hemolítica foi descrita noutros agentes infecciosos (influenza A e adenovírus) associada a títulos altos de crioaglutinina.

Hemoglobinúria paroxística «a frigore». Uma complicação extremamente rara da sífilis congénita ou adquirida (e geralmente latente) é a hemoglobinúria paroxística «a frigore». A seguir a uma exposição ao frio surge uma súbita hemólise intravascular causada pela acção da hemolisina de Donath-Landsteiner e complemento. Esta hemolisina é uma IgG (anti-P) que se liga ao eritrócito a baixas temperaturas, seguindo-se a destruição daquela célula quando aquecida de novo; só concentrações moderadas de anticorpos de Donath-Landsteiner podem produzir a lise eritrocitária, surgindo baixas bruscas da concentração hemoglobínica com rápida recuperação e intervalos livres entre as crises. A exposição persistente ao frio e a existência de crises repetidas podem causar anemia crónica. São frequentes durante a fase aguda a febre, esplenomegália e prova de Coombs positiva. O diagnóstico assenta na demonstração de hemolisinas de Donath-Landsteiner; o arrefecimento do sangue seguido de aquecimento provoca hemólise dos eritrócitos *in vitro*, tanto do doente como do indivíduo normal. O tratamento da sífilis é eficaz na suspensão das crises na maioria dos casos, embora o teste de Donath-Landsteiner possa permanecer positivo. A doença deve ser diferenciada da hemoglobinúria paroxística «a frigore» de causa não sífilítica, na qual o teste anterior é negativo, podendo surgir hemólise sem o aquecimento do sangue na ausência do complemento, e as aglutininas frias, de preferência às hemolisinas frias, estão presentes em título elevado.

Mononucleose infecciosa e síndromes afins. Embora a hemólise oculta possa surgir em 1/4 dos doentes com mononucleose infecciosa, a hemólise clinicamente aparente é rara. Até 1957 sòmente 39 casos de anemia hemolítica complicando a mononucleose, com título de anticorpos heterófilos positivo, foram registados na literatura inglesa. Quando o processo hemolítico ocorre, ele não está relacionado com a duração ou gravidade da infecção ou com o título de anticorpos heterófilos. Têm sido responsabilizadas múltiplas causas da anemia, incluindo o hiperesplenismo, a hemólise auto-imune e a transformação megaloblástica. As dimensões do baço não estão, contudo, relacionadas com a presença ou ausência de anemia aguda. Os auto-anticorpos nem sempre estão presentes.

Assim, as crioaglutininas (geralmente com título inferior a 1:320) têm sido positivas em 65% dos doentes estudados, o teste de Coombs positivo em 56%, sendo as auto-hemolisinas mais raramente demonstradas. Mais recentemente uma imunoglobulina M reagindo a frio, chamada anti-I, foi encontrada em baixos títulos (geralmente inferiores a 1:64) em 8 a 75% dos doentes com mononucleose infecciosa. Este anticorpo reage característica e enérgica-mente com as células sanguíneas embrionárias e com o fenotipo ii, mas apenas fracamente se forem células adultas normais. Em 4 doentes com mononucleose infecciosa e anemia hemolítica aguda e prova de Coombs positiva foram observadas aglutininas anti-I em altos títulos (geralmente superiores a 1:256) e o soro destes doentes reagia, não só com as células embrionárias mas também com as normais adultas, assim como com as do sangue do próprio doente. Ainda não foi esclarecido se o denominador comum da hemólise da mononucleose infecciosa será os anticorpos anti-I ou quaisquer outros dos múltiplos anticorpos que surgem nesta infecção.

A toxoplasmose adquirida é geralmente uma infecção inaparente que pode tornar-se clinicamente manifesta em associação com outra doença ou pela administração de drogas imunossupressoras. Nalguns indivíduos adultos aparentemente normais, a infecção consiste num síndrome febril auto-limitado com linfadenopatias e esplenomegália muito semelhante à da mononucleose. A anemia hemolítica aguda (Coombs positivo ou negativo) complicou pelo menos 2 casos de toxoplasmose adquirida em mulheres de meia idade. Tal como a toxoplasmose, a infecção adquirida por vírus citomegálico (CMV) é geralmente subclínica, mas pode simular mononucleose infecciosa ou hepatite. Nalguns doentes muito jovens, com uma provável imaturação do sistema imunológico, a resposta à infecção por CMV inclui uma hemólise auto-limitada associada ou seguida de prova de Coombs positiva. Em doentes idosos com disgamaglobulinêmias ou naqueles submetidas à terapêutica imunossupressora, a resposta à infecção CMV pode ser uma hemólise aguda ou crônica com prova de Coombs positiva. Devido à ubiquidade natural da infecção por CMV e à observação de anemia hemolítica auto-imune (Coombs positivo) em doentes sem infecção por CMV mas com doenças associadas a anomalias imunológicas (linfomas, lúpus eritematoso disseminado), o papel causal da infecção CMV na produção de anticorpos antieritrocitários e subsequente hemólise não é universalmente aceite. Contudo, a anemia com prova de Coombs positiva associada à infecção por CMV parece ter períodos análogos de rápida multiplicação vírica no sistema lin-

fóide. Também nos visons com doença aleutiana e em ratos NZB, ambos animais com anomalias imunológicas, a hemólise auto-imune está associada a um agente transmissível. Anomalias imunológicas foram também referidas em viroses oncogénicas.

A relação entre estes síndromes aparentados com a mononucleose, a anemia hemolítica auto-imune e a reacção imunológica é complexa. Parece provável que agentes transmissíveis, como o CMV, possam desencadear a produção de anticorpos antieritrocitários e provocar uma anemia hemolítica aguda em doentes com respostas imunológicas imperfeitas, ausentes ou anormais. Dameshek sugeriu que o síndrome aparentado com a mononucleose infecciosa, com alterações linfoproliferativas incluindo linfócitos anormais e aberrações imunológicas múltiplas, possa servir como elo de ligação entre as doenças auto-imunes, como o lúpus eritematoso disseminado e artrite reumatóide, e anomalias linfoproliferativas malignas como a leucemia linfática crónica e linfossarcoma.

Causas infecciosas diversas de anemia hemolítica aguda

A anemia hemolítica intensa é uma rara complicação da febre tifóide. O mecanismo do fenómeno hemolítico não é evidente, porque a anemia manifesta-se na segunda semana da doença e está geralmente associada a uma esplenomegália desproporcionada e prova de Coombs positiva. Excluindo a sepsis neonatal e a coagulação intravascular disseminada, que sai fora do âmbito desta revisão, a anemia hemolítica aguda tem sido descrita associada a outras bacteriémias, mas tão raramente que não é possível excluir a possibilidade de uma coincidência. Num trabalho muito recente de 68 casos de sepsis bacteriana por Gram-negativos ou positivos, verificou-se em 7 doentes uma anemia hemolítica evidente com reticulocitose, e 18 doentes com reticulocitopénia tiveram uma acentuada baixa no hematócrito, que foi explicada apenas pela depressão da função medular. Não foi excluída infelizmente a possibilidade de um defeito eritrocitário subjacente.

Casos isolados de hemoglobinúria sugerem que a anemia hemolítica pode ser uma complicação da infecção pelo *Vibrio cholerae*. Ocorre na cólera por volta do 2.º dia uma icterícia moderada com anemia máxima ao 8.º dia. A melhor prova de que a hemólise se relaciona com esta infecção apoia-se na não observação da hemólise em doentes com diarreia de outra etiologia, igualmente desidratados, e no facto da hiperbilirrubinémia, que aparece precocemente na cólera, poder ser prevenida pela tetraciclina. A relação

existente entre as hemolisinas solúveis produzidas por alguns tipos de *Vibrio cholerae* em caldo de cultura e a hemólise clínica é desconhecida.

A anemia é também uma complicação muito rara da hepatite vírica: entre 1900 e 1961, 27 casos de hepatites víricas não fatais associadas a anemia aguda foram descritas na literatura inglesa. Na maioria destes casos, a anemia que surgiu pelo menos 2 semanas após o início do processo hepático era de natureza hemolítica e não estava relacionada com as dimensões do baço ou com a presença de auto-anticorpos. Estudos posteriores mostraram que $1/4$ dos eritrócitos aparentemente normais dos doentes têm uma vida encurtada durante a fase aguda da hepatite e que a maioria dos doentes com hemólise significativa apresentavam também um defeito hematológico herdado. Não se sabe se os restantes doentes têm uma anomalia fundamental eritrocitária ou se os vírus ou alguns produtos libertados pelo fígado lesado são a causa desta hemólise sintomática.

Anemia aplástica e infecção

Embora muitos processos infecciosos possam levar a uma diminuição da actividade eritropoiética da medula, na maioria dos casos a duração da doença é suficientemente curta e o efeito depressor suficientemente leve para que um efeito sanguíneo significativo seja evidente. Se, contudo, for já o doente portador de uma doença caracterizada por vida média eritrocitária curta, o efeito sobre a medula óssea pode então tornar-se clinicamente aparente. Com efeito aparecem crises aplásticas transitórias originando uma anemia progressiva que coexiste com infecções em doentes com esferocitose hereditária e anemia de células falciformes. Mais raramente indivíduos sem doença básica reconhecida apresentam uma depressão intensa e fatal da medula por infecções sistêmicas. Os dois melhores exemplos documentados são a tuberculose miliar e a hepatite infecciosa e em ambas o papel etiológico da infecção foi bem investigado.

Na tuberculose miliar a medula pode ser acelular ou fibrótica; em ambos casos encontram-se na medula focos tuberculosos na maioria dos doentes e muitos bacilos ácido-resistentes, com um mínimo de resposta celular. Não está ainda esclarecido se a anemia aplástica requer a presença de tubérculos na medula ou se representa uma resposta de hipersensibilidade (a aplasia medular pode ser induzida pela injeção endovenosa de bacilos tuberculosos em

animais sensibilizados). Investigou-se a relação causal entre tuberculose e pancitopênia, devido à ausência de casos documentados de tuberculose comprovada em que os doentes tiveram normalização do quadro hemático com terapêutica antituberculosa.

Nas hepatites a vírus a actividade eritropoiética medular normalmente adequada pode encontrar-se diminuída. Desde 1955, pelo menos 45 casos de pancitopênia associados a hepatite foram descritos. A anemia surge correntemente em indivíduos jovens do sexo masculino, desenvolvendo-se enquanto persiste a hepatite e tem uma elevada percentagem de casos fatais. Alguns autores sugerem que a depressão medular é devida a qualquer substância libertada ou não metabolizada pelo fígado lesado; esta hipótese parece atraente na pancitopênia fatal, e foi também descrita depois, com a «hepatite por halotano», mas é pouco provável, dado que na hepatite a função hepática é inteiramente adequada quando a pancitopênia aparece. É provável que esta seja devida a um efeito directo do virus sobre a medula óssea, já que esta hipótese foi comprovada por estudos do vírus NHV3 em hepatites murinas que originam depressão medular em animais de experiência e pela observação de pancitopênia transitória medular após infecções experimentais produzidas no homem por virus modificados da encefalite equina. Na realidade, o entusiasmo pela associação da hepatite e anemia aplástica varia entre a possibilidade de se tratar de uma coincidência até à sugestão de que a hepatite anictérica seja uma causa importante de anemia aplástica idiopática descrita em crianças.

Infecções que originam anemia e aumentam o risco de outra infecção

A causa mais frequente de morte na bartonelose aguda é a salmonelose intercorrente. Numa série, a incidência de salmonelose na febre de Oroya foi de 40%. A eficácia terapêutica do cloranfenicol na bartonelose pode ser devida em grande parte ao tratamento da salmonelose associada. Esta constitui uma complicação exclusiva da fase hemolítica da doença. A salmonelose foi também vista na malária. A hemólise crónica aparece como sendo o factor comum, havendo igualmente um maior risco de salmonelose nos doentes com anemia de células falciformes. Será discutida mais tarde quando tratarmos da anemia drepanocítica, uma explicação parcial para esta susceptibilidade aumentada para a *Salmonella* em presença de hemólise.

Infecções que aceleram a anemia em doentes com doença hemolítica

A hemólise crônica faz parte do quadro clínico da drepanocitose, esferocitose hereditária e talassêmia. A intensidade da anemia relaciona-se com o grau de encurtamento da vida eritrocitária e com uma adequada compensação medular. Embora a maioria das infecções não tenha efeito no quadro hematológico, um agravamento brusco da anemia é geralmente atribuído ao processo infeccioso. Vários tipos de infecção (mononucleose infecciosa, pneumonia primária atípica, psitacose e bacteriêmias várias) têm sido associados à anemia de evolução rápida. Na drepanocitose, crises simultâneas familiares ou crises que surgem quando a infecção está presente noutro membro da família têm sido verificadas para apoiar o conceito de infecção subclínica que desencadeia crises, quando nenhuma infecção pode ser demonstrada pelos meios correntes. Embora pareça razoável este aspecto, muitos doentes com processos hemolíticos hereditários podem tolerar infecções intercorrentes sem grande alteração no quadro hemático, ainda que uma pequena redução na função da medula óssea ou um encurtamento da vida média eritrocitária possam ser dramaticamente aparentes nalguns casos. Em muitos destes, a hipoplasia medular tem sido o sinal mais importante, mas o hiperesplenismo (psitacose e esferocitose hereditária) e a hemólise com prova de Coombs positiva (drepanocitose e salmonelose) também têm sido observados. É igualmente possível que em alguns casos as necessidades aumentadas de ácido fólico de uma medula óssea hiperactiva, estejam elevadas pela infecção, e esta deficiência de ácido fólico possa por vezes acelerar a anemia.

Doentes com carência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) têm uma encurtada vida eritrocitária, mas compensada e em geral não são habitualmente nem sintomáticos nem anêmicos, na ausência de drogas com baixo potencial redox. Aproximadamente metade dos episódios hemolíticos, que ocorrem na ausência de drogas em doentes com carência de G6PD, associam-se com a infecção. Até agora a pneumonia e hepatite têm sido as grandes causas infecciosas de hemólise em doentes com esta anomalia genética. A anemia que se estabelece rapidamente é de natureza hemolítica e pode ser suficientemente intensa para produzir hemoglobinúria. A hemólise pode igualmente ser demonstrada in vivo; a incubação de eritrocitos com carência de G6PD, e não de eritrocitos normais, com vírus A da influenza leva à auto-hemólise. Esta deficiência celular parece não proteger o eritrocito contra a oxigenação.

Anemias associadas a um maior risco de infecção

Anemia perniciosa. Os doentes com anemia perniciosa apresentam maior susceptibilidade no que diz respeito à salmonelose. Aquela persiste mesmo quando a terapêutica com vitamina B₁₂ resolveu o problema da anemia. O mecanismo mais provável é análogo ao da maior incidência de salmoneloses pós-gastrectomia, i. e., à diminuição do suco gástrico que normalmente destrói muitas das bactérias ingeridas.

Numa fase de produção maciça e de maior distribuição alimentar, a disseminação das *Salmonellas* também é maior, e um pequeno inóculo pode persistir e multiplicar-se no intestino dos doentes com acloridria e originar doença.

Drepanocitose. Soube-se há aproximadamente 20 anos que doentes com anemia de células falciformes apresentam uma maior incidência, não só para bacteriêmias por *Salmonella* mas também para osteomielites pelo mesmo agente, extremamente rara em indivíduos sem hemoglobinopatias. A tendência da osteomielite para originar bacteriemia subsequente, é devida à localização da *Salmonella* em tecidos anormais; doentes com drepanocitose apresentam enfarte e fibrose do osso. Como já se viu, existe uma maior incidência da salmonelose em doentes com hemólise por malária ou bartolense. Estudos em animais de experiência mostraram que a morbidade por *Salmonella* está exaltada pelo processo hemolítico, quer haja ou não anemia, o que sugere que o contacto maciço de eritrócitos anormais com um sistema retículo-endotelial alterado resulta numa eritrofagocitose pelas células deste sistema num grau que interfere com a capacidade destas células para destruir a *Salmonella*.

Os doentes com drepanocitose apresentam também uma maior incidência para outras infecções bacterianas, particularmente sepsis pneumocócica ou meningite. A doença pneumocócica fatal aparece também frequentemente em crianças submetidas anteriormente a esplenectomia por doenças que envolveram o sistema retículo-endotelial. Em virtude das crianças com drepanocitose terem uma auto-esplenectomia funcional, julga-se que este facto constitui uma explicação para a sua maior susceptibilidade para o *Pneumococcus*. Por outro lado, estas crianças têm uma deficiência da actividade opsónica termolábil para o *Pneumococcus*; a fagocitose polimorfonuclear em presença das opsoninas constitui a maior defesa do hospedeiro na luta com o *Pneumococcus*.

Hemólise hereditária e elevada resistência à infecção

Porque será o gene da falciformação tão comum (10% dos negros americanos são heterozigóticos em relação à hemoglobina S) quando só 5% dos doentes homozigóticos alcançam a idade reprodutora? Para explicar a alta frequência de um gene da drepanocitêmia, haveria uma dominância genética na forma heterozigótica. Doentes com o gene da drepanocitêmia, provenientes da África, onde a malária maligna (*falciparum*) é ou foi endêmica, sugerem que a hemoglobina AS reduz a mortalidade da malária por aquele agente. Apoio a esta hipótese inclui a demonstração directa nas áreas endêmicas de malária maligna, que as crianças jovens com hemoglobina AS têm níveis de parasitêmia mais baixos que as que possuem hemoglobina AA, o facto de a falciformação ser um achado raro em doentes com malária fatal, nas mesmas áreas, e a alta frequência do gene da drepanocitêmia ter sido encontrada primariamente em zonas em que a malária pelo *falciparum* é ou foi recentemente endêmica. Todos os eritrocitos dos doentes heterozigóticos para a hemoglobina S contêm tanto hemoglobina A como hemoglobina S, e são potencialmente susceptíveis de sofrer falcização; a destruição esplênica aumentada de células falciformes parasitadas foi demonstrada recentemente como um mecanismo de dominância genética. Ainda que a malária pareça ser a única causa de morte que ocorre no homem, geração após geração, de forma suficientemente importante para equilibrar a frequência do gene da hemoglobina S de 0,2, é possível que existam também outras determinantes na forma heterozigótica da drepanocitose: embora doentes com hemoglobina SS apresentem uma maior incidência para as infecções bacterianas, estudos preliminares sugerem que indivíduos com hemoglobina AS têm uma menor incidência para as infecções bacterianas graves.

A carência de glucose-6-fosfo desidrogenase (G6PD) origina uma hemólise compensada com uma vida eritrocitária encurtada próximo de 25% e pode reduzir também a sobrevivência do portador do gene. A frequência da carência de G6PD (7-13% dos negros americanos), em indivíduos oriundos de zonas em que a malária por *falciparum* é endêmica, sugeriu que esta doença deve o seu predomínio à protecção por parte da malária maligna. Estudos do grau de parasitêmia em crianças (directamente proporcional à mortalidade na malária maligna) apoiam esta hipótese: crianças com carência de G6PD têm níveis de parasitêmia mais baixos em relação às que possuem eritrocitos normais. Os indivíduos heterozigóticos com carência de G6PD têm mosaicos genéticos com duas

populações de eritrócitos, os normais e os que apresentam déficit enzimático. O *Plasmodium falciparum* encontra-se 2-100 vezes mais frequentemente nos eritrócitos normais do que nos outros, sugerindo que a parasitação dos eritrócitos deficientes ou é abortiva ou leva à destruição do parasita.

Presentemente a tasselêmia é a primeira doença hemolítica hereditária para a qual foi proposta um polimorfismo genético. Até agora tentativas de demonstrar a protecção dos heterozigóticos para a malária maligna têm sido dificultadas pela variável expressão heterozigótica, pelas dificuldades de diagnóstico e classificação e frequente coexistência com a hemoglobina S ou carência genética de G6PD.

Anemia na infecção crónica

Uma infecção crónica supurativa com mais de um mês de duração associa-se frequentemente com anemia. Quase todos os doentes com endocardite bacteriana subaguda, mais de 1/4 dos doentes tuberculosos não tratados, e um número significante de doentes com empiema, abscessos pulmonares, bronquiectasias ou osteomielite apresentam uma anemia moderada (hematócrito 30-40%). A concentração da hemoglobina atinge aproximadamente 60% do normal e então estabiliza apesar da infecção persistente. Os eritrócitos são geralmente normocrómicos e normocíticos, mas podem ser hipocrómicos.

O achado mais importante na anemia infecciosa é a diminuição do ferro sérico. A hipossiderémia desenvolve-se precocemente na infecção, muitas vezes nas primeiras 24 horas, permanecendo os níveis plasmáticos do ferro baixos enquanto persiste a infecção. Os paroxismos febris que seguem a administração da vacina tífica associam-se a uma marcada diminuição do ferro circulante, que regressa à normalidade pouco tempo depois de a febre ter desaparecido. A endotoxina da *Escherichia coli* produz uma diminuição semelhante da concentração do ferro plasmático. As bactérias assim como os seus produtos não têm qualquer importância na redução do ferro; a inflamação crónica em cães (abscesso estéril pela terebentina) produz uma hipossiderémia semelhante com persistência na anemia enquanto dura o processo inflamatório.

Além da anemia por carência de ferro, há concomitantemente uma baixa na concentração de β -globulina (transferrina) que transporta o ferro. Tanto a transferrina não saturada como a ligada ao ferro estão diminuídas: normalmente cerca de 30% está ligada ao ferro e na infecção crónica esta percentagem desce para os 15%.

O baixo nível do ferro no plasma não se relaciona com as baixas taxas de transferrina, nem lhe é devida, pois a administração intravenosa de transferrina não normaliza a sideremia.

Nem o ferro administrado oralmente, nem o mesmo por via endovenosa levam a um aumento mantido do ferro no plasma em doentes com infecções crônicas. Embora haja alguma evidência de uma absorção reduzida de ferro, ao nível do tracto intestinal nos doentes com infecções crônicas, não se explicaria assim a rapidez com que a hipossideremia segue o acesso febril. O ferro administrado por via endovenosa é rapidamente removido do sangue para os tecidos, em doentes com processos infecciosos arrastados. Em animais com inflamação experimental, 60% do ferro injectado por via endovenosa fixa-se no fígado, comparado com 37% nos animais sem fenómenos inflamatórios; o bloqueio coloidal do sistema retículo-endotelial impede a hipossideremia.

Estudos medindo a protoporfirina eritrocitária livre e utilizando grandes quantidades de ferro livre radioactivo, sugerem que a incorporação do ferro nos glóbulos vermelhos e a produção da hemoglobina estão deprimidas na inflamação. Até ao início de 1950 pensou-se que a anemia da infecção crônica assentava numa má utilização do ferro, com um aumento da fixação ao nível do sistema retículo-endotelial e menor utilização do ferro pelos eritrocitos.

Em 1954, aproximadamente, foi possível levar a cabo estudos usando quantidades pequenas de transferrina saturada de ferro radioactivo, mostrando que não havia diminuição da incorporação no eritrocito. (Estudos anteriores tinham demonstrado a rápida remoção do ferro plasmático livre para os tecidos). Esta observação mostrou que a inflamação diminuía a libertação do ferro tecidual para o plasma. Trabalhos feitos em cães confirmaram este achado ao mostrarem que a reutilização do ferro radioactivo libertado dos eritrocitos senescentes estava muito diminuída na doença inflamatória, enquanto a reutilização do ferro ligado à transferrina é normal. Assim o baixo nível plasmático do ferro e a sua elevada percentagem nos tecidos, encontrados em doentes com infecções crônicas, reflectem uma elevada fixação com libertação reduzida do ferro dos tecidos. Por outro lado, a persistente procura do ferro que não pode ser utilizado a partir dos depósitos, levaria também a uma diminuição do ferro ligado à transferrina.

Os doentes com infecção crônica não têm geralmente manifestações clínicas ou laboratoriais do processo hemolítico, tais como um aumento da percentagem de reticulocitos ou hiperbilirrubinemia. Contudo, estudos com substâncias marcadas mostraram nestes doentes uma vida média globular reduzida. Eritrocitos de

um doente com infecção crónica transfundidos têm uma sobrevivência normal num indivíduo são. Assim, o defeito não está no eritrocito, mas, pelo contrário, os glóbulos vermelhos têm uma vida reduzida em doentes com processos infecciosos crónicos. Esta redução da vida média é devida a um factor extracorpúscular, possivelmente uma resposta hiperplástica do sistema reticulo-endotelial, face à infecção, ou como foi sugerido por estudos recentes em coelhos, em que a destruição aumentada dos eritrocitos em resposta ao aquecimento externo, é devida à febre exclusivamente.

A redução da vida globular em doentes com infecções crónicas é moderada. Normalmente a medula óssea pode aumentar a produção de eritrocitos pelo menos 5 vezes mais como resposta à hemólise; a anemia poderia ser completamente mascarada pela compensação medular. Estudos cinéticos em doentes com infecções crónicas mostraram uma actividade eritropoiética medular normal ou levemente aumentada, não deixando no entanto de ser uma resposta medular hiporreactiva em relação às exigências. Assim a anemia da infecção crónica é devida a uma redução da sobrevivência eritrocitária associada a uma inadequada resposta medular. Na medida em que o nível do ferro plasmático é um factor limitante da síntese dos eritrocitos na medula óssea (uma siderémia de 50-100 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ restringe a função medular a metade), a explicação mais provável para a resposta medular inadequada à redução da vida globular é a hipossiderémia. É igualmente possível que a produção da eritropoetina não seja estimulada convenientemente na anemia, ou então que seja produzido um inibidor da eritropoetina em doentes com infecção crónica. A administração desta, em animais de laboratório, diminui mas não corrige a anemia da inflamação, desconhecendo-se, no entanto, os níveis da eritropoetina nas infecções humanas.

Outros aspectos da produção perturbada e sobrevivência eritrocitárias na infecção, incluindo um possível benefício para o hospedeiro, permanecem inexploradas. Será uma explicação teleológica para os elevados níveis de haptoglobina que acompanham as infecções agudas e crónicas? Os efeitos bacteriostáticos e fungostáticos do soro estão bloqueados pela adição de ferro; poderiam os baixos níveis séricos do ferro desenvolver-se como uma parte de um mecanismo de defesa? Estas associações complexas do metabolismo globular e infecção aguardam investigações posteriores.

PROBLEMAS DA CLÍNICA DIÁRIA

SOBRE OS ENGANOS NA MEDICAÇÃO E DA OBEDIÊNCIA NOS DOENTES AMBULATORÍOS

Presume-se que os doentes sigam as instruções do médico e beneficiem do seu diagnóstico e conhecimento terapêutico. Se bem que estas suposições pareçam razoáveis, os estudos prospectivos indicaram que os doentes frequentemente não seguem à risca as instruções do médico. Estes estudos revelaram uma alarmante percentagem de erros de medicação e de não obediência no que respeita às prescrições por grupos de doentes. Este trabalho passa em revisão os estudos feitos para determinar os erros da medicação e da obediência das populações ambulatoriais. Torna-se difícil o estudo dos erros da medicação e da sua obediência em doentes ambulatorios, porém, o desejo de todos os profissionais de saúde em obterem informações subseqüentes levou a várias investigações nas últimas duas décadas.

Estudos dos erros da medicação (QUADRO I)

Os métodos usados para realizar estes estudos foram em geral de três tipos. Um método consistiu numa entrevista inicial com o doente na altura em que as medicações lhe foram entregues, mediante receita, seguida duma entrevista na casa do doente, alguns dias mais tarde (5, 9, 12, 18).

Watkins e associados (21) observaram os seus doentes no que respeita à precisão em executarem em casa os regimes medicamentosos prescritos. Um terceiro método consistiu em entrevistas com os doentes, estruturadas sobre a medicação, na altura das suas visitas a uma clínica de assistência permanente (19).

A percentagem de doentes que comete erros na administração

QUADRO I — Estudos do erro da medicação

Autores	Ficha de doente (diagnóstico)	N.º de doentes contro-lados	% de doentes que fazem erros	Medicamento estudado	Tipo de instituição	Classificação económica do doente
Schwartz (19)	Misto	178	59 26, erros graves	Misto	Clinica médica geral, Hospital de Nova Iorque	Não mencionada
Malahy (12)	Misto	40	36 a 90	Misto	Universidade (clinica de doentes ambulatorios)	Não mencionada
Walkins e col. (21)	Diabetes mellitus	115	58	Insulina	Dois clinicas metabólicas da Universidade	Não mencionada
Climite e Kabat (5)	Misto	47	26	Antidiabético oral	Hospital militar	Militar
Latiolais e Berry (9)	Olhos, ouvidos, nariz e garganta	50	25,1	Misto	Clinica da Universidade	Indigente
Libow e Mehl (10)	Medicina geral Doença circulatoria Cirurgia Obstetricia-ginecologia Psiquiatria	180	42,8	Misto	Hospital do Monte Sinai	Idoso

QUADRO II — Factores que têm efeito na ocorrência dos erros da medicação

Autores	Aumento da idade	Sexo	Número de medicamentos	Aumento da educação	Conhecimento da medicação, objecto ou nome
Schwartz (19)	I	O	O	D	I
Malahy (12)	O	-	I	O	D
Climite e Kabat (5)	O	-	I	-	-
Latiolais e Berry (9)	I	O	I	O	D

I = Aumento da ocorrência de erros; D = Diminuição; O = Nenhum efeito

das medicações prescritas, com poucas excepções, variou entre 25 e 59 %. Nas instituições em que estes estudos foram realizados houve variações na definição do erro da medicação e nos métodos de investigação. Um investigador (19) considerou erro se o doente não compreendeu o objectivo da medicação prescrita, enquanto que outro (10) identificou apenas como erro de medicação se o doente falhou em tomar uma dose. Além disso, $\frac{1}{4}$ a 35 % dos doentes estavam a usar indevidamente as medicações, de forma a fazer surgir sérias ameaças para a saúde (9, 19, 25).

Num estudo realizado de doentes diabéticos, 7 dos 34 doentes mediram quer metade quer o dobro da dose de insulina prescrita, usando uma escala errada na seringa de U40-U80.

No Quadro II encontram-se resumidos os factores que afectam a ocorrência de erros de medicação. A tendência para enganos na auto-administração de medicações nem sempre relaciona quaisquer factores, se bem que a idade pareça ser um deles. Quando os doentes compreendem o objectivo ou sabem os nomes das medicações, as coisas parecem correr melhor. Um investigador (19), encontrou menos doentes, solteiros e casados, a cometerem erros com a medicação, do que viuvos, divorciados ou separados. Num outro estudo (9), o estado não teve qualquer relação significativa.

Avaliação do cumprimento da medicação

(QUADRO III)

Têm-se usado muitos métodos para determinar se sim ou não os doentes seguem as instruções do médico e tomam as medicações que lhes têm sido prescritas. Um dos métodos foi determinar a quantidade de medicamento que resta no frasco prescrito (11, 13, 14, 18). Um outro método usado para determinar essa obediência foi analisar a urina do doente para pesquisar a presença do medicamento (3, 6, 7, 16, 22). Alguns usaram (2) tanto os métodos da contagem dos comprimidos como a amostra da urina. Houve um estudo (15) que utilizou um dispositivo especial para a administração da medicação em casa e que incluía material radioactivo e película fotográfica, a fim de registar a regularidade com que os doentes retiravam as embalagens da medicação e ainda a administração regular de reagentes para análise da urina.

Renton e associados (17) obtiveram as suas informações através de entrevistas subsequentes em casa de doentes esquizofrênicos. Além do doente, contactou-se também um informador chave, em íntima ligação com o doente.

QUADRO III — Estudos de obediência

Autores	Tipo doente (diagnóstico)	N.º de doentes controlados	Percentagem de doentes que cometeram erros	Medicamento estudado	Tipo de instituição	Classificação econômica do doente
Roth e Berger (18)	Doença gastrointestinal	160	Doentes com úlcera tomaram $\approx 42\%$ da medicação prescrita; os doentes sem úlcera tomaram $\approx 63\%$ do antiácido prescrito	Antiácido	Hospital Militar	Militar
Berry e col. (5)	Tuberculose	26	90% dos doentes tomaram INH pelo menos metade do tempo	INH, PAS	Hospital de tuberculosos	Não especificada
Moulding e col. (15)	Tuberculose	122	31% dos doentes tomaram menos do INH que 70% da medicação	INH	Clínica Hospital Nacional	Mista
Bergman e Werner (2)	Infeções estreptocócicas	59	Antibiótico prescrito durante 10 dias; 56% terminaram a terapêutica no dia 5; 71% no dia 6 e 82% no dia 9	Penicilina	Clínica Pediátrica, Dispensário de Siracusa, Sala de urgências, Memorial Hospital de Siracusa	Classe sócio-econômica inferior
Fox (7)	Tuberculose	79	Dos 58 doentes que completaram um ano de tratamento, 20% pelo menos, deram um resultado negativo todos os meses, dum média de 5 análises de urina para o PAS	PAS, INH	Centro de tuberculose	Não mencionada
Mohler e col. (13)	Infeções estreptocócicas	245	Prescreveu-se penicilina durante 7 dias; 34,5% admitiram ter tomado menos do que a quantidade prescrita; 19% tomaram durante menos de 5 dias	Penicilina	Serviço Médico Nacional do Massachusetts Hospital	Sócio-econômica inferior
Wilcox e col. (22)	Psiquiátrico	125	55 a 59% dos doentes não tomaram os medicamentos da forma prescrita	Clorpromazina, imipramina	Clínica psiquiátrica de doentes ambulatorios	Não mencionada
Pitman e col. (16)	Tuberculose	61	48% dos doentes admitiram ter tomado a sua medicação ou irregularmente ou absolutamente nenhuma	PAS	Clínica de doenças do tórax	Não mencionada
Renton e col. (17)	Esquizofrênico	124	46% dos doentes não tomaram a medicação prescrita na altura da alta	Misto	Hospital Real de Edimburgo	Não mencionada
Lipman e col. (11)	Neurótico	254	43% desviaram-se do regime prescrito, tomando menos do que 75% da medicação	Placebo, meprobamato	Clínica psiquiátrica da Universidade e hospital geral	Mista
Dixon e col. (6)	Tuberculose	151	Apenas 50% deram reacção positiva para o PAS na urina	PAS	Clínica de doenças do tórax	Não mencionada

INH=Hidrazida do ácido isonicotínico; PAS=Ácido para-amino-salicílico

Soripal

ácido metiazínico — 16 091 R. P.

poderoso anti-inflamatório não esteróidico

**... que não lesa o tracto
gastrointestinal**

- *actividade terapêutica excepcional*
- *grande manejabilidade*
- *produto que inaugura uma família química totalmente diferente daquelas a que pertencem os anti-inflamatórios até agora introduzidos na terapêutica*

Em embalagens de 30 cápsulas doseadas a 250 mg

PRAXILENE

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

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

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

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

PRAXILENE

Isquemias agudas: acidentes cerebrais e suas sequelas.

Perturbações circulatórias cerebrais crónicas.

Deterioração intelectual do indivíduo idoso.

Arteriopatias dos membros inferiores.

Síndromes vasomotores das extremidades.

Insuficiência circulatória periférica.

APRESENTAÇÃO

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

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

A percentagem de doentes que falham em tomar a medicação, segundo as instruções recebidas, com poucas excepções, variou de 20 a 82%.

Num estudo realizado (15), os indivíduos considerados como não sendo absolutamente nada de confiança foram excluídos do grupo de ensaio e apenas os doentes de «confiança» foram admitidos no estudo. Mesmo com esta restrição, 31% dos doentes de confiança tomaram menos do que 70% da sua medicação.

Foram identificadas poucas características que permitam prever a confiança que os doentes merecem no que respeita ao uso da sua medicação. Num estudo sobre o uso dos antiácidos, Roth (18) não achou nenhuma correlação entre a quantidade de antiácido prescrito e a quantidade tomada, com a duração da úlcera do doente ou com a sua idade. Num estudo feito (15) observou-se que um rendimento acima de 8000 dólares por ano se relaciona intimamente com o melhor consumo da medicação. Num estudo de doentes neuróticos (11), os doentes mais gravemente enfermos da classe sócio-económica inferior tinham mais probabilidades de se desviarem do programa medicamentoso prescrito.

Discussão e perspectiva

Em 1962, Barker e McConnell (1) publicaram um estudo dos erros de medicação hospitalares, o qual revelou que em média as enfermeiras fazem um erro por cada 6 medicações administradas. Os resultados deste estudo ocasionaram um tremendo impacto e provocaram eventualmente uma revolução nos sistemas de distribuição de medicamentos nos hospitais americanos.

Os estudos comunicados nesta revisão têm tido pouco efeito no nosso método de fornecer os medicamentos aos doentes; no entanto, dirigem-se a um problema primordial no nosso sistema de assistência de saúde, que necessita de ser novamente considerado.

No nosso actual sistema assistencial o ponto principal reside no diagnóstico e seguidamente na prescrição dum certo período de terapêutica. O que acontece a partir daqui tem sido, em grande parte, uma questão de sorte. Quer a prescrição seja sempre satisfeita, quer o doente tome a medicação como foi indicado, ou quer o doente esteja também a tomar outra medicação que possa actuar reciprocamente, é caminho aberto a conjecturas.

Observa-se que 5% dos doentes possui uma doença produzida pelos medicamentos na altura da sua admissão ao hospital (8, 20). No hospital de Johns Hopkins as reacções adversas aos medica-

mentos foram a sétima causa mais comum, para dar entrada num dos serviços médicos (20).

Na Universidade de Florida foi admitida uma elevada percentagem de doentes no serviço médico com reacções secundárias a medicamentos, resultantes não da propriedade tóxica inerente ou duma reacção de idiosincrasia, mas dum uso indevido dos medicamentos (*).

Num estudo recentemente realizado (4), os doentes foram entrevistados para determinar se estavam a tomar a medicação prescrita. Verificou-se que 92% tinham continuado o uso da digoxina, 83% tinham continuado a usar a hidrocloriazida, enquanto que apenas 60% tinha continuado a usar cloreto de potássio. Destes resultados é fácil ver qual a razão porque o hospital continua a admitir doentes com grave hipocalemia.

Actualmente, os doentes quando da alta, em geral, recebem as prescrições pouco tempo antes de irem para casa. Muitas vezes o médico tem apenas tempo para algumas instruções apressadas, mas anima o doente ao dizer-lhe que todas as instruções necessárias se encontram nas embalagens. Infelizmente, é também nestas poucas horas antes da alta que o doente recebe instruções quanto à dieta, informações respeitantes à sua doença, aviso de futuras limitações, altura em que está principalmente preocupado com a conta do hospital e como pagá-la. Em virtude dos resultados dos estudos revistos neste artigo devem determinar-se novos métodos para aumentar a obediência e a diminuição dos erros de medicação.

Sugerem-se várias achegas:

1—Deve encorajar-se a responsabilidade da automedicação pelos doentes, antes de terem alta. Embora tal não seja encorajado presentemente, oferece uma oportunidade para os doentes aceitarem parcial responsabilidade pelo seu bem-estar e também serve de experiência de aprendizagem. Os doentes devem receber instruções, antes da alta, respeitantes a quando e como tomarem a medicação e terem a oportunidade de praticarem.

Teriam também a oportunidade de experimentar alguns dos efeitos secundários da medicação num ambiente onde a supervisão médica adequada, ânimo e confiança lhe pudessem ser ministrados.

2—Os doentes devem receber instruções mais completas respeitantes ao uso devido da medicação. Na nossa sociedade são oferecidas instruções mais precisas, quando se compra uma nova máquina fotográfica ou um automóvel do que quando o doente

(*) Cluff LE e Stewart RB: dados não publicados.

recebe um antibiótico que lhe salva a vida ou um medicamento para o coração. O Hospital fornece um fundo excelente para ensinar os doentes acerca do uso da prescrição e não prescrição de medicamentos. Este ensino pode ser feito pelo médico, enfermeira ou farmacêutico. Com a existência de meios áudio-visuais grande parte desse ensinamento poderia ser realizado sem consumir o tempo dos profissionais de saúde.

Bibliografia

- 1 — Barker KN e McConnell WE: How to detect medication errors, *Mod Hosp* 99: 95-106, 1962.
- 2 — Bergman AB e Werner RJ: Failure of children to receive penicillin by mouth, *N Engl J Med* 268: 1334-1338, 1963.
- 3 — Berry D, Ross A, Huempfer H e Deuchle K: Self-medication behavior as measured by urine chemical tests in domiciliary tuberculosis patients, *Am Rev Resp Dis* 86: 1-7, 1962.
- 4 — Brook RH, Appel BA, Avery C, Orman e Stevenson RL: Effectiveness of impatient follow-up care, *N Engl J Med* 285: 1509-1514, 1971.
- 5 — Clinite JC e Kabat HF: Prescribed drugs. Errors during self-administration, *J Am Pharm Assoc* 9: 450-452, 1969.
- 6 — Dixon WM, Stradling P e Wootton ID: Outpatient PAS therapy, *Lancet* 2: 871-872, 1957.
- 7 — Fox W: The problem of self-administration of drugs; with particular reference to pulmonary tuberculosis, *Tubercle* 39: 269-273, 1958.
- 8 — Hurwitz N: Admissions to hospital due to drugs, *B Med J* 1: 536-539, 1969.
- 9 — Latiolais CJ e Berry CC: Misuse of prescription medications by outpatients, *Drug Intel Clin Pharm* 3: 270-277, 1969.
- 10 — Libow LS e Mehl B: Self-administration of medications by patients in hospitals or extended care facilities, *J Am Geriatr Soc* 18: 81-85, 1970.
- 11 — Lipman RS, Rickels K, Eberhard HU, Park LC e Fisher S: Neurotics who fail to take their drugs, *Br J Psychiatry* 3: 1043-1049, 1965.
- 12 — Malahy B: The effect of instruction and labeling on the number of medication errors made by patients at home, *Am J Hosp Pharm* 23: 283-292, 1966.
- 13 — Mohler DN, Wallin DG e Dreyfus EG: Studies in the home treatment of streptococcal disease. 1. Failure of patients to

- take penicillin by mouth as prescribed, *N Engl J Med* 252:1116-1118, 1955.
- 14 — Moulding T: Preliminary study of the pill calendar as a method of improving the self-administration of drugs, *Am Rev Resp Dis* 84:284-287, 1961.
- 15 — Moulding T, Onstad D e Sbarbaro JA: Supervision of outpatient drug therapy with the medication monitor, *Ann Intern Med* 73:559-564, 1970.
- 16 — Pitman ER, Benzier EE e Katz M: Clinic experience with a urine PAS test, *Dis Chest* 36:1-2, 1959.
- 17 — Renton CA, Affleck JW, Carstairs GM e Forrest AD: A follow-up of schizophrenia patients in Edinburgh, *Acta Psychiatr Scand* 39:548-600, 1963.
- 18 — Roth HP e Berger DG: Studies on patient cooperation in ulcer treatment. 1. Observation of actual as compared to prescribed antacid intake on a hospital ward, *Gastroenterology* 38:630-633, 1960.
- 19 — Schwartz D, Wang M, Zeitz L e Goss ME: Medication errors made by elderly, chronically ill patients, *Am J Public Health* 52:2018-2029, 1962.
- 20 — Seidl LG, Thornton GF, Smith JW e Cluff LE: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions, *Bull Hopkins Hosp* 119:299-315, 1966.
- 21 — Watkins JD, Roberts DE, Williams TF, Martin DA e Coyle V: Observation of medication errors made by diabetic patients in the home, *Diabetes* 16:882-885, 1967.
- 22 — Willcox DRC, Gillan R e Hare EH: Do psychiatric outpatients take their drugs? *Br Med J* 2:790-792, 1965.

Ronald B. Stewart e Leighton E. Cluff, Gainesville, Fla.

(Faculdade de Farmácia e Departamento de Medicina da Universidade de Florida).

(Extraído de «Clinical, Pharmacology and Therapeutics» 13: 463, 1972).



mucopatias primárias mucopatias secundárias

Todas as afecções das vias aéreas se acompanham de profundas modificações do muco segregado.

As mucopatias podem ser primárias ou secundar uma lesão da vizinhança.

EM TODOS OS CASOS A MUCOPATIA CONDICIONA
A EVOLUÇÃO

- facilitando a sobrinfeccção
- alterando as reacções de defesa local
- lesando os cílios vibráteis
- isolando um segmento da árvore respiratória
- completando uma obstrução brônquica
- determinando as recidivas e a passagem à cronicidade

quando o perigo está no rolho mucoso
uma terapêutica mucolítica verdadeira
impõe-se

MUCORAL

s-carboxi-metil-cisteína

CÁPSULAS E XAROPE

é um verdadeiro mucolítico

ROVAMYCINE 500

Tendo em conta as doses correntemente utilizadas e as posologias por vezes elevadas num tratamento pelo antibiótico ROVAMYCINE (espiramicina), foi tomada a iniciativa de uma nova apresentação deste produto, em comprimidos doseados a 500 mg, após os respectivos ensaios e aprovação da Direcção-Geral de Saúde.

Assim, além das apresentações habituais, o mercado foi abastecido com embalagens de 20 comprimidos de

ROVAMYCINE 500

de molde a permitir uma redução do número de comprimidos a administrar por cada tomada, facilitando, deste modo, o manejo do produto, que é considerado dos antibióticos mais potentes, com um larguíssimo campo de indicações, que vão das infecções buco-faríngeas e respiratórias à dermato-venereologia.

REVISÕES TERAPÊUTICAS

Novos conceitos acerca da terapêutica pelos digitálicos

Há aproximadamente 200 anos que Withering usou a dedaleira, planta designada por «*Digitalis purpurea*», que continua a ser um dos mais importantes medicamentos utilizados no tratamento das doenças cardíacas.

Recentemente, os nossos conhecimentos no que respeita aos glicosidos tonicardiácos têm aumentado muito, e o fim deste artigo é rever alguns novos aspectos da terapêutica pelos digitálicos que podem ser de grande interesse e importância para o clínico.

Metabolismo dos digitálicos

O conhecimento acerca do metabolismo dos digitálicos tem-se desenvolvido em paralelo com as técnicas para determinação quantitativa dos digitálicos nos líquidos orgânicos e nos tecidos. A maioria dos primeiros conhecimentos sobre os digitálicos foi obtida pela utilização de testes com coração de embrião de pinto e de pato. Uma vez que o objectivo destas técnicas é o desenvolvimento de alteração no ritmo cardíaco do embrião, elas permitem calcular a quantidade de glicosido, assim como dos metabolitos cardioactivos.

A sensibilidade destas técnicas é sub-óptima (detectam níveis mínimos de 20 milimicrogramas por ml). O progresso na utilização de digitoxina marcada com C^{14} e digoxina marcada com $Tritium$ tem permitido determinações mais rigorosas destes glicosidos, mas a necessidade de administrar substâncias radioactivas inerentes à técnica tem limitado o seu uso na investigação clínica.

A técnica da dupla diluição de isótopos de Lucas e Peterson representa progresso significativo, uma vez que permite determinações exactas de digitoxina nos líquidos orgânicos sem administração de substâncias radioactivas ao doente.

Finalmente, a determinação da inibição pelos glicosidos do

transporte de iões, através das membranas dos glóbulos rubros, tem sido usada para calcular a quantidade de glicosido existente no sangue e na urina. Esta técnica é moderadamente sensível (limite inferior entre 1 e 5 milimicrogramas por ml) e actualmente esta sensibilidade é inferior à que se pretende.

O ensaio de técnicas de rádio-imunidade para digitoxina e digoxina tem sido feito e estas parecem prometedoras, uma vez que combinam grande sensibilidade com relativa simplicidade.

Absorção

Os níveis sanguíneos e as quantidades excretadas, após administração de digitoxina ou digoxina radioactivas, confirmam um trabalho prévio que sugeria que a digitoxina é quase completamente absorvida após administração oral e que a absorção da digoxina é da ordem dos 80 %. A absorção destas substâncias usadas frequentemente é tão rápida como completa, atingindo-se o nível sanguíneo máximo na 1.^a hora após a administração oral.

As variações da quantidade de glicosido absorvido após a administração oral poderão explicar que doentes tomando diariamente doses de glicosido que excedem de longe as habitualmente utilizadas não tenham evidência de efeitos tóxicos; esta baixa absorção, contudo, não tem sido suficientemente documentada. É actualmente um campo de estudo interessante e potencialmente frutífero, porque as técnicas usadas a primeira vez podem ser novamente utilizadas para determinações posteriores da concentração plasmática de glicosido.

Distribuição nos tecidos

Uma das dificuldades no estudo do metabolismo dos glicosidos tem sido o facto deles abandonarem muito rapidamente o sangue e fixarem-se em vários tecidos do organismo. Este movimento rápido do sangue para os tecidos dura aproximadamente meia hora, após o que a concentração sanguínea decresce muito mais lentamente, estando dependente do metabolismo de degradação e excreção.

Tem-se demonstrado que os níveis plasmáticos de digitoxina após administração endovenosa de uma «dose de digitalização» de 1,2 mg se situam entre 10 e 50 milimicrogramas por ml. Níveis semelhantes têm sido encontrados em doentes «digitalizados» com a chamada dose de manutenção.

Os níveis sanguíneos dos doentes que estão a tomar digoxina são habitualmente 10 vezes inferiores aos dos doentes que tomam

digitoxina, provavelmente devido à maior parte da digoxina ser inactivada no plasma por ligação à albumina. Contudo, a actividade da digoxina é apenas ligeiramente diminuída pela presença de qualquer das proteínas plasmáticas.

Os glicosidos cardíacos não são selectivamente absorvidos pelo coração. Muitos órgãos, incluindo coração, rim, fígado e tracto gastrointestinal absorvem-nos em quantidades relativamente importantes. Os testes realizados sugerem que a relação tecidos-plasma não varia muito. Portanto, a concentração plasmática pode constituir uma indicação útil para a apreciação do nível de concentração nos tecidos.

Degradação e excreção

Tanto a digitoxina como a digoxina são excretadas principalmente pela urina, o que explica que muitos dos doentes com intoxicação pelos digitálicos tenham uma taxa de excreção diminuída secundária a doença renal.

Grande parte da digoxina administrada é excretada intacta pela urina; a digitoxina, contudo, é excretada principalmente sob a forma de metabolitos e tem interesse notar que a digoxina é um dos principais metabolitos da digitoxina.

Luchi e Gruber, referiram recentemente um doente que requeria grandes doses diárias de digoxina devido à conversão metabólica de uma parte da digoxina em metabolitos com acção cardíaca menos acentuada. Não é possível presentemente avaliar a frequência deste interessante facto.

A elevada relação metabolito/digitoxina no fígado de doentes que tinham tomado digitoxina C14 sugere que o fígado desempenha papel importante na degradação metabólica da digitoxina. Conclusão semelhante se pode tirar da constatação de que os níveis sanguíneos de digitoxina são elevados em ratos parcialmente hepatectomizados. O problema da alteração do metabolismo da digitoxina em doentes com doença hepática não pode ser analisado sem estudos ulteriores. O metabolismo da digoxina em doentes com cirrose hepática tem sido estudado por Marcus; nenhum compromisso do metabolismo da digoxina foi detectado pela análise de múltiplas amostras de sangue, urina e fezes.

A quantidade de digoxina excretada pela urina parece estar relacionada com a quantidade existente no organismo. Por exemplo, Marcus demonstrou que os níveis «terapêuticos» de digitalização podem ser atingidos usando uma dose de manutenção oral (0,5 miligramas de digoxina durante 6 dias); a quantidade excretada nos

primeiros dias é relativamente pequena, mas aumenta lentamente até equilíbrio e «digitalização» serem atingidos. As necessidades aumentadas de digitálicos em doentes com hipertiroidismo têm sido demonstradas por muitos autores assim como necessidades diminuídas em casos de hipotiroidismo.

Doherty ampliou estas observações clínicas demonstrando que o nível sérico de digoxina em doentes tomando a mesma dose estabelecida foi inversamente proporcional ao grau de actividade da tiroideia.

Efeitos cardíacos dos glicosidos

Os digitálicos têm duas acções sobre o coração: aumentam a contractilidade do músculo cardíaco, i. e. condicionam uma melhoria do seu funcionamento e afectam as suas propriedades electrofisiológicas — excitabilidade e condução.

Aumento da contractilidade

Não há dúvida de que os digitálicos melhoram o funcionamento ventricular no doente com insuficiência cardíaca evidente. Antes da substância ser administrada o rendimento cardíaco do doente é baixo, apesar do ventrículo se contrair com volume sanguíneo e pressão pós-diafólicos aumentados. Esta subida da pressão pós-diafólica é habitualmente aparente na posição de deitado pelo engurgitamento das veias do pescoço que não colapsam a 45°. É também facilmente constatada nas radiografias do tórax, pela proeminência dos vasos pulmonares, nos campos pulmonares superiores, pela cardiomegalia e, em casos mais graves, pela evidência radiológica de edema pulmonar.

Se a insuficiência cardíaca já se estabeleceu há algum tempo, os edemas periféricos evidenciam a retenção de sódio. Quando um doente deste tipo é tratado com digitálicos (simultaneamente com repouso), ele responde habitualmente com aumento do poder contráctil e do rendimento cardíacos, enquanto que o volume sanguíneo ventricular pós-diafólico e a pressão diminuem. Na posição deitado podemos ver que a pressão baixa para valores normais e que o doente já não está dispneico nem cansado. O R. X. de tórax mostra agora veias pulmonares menos proeminentes e o coração mais pequeno. Todos estes efeitos benéficos são devidos aos digitálicos terem melhorado o funcionamento do coração descompensado por aumento do seu poder contráctil.

O efeito dos glicosidos sobre o funcionamento do coração

normal tem sido estudado nos últimos anos. O rendimento cardíaco global não é aumentado quando se administram digitálicos a um indivíduo normal. Isto, contudo, não significa que os digitálicos não aumentem o poder contráctil do coração dos indivíduos normais, tal como acontece nos indivíduos com insuficiência cardíaca. Se a um indivíduo normal se administra dose de digitálicos para «digitalizar», podemos obter seguramente uma diminuição do tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (tempo que medeia desde a abertura ao fecho das válvulas aórticas) ainda que o rendimento cardíaco global não seja modificado.

Obtém-se prova mais directa do aumento da contractilidade em indivíduos normais observando com um micromanómetro, implantado no ventrículo esquerdo, a rapidez da subida da pressão isométrica que ocorre depois da administração de digitálicos. Este aumento da contractilidade induzido pelos digitálicos tem sido confirmado pela medição da pressão isométrica produzida por um segmento do ventrículo direito ligado a um transmissor de força e pela obtenção de curvas, força-velocidade, registando simultaneamente a pressão intraventricular e o movimento de pequenos marcadores metálicos suturados ao miocárdio dos doentes numa intervenção cirúrgica prévia. A conclusão é evidente: os digitálicos aumentam a contractilidade tanto no coração normal como no coração insuficiente. Uma vez que a contractilidade não é factor de limitação do rendimento total do coração normal, os digitálicos não produzem no coração normal aumento do rendimento total.

Outro facto tem-se salientado do estudo sobre o efeito dos digitálicos no coração normal. É sabido, desde os trabalhos de Weissler, que doses de digitálicos, consideravelmente mais pequenas que as doses de «digitalização» habituais, produzem efeito hemodinâmico significativo, ainda que reduzido, que é avaliado pela diminuição do tempo de ejeção do V. E. É então mais razoável errar no sentido de doses pequenas do que no de doses grandes, particularmente nos casos em que há mais probabilidades de intoxicação digitálica.

O efeito dos digitálicos no coração normal é esclarecedor do velho problema da oportunidade da chamada digitalização profiláctica dos doentes sem insuficiência cardíaca patente, particularmente antes de intervenções cirúrgicas ou de outras situações potencialmente desencadeantes de stress. Como foi referido atrás, não há evidência de que os digitálicos, nas doses terapêuticas habituais, tenham efeito adverso sobre o coração normal. Além disso, estudos recentes sugerem que em cães a profilaxia pelos digitálicos pode proteger contra muitas espécies de stress, incluindo o efeito

depressor sobre o miocárdio de anestésicos como o halotano, o tiopental e o efeito do shock hemorrágico.

Não há factos clínicos conclusivos no que diz respeito à digitalização profiláctica. O argumento mais importante contra esta profilaxia é o perigo de intoxicação digitálica, particularmente no período pós-operatório, quando se torna difícil afirmar se uma arritmia está ou não relacionada com os digitálicos. É neste contexto, digitalização em doentes sem insuficiência cardíaca patente, que é particularmente importante lembrar que doses inferiores às tradicionais doses de «digitalização» têm efeito hemodinâmico significativo.

Finalmente, deveriam ser feitas considerações acerca do mecanismo em causa no aumento da contractilidade produzida por digitálicos. Este problema tem sido encarado sob muitos aspectos, mas ainda não foi possível tirar conclusões seguras. Têm-se considerado numerosas hipóteses que foram em seguida rejeitadas, pelo menos por agora. Parece evidente, por exemplo, que os digitálicos não actuam por libertação de catecolaminas do miocárdio. Ainda que doses tóxicas de digitálicos de acção rápida estejam associadas com perda de potássio pelo miocárdio, a maioria dos factos observados sugere que a perda de potássio não é essencial para o efeito inotrópico positivo dos digitálicos. Há estudos que sugerem que os digitálicos podem provocar aumento de contractilidade por alteração da quantidade de cálcio disponível utilizado no mecanismo contráctil. Isto deve-se à alteração do cálcio livre adjacente à miofibrilha e pode estar relacionado, de algum modo, com o efeito dos digitálicos sobre a adenosinotriphatase da membrana.

Efeitos electrofisiológicos

O efeito electrofisiológico mais importante de doses terapêuticas de digitálicos no homem é a diminuição da condução no nódulo auriculoventricular, devido tanto ao efeito directo dos digitálicos como ao efeito reflexo que requer a integridade do automatismo cardíaco. Esta diminuição da condução auriculoventricular induzida pelos digitálicos é particularmente importante no ralentamento da taquicárdia ventricular nas arritmias auriculares como a fibrilhação e o flutter auriculares.

Quando o doente está intoxicado com os digitálicos, as manifestações cardíacas mais importantes (excluindo os vários graus de bloqueio auriculoventricular) estão relacionadas com o aumento da excitabilidade ou do automatismo, o que pode determinar grande variedade de arritmias auriculares e ventriculares, incluindo taqui-

cárdias auriculares paroxísticas, taquicárdias sinusais, extrasístoles multifocais e taquicárdia ventricular.

Doses tóxicas de digitálicos impedem o transporte activo de sódio e de potássio no miocárdio por inibição da adenosinotriphosfatase da membrana e a perda de potássio resultante pode ser importante na génese das alterações do ritmo da toxicidade dos digitálicos.

O problema da intoxicação digitálica é importante e tem sido alvo, últimamente, de estudos atentos. Uma extensa lista de medicamentos tem sido experimentada e o seu uso recomendado. Sais de potássio tanto para administração oral como endovenosa parecem ser tão racionais como efectivos. As doses devem ser dadas lentamente e o potássio sérico deverá ser vigiado, uma vez que os digitálicos podem determinar concentrações anormalmente altas de potássio extracelular por impedimento da entrada de potássio para dentro das células. Se o potássio for dado por via endovenosa, a velocidade de administração não deverá exceder 40 mEq/hora. Além disso, a administração de potássio por via oral ou endovenosa só deverá ser feita apenas quando a função renal é boa. Há ainda outra reserva importante no que respeita ao uso de potássio na intoxicação pelos digitálicos: se a intoxicação se manifesta por bloqueio auriculoventricular o potássio pode ir agravar esse bloqueio e portanto não deverá ser administrado.

Muitas outras drogas, incluindo quinidina, lidocaina, procainamida, difenil-hidantoína (HIDANTINA) e mais recentemente propranolol, têm sido usadas no tratamento da intoxicação pelos digitálicos, mas muito provavelmente não são mais eficazes do que o potássio.

Deve referir-se que o método frequentemente usado no tratamento das alterações do ritmo cardíaco—choque eléctrico directo—parece não ser eficaz nas arritmias secundárias a intoxicação pelos digitálicos e pode desencadear fibrilhação ventricular.

Pensa-se que o choque eléctrico pode originar arritmias ventriculares graves em doentes sem intoxicação digitálica patente, particularmente se o doente tem hipokaliémia. Esta alteração de ritmo, induzida pelo choque eléctrico, pode ser o resultado de a perda de potássio devida ao próprio choque eléctrico se associar perda de potássio do miocárdio relacionada como doses tóxicas de digitálico. O grande número de medicamentos indicados para o tratamento da intoxicação digitálica sugere de modo inequívoco que o mais importante é evitar esta intoxicação.

Com esta profilaxia em mente é de notar que há certas situações nas quais a intoxicação pelos digitálicos ocorre com mais facilidade. Na maior parte dos casos estes doentes são idosos; tra-

balho recente mostrou que, devido à redução do tamanho dos rins e à função renal diminuída, as pessoas idosas têm níveis sanguíneos de digitálicos muito elevados mesmo que estejam a tomar as doses habituais de manutenção. Outros doentes que requerem doses pequenas de digitálicos são aqueles que pela sua idade têm a função renal diminuída. Os digitálicos são eliminados principalmente pelo rim. Doherty tem aconselhado a que se reduzam as doses para $1/3$ ou para $1/2$ quando a urémia tiver valores de 60 a 70 mg/100 ml.

Um terceiro grupo de doentes igualmente predispostos a intoxicação pelos digitálicos é constituído pelos que têm hipokaliémia enquanto estão a tomar digitálicos. O doente com insuficiência renal, com hipokaliémia no período pós-diálise é o exemplo clássico. Hipokaliémia induzida por terapêutica intensa com diuréticos é provavelmente a situação mais comum. Pensa-se que a baixa do magnésio sérico pode desempenhar papel importante no aparecimento de intoxicação digitálica, e isto justifica investigações futuras.

A determinação de níveis plasmáticos de digitoxina tem provado ser de utilidade na prevenção e tratamento da intoxicação. Tem sido demonstrado que doentes «mais digitalizados» têm níveis de 10 a 50 milimicrogramas por ml com digitoxina e abaixo de 5 milimicrogramas por ml com digoxina. Actualmente pensa-se que a maioria dos doentes com intoxicação digitálica patente terá níveis acima destes valores, mas serão necessárias experiências futuras neste campo.

Acções extracardíacas

As acções extracardíacas dos digitálicos compreendem efeito diurético que surge após a injeção do medicamento directamente na artéria renal. Este efeito directo não é de valorizar nos doentes que estão a tomar digitálicos; a diurese salina que aparece nos doentes com insuficiência cardíaca é um efeito secundário relacionado com a normalização da função cardíaca e da irrigação sanguínea renal.

Os digitálicos provocam constrição arteriolar nos indivíduos normais. Isto está provavelmente relacionado com o efeito directo do medicamento no músculo liso dos vasos. Em doentes com insuficiência cardíaca, os digitálicos (neste caso ubaína) têm sido considerados como causa da diminuição da resistência arteriolar e do tónus venoso no antebraço. Pensa-se que estas alterações são secundárias à melhoria da função cardíaca determinada pelos digitálicos.



Uma nova apresentação de

SURMONTIL

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

SURMONTIL-100

Embalagem de 20 comprimidos doseados a 100 mg



SURMONTIL-100