

TERAPÊUTICA

REVISTA DE MEDICINA

SUMÁRIO

Osteopatias que interessam ao clínico geral
por H. Bartelheimer pág. 1

Problemas da clínica diária

Significado clínico da disúria na mulher » 17

Revisões terapêuticas » 27

NÚMERO CENTO E DOZE ★ 1971

(N.º 1 de 1971)

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

CARDIOVITE

(procilaridina A)

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

Em frascos de 10 e 20 cm³

TERAPÊUTICA

REVISTA TRIMESTRAL DE MEDICINA

N.º 112

Director e Editor:

1971

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

OSTEOPATIAS QUE INTERESSAM AO CLÍNICO GERAL

Por H. BARTELHEIMER

As osteopatias são assim tão importantes para o clínico geral? Não se trata de um grupo de doenças que deveríamos deixar ao cirurgião e ao ortopedista? Pensou-se deste modo durante muito tempo, especialmente porque se via apenas um órgão estático no osso. A consequência desta atitude foi os doentes pertencentes a este grupo serem internados em serviços de clínica geral ou da especialidade e sujeitos a erros diagnósticos como nenhum outro grupo.

No pós-guerra Burger fez na sua clínica de Leipzig uma estatística segundo a qual 90% das queixas osteopáticas concomitantes a uma descalcificação tinham sido mal diagnosticados. Nós verificámos o mesmo. Isto é especialmente lamentável, dado que estes casos são facilmente influenciáveis pela terapêutica. Os diagnósticos iniciais mais frequentes são os de reumatismo, osteocondrose ou, também, afecção dos nervos periféricos. Não é necessário frisar que por este motivo se procedeu frequentemente a tentativas terapêuticas morosas e dispendiosas.



Isto é uma das razões por que as osteopatias nos interessam: o perigo de não as reconhecer. Outra é o facto de geralmente constituírem afecções secundárias ou concomitantes a alterações antigas dos órgãos internos, especialmente do foro metabólico, endócrino, gastrointestinal ou renal. Estas relações mórbidas têm, pois, de ser investigadas sob estes pontos de vista e não só com exames cuidadosos ao esqueleto. Só as conclusões assim tiradas é que permitem a instituição de uma terapêutica eficiente.

Em boa verdade as afecções devidas a descalcificação do esqueleto só tiveram interesse para a medicina interna nas grandes épocas de fome, depois da primeira e da segunda guerras mundiais. Também a nossa atenção apenas foi chamada para estas situações em 1948, quando se começaram a manifestar as consequências da grande falta de alimentos. Nessa altura, acolhendo uma sugestão que me deu o Prof. Reinwein, pesquisei sistematicamente estados deficitários na policlínica da Clínica Médica de Kiel. Juntamente com Hopp encontramos descalcificações do esqueleto com uma frequência inesperada. Já anteriormente me tinha ocupado pormenorizadamente do quadro de uma doença que provinha de uma família com a triade sintomática—osteopsitrose, surdez do ouvido interno, escleróticas azuis—à qual havia sido feita uma ressecção gástrica e que agora, na menopausa e nas más condições de alimentação, aparecia com uma osteopatia descalcificante, como dizíamos na altura. Apresentava o típico síndrome, que ainda havemos de discutir, manifestando as queixas típicas. Esta observação mostrou-nos nitidamente que a acção conjunta de várias influências causais é que determina o quadro intenso. Tinham sido, neste caso, a carência alimentar, insuficiência digestiva, osso diminuído geneticamente, paragem da função ovárica.

Este caso era exemplar ao demonstrar que, em primeiro lugar, deve ser o clínico geral a cuidar destes doentes. A limitação da estática e da capacidade de rendimento corporal, da qual vão cuidar o cirurgião e o ortopedista são, obviamente, manifestações secundárias e tardias. Apenas as podemos melhorar quando orientamos a terapêutica em relação à etiologia; deve, pois, primariamente ser executada pelos meios da medicina interna. O nosso método de trabalho é o de fazer um estudo completo dos processos patogénicos antes de iniciar o tratamento. Primeiramente interessa reconstituir a estrutura do osso, na medida do possível, na sua parte orgânica e inorgânica, e só depois, tendo em consideração as deformações surgidas, se deverão exercer sobrecargas e tentar a execução de movimentos. Conseguimos estabelecer uma cooperação excelente com clínicas especialmente interessadas em terapêutica

motora, em Berlim com a clínica Witt e em Hamburgo com a clínica Zuksochwerdt. Mesmo no tratamento de fracturas não nos deveríamos esquecer que uma osteopatia poderia ser uma condição excelente, especialmente se não tiver havido traumatismo, como é evidente. Nunca é demais chamar a atenção dos ortopedistas e cirurgiões para o facto de que uma destas lesões do aparelho de sustentação pode estar na base das mais variadas alterações da mobilidade e de inúmeros complexos sintomatológicos. Estes deveriam ser sempre primeiramente excluídos.

Como estas osteopatias são muito frequentemente estados consequentes a afecções internas, também se põe ao clínico geral o problema da profilaxia; o internista deveria pensar na possibilidade de uma, chamemos-lhe assim, lesão parenquimatosa do osso. Deve evitar-se a modificação iminente do esqueleto: deve reconhecer-se a maior possibilidade de fractura. Apenas uma terapêutica instaurada precocemente é que pode conduzir a uma *restitutio ad integrum* no que diz respeito à função estática.

Quando hoje falamos em osteopatias pensamos geralmente naquelas afecções do osso, nas quais existe uma carência de cálcio sob a forma generalizada. As observações opostas, portanto o excesso de depósito mineral, são raríssimas, praticamente não têm qualquer significado, especialmente porque, em geral, não provocam alterações da estática e não existem queixas subjectivas. O que pode acontecer é o afogamento da medula óssea condicionar o aparecimento de perturbações da hematopoiese ou então estar aumentada a tendência para fractura. Os processos destrutivos, como sejam o plasmocitoma ou a carcinose, que se devem excluir cuidadosamente com o diagnóstico diferencial, não deveriam ser englobados neste título genérico. O mesmo é válido para os processos localizados, como por exemplo na distrofia óssea de Sudeck. Mesmo assim, torna-se necessário fazer perceber, pela designação, que estamos a pensar numa forma relacionada com perdas mineis do esqueleto.

Numa reunião preparatória para o Congresso Alemão de Clínicos Gerais de 1956, no qual se iria tratar de hiperparatiroidismo, Fanconi, numa reunião feita em sua casa, juntamente com Vehlenger, pediu-me que encontrasse uma designação para este grupo de situações, cujos sintomas primordiais são a pobreza cálcica do esqueleto e a distribuição generalizada. Pus duas hipóteses à discussão: ou designá-las por osteopatias halipênicas, dado que não se regista unicamente um empobrecimento em relação ao cálcio mas sim em relação aos restantes sais, ou então designá-las por osteopatias calcipênicas. Neste último caso deveria ser indi-

cada a forma, quando se mencionasse a doença, porótica, malácica ou distrófica (hiperparatiroidismo I). Neste caso não nos podemos esquecer de que nem sempre existem formas puras; justamente as formas condicionadas por etiologia gastrointestinal apresentam muitas vezes tipos mistos.

O achado mais frequente é o das formas poróticas e malácicas, em geral com diversos graus. Esta indicação foi-nos dada pela biopsia óssea. O rádio-diagnóstico apenas pode demonstrar graus maiores; só consegue uma diferenciação quando as alterações são nítidas e características. Os estadios iniciais, tão importantes para a clínica, ou as ligeiras descalcificações que acompanham outros quadros internos, não são geralmente possíveis de demonstrar por este método. Só as manifestações mais intensas é que conseguem ser demonstráveis. Há aspectos menores com importância para o diagnóstico diferencial e para a terapêutica que escapam facilmente ao radiologista, especialmente se o clínico não tiver posto essas hipóteses.

Não é fácil resolver o problema de saber em que medida é que um osso pode dar imagens menos densas. Não faltaram em Inglaterra, na Escandinávia e mesmo entre nós, as tentativas de encontrar métodos objectivos que permitissem detectar pequenas modificações do teor em sais. Eu próprio apresentei um método muito simples, que mais tarde se verificou ser insuficiente. Em todos os lugares em que trabalhei em osteopatias, os radiologistas fizeram pesquisas com o fim de melhorar as condições de medição da espessura do osso.

Tornou-se muito interessante o desenvolvimento da investigação que levantou o problema do aparecimento das alterações ósseas dependentes do metabolismo. Reconheceu-se que o esqueleto é um sistema com participação em diversos processos vitais. O estudo por isótopos radioactivos (Hevesy) mostrou que existe um constante anabolismo e catabolismo em espaços de tempo relativamente curtos. Desta maneira ficou demonstrado que também este tecido, pertencente ao tecido conjuntivo, tem participação nos processos metabólicos do organismo. Está por sua vez dependente de acções nervosas e vasculares, tal como outros sistemas. Conforme o mecanismo e o modo como se provoca a lesão óssea, assim se modifica a sua estrutura, de tal modo que se podem tirar algumas conclusões etiológicas pela simples investigação clínica e radiológica. No entanto vem aqui a propósito a frase que diz que a reacção óssea se realiza de um modo relativamente monótono, isto é, as mais variadas acções podem provocar respostas idênticas. Esta afirmação é pelo menos válida para a macroestru-

tura. As alterações da microestrutura já permitem melhores conclusões, como nos têm mostrado as inúmeras biopsias realizadas pelo nosso grupo.

Estamos aqui a tratar de um campo da medicina que ainda se encontra no início da sua investigação no que diz respeito à clínica orientada patofisiologicamente, como também à análise histológica, histoquímica, bioquímica e ao exame ao microscópio electrónico.

O problema prático é de momento o do diagnóstico das osteopatias calcipénicas generalizadas. Como se reconhecem, que métodos de estudo devem ser utilizados? Como se deve em seguida orientar a terapêutica?

Os indivíduos atingidos são geralmente mulheres, e especialmente mulheres na menopausa; seguidamente velhos de ambos os sexos. Nos indivíduos mais jovens é em geral fácil estabelecer a afecção causadora; geralmente trata-se de uma afecção do aparelho digestivo com perturbação da utilização, sendo já uma ressecção gástrica uma condição para nos pôr na pesquisa de uma perturbação de utilização. A insuficiência pancreática excretora, especialmente as afecções crónicas do intestino delgado já passam mais facilmente despercebidas. Os quadros do tipo do sprue não são de desprezar. Também é importante pesquisar a existência de um abuso de laxantes, que se estenda por longo tempo. As queixas estáticas em jovens, por exemplo, em aprendizes, obrigam à exclusão de uma osteopatia. No entanto quase nunca observámos os quadros graves, como por exemplo o raquitismo tardio, posto em primeiro plano nos anos 20. As alterações endócrinas deveriam ser estudadas pelas técnicas modernas.

As queixas apresentadas são, de início, de tipo geral. Os doentes referem astenia. Por vezes têm dores generalizadas e ou manifestações reumatóides, especialmente após sobrecargas e geralmente na coluna. É frequente as dores irradiarem para os órgãos, o que pode ocasionar um sem número de falsos diagnósticos. As extremidades são pouco atingidas. Verificam-se irritações de natureza radicular, portanto provocadas pela alteração da coluna, mais frequente nos membros inferiores. As manifestações diminuem de intensidade assim que os doentes se deitam. A sensibilidade à percussão e à pressão apenas existe nos casos em que domina a transformação malácica.

Nos estadios mais avançados os doentes referem que o mais pequeno traumatismo, como por exemplo tocar na cama, provoca dores; é pois compreensível que encontremos frequentemente estes doentes em clínicas neurológicas. Sob o ponto de vista psicológico assistimos a uma alteração da personalidade; os doentes estão

deprimidos, abúlicos e desanimados. Encontra-se um estado de resignação, quando a maioria dos tratamentos anti-reumáticos foram inútilmente tentados. É frequente ouvirmos que se tentaram medidas físicas, as quais vieram agravar as queixas. Por vezes, medidas quiropráticas provocaram intensificações brutais das dores. Em casos de dores dorsais e lombares, de qualquer intensidade, temos que nos lembrar da possibilidade da existência de uma descalcificação da coluna e não apenas de processos discais ou de espondilite degenerativa.

A deformação não aparece durante longo tempo. Só passados anos é que se desenvolve um hábito característico. Esta deformação é determinada pelo encurtamento da coluna, dominando as vértebras pequenas e achatadas em processos poróticos, as vértebras de peixe nos amolecimentos ósseos, portanto numa malácia. A cifose inicia-se geralmente na parte inferior das vértebras dorsais, onde muito frequentemente também se localizaram as principais queixas, e diminui até às vértebras lombares. Mais tarde podem aparecer superfícies de contacto com reacção perióstica nas apófises espinhosas da região lombar, que podem levar ao síndrome de Baastrup. Ouvem-se então queixas da posição de extensão, que aumentam com a exacerbação da extensão e diminuem com a flexão.

A verificação da existência deste quadro não é só feita radiologicamente; também se pode diagnosticar a situação injectando alguns centímetros cúbicos de uma solução de novocaína a 2%, entre as apófises espinhosas desta região, podendo fazer-se a orientação pela sensibilidade à pressão das mesmas. Após esta manipulação desaparecem imediatamente as dores; a pressão sobre as apófises espinhosas já não produz a sensação de desagradado. Tenho a impressão de que, pela repetição destas injeções, até se podem conseguir umas melhoras mais duradoiras. Esta actuação não tem, pois, apenas valor diagnóstico, mas também terapêutico.

O encurtamento do tronco torna-se especialmente nítido na região abdominal. Assiste-se geralmente a uma projecção em cúpula do abdómen, dado que as costelas vêm ao contacto da bacia. O conteúdo abdominal desloca-se para diante. Por esta razão forma-se uma característica prega horizontal no epigastro. Desaparece a lordose da coluna lombar; esta toma o aspecto vertical e imóvel. A ligeira flexão do tronco dá-nos a sensação de comprimento exagerado dos membros superiores. Mesmo os membros inferiores, se comparados com o tronco encurtado, têm um aspecto de demasiadamente longos. Assim obtemos o hábito característico da osteopatia calcipênica. O aspecto característico deste quadro ainda é

reforçado pela alteração da marcha. Esta faz-se com pequenos passos titubeantes. Estes doentes descem uma escada, lenta e cautelosamente, evitando todo e qualquer abalo e procurando apoiar-se sempre com os membros superiores.

Como já mencionámos, o exame clínico mostra frequentemente uma grande sensibilidade à dor; isto acontece na degradação malálica do osso. Nestes casos, o osso torna-se mole e deformável. Este aspecto pesquisa-se facilmente pela elasticidade das costelas. Tem de proceder-se com cautela, pois é fácil provocar deformações que têm as características das fracturas em ramo verde. Na bacia apenas se consegue verificar esta deformabilidade nos casos muito avançados e fazendo pressão bimanual simultânea, de ambos os lados. Deste modo pode ter acontecido provocar-se uma deformação no sentido da bacia em forma de coração de copas, se o doente ainda conseguia andar. Trata-se, no entanto, de um sintoma terminal que se encontra com relativa raridade.

A compressão da caixa torácica também pode provocar dores. Nessa altura também se pode desencadear uma dor de choque, de localização indefinida, na coluna. Se esta dor constitui um sintoma isolado e único, não indica a existência de uma osteopatia, mas chama antes a atenção para uma afecção inflamatória ou neoplásica da coluna. A musculatura é geralmente hipotónica; apenas nas zonas em que se encontram a aliviar as dores ósseas, como por exemplo os adutores, se podem desenvolver espasmos. Em trabalhos anteriores referimos o típico espasmo dos adutores, característico destas afecções. As zonas de transformação de Looser, características da osteomalácia, também podem, por vezes, criar zonas localizadas de sensibilização em locais assinalados num esquema de Schinz (ver fig. na pág. seguinte). A sua existência auxilia o diagnóstico de processo muito desenvolvido. Enquanto a malácia é caracterizada por uma tendência particular à curvatura, a porose caracteriza-se por uma maior preponderância à fractura. O osso é áspero e faz facilmente esquirolas, mesmo com pequenos traumatismos. As fracturas têm como característica serem pouco dolorosas. Solidificam mal, dado que a função osteoblástica é insuficiente. Heller e os seus discípulos mostraram quanto a moderna observação do sistema ósseo é importante para o cirurgião e para o ortopedista.

É imprescindível a imagem radiológica do esqueleto, pormenorizadamente discutida por Heuck. Deve-se elucidar fundamentalmente sobre a constituição da coluna. É nesta porção que a falta de cálcio mais se manifesta, sendo impossível evitar as influências da sobrecarga, a não ser que se verifique um repouso absoluto. É

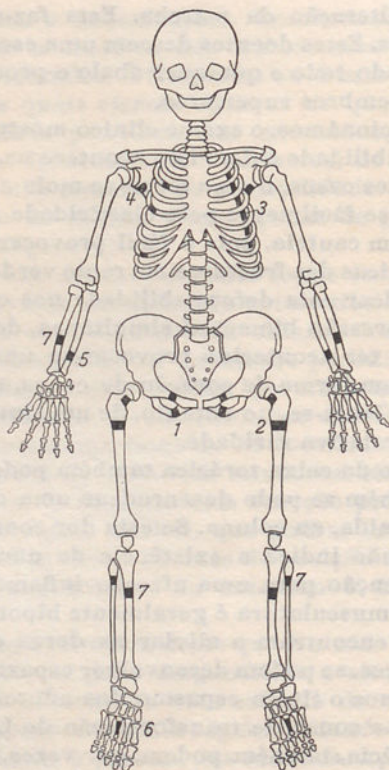
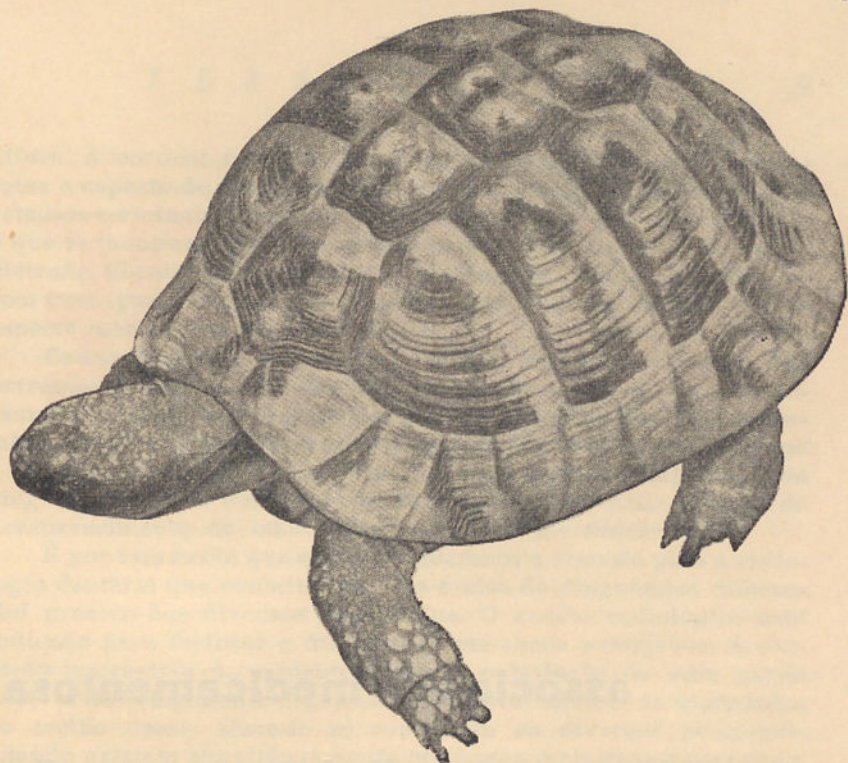


FIGURA — Zonas de transformação de Looser. Os algarismos indicam a frequência de cada localização. (Segundo Schinz-Baensch-Friedl-Uehlinger).

pois a primeira zona a apresentar alterações da forma; as acções estáticas alteram a forma dos corpos vertebrais. Este método de estudo não é menos útil para a análise da estrutura de outras zonas do esqueleto. Na osteoporose, o osso toma uma transparência vítrea por desaparecimento das trabéculas ósseas. As trabéculas distantes podem encontrar-se alargadas, até se atingir a chamada osteoporose hipertrófica. Se examinarmos uma destas trabéculas quanto ao seu teor em minerais, podemos encontrar um aumento da concentração do cálcio para um mesmo volume. Evidentemente que, em relação à unidade do osso, existe um défice de cálcio. Na osteomalácia a imagem óssea está como que apagada ou



Em que é que a tartaruga é superior a nós?

É possível que o seja em muitos aspectos, pois atinge uma idade muito superior à nossa. No entanto, pode ser que não nos agrade o seu modo de vida, embora sendo bem mais longa que a nossa. Porém, uma coisa nos agradaria: possuímos, como ela, um miocárdio cujo metabolismo funcionasse tanto em anaerobiose como em aerobiose.

Nesse caso, muitas das nossas preocupações desapareceriam e muita coisa se tornaria inútil, como, por exemplo, este texto. Não necessitaríamos de dilatadores coronários, não necessitaríamos de **INTENSAIN**.

INTENSAIN possui acção específica sobre os vasos coronários.

INTENSAIN drageias a 75 mg — embalagens de 15, 30 e 100 drageias.

INTENSAIN ampolas — embalagem de 3 doses.

INTENSAIN 150 — drageias a 150 mg — embalagens de 30 e 100 drageias.

PRELUNARE



**associação medicamentosa
de grande eficácia na tensão
pré-menstrual,
na dismenorreia e nas
perturbações da menopausa.**

*Apresentado
em frascos de 24 comprimidos*

difusa. A cortical reduzida a um traço distingue-se muito bem; toma o aspecto de um traço feito com tinta branca. Por vezes, nos estadios terminais, o osso só já tem a densidade das partes moles, o que se manifesta pelo aparecimento de ténues sombras. Na osteodistrofia fibrosa generalizada, o processo osteolítico encontra-se com uma igual intensidade em todas as porções do esqueleto. Este aspecto merece referência destacada.

Estruturalmente, o aspecto é idêntico ao da osteoporose. Nas extremidades ósseas os processos osteolíticos aparecem mais intensamente; assim, por exemplo, nas extremidades dos dedos das mãos ou dos pés, mas também em determinadas articulações como a acromeoclavicular (nesta o osso toma um aspecto franjado). Para diagnóstico existe um sinal que se tornou muito útil: trata-se do desaparecimento da lâmina dura dos alvéolos dentários.

É por esta razão que sempre chamámos a atenção para a radiologia dentária que constitui um dos meios de diagnóstico diferencial precoce das diversas osteopatias. O exame radiológico está indicado para facilitar o diagnóstico em casos avançados. A condição necessária é, evidentemente, a existência de uma perda notável da componente orgânica, mas especialmente da inorgânica do tecido ósseo. Quando se combinam os diversos processos, quando existem simultaneamente processos malácicos e poróticos, ou quando um processo distrófico se associa a um malácico, pode-se diagnosticar por este método a osteopatia calcipênica, mas não a forma básica. Isto também é válido para os casos de manifestação ligeira da carência de cálcio.

É necessário que exista uma diminuição de 30% do teor em mineral, para que o radiologista o possa detectar. Assim, o exame radiológico não nos permite a exclusão de uma osteopatia. É necessário frisar bem este aspecto, pois o que nos interessa é estabelecer precocemente o diagnóstico. Pretendemos que a terapêutica seja instaurada antes que surja qualquer deformação óssea.

Por esta razão, já iniciámos na clínica de Kiel a pesquisa de uma possibilidade de compreensão da ultra-estrutura deste tecido para além dos melhoramentos dos processos de determinação da espessura dos ossos. Conseguimos este propósito através da biopsia óssea. As tentativas feitas para obter um cilindro a partir da crista ilíaca por fresagem para estudo histológico não resultaram, pois nas osteopatias a crista ilíaca está justamente lacerada, de modo que a interpretação anatómica segura já não é possível. Pensámos em seguida que a introdução de um perfurador seria muito mais útil para obtenção do tecido. Foi justamente isso que se verificou. Depois de feitas a anestesia local e uma pequena incisão, faz-se

penetrar a agulha até à crista ilíaca. O polegar e o indicador do operador limitam a crista para dentro e para fora; em seguida introduz-se a agulha dentro da crista ilíaca por meio de algumas marteladas secas. Depois de ter penetrado cerca de um centímetro, liberta-se a extremidade inferior do cilindro por meio de pequenos movimentos laterais da agulha, que depois é retirada com um pequeno cilindro ósseo agarrado. Imediatamente a seguir, este terá que ser empurrado pelo mandril rombo, para que não fique colado à parede. Se não se tiver este cuidado, o cilindro é esmagado e deste modo alterada a sua estrutura anatómica. Para obviar a este inconveniente achámos útil a introdução de uma rosca; assim o mandril é lentamente introduzido na agulha.

Na nossa clínica foi especialmente Schmitt-Rohde quem se dedicou a estes estudos e quem fez várias comunicações sobre o assunto. Reconheceu muito cedo que o comportamento histológico e histoquímico, do material assim obtido, é completamente diferente daquele que se encontra no material post-mortem. Este método de diagnóstico, que entretanto passou a ser usado em numerosos locais, tem permitido o conhecimento de vários novos aspectos. Permite simultâneamente o estudo da medula óssea em corte histológico e permite desse modo uma oportunidade única de estudar o ponto de formação sanguínea nas afecções hemáticas. Com a repetição também nos é possível controlar o efeito da terapêutica. Da clínica de Klima confirmaram-nos o interesse do nosso método para a hematologia. Com o cilindro pode fazer-se um esfregaço em lâmina, permitindo o exame citológico correspondente a uma punção esternal.

Juntamente com Schmitt-Rohde, Dettmer e Papageorgiou realizámos estudos que demonstraram uma estreita relação entre o esqueleto orgânico contendo minerais e a medula óssea correspondente; foi assim criado um meio de determinar o grau e o tipo de uma osteomielofibrose ou de uma osteomieloesclerose, o que não era possível por outro método. A punção da crista ilíaca permite-nos, tal como Otto demonstrou na nossa clínica de Berlim, tirar conclusões sobre o comportamento de todo o esqueleto, tanto num processo generalizado que ataque todo este sistema, como também nas osteopatias calcipénicas. Não é possível obter dados particulares deste tipo por meio do estudo radiológico. Mesmo em doentes com nítidas melhoras clínicas, os exames radiológicos de controlo mostram-nos por vezes imagens idênticas às anteriores. Parece que o acréscimo da deposição de minerais, durante muito tempo, não é suficiente para demonstrar diferenças significativas utilizando este método.

O clínico geral deve estar especialmente interessado em saber se os processos metabólicos que se reconhecem nos depósitos de minerais e de proteínas também conduzem a alterações no metabolismo intermediário. É possível tirar conclusões sobre a estrutura do esqueleto a partir desses dados; permitem eles a distinção entre as chamadas formas principais das osteopatias calcipênicas? A tabela na página seguinte dá-nos o aspecto geral do problema. Na porose todas as constantes são normais. Numa distrofia grave, que tenha conduzido a uma situação destas, as proteínas séricas podem encontrar-se diminuídas. Na osteomalácia o comportamento é diferente. Neste caso, tanto o cálcio como os fosfatos têm tendência a descer. Nota-se especialmente um aumento da fosfatase alcalina como sinal de um aumento de actividade osteoblástica. Como base da osteodistrofia fibrosa generalizada temos o hiperparatiroidismo. Se se trata de uma forma primária, existe em geral hipercalcemia. Em contrapartida os fosfatos estão diminuídos. No caso de existir um hiperparatiroidismo secundário, conseqüente a um primário ou a uma afecção renal crónica, assistimos a uma subida nítida do fósforo sanguíneo, e deste modo ao chamado armazenamento de fosfatos. O cálcio sérico está normal ou mesmo diminuído.

Nas osteopatias em que exista aumento da eliminação de cálcio pela urina, como por exemplo na osteodistrofia ou na osteomalácia devida à carência da vitamina D, a prova de Sulkowitsch provou ser um ótimo método orientador. É fácil de realizar na clínica. O seu princípio é a precipitação do cálcio por solução de ácido oxálico. Apenas se deve realizar após alimentação pobre em cálcio e na urina de 24 horas. Procede-se do seguinte modo à reacção: misturam-se 5 cm³ de um soluto de 2,5 g de oxalato de amónio, 2,5 g de ácido oxálico e 5 cm³ de ácido acético, com 150 cm³ de água bidestilada e junta-se igual quantidade de urina. Agita-se ligeiramente e passados 2-3 minutos podemos assistir à turvação. Se esta é medianamente intensa, é geralmente caracterizada por ++++. Nos casos de calciúria nitidamente aumentada, a turvação patológica inicia-se mais cedo e é mais intensa e designa-se por ++++ ou mesmo +++++.

Não vale a pena referir em particular que, evidentemente, esta reacção é positiva em outras afecções que levem à destruição óssea, como, por exemplo, nas carcinoses ou sarcomatoses do esqueleto ou nas fracturas.

A referência às possibilidades diagnósticas mostra-nos que não é difícil reconhecer uma osteopatia calcipênica declarada. Podemos mesmo determinar qual o seu tipo, desde que existam as condições necessárias para proceder aos exames complementares

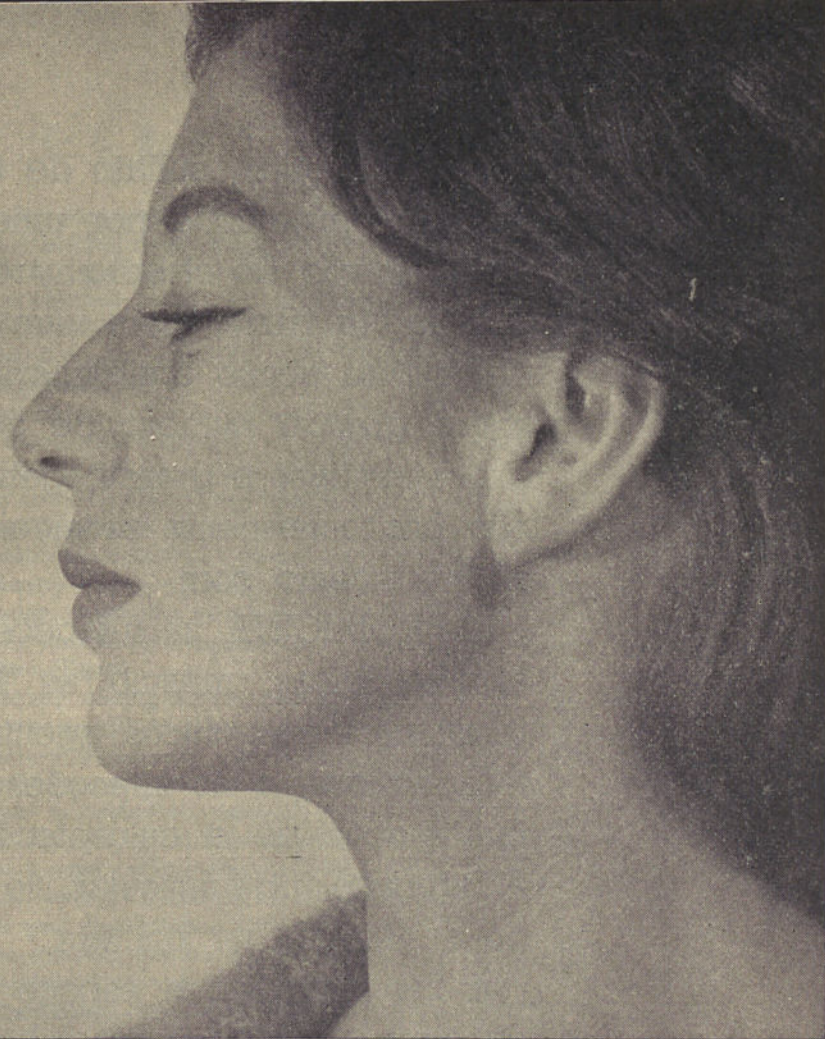
TABELA

Comportamento das constantes biológicas nas várias formas de osteopatia calcipênica

	Cálcio no soro	Fósforo inorgânico no soro	Fosfatúria	Calciúria	Fosfatase alcalina	Acidose
Osteoporose	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Não
Osteomalácia	Normal a baixo	Normal a baixo	Normal a alto	Baixo a normal	Alto	Não
Osteodistrofia: hiperparatiroidismo primário	Alto	Baixo	Alto	Alto	Alto a normal	Não
hiperparatiroidismo secundário	Normal a baixo	Alto	Baixo	Normal a alto	Alto	Sim

referidos. Seguidamente é necessário conseguir saber a causa para que se estabeleça a terapêutica. Isto também é geralmente possível quando existam alterações já avançadas. Nos casos leves ou iniciais, geralmente apenas a biopsia nos dá o diagnóstico, o qual nos pode pôr na pista dos factores etiológicos. Se pensarmos que o estabelecimento de um diagnóstico deste tipo implica geralmente o tratamento demorado e dispendioso ou uma intervenção, deveríamos tentar eliminar todas as barreiras ao estabelecimento desse diagnóstico. Lembremo-nos ainda que deste modo podemos evitar a deformação que conduz ao hábito calcipênico e chegaremos à conclusão de que a vantagem é indiscutível.

Na pesquisa do factor etiológico convém termos presente que, em muitos casos, só a convergência de diversas lesões leva ao aparecimento da doença. Não podemos, pois, satisfazer-nos com a verificação de uma única influência causal. Toda e qualquer inferioridade do esqueleto é um factor adjuvante, seja ela uma atrofia senil, uma carência congénita de osteoblastos que conduza a uma osteogênese imperfeita, seja uma atrofia por inactividade devida ao repouso com abolição da estimulação funcional, que já é dada com movimentos mínimos. Tal como mencionámos, são só as alterações mais graves, especialmente as alterações hormonais e gastrointestinais que desencadeiam a doença; estas últimas devidas à carência



flagyl

PRODUTO ORIGINAL

A terapêutica mais eficaz para
a doença venérea mais difundida

TRICOMONÍASE MASCULINA E FEMININA

Em 20 comprimidos a 250 mg

Em 10 óvulos a 500 mg

gabbromicina

novo antibiótico, sulfato de amminosidina, produzido por uma nova estirpe de streptomyces, dotado «in vitro» e «in vivo» de intensa acção antibacteriana sobre grande número de germes gram-positivos e gram-negativos. São particularmente sensíveis ao tratamento com

GABBROMICINA as infecções estafilocócicas, mesmo as formas resistentes aos outros agentes terapêuticos, e as infecções pneumocócicas e estreptocócicas.

A injeção intramuscular de 0,5 g do antibiótico no homem permite num breve espaço de tempo (20 minutos a 1 hora) níveis hemáticos terapêuticamente eficazes.

GABBROMICINA é apresentado em embalagens de 1 e 3 frascos a 0,5 g de sulfato de amminosidina e uma ou três ampolas de água bidestilada e apirogénia.

de absorção de componentes essenciais, como sejam minerais, proteínas e hidratos de carbono. Em relação a estas influências temos outras, que vão ocupar um lugar secundário, como por exemplo a acidose renal. Um hiperparatiroidismo que provoque uma osteodistrofia fibrosa generalizada é uma doença rara; se for secundário já é uma situação clínica mais frequente, embora de aparecimento sublimiar.

No que diz respeito às particularidades da patogenia da osteodistrofia, chamamos a atenção para os nossos trabalhos anteriores e os de Schmitt-Rohde e de Kuhlencordt que se vão seguir. Eles mostrarão como as alterações tubulares e glomerulares podem ter manifestações graves no esqueleto. Já Fanconi tinha chamado a atenção para esta relação, a qual também esclarece as relações com o metabolismo dos hidratos de carbono. Quanto mais se sabia sobre o importante papel dos mucopolissacáridos na osteogénese, mais interesse se lhes dedicava, ao lado do metabolismo das proteínas e dos minerais (Eger).

Devemos a Albright e aos seus discípulos o facto de nos terem mostrado que as substâncias anabolizantes e catabolizantes são de extrema importância para a constante osteogénese. Como anabolizantes temos os androgéneos, especialmente os masculinos, menos as hormonas sexuais femininas. A ausência destas últimas provoca uma diminuição da actividade anabolizante da cápsula suprarrenal: assistimos a uma osteoporose pós-menopáusica. Se incluirmos os casos mais leves, teremos que se trata de uma afecção muito frequente, que geralmente passa despercebida, cujos sintomas se perdem no quadro clínico do pós-climatério. Em contrapartida é muito acessível à terapêutica, utilizando-se hoje em dia determinadas substâncias derivadas dos esteróides masculinos e que possuem outros efeitos anabolizantes sem terem muitos efeitos acessórios (Notadrose, Durabolin e outros). A manifestação clínica verifica-se nos 10 anos após o desaparecimento da menstruação.

Em todas as mulheres que, neste período, tenham queixas do tipo das que descrevi inicialmente, dever-se-ia tentar um diagnóstico diferencial no sentido de uma osteopatia. Geralmente encontra-se um quadro de porose típica. Reduz-se a neoformação do esqueleto proteico devido ao défice da função osteoblástica. Geralmente evolui para osteoporose senil, a qual se deveria antes designar por atrofia senil do esqueleto.

Temos condições idênticas nos castrados. A ausência de testosterona provoca, passados anos, uma osteoporose que, no entanto, só a partir dos 40 anos se manifesta como doença, como Burkhard demonstrou. Geralmente não atinge graus muito elevados. Isto

poderá ser devido ao facto de surgirem substâncias androgêneas vicariantes da cápsula suprarrenal, as quais desenvolvem uma acção anabolizante mais intensa. Geralmente o homem não está tão sujeito ao desenvolvimento de uma osteopatia como a mulher.

Existe um efeito hormonal antianabolizante numa outra afecção porótica, hoje muito conhecida como sintoma de um glucocorticoidismo, tanto no caso de uma doença de Cushing, claramente estabelecida ou como forma fruste, ou então num tratamento prolongado com cortisona ou um seu derivado.

Deve sempre ter-se em conta esta complicação tão indesejada e por vezes tão limitante para o doente. Pode diminuir-se o risco desde que se administrem simultaneamente hormonas esteróides anabolizantes do tipo atrás mencionado. A tendência para uma reacção de descalcificação deste tipo é variável de indivíduo para indivíduo. Como particularidade desta forma de desenvolvimento podemos mencionar que é quase exclusivamente atingida a coluna, sendo poupadas as extremidades. Simultaneamente também se verifica uma alteração da fixação de minerais, não sendo raro encontrar-se associada uma componente malácica.

Na tendência ao aparecimento de transformações malácicas nos ossos toma o primeiro plano um outro grande grupo, no qual ainda existem formas mistas com porose. Trata-se dos casos de origem alimentar ou gastrointestinal. Toda e qualquer insuficiência excretora enzimática contém este perigo. Existe tanto na extirpação gástrica como nos casos de exclusão excretora do pâncreas, na insuficiência hepática e nas múltiplas afecções da mucosa do intestino delgado. Sempre que existam alterações da absorção pode desencadear-se uma osteopatia carencial. Isto é mais frequente do que geralmente se pensa. No síndrome de sprue, devido a uma hipersensibilidade da mucosa intestinal ao glúten, a osteopatia torna-se um dos sintomas principais.

A experiência da nossa clínica, obtida em biopsias ósseas, mostra que mesmo as alterações gastrointestinais podem conduzir a alterações ósseas. Schmitt-Rohde fez uma comunicação neste sentido no Congresso Mundial de 1962.

Mesmo em indivíduos com anacidez de longa duração, não é raro encontrar-se alteração da absorção para as proteínas e os minerais, aparentemente porque assim se favorecem afecções dos órgãos vizinhos e do intestino delgado. O uso prolongado de laxantes também pode conduzir à osteoporose, mais ainda à osteomalácia.

Este facto verifica-se essencialmente em indivíduos de mais idade que têm tendência para a obstipação e que, portanto, abusam facilmente destes medicamentos. Os doentes com estas queixas são

muitas vezes rotulados de doentes reumáticos e tratados sem sucesso. Por outro lado estes doentes têm tendência à subalimentação ou a uma alimentação qualitativamente deficitária. A este aspecto acrescenta-se uma osteopatia de carência (Uehlinger). O significado de um estado de fome geral ou parcial foi-nos nitidamente demonstrado pelos tempos do pós-guerra. Depois da guerra surgiu, pois, a osteoporose da fome. Após a I Guerra Mundial, a sintomatologia era geralmente diferente: correspondia mais a uma osteomalácia de fome. Também é possível que a osteoporose, subjectivamente menos pesada, tenha passado despercebida.

Se examinarmos as osteopatias da fome, verificamos que se trata geralmente de formas mistas. Até mesmo os clínicos interessados em problemas gastroenterológicos costumam prestar muito pouca atenção a este problema. Só quem reconhecer precocemente estes síndromes carenciais e os tratar convenientemente é que está de facto a ajudar o seu doente. Para conseguir esta finalidade não basta geralmente a normalização da alimentação; torna-se necessária uma completa substituição de enzimas ou então tratar as alterações inflamatórias crónicas da mucosa, de acordo com a sintomatologia da distrofia.

Para obtermos um efeito rápido podemos favorecer a absorção do cálcio através da administração da vitamina D e melhorar a utilização proteica através da aplicação de hormonas esteróides anabolizantes. A carência exógena em vitamina D, como causa única da osteomalácia no adulto, é muito rara, ao contrário do correspondente raquitismo do organismo jovem em crescimento.

Um tratamento deste tipo, com tantos pontos de actuação, é apenas a atitude necessária. Os doentes com osteopatias carecem de tratamento prolongado, não durante meses mas durante anos.

É compreensível que nestas situações o diagnóstico não se possa limitar à observação da estrutura do esqueleto, devendo sempre examinar-se o comportamento gastroenterológico. Terão que realizar-se todos os exames complementares necessários a este estudo. Por vezes será conveniente proceder a um estudo da função gastroenterológica para verificar qual a capacidade de sobrecarga do tubo digestivo. Não duvidamos de que o esclarecimento das afecções do intestino delgado nos irá trazer novos dados, especialmente se se tornar possível analisar as condições de absorção através de processos simples.

Tanto as afecções hepáticas como as pancreáticas parecem ter distribuição muito diversa, possivelmente relacionada com os hábitos da vida. É pois digno de nota o facto de em França, onde existe com grande frequência insuficiência hepática, a osteopatia

com desaparecimento de cálcio do esqueleto, designada vulgarmente por osteomalácia, ter sido alvo de tantas atenções (Justin-Besançon, Licht Witz e outros). Nós encontrámo-la muito menos. Mesmo nos nossos doentes com cirrose hepática antiga consideram-se excepcionais os casos mais graves. Tentaremos esclarecer este complexo de problemas através do estudo sistemático de biopsias, tendo em vista o estudo da formação da bilis—portanto se a função excretora do fígado está alterada nestes doentes.

A diabetes raramente é acompanhada de descalcificação grave, sendo mais fácil associá-la a osteoporose. Na pesquisa das origens não se deverá pensar apenas num síndrome de carência insulínica, mas sim procurar qualquer afecção da regulação de causa poliglandular com síndrome metabólico diabético e dirigir nesse caso a pesquisa para um possível hiperfuncionamento hipófiso-suprarrenal.

Além destas possibilidades de aparecimento de uma osteopatia calcipênica temos outras, provavelmente mais raras, como seja, por exemplo, a osteoporose na acromegália (na qual deve ter influência uma alteração da suprarrenal) ou a descalcificação nas afecções tiroideias. Encontramo-la no hipotiroidismo (Pahlke, Schmitt-Rohde e Bartelheimer), possivelmente como consequência de falta de estimulação dos osteoblastos, ou então no hipertiroidismo, possivelmente como expressão de influências osteoclásticas aumentadas. Podem surgir quadros semelhantes às manifestações generalizadas do hiperparatiroidismo, de tal modo que é difícil o diagnóstico diferencial radiológico. Referimo-nos pormenorizadamente, juntamente com Schmitt-Rohde, às diversas influências etiológicas no trabalho sobre «osteoporose como afecção clínica» publicado no «Ergebnisse der Inneren Medizin», de modo que seria desnecessário referir aqui os casos extremamente raros.

Esta apreciação, do ponto de vista do clínico, o qual vê em primeiro lugar a afecção base, mostra-nos quanto o osso é um órgão vivo. Participa na maioria dos processos vitais que modificam o metabolismo nos tecidos. Ampiro chamou especial atenção para os aspectos dinâmicos de uma biologia do osso, que ultrapassam longamente o condicionamento estatístico. As alterações da função do depósito do teor mineral condicionam alterações da permeabilidade celular, da estimulação nervosa, da contractibilidade muscular e de vários processos intermediários. Vistas sob este ângulo, as osteopatias generalizadas, devidas a processos metabólicos, hormonais, gastrointestinais ou renais, pertencem sem dúvida alguma ao campo da medicina prática e teórica, que interessa especialmente ao clínico geral, mas que o obriga a uma colaboração com diversos especialistas dentro da medicina.

PROBLEMAS DA CLÍNICA DIÁRIA

SIGNIFICADO CLÍNICO DA DISÚRIA NA MULHER

RESUMO — Verificou-se durante um rastreio comunitário que 22% das mulheres tinham tido disúria durante o ano antecedente e metade tinha tido disúria numa época qualquer da sua vida. Efectuaram-se várias medições numa amostra escolhida ao acaso entre essas mulheres. As médias e as variações das tensões arteriais diastólicas e sistólicas das mulheres com história progressiva de disúria tinham tendência a ser mais elevadas do que as das que não referiam esta sintomatologia. Não se verificaram variações significativas nas médias de ureia plasmática, creatinina plasmática e capacidade de concentração renal nas mulheres com ou sem história progressiva de disúria, mas verificou-se um compromisso significativo da capacidade de concentração renal num grupo adicional de 30 mulheres que referia o início da disúria na infância.

Estes dados sugerem que a infecção das vias urinárias nas mulheres adultas não leva ao compromisso funcional renal progressivo, enquanto que a infecção na infância está muitas vezes associada a uma lesão renal.

Introdução

A disúria é um sintoma frequente entre as mulheres. Um rastreio comunitário demonstrou que 22% das mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 64 anos tinham tido disúria no ano antecedente ao do rastreio e que 48% tinham tido disúria numa época qualquer da sua vida (Waters, 1969). A experiência clínica sugere que mais de metade de todas as mulheres que referem disúria têm evidência bacteriológica de infecção (Gallagher e col., 1965; Mond e col., 1965; Steensberg e col., 1969) e, dado que quase 30% das mulheres sem infecção no início desenvolvem

bacteriúria dentro de três meses (Gallagher e col., 1965), um estudo comparativo da função renal entre as mulheres com e sem história de disúria pode esclarecer a história natural das infecções das vias urinárias «à la longue». Pode particularmente esclarecer se a bacteriúria leva ou não a um compromisso funcional renal. Comparam-se por isso neste artigo os resultados das provas funcionais renais e das medições de tensão arterial em mulheres com e sem história de disúria. Dado que o passado de disúria é susceptível de ser esquecido «à la longue» (Waters, 1969), considerou-se aconselhável prestar atenção muito particular a indivíduos com história de disúria no ano antecedente ao do rastreio, altura em que é de esperar maior acuidade da memória. Na realidade está provado que uma grande proporção dessas mulheres são bastante susceptíveis de ter sintomatologia urinária. Como existem provas (Smellie e Norman, 1968) de que as infecções das vias urinárias na infância têm tendência particular para provocar lesão renal, efectuaram-se também estudos funcionais renais e medições da tensão arterial num grupo de mulheres que marcava o início da sua disúria na infância.

Métodos

Os indivíduos que participaram neste estudo foram escolhidos ao acaso dum grupo de 2933 mulheres com idades variando entre os 20 e os 64 anos, que responderam às perguntas referentes à sintomatologia do tracto urinário (Waters, 1969) e que representavam mais de 86% da população que vive numa área definida dum vale no sul de Gales. A amostra «ao acaso» é constituída por 282 mulheres, das quais 137 (48%) referiam história de disúria numa época qualquer da sua vida, 56 (20%) tinham tido disúria no ano anterior e 77% deste último grupo referiam episódios de disúria antes deste período. Procedeu-se à colheita de amostras de sangue venoso de todas as 282 mulheres, que se colocou em tubos heparinizados. Separou-se o plasma, que foi congelado. Determinaram-se a ureia e a creatinina plasmáticas com um Auto-Analyser (Technicon methods N-1c e N-11b). Fizeram-se simultaneamente determinações com padrões comerciais e uma dúzia de amostras ao acaso, duplicadas, para um controle da reprodutibilidade do método.

Visitaram-se posteriormente estas mulheres em suas casas e efectuou-se uma colheita asséptica de urina que foi transportada em sacos refrigerados a um laboratório, onde foi submetida a um exame para pesquisa de bacteriúria significativa pela «técnica de

contagem de colónias». Os métodos de colheita de urina e exame bacteriológico foram semelhantes aos descritos por Sussman e col. (1969).

Classificaram-se como tendo bacteriúria significativa mulheres que tinham mais de 10^5 microorganismos por ml de urina em duas amostras consecutivas. Avaliou-se a tensão arterial com um manómetro de mercúrio, após um repouso (sentadas) de pelo menos 5 minutos nas suas casas. Registou-se a tensão diastólica ao nível em que os batimentos se tornam apagados. Todas as tensões arteriais foram registadas até 5 mm mais próximos. Avaliou-se a capacidade de concentração renal, pedindo a cada mulher para limitar a ingestão de líquidos a apenas meia chávena após as 6 horas da tarde e colhendo a amostra da primeira micção na manhã seguinte. Determinou-se a osmolalidade desta amostra pelo método da depressão do ponto crioscópico com o Osmómetro de Fiske (Advanced Instruments Inc.). A medição da tensão arterial e a instrução das mulheres para a prova da capacidade de concentração renal foi feita por dois observadores; cada um verificou todas as mulheres vivendo em áreas separadas definidas. Todas as avaliações foram efectuadas por um único observador que não estava familiarizado com as histórias clínicas destes indivíduos.

Das observações obtidas pelo questionário duma população base de 2933 mulheres observadas neste rastreio, 53 (1,8%) declararam que tinham tido o seu primeiro episódio de disúria antes dos 15 anos de idade. Procedeu-se à medição da tensão arterial e às provas de função renal já mencionadas numa amostra ao acaso de 30 dessas mulheres, ao mesmo tempo que se procedia a investigação nas outras.

Muitas das variantes apresentadas neste estudo mostraram regressão significativa com a idade. Ao examinar estes dados, padronizou-se a idade pela análise da co-variação.

Resultados

Ureia plasmática e creatinina plasmática

Apresentam-se no Quadro I as médias das concentrações de ureia e creatinina nas mulheres com e sem disúria no ano antecedente. Não se verificaram diferenças significativas (a $P < 0,05$, o nível de significado estatístico usado neste artigo) entre as médias, em qualquer grupo etário, nem se observaram diferenças significativas na média geral após uniformização etária. Em ambos os grupos

as concentrações de ureia e creatinina aumentaram significativamente com a idade e estas associações são fornecidas pelas equações de regressão:

Ureia plasmática (mg/100 ml) = $16,8 + 0,233 \times \text{idade}$ (em anos).

Creatinina plasmática (mg/100 ml) = $0,74 + 0,003 \times \text{idade}$ (em anos).

Não se encontrou evidência de diferenças significativas nas concentrações de ureia e creatinina nas mulheres com disúria em qualquer altura da sua vida e o resto da população. Não existe também evidência de que as mulheres com urêmia elevada ou níveis de creatinina altos tenham aumento significativo da probabilidade de terem tido disúria. (Quadro II). Examinaram-se pequenos subgrupos, entre as mulheres com disúria, a fim de se verificar se diferiam do resto da população. Estes subgrupos incluíam 15 mulheres (5% da amostra ao acaso), que tinham consultado o seu médico no ano anterior por causa de disúria, 21 (7%) que tinham tido disúria num total de mais de duas semanas no ano anterior e 41 (14%) que disseram ter tido aumento de temperatura concomitantemente com a disúria em determinada época da sua vida. Não se verificou evidência de aumentos de ureia ou concentração de creatinina em qualquer destes subgrupos, após standardização das idades.

QUADRO I

Médias da ureia e creatinina plasmática (mg/100 ml) e desvios-padrão em mulheres que tiveram disúria no ano anterior e em mulheres que não tiveram disúria no ano anterior (número de mulheres em cada grupo entre parêntesis).

Grupo etário	UREIA PLASMÁTICA			CREATININA PLASMÁTICA		
	C/ disúria no ano anterior	S/ disúria no ano anterior	Total	C/ disúria no ano anterior	S/ disúria no ano anterior	Total
20-24 . .	25,0 ± 10,0 (4)	28,1 ± 7,4 (16)	27,1 ± 8,0	0,69 ± 0,15 (4)	0,82 ± 0,15 (16)	0,79 ± 0,15
25-34 . .	21,0 ± 7,4 (11)	22,9 ± 8,1 (48)	22,5 ± 7,9	0,78 ± 0,15 (11)	0,84 ± 0,12 (48)	0,83 ± 0,15
35-44 . .	21,1 ± 4,6 (10)	25,6 ± 7,9 (42)	23,4 ± 7,4	0,87 ± 0,14 (10)	0,84 ± 0,15 (42)	0,85 ± 0,15
45-54 . .	28,5 ± 8,4 (19)	29,9 ± 11,9 (66)	29,5 ± 11,2	0,86 ± 0,14 (19)	0,92 ± 0,22 (66)	0,90 ± 0,21
55-64 . .	33,6 ± 7,4 (12)	30,1 ± 10,5 (54)	30,7 ± 9,9	0,95 ± 0,12 (12)	0,91 ± 0,16 (54)	0,92 ± 0,16
Total . .	26,6 ± 8,6 (56)	27,2 ± 10,3 (226)	27,1 ± 9,9	0,85 ± 0,15 (56)	0,88 ± 0,17 (226)	0,87 ± 0,17

QUADRO II

Proporção de mulheres com história de disúria entre as que tinham valores altos de ureia plasmática, creatinina plasmática e tensões arteriais sistólica e diastólica, e as que tinham osmolalidade urinária baixa (após restrição de líquidos—ver no texto).

	Nunca tiveram disúria	Tiveram disúria em qualquer época da sua vida	Diferença entre os grupos
Amostra ao acaso	145	137 (48%)	—
Ureia > 40 mg/100 ml	10	12 (55%)	0.5 < P < 0.7
Creatinina > 1.1 mg/100 ml	18	10 (36%)	0.1 < P < 0.2
Tensão arterial sistólica > 160 mm Hg	11	18 (62%)	0.1 < P < 0.2
Tensão arterial diastólica > 95 mm Hg	8	20 (71%)	0.01 < P < 0.02*
Osmolalidade < 600 mOsm/kg.	53	25 (41%)	0.2 < P < 0.5

* Significativo.

Tensão arterial

Apresentam-se no Quadro III as tensões arteriais diastólicas médias das mulheres com e sem disúria no ano antecedente. Em ambos os grupos e com ambos os observadores se verificou um aumento estatisticamente significativo da tensão diastólica média com a idade. Para ambos os observadores, a tensão diastólica média e o índice de regressão da pressão com a idade eram superiores nas mulheres que tinham disúria. A avaliação estatística destes resultados apresenta certa dificuldade, dado que para cada observador a variação era significativamente maior nas mulheres com disúria. Também não é correcto combinar os dados dos observadores, visto que existiam diferenças significativas entre os observadores no que se refere à variação do grupo sem disúria. Devem portanto interpretar-se cautelosamente os achados de diferenças significativas da tensão diastólica média entre as mulheres com e sem disúria pelo observador 2 (Quadro III).

As tensões sistólicas apresentavam um padrão similar ao das diastólicas (Quadro III). Nas mulheres com e sem disúria, e com ambos os observadores, verificava-se um aumento em relação à idade. As variações eram maiores nas que tinham história de

disúria, e esta diferença é estatisticamente significativa com o observador 1. Não se podem combinar os dados dos dois observadores, visto que as variações entre eles eram significativamente diferentes.

Havia maior probabilidade de terem tido disúrias as mulheres com tensões arteriais elevadas, e estas diferenças eram significativas nas mulheres com uma tensão diastólica de 95 mm Hg ou mais (Quadro II).

QUADRO III

Média e desvios-padrão das tensões arteriais nas mulheres que tiveram disúria no ano antecedente e nas mulheres que não tiveram disúria no ano antecedente.

Grupo etário (anos)	Observador 1		Observador 2		
	C/ disúria no ano anterior	S/ disúria no ano anterior	C/ disúria no ano anterior	S/ disúria no ano anterior	
Tensão diastólica mm. Hg	20-24 . .	—	75.0 ± 5.0	78.5 ± 10.4	70.7 ± 6.1
	25-34 . .	75.0 ± 6.1	79.1 ± 9.6	77.5 ± 6.1	76.2 ± 5.5
	35-44 . .	78.6 ± 8.5	81.5 ± 7.2	85.0 ± 10.0	78.8 ± 6.5
	45-54 . .	81.7 ± 18.0	85.7 ± 10.4	89.5 ± 14.0	82.0 ± 6.0
	55-64 . .	95.9 ± 11.1	86.0 ± 10.7	95.5 ± 11.5	85.4 ± 8.5
	Total . .	85.5 ± 14.5	82.6 ± 10.1	84.6 ± 11.6	79.4 ± 7.4
Tensão sistólica mm. Hg	20-24 . .	—	120.0 ± 9.6	135.5 ± 5.8	125.0 ± 4.1
	25-34 . .	124.0 ± 14.7	127.8 ± 14.2	134.2 ± 4.9	130.9 ± 9.9
	35-44 . .	125.7 ± 20.5	130.5 ± 14.0	140.0 ± 0.0	135.5 ± 9.6
	45-54 . .	137.1 ± 50.5	136.0 ± 19.7	146.4 ± 15.2	142.6 ± 7.5
	55-64 . .	153.5 ± 23.2	146.5 ± 17.9	155.0 ± 15.2	145.9 ± 11.0
	Total . .	137.1 ± 26.2	135.5 ± 18.5	141.5 ± 12.0	137.7 ± 11.2

Capacidade de concentração renal

A osmolalidade média (mOsm/Kg) das amostras de urina, após um período de restrição de ingestão de líquidos, diminuiu significativamente com a idade. Infelizmente, a utilização de dois

observadores para transmitirem as instruções às mulheres introduziu uma variação significativa. Foram, por isso, analisados separadamente os dados de cada observador. Não se verificaram diferenças significativas, com ambos os observadores, entre a média ou variação da osmolalidade nas mulheres com e sem história de disúria. O coeficiente de regressão da osmolalidade em relação à idade é de $-6,10$ para o observador 1, e de $-8,25$ para o observador 2.

Disúria datando da infância

Do total da amostra de 2933 mulheres interrogadas inicialmente, 53 (1,8%) referiam o primeiro episódio de disúria na infância (menos de 15 anos de idade). Estas mulheres eram significativamente mais novas do que o resto da população. O quadro IV demonstra que elas tinham tido mais sintomas do que as mulheres que referiam disúria quando adultas. Foi submetida a exame uma amostra ao acaso de 30 dessas mulheres e a média da sua ureia plasmática corrigida no que se refere à idade não revelou diferenças significativas, comparada à de mulheres que nunca tinham tido disúria. Do mesmo modo, nenhuma das médias corrigidas para a idade da creatinina plasmática ou tensão arterial revelou qualquer diferença significativa entre os dois grupos. No entanto, verificou-se diferença significativa na capacidade de concentração renal. Após padronização da idade, verificou-se que as mulheres que tinham tido disúria na infância tinham uma capacidade de concentração mais pobre. A associação entre a osmolalidade e a idade é fornecida pelas equações de regressão:

Disúria durante a infância: $\text{Osmolalidade (mOsm/Kg)} = 848 - 3.71 \times \text{idade (em anos)}$.

Sem disúria em qualquer altura: $\text{Osmolalidade} = 1047 - 6.46 \times \text{idade (em anos)}$.

Bacteriúria

Obtiveram-se amostras puras a meio da micção de 251 mulheres (89%) e 11 (4,4%) tinham mais de 10^5 microorganismos por ml de urina (bacteriúria significativa) em duas ocasiões. Em todos os 11 casos, o microorganismo isolado era a *Escherichia Coli*. Embora fosse pequeno o número de mulheres com bacteriúria, verificava-se que era significativamente grande o número delas

que tinha história dum passado de disúria ou outra sintomatologia das vias urinárias. Duas das 26 mulheres que tinham tido disúria na infância, possuíam bacteriúria significativa.

QUADRO IV

Sintomas nas mulheres que tiveram disúria na infância (53)
e nas da amostra ao acaso que tinham tido disúria, mas
não na infância (156).

	C/ disúria na infância	C/ disúria mas não na infância	Diferença entre os grupos
Disúria no ano antecedente	29 (55%)	56 (41%)	0,05 < P < 0,1
Disúria > 2 semanas no ano anterior	15 (25%)	21 (15%)	0,1 < P < 0,2
Consulta médica por disúria:			
No ano antecedente	12 (23%)	15 (11%)	0,02 < P < 0,05*
Noutra altura	37 (70%)	74 (54%)	0,05 < P < 0,1
Poliúria e disúria	42 (79%)	90 (66%)	0,05 < P < 0,1
Febre e disúria.	24 (45%)	41 (30%)	0,02 < P < 0,05*
Disúria — por vezes grave	27 (51%)	58 (45%)	0,2 < P < 0,5
Hematúria.	16 (30%)	15 (11%)	0,001 < P < 0,01*

* Significativo.

Discussão

Neste estudo, as provas de função renal das mulheres com história de disúria foram comparadas com as provas de mulheres que não tinham tido disúria, com o objectivo de esclarecer retrospectivamente a história natural das infecções das vias urinárias. Uma das dificuldades deste estudo epidemiológico assenta no facto de não existir uma prova simples e totalmente adequada para a avaliação da função renal. As provas utilizadas neste rastreio são as provas de rotina normalmente usadas para a avaliação da função renal nos doentes hospitalizados. Os níveis plasmáticos da ureia e creatinina dum doente individual, a não ser que estejam consideravelmente aumentados, são índices pouco sensíveis da função glomerular. A capacidade de concentração renal é um índice sensível de compromisso tubular, mas é muito difícil conseguir-se o grau de cooperação necessário nos estudos comunitários.

Consideramos, contudo, válidas estas provas nos estudos epidemiológicos. Enquanto que elas não são suficientemente sensíveis para se tornarem de grande valor num indivíduo isolado, os estudos comparativos dos valores médios dos indivíduos podem ser informativos e são válidos, se forem encarados imparcialmente e com isenção. Isto é demonstrado pelo aumento da ureia plasmática média e do nível da creatinina plasmática e pela diminuição da função renal com o aumento da idade (Davies e Schock 1950), e a sua presença nos nossos dados sugere que os outros parâmetros e diferenças nas médias dos dados presentes são significativos.

Não encontramos evidência de que a história de disúria em mulheres esteja associada a qualquer alteração plasmática da concentração de ureia ou creatinina ou à capacidade de concentração renal. Contudo, existe a coincidência de que as mulheres com história de disúria têm uma média mais elevada e uma variação significativamente maior das tensões arteriais sistólicas e diastólicas. Um exame dos dados demonstrou que isto não se deve à inclusão de mulheres com bacteriúria, que se sabe terem diferenças tensionais arteriais significativas (Miall e col., 1962). Estas diferenças podem estar relacionadas com o facto da disúria ser mais frequente nas mulheres que tiveram filhos (Waters, 1969), enquanto que as tensões médias, sistólicas e diastólicas, estabilizadas pela idade, diminuem proporcionalmente ao número de filhos (Miall e Oldham, 1958).

Cinquenta e três (1,8%) das mulheres observadas no período inicial do rastreio referiam o seu primeiro episódio de disúria durante a infância. Um estudo comparativo da sintomatologia dessas mulheres com as que tiveram disúria apenas quando adultas, sugere que os seus sintomas são mais agudos e mais frequentes, e que estão mais aptas a recorrer ao médico (Quadro IV). Não se verificou a existência de diferenças na ureia plasmática, creatinina ou tensão arterial em relação às mulheres que nunca tiveram disúria, após standardização das idades. Existem, contudo, provas de um compromisso significativo da capacidade de concentração renal. Um dos primeiros sintomas de pielonefrite é a perda da capacidade de concentração renal—e a presente constatação sugere que a disúria na infância está associada a lesão renal. O facto de as mulheres que referem disúria na infância serem significativamente mais jovens do que o resto da população, poderia ser a consequência de uma mortalidade mais elevada, mas é mais provável que se trate antes de um efeito de memória.

Assim, não é natural que a disúria na mulher provoque um compromisso da função renal, mas pode estar associada a um

aumento superior à média de níveis tensionais arteriais. As conclusões deste trabalho são dum modo geral consoladoras, dado o grande número de mulheres com disúria observadas, mas não excluem a possibilidade de mulheres com disúria poderem vir a contrair uma lesão renal. Não há evidência dum grupo desses nos números examinados. As mulheres com história de disúria na infância mostram, porém, evidência de diminuição da capacidade de concentração renal, facto que sugere que na infância este sintoma está associado a lesão renal que persiste através da vida adulta.

REVISÕES TERAPÊUTICAS

Supressão ou diminuição dos corticóides no tratamento das doenças alérgicas pelo emprego de gama-globulina e do complexo gama-globulina-histamina

No tratamento das doenças alérgicas tentámos precisar o interesse da gama-globulinoterapia, isolada ou sob a forma de um complexo de gama-globulina-histamina.

A nossa finalidade era tentar suprimir completa ou parcialmente a corticoterapia prescrita anteriormente de uma maneira habitual nos doentes. O nosso estudo incidiu em 64 casos.

Sabe-se, pelos trabalhos de Parrot e col., que em certas afecções alérgicas, atópicas ou adquiridas, o défice do poder histamínofíliáctico ou histaminopéxico do soro desempenha um papel no desencadeamento e na evolução destas afecções. Depois destes trabalhos, numerosos autores interessaram-se pelo poder histaminoprotector das gama-globulinas de origem placentária. Isoladas ou associadas à histamina, têm como objectivo conferir ao organismo uma imunidade anti-histamina, que explica as suas propriedades terapêuticas no tratamento das doenças alérgicas.

Método

Modalidades de exame

No nosso trabalho procurámos estabelecer, de uma maneira tão precisa quanto possível, o diagnóstico da alergia. Baseámo-nos no estudo dos sinais clínicos, completados por investigações biológicas, de que os principais são:

α) O hemograma: lembramos que certos autores admitem que não se pode falar de alergia senão quando a eosinofilia atinge um mínimo de 500 elementos por ml.

b) O protidograma, no qual se procura particularmente uma elevação da fracção alfa-2.

c) O estudo do poder de aglutinação do soro em face do latex em presença de histamina ou de serotonina. O poder de aglutinação representado por uma taxa normal de 1/160 a 1/1280 pode diminuir, atingindo valores abaixo de 1/80 nas afecções atópicas.

d) A exploração funcional respiratória no caso das afecções alérgicas com expressão clínica brônquica indispensável, é completada pela fixação da DLAC, que precisa a sensibilidade brônquica.

e) As investigações cutâneas por testes intradérmicos, quando a pele se presta, ou pelo teste com Trafuril, no caso das alergias cutâneas atópicas, preconizado pela Escola de Saint-Louis (De Gracianski): a irritação da pele por uma substância irritante à base de ácido nicotínico provoca normalmente a formação de uma placa eritematosa por acção hiperémica. Esta resposta está ausente nas atópicas, em que a pele é incapaz de dar uma resposta válida. Completámos as investigações cutâneas no quadro do estudo da asma por aerossóis-testes de pneumalergéneos.

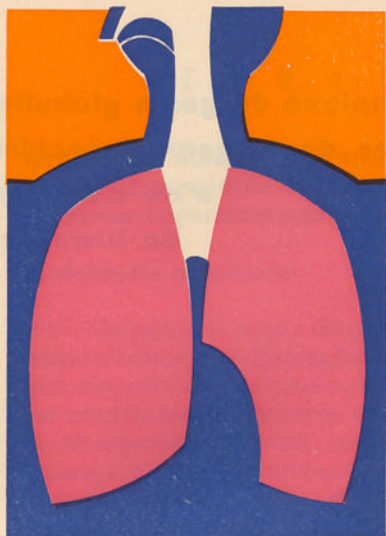
f) O teste de transformação linfoblástica (TTL), que permite encontrar anticorpos circulantes e celulares.

Após estas explorações, fica-se em posição de classificar a doença, quer nas afecções alérgicas atópicas, cuja expressão clínica pode ser única (eczema atópico puro, asma pura sucedendo a um eczema atópico) ou múltipla (eczema associado a uma asma, eczema associado a uma coriza espasmódica, coriza associada a uma asma num antigo eczematoso), quer entre as afecções alérgicas adquiridas, cuja expressão clínica pode igualmente ser única (asma por hipersensibilidade imediata) ou múltipla (coriza espasmódica ou asma, associadas a uma alergia medicamentosa, por exemplo).

Alguns sinais são comuns aos dois tipos de alergia, atópica ou adquirida: são a eosinofilia sanguínea (mais de 500 elementos por ml), a hipersensibilidade brônquica aos aerossóis-testes de acetilcolina, o poder de transformação linfoblástica dos linfócitos em presença do alergéneo em causa.

Pelo contrário, alguns outros elementos são característicos das afecções alérgicas constitucionais atópicas: são a elevação da fracção globulínica alfa-2 do soro, a diminuição do poder histaminopéxico do soro, que se traduz por uma sero-aglutinação do latex em presença de histamina e de serotonina inferior a 1/160, a ausência de reacção da pele ao Trafuril.

É importante distinguir estes dois tipos de afecções, pois o seu prognóstico é diferente, mais severo no caso das afecções atópicas



ROVAMYCINE

espiramicina

**o antibiótico
de escolha das
infecções respiratórias**

*actua em profundidade
actua igualmente em superfície
responde a numerosas indicações clínicas*

Em frascos de 10 e 20 comprimidos doseados a 250 mg

complexo de gama globulina
humana de origem placentária
e de cloridrato
de histamina



HISTAGLOBIN

é o produto destinado
ao tratamento do
terreno alérgico

Em caixas de 3 frascos e 3 ampolas de solvente

que no das afecções adquiridas. Voltaremos mais tarde à atitude terapêutica própria das alergias atópicas, precisamente no quadro da nossa experimentação.

Modalidades terapêuticas

Tínhamos à nossa disposição, quer um complexo de gama-globulina-histamina (Histaglobin),* à razão de uma ampola injectada por via subcutânea uma vez por semana (12 a 16 injeções no total) no adulto, ou de um terço de ampola três vezes por semana (cerca de 36 injeções no total) na criança, quer a gama-globulina isolada (Alerglobulina)** injectada por via intramuscular, segundo o mesmo modo que o Histaglobin (adoptámos a forma terapêutica preconizada por De Grancianski, Vialatte e Paupe).

Inicialmente empregávamos em todos os nossos alérgicos, indiferentemente, quer o complexo gama-globulina-histamina, quer a gama-globulina simples, quer dizer, o Histaglobin ou a Alerglobulina, mas, depois, utilizávamos de preferência o complexo gama-globulina-histamina no tratamento das afecções alérgicas das vias respiratórias, pois pareceu-nos que os resultados obtidos com esta forma medicamentosa eram melhores.

Tratámos 36 asmáticos, dos quais 17 puros e 19 associados, 19 eczematosos, dos quais 7 puros e 12 associados, 20 indivíduos com coriza, dos quais 13 puros e 7 associados, 3 portadores de urticária e 5 doentes de enxaquecas.

Resultados

Classificámos os nossos resultados em 4 categorias:

I — Remissão total dos sinais clínicos, sem nenhum tratamento associado (note-se que os nossos doentes estavam sob corticóides).

II — Remissão total com administração de corticóides, mas de uma maneira episódica e de curta duração (uma semana o máximo).

III — Remissão total com redução dos corticóides administrados de uma maneira permanente, mas segundo o método que consistia em dar uma tomada única dia sim dia não (Charpin).

* Histaglobin contém 12 mg de gama-globulina humana de origem placentária e 0,16 microgramas de histamina.

** Ampolas de 5 ml contendo 500 mg de gama-globulina humana de origem placentária.

IV — Enfim, nesta categoria classificamos os resultados nulos, quer dizer, quando não houve nenhuma melhoria e o estado do doente exigiu a retomada integral dos corticóides administrados antes do tratamento globulínico.

Resultados globais em 64 doentes

- 39, ou seja 61%, puderam dispensar completamente a corticoterapia (categoria I);
- 15, ou seja 23,5%, não tomaram mais corticóides, senão periódicamente (II);
- 8, ou seja 12,5%, puderam reduzir os corticóides (III);
- Finalmente, 2, ou seja 3%, não pareceram beneficiar desta terapêutica (IV).

Resultados segundo a afecção tratada

- Na asma, em 36 asmáticos tratados, 24 puderam dispensar completamente a corticoterapia, ou seja 66% (categoria I), enquanto 7 entraram na categoria II, 4 na categoria III e apenas 1 foi um insucesso.
- Em 17 asmáticos puros, 12 puderam parar com a corticoterapia (I).
- Em 19 asmáticos com outras manifestações alérgicas associadas, 12 puderam dispensar a corticoterapia (I) e, de uma maneira mais precisa, em 12 asmáticos também com eczema, 9 deixaram de tomar os corticóides e em 7, também portadores de coriza espasmódica, 3 deixaram de tomar os corticóides. Nesta última categoria, os resultados são, portanto, menos favoráveis.
- Note-se que, entre os 36 asmáticos, 17 sofreram uma cura de dessensibilização antes desta terapêutica; em 12 casos o tratamento corticóide, prosseguido apesar da dessensibilização, pôde ser suspenso.
- Entre os 19 eczematosos tratados, 9 puderam dispensar completamente a corticoterapia, enquanto 5 entram na categoria II, 3 na categoria III e apenas 2 constituem um insucesso.
- Nos 7 indivíduos com um eczema puro não houve nada que pudesse fazer dispensar completamente a corticoterapia; cada uma das categorias II e III compreende 3 indivíduos e há um insucesso.
- Dos 12 indivíduos com um eczema associado à asma, 9 puderam dispensar os corticóides, 2 entram na categoria II e verifica-se um insucesso. Este grupo foi já considerado a propósito da asma.

— Nos 20 indivíduos com coriza, 15 puderam dispensar completamente os corticóides, enquanto 2 entram na categoria II, 3 na categoria III, e não se contam insucessos.

— Em 13 indivíduos com coriza pura, 12 puderam dispensar completamente a corticoterapia.

— Em 7 indivíduos com coriza associada à asma, categoria já considerada, 3 indivíduos puderam dispensar completamente a corticoterapia, e cada uma das categorias II e III compreende 2 indivíduos. Não há insucessos.

— Entre os 20 indivíduos com coriza, 11 sofreram uma cura de dessensibilização. Oito vezes o tratamento corticóide, prosseguido apesar da dessensibilização, pôde ser suspenso, após tratamento globulínico.

— Em 3 doentes com urticária, nenhum pôde dispensar completamente os corticóides, enquanto os 3 entram na categoria II.

— Em 5 doentes com uma cefaleia migranóide, que durava há 10 ou 20 anos, 3 melhoraram sem corticóides e 2 entraram na categoria II, tendo o complexo gama-globulina-histamina sido administrado em associação com Sandostene.

*
*
*

Poderemos comparar os resultados do Histaglobin e os da Alerglobulina? Sendo as séries desiguais, não nos é possível estabelecer uma comparação válida. O quadro a seguir apresenta o número de doentes tratados com uma ou outra medicação. Assinalaremos que uma criança, que não nos tinha parecido obter resultados válidos com a gama-globulinoterapia isolada, pôde dispensar completamente os corticóides após uma cura de Histaglobin.

Surgiu-nos a ideia de estudar o tratamento com a gama-globulina em função do poder sero-aglutinação do latex em presença da histamina e da serotonina, a propósito das cefaleias migranóides. Com efeito, se para a maioria das outras afecções alérgicas temos à nossa disposição meios de estudo bastante vastos (sensibilidade colinérgica, aerossóis-testes, testes cutâneos, etc.), as cefaleias migranóides não nos fornecem nenhum meio de investigação válida.

Pareceu-nos que o estudo deste poder sérico de aglutinação poderia dar-nos uma orientação. Numerosos autores, franceses e estrangeiros, estudaram o poder histaminopéxico sérico do indivíduo alérgico. Em França, Vialatte e Paupe, Benda, Parrot e col., Huriez e col., em particular, verificaram que os indivíduos nor-

QUADRO

Distribuição dos doentes estudados

	HISTAGLOBIN		ALERGLOBULINA		TOTAL
	Adultos 15 anos	Crianças 15 anos	Adultos 15 anos	Crianças 15 anos	
Asma pura	5	5	5	3	18-1=17
Asma + eczema	4	4	2	2	12
Eczema	4	2	0	1	7
Coriza	4	4	4	1	13
Urticária	1	0	2	0	3
Cefaleia migranóide	5	0	0	0	5
Asma + coriza	2	2	2	1	7
Total	25	17	15	8	65-1=64

mais aglutinavam as partículas de latex a títulos superiores a 1/160 e que os indivíduos alérgicos não as aglutinavam, ou aglutinavam-nas apenas com diluições inferiores (estas diluições podiam, aliás, no indivíduo normal, variar de 1/320 a 1/80, segundo as técnicas de laboratório empregadas).

Os resultados obtidos segundo os títulos de concentração — inferiores ou superiores a 1/160 — foram os seguintes:

— Em 21 asmáticos estudados, 16 apresentavam um título de sero-aglutinação inferior a 1/160.

— Nestes 16 doentes, 12 curaram pela gama-globulinoterapia; mas nos 5 que apresentavam um título superior a 1/160, 4 curaram também com a gama-globulinoterapia. Esperamos ter um número maior de doentes estudados para podermos tirar uma conclusão. Aparentemente, não há diferença de resultados. Note-se, no entanto, que os 5 casos que apresentam um título superior a 1/160 são doentes que foram estudados após uma dessensibilização, sendo portanto susceptíveis de terem a sua taxa de aglutinação modificada por causa mesmo desta dessensibilização.

— Pelo contrário, o eczematoso, que não melhorou com o tratamento, apresenta uma taxa de aglutinação de 1/640, portanto uma taxa de indivíduo não alérgico; será isso a razão do insucesso?

— Assinala-se, enfim, que também aqui nos encontramos perante 5 resultados excelentes em cinco corizas espasmódicas, qualquer que tenha sido a taxa de aglutinação.



**as
mucopatias**

tratam-se eficazmente com

mucoral

S - carboximetilcisteína

a verdadeira terapêutica mucolítica

Em frascos de 125 cm⁵



emménovis

***associação estrogéneo-progesterona
para administração intramuscular profunda***

**amenorreia, aborto habitual ou iminente, perturbações mens-
truais funcionais, esterilidade e na prova precoce da gravidez**

Em caixas de 1 ampola A e 1 ampola B

— Quanto às urticárias e às cefaleias migranóides, o seu número não é bastante elevado para se emitir uma opinião; é preciso, no entanto, sublinhar o aspecto benéfico do tratamento nos doentes cuja etiopatogenia não está ainda muito bem explicada.

Conclusões

Em conclusão, o estudo de 64 doentes alérgicos tratados com gama-globulina e o complexo gama-globulina-histamina deu muito bons resultados, permitindo suprimir ou diminuir a corticoterapia num grande número de casos.

Em 24 asmáticos sobre 36, a corticoterapia pôde ser interrompida, enquanto em 7 doentes foi continuada apenas episódicamente.

Em certos asmáticos, quando o tratamento de dessensibilização estava indicado, os resultados do tratamento foram completados de uma maneira feliz pela gama-globulinoterapia.

Nos doentes com coriza, os corticóides foram suprimidos 12 vezes em 13.

Noutras afecções, a corticoterapia não pôde ser suspensa, mas foi fortemente diminuída em 6 eczematosos sobre 7 e em três urticárias sobre 3.

O tratamento transformou a vida de cinco doentes com uma cefaleia migranóide que datava de 10 ou 20 anos.

Verificámos que o tratamento era mais eficaz nos doentes com um título muito baixo de aglutinação do latex em presença da histamina e da serotonina.

Finalmente, pareceu-nos que a gama-globulinoterapia, simples ou associada, devia ser administrada de uma maneira regular, prolongada e com curto intervalo, para dar os melhores resultados, e que estes (supressão da cortisona) eram com mais frequência verificados com o complexo de gama-globulina-histamina nos tratamentos logo instituídos, antes de qualquer dessensibilização (51,7% contra 33,3%).



Tratamento da doença pulmonar embólica

A terapêutica anticoagulante nos doentes com embolia pulmonar aguda está bem definida e graças a ela o prognóstico dos doentes com tromboembolismo melhorou dramaticamente; a taxa de mortalidade da embolia pulmonar não tratada, que era de 25%, baixou actualmente para menos de 5%. Enquanto que, antigamente, os doentes com trombose venosa ficavam acamados durante semanas, é agora possível mobilizá-los dentro de poucos dias. Porém, foi apenas em 1960 que Barrit e Jordan efectuaram um ensaio controlado da terapêutica anticoagulante na embolia pulmonar. Os doentes da enfermaria geral de medicina foram colocados ao acaso nos grupos de controle e tratados, sendo estes últimos medicados com heparina, seguida de anticoagulantes orais. Foi tratado um total de 54 doentes, com uma mortalidade intra-hospitalar de 2%. Este estudo continua a constituir o único ensaio controlado efectuado em doentes com embolismo pulmonar declarado, tratados com drogas anticoagulantes.

A atitude básica da terapêutica anticoagulante do tromboembolismo não tem sofrido grandes modificações durante os últimos 30 anos. Porém, trabalhos experimentais recentes têm esclarecido parcialmente a razão da eficácia desta terapêutica e elucidado um pouco o mecanismo de acção da heparina na doença embólica pulmonar.

É muito difícil, como se sabe, matar um animal com trombos formados «in vivo» com o seu próprio sangue. Porém, os animais submetidos a embolias autólogas desenvolvem constrição aguda das vias aéreas, devido ao estreitamento marcado das vias aéreas terminais; trata-se mais de obstrução das vias aéreas distais do que de um espasmo brônquico. Não se verificava a constrição das vias aéreas após a embolização, se se administrava heparina ao animal antes da libertação dos êmbolos. Encontrou-se uma chave importante sobre a causa da constrição das vias aéreas pelo exame do trombo, antes e depois da embolização. Os trombos de estase são constituídos por uma rede de fibrina, eritrocitos e plaquetas dispersos. Quando estes trombos são lançados para a circulação pulmonar e recuperados na autópsia alguns minutos mais tarde, verifica-se a existência duma camada distinta de plaquetas desgranuladas. Porém, em animais a quem se administrou a heparina não se verificou a formação da camada de plaquetas e o êmbolo tinha a aparência de um trombo de estase.

Desse modo, a heparina evita quer a adesão das plaquetas, quer a constrição das vias aéreas. O elo de ligação entre estas duas

observações é a agregação das plaquetas pela trombina com a libertação dos seus constituintes. As plaquetas contêm aminas fisiologicamente activas, tais como a serotonina, histamina e catecolaminas. Estas substâncias vasoactivas estão armazenadas nos grânulos e são inofensivas dentro das plaquetas. Porém, uma vez libertadas pelas plaquetas no plasma circundante, podem provocar constrição dos músculos lisos. Os trombos de estase recentes ainda contêm traços de trombina, até após terem sido recuperados dos pulmões.

Um dos mecanismos de neutralização da trombina no organismo é a sua absorção pela fibrina recémformada. Porém, quando o sangue passa por um tromboembolo obstruído parcialmente, existe trombina suficiente para provocar uma agregação local de plaquetas à superfície do êmbolo, resultando na aderência das plaquetas ao êmbolo. Talvez seja ainda de maior importância o conteúdo das plaquetas que é lançado para a circulação pulmonar obstruída. Desse modo, no caso de uma tromboembolia recente, o vilão pode não ser o êmbolo, mas sim os potentes enzimas que a ele se encontram adsorvidos. A trombina não só provoca a agregação das plaquetas, mas também leva a propagação do trombo pela conversão do fibrinogéneo em fibrina. Isto pode explicar porque a heparina é tão eficaz no tratamento da embolia pulmonar aguda. A heparina tem uma acção antitrombina muito potente e neutraliza praticamente imediatamente toda a trombina que possa encontrar-se presente no sangue.

É importante frisar-se, portanto, que a heparina constitui a terapêutica *específica* neste contexto, dado que inibe quer a propagação quer a reacção de libertação das plaquetas. A heparina também provocou alteração substancial da pressão venosa central (CVP) elevada após a embolia. Porém, a elevação da CVP após a embolização era evitada apenas por 200 unidades de heparina por kilograma e não por doses inferiores. Eram precisos níveis muito mais elevados de heparina do que os necessários para evitar a coagulação do plasma pela trombina, para inibir a agregação das plaquetas pela trombina «in vitro».

Acumulam-se provas experimentais da resposta plaquetária mediada pela via humoral, muito particularmente na embolia maciça. Por exemplo, a epinefrina tem um efeito dramático na resposta dos coelhos à embolia maciça. Um controle da taxa de mortalidade aguda de 15% subsequente a embolia maciça foi aumentada para 60% após a administração de quantidades de epinefrina relativamente pequenas, que potencia marcadamente a agregação plaquetária induzida pela trombina. A epinefrina

potencia também a reacção de libertação plaquetária, de tal modo que as aminas vasoactivas armazenadas são postas em liberdade com maior facilidade. Este aumento de capacidade letal dos êmbolos, induzido pela epinefrina, pode ser evitado por uma heparinização prévia do animal.

Qual a relevância destes estudos experimentais na doença tromboembólica humana? Qual é a importância destes agentes vasoactivos, cujo papel parece ser de tamanha importância nos estudos em animais? O problema principal na doença humana será o mero bloqueio mecânico da artéria pulmonar — e esta parece ser a opinião da maioria — ou existirão outros factores interessados? Indubitavelmente existem certos doentes, muito particularmente os mais idosos, que têm uma reserva cardiopulmonar tão limitada que uma dificuldade mecânica provocada apenas por um êmbolo é suficiente para provocar a morte imediata. Porém, o mero êxito da terapêutica heparínica na maioria dos doentes indica que uma explicação puramente morfológica do tromboembolismo é inadequada. A experiência clínica sugere que se a trombina é rapidamente neutralizada pela administração intravenosa de heparina, a maioria dos doentes tolera até os êmbolos grandes. A situação é análoga à do manejo dum barril de pólvora. Dever-se-á prestar mais atenção ao detonador (a trombina) ou ao barril (o coágulo)? Sugere-se que, se se retira o detonador, o barril é relativamente inócuo.

Podem-se tirar duas ilações fundamentais, se considerarmos a heparina como a terapêutica específica da doença embólica pulmonar. Em primeiro lugar, a droga deve ser administrada logo que se considere provável a existência duma embolia pulmonar. É necessário que se encare a atitude terapêutica com uma nota de urgência. Deve-se administrar uma dose de heparina por via intravenosa após as medidas necessárias para um diagnóstico clínico à cabeceira do doente e antes de se dar início a uma série de técnicas diagnósticas necessariamente morosas. Se não se inicia a terapêutica antes do doente ter efectuado um estudo radiológico do tórax, um electrocardiograma e um «scanning» pulmonar, perde-se um tempo precioso, durante o qual pode ocorrer a propagação do trombo. Em segundo lugar, a heparina deve ser administrada em quantidades adequadas para evitar a interacção plaquetas-trombina. Doentes em estado trombótico podem ter níveis circulantes elevados do factor plaquetário 4, que é uma proteína básica contida nas plaquetas e que neutraliza a heparina, que é libertada durante a reacção de libertação das plaquetas. A duplicação do tempo de coagulação num animal, o que constitui uma medida de controle

da terapêutica heparínica, é insuficiente para evitar a agregação das plaquetas aos êmbolos frescos, ou até para evitar a formação de trombo, sejam quais forem as circunstâncias. São necessárias aproximadamente 200 unidades/kg de heparina para evitar a agregação plaquetária ao êmbolo e é provável que seja necessária uma dose similar para evitar a propagação.

Se aplicarmos este raciocínio a uma embolia pulmonar clínica, devemos administrar 10 000 a 15 000 unidades por via intravenosa. Além disso, parece lógico que se mantenha este regime durante as primeiras 24 horas pelo menos, após o episódio agudo, administrando esta dose por via intravenosa de 4 em 4 horas, para a obtenção de níveis sanguíneos elevados. Portanto, a dose de heparina durante as primeiras 24 horas é de 60 000 unidades. A partir desse instante, parece razoável que se administrem doses menores, dado que é preciso menos heparina para evitar a trombose subsequente, desde o momento em que se tenha sob controle a fase aguda da trombose. Como seria de esperar, o tempo de coagulação estará sem dúvida consideravelmente aumentado com este regime. Pode-se efectuar um tempo de coagulação diário para assegurarmos que o doente está a receber heparina em quantidade suficiente, mas não com o medo de uma dose excessiva. Durante as primeiras horas críticas, pode ser muito mais perigoso dar heparina a menos do que a mais. Porém, é necessária uma nota de cautela no que se refere ao tratamento de mulheres idosas, dado que estas doentes têm uma maior incidência de complicações hemorrágicas com a heparina. Portanto, é aconselhável administrar doses menores a essas doentes (por exemplo, 10 000 unidades de 6 em 6 horas) e jutar desde o início uma droga anticoagulante «per os».

Normalmente, a heparina e a terapêutica oral devem sobrepor-se durante cinco a sete dias, para assegurar um efeito anti-trombótico e anticoagulante simultâneo. Porém, nas doentes do sexo feminino, idosas, deve-se muito provavelmente suspender a heparina logo que seja possível. É discutível o tempo de duração da terapêutica anticoagulante; os doentes com embolia pulmonar comprovada são geralmente tratados durante três a seis meses. Durante a terapêutica heparínica, não se deve administrar aspirina ou compostos contendo aspirina, dado que esta atitude pode levar a um compromisso perigoso dos mecanismos hemostáticos. Devem-se também evitar as injeções intramusculares. O tratamento-base destes doentes deve incluir a oxigenoterapia, dado que a maioria dos doentes com doença embólica pulmonar significativa sofrem de hipoxemia. Devem-se elevar os pés da cama para facilitar o retorno venoso e aconselhar os doentes a usar meias elásticas

quando são mobilizados. Se os doentes entrarem em estado de «shock» prolongado, pode ser vantajosa a administração intravenosa de isoproterenol.

A embolia pulmonar aguda tem também sido tratada quer com a uroquinase, quer com a estreptoquinase, que são activadores potentes do plasminogéneo. Estão presentemente a efectuar-se ensaios controlados intensivos com a uroquinase. É um estudo vasto, cooperativo, com o objectivo de se avaliar a eficácia trombolítica da terapêutica em doentes com tromboembolismo pulmonar agudo. Patrocinado pelo National Heart Institute, este ensaio foi idealizado para se determinar se a taxa de resolução dos tromboembolos pulmonares é influenciada pela terapêutica trombolítica quando comparada com a terapêutica anticoagulante. Os doentes são randomizados em grupos de «controle» e «tratados»; o grupo de controle é tratado com a heparina, seguida de uma droga anticoagulante oral, enquanto que o grupo tratado é medicado com uroquinase antes de ser submetido à terapêutica anticoagulante. Os estudos preliminares com a uroquinase e a estreptoquinase indicam que em alguns doentes a terapêutica trombolítica acelera marcadamente a resolução natural dos tromboembolos, demonstrável pelo «scanning» pulmonar e arteriografia pulmonar. Porém, não foi ainda determinado se esta resolução acelerada influencia favoravelmente a mortalidade e a morbilidade da doença. Espera-se que os resultados dos ensaios cooperativos correntes com a uroquinase respondam à pergunta crucial: se o doente recebe benefícios terapêuticos significativos com a adição dum agente trombolítico ao seu tratamento. É uma pergunta mais difícil de responder do que se possa imaginar à primeira vista, dado que a taxa geral de mortalidade dos doentes tratados apenas com a terapêutica anticoagulante convencional é inferior a 5% na maioria das séries.

Utilizou-se também uma substância coagulante purificada do veneno de víbora (Arvin) para o tratamento do tromboembolismo venoso. O arvin transforma o fibrinogéneo num polímero de fibrina que é subsequentemente eliminado da circulação. Os níveis do fibrinogéneo e do plasminogéneo descem e os produtos de degradação do fibrinogéneo aparecem temporariamente na corrente sanguínea. Uma ou duas unidades de arvin por quilo provocam a desfibrinação, conduzindo a níveis de fibrinogéneo de 40 mg% ou até menos. Estudos preliminares não controlados indicaram respostas favoráveis em alguns doentes com trombose venosa. Assevera-se que se verificaram melhores em vários casos em que não se obtiveram respostas favoráveis com a terapêutica anticoagu-

lante e trombolítica. Porém, no único ensaio controlado referido até à data, demonstrou-se que o arvin não tinha acção significativamente superior à heparina.

O papel desempenhado pela Cirurgia no embolismo pulmonar é essencialmente de apoio; não constitui um método primário de terapêutica e deve ficar de reserva para ser utilizado em determinados casos específicos. A laqueação da veia cava inferior é o tratamento de eleição naqueles poucos doentes em que a terapêutica anticoagulante não conseguiu controlar a doença. É também utilizada quando o risco da terapêutica anticoagulante é muito grande, tal como o caso de doentes com úlcera péptica em actividade. Presentemente, é geralmente aceite que se podem verificar recorrências da embolia pulmonar após a laqueação da cava, como foi inicialmente apontado por Gurewich e col.

Estudos subsequentes confirmaram a observação inicial de que os trombos venosos dos membros inferiores podem atingir os pulmões através dos vasos colaterais, em número significativo de doentes, após a laqueação da veia cava. As indicações de embolectomia pulmonar continuam mal definidas e sujeitas à controversia. Embora possa desempenhar um papel secundário em determinados casos clínicos, não constitui uma indicação terapêutica relevante para a grande maioria dos doentes com doença pulmonar embólica. Por exemplo, numa revisão de 101 doentes que tiveram embolias pulmonares importantes, confirmadas na autópsia, apenas em seis casos seria admissível considerá-los candidatos a uma embolectomia pulmonar.

A necessidade de profilaxia selectiva da trombose venosa tem sido salientada em relatórios recentes na Inglaterra, nos quais se utilizou fibrinogéneo marcado-I¹²⁵ radioactivo, para detectar precocemente a trombose em início. Com esta técnica, quando o fibrinogéneo radioactivo é depositado no trombo venoso sob a forma de fibrina, verifica-se uma acumulação local da contagem da radioactividade nas pernas. A presença de trombos detectados por esta técnica tem uma perfeita correlação com os dados da flebografia. A técnica do fibrinogéneo radioactivo para detectar precocemente a trombose, constitui provavelmente a técnica mais sensível presentemente. Utilizando-a, verificou-se que aproximadamente um terço dos doentes no pós-operatório tinha trombozes venosas, embora fosse muito menor o número de doentes com sinais clínicos. Após intervenções de grande cirurgia em doentes idosos, a incidência de trombose das veias profundas era de 61%. Embora com medidas profilácticas conservadoras muito boas, tais como a mobilização precoce, meias elásticas e fisioterapia vigorosa reduzissem esses

valores altos, a incidência de trombos detectados pela técnica radioactiva não baixou para além de 24%. Quais as conclusões que se podem tirar desses dados, confirmativos como são, de determinadas situações clínicas associadas a um risco particularmente elevado de trombozes venosas? Sabe-se, já há uma década, que a administração «per os» de uma terapêutica profiláctica anticoagulante evita as tromboembolias em doentes de grande risco. Os estudos clássicos de Svitt demonstraram convincentemente que pelo menos num grupo de doentes de grande risco, nomeadamente doentes com fracturas do colo de fêmur, podia-se evitar a trombose venosa e a embolia pulmonar. Estudos posteriores, de outros autores, confirmaram a eficácia da terapêutica anticoagulante profiláctica «per os» em doentes de grande risco. Embora a vantagem da anticoagulação profiláctica nesses doentes seja cada vez mais reconhecida, esta atitude tem um valor muito relativo.

O que se torna necessário é uma profilaxia *selectiva* em todos os doentes que mostram indícios precoces de trombose venosa. Conquanto isto não seja ainda possível em grande escala, o teste do fibrinogéneo radioativo ilustra como será possível muito em breve detectar por rotina os doentes que necessitam de terapêutica profiláctica. Entretanto, deve-se administrar a terapêutica anticoagulante «per os» a todos os doentes de grande risco, partindo do princípio de que será possível salvar mais doentes da morte ou incapacidade, devido a embolia pulmonar, do que prejudicá-los por complicações hemorrágicas.

Finalmente, a eficácia da terapêutica anticoagulante na doença tromboembólica venosa não deve ser confundida com a sua relativa ineficácia na doença arterial coronária. A patogenia da trombose venosa e arterial é diferente e existem razões válidas para explicar o porquê do sucesso das drogas anticoagulantes num tipo de doença oclusiva vascular e não no outro. Porém, muitos clínicos subestimam a complexidade da terapêutica anticoagulante e não se capacitam por completo de que o seu uso eficiente necessita de cuidado e perícia. Não se podem esperar bons resultados se esta terapêutica é utilizada duma maneira descuidada e inadequada.

D. P. Thomas.

(in «The American Journal of the Medical Sciences» 259: 157, 1970).



*nas enxaquecas
e certos tipos de cefaleias*

MIGRISTÈNE

dimetiotazina

**Terapêutica de fundo
e tratamento descontínuo
de oportunidade**

Apresentações

Via oral: Comprimidos a 20 mg (caixas de 20)

Via rectal: Suposilórios a 50 mg (caixas de 6)

