

ARQUIVOS
DO INSTITUTO
NACIONAL
DE SAÚDE



VOL. XIX | 1993

ARQUIVOS
DO INSTITUTO
NACIONAL
DE SAÚDE



VOL. XIX | 1993

DIRECTOR

José Bandeira Costa

CONSELHO CIENTÍFICO

*Maria de Fátima Alpendurada
António Amorim
Francisco Antunes
Luís Archer
Henrique Barros
Mário Bernardo
Victor Manuel Pais Caeiro
Joaquim António Machado Caetano
José Manuel Calheiros
Salvador Massano Cardoso
Germano do Carmo
Sérgio Castedo
Hugo David
António Lobato de Faria
Mário Faria
Wanda Canas Ferreira
Maria Odette Santos Ferreira
Jorge Torgal Garcia
Aires Humberto da Penha Gonçalves
Manuel Júdice Halpern
Benvido Justiça
Henrique Lecour
José Manuel Sousa Lobo
Ana Costa Miranda
Carolino Monteiro
José Augusto Guimarães Morais
José Moniz Pereira
Augusto Franco Pinheiro Pinto
António Mário Rodrigues Ribeiro
Manuel Santos Rosa
José Rueff
Maria Helena Saldanha
Heloísa Santos
Paula Marreilha dos Santos
Maria João Saraiva
Carlos Silveira
Luís Gonçalves Sobrinho
João Carlos Figueiredo Sousa
Frederico José Teixeira
Jaime Santos Dias Travassos*

CONSELHO REDACTORIAL

*Maria dos Anjos Catry
Maria José Vaz Dias
Judite Guerlixa
João Lavinha
Ilda Martins
Teresa Paixão
Maria Odete Rodrigues*

SECRETARIADO

Rui A. F. Rodrigues

REDACÇÃO, ADMINISTRAÇÃO E PROPRIEDADE

*INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE
DR. RICARDO JORGE
Av. Padre Cruz
1699 Lisboa Codex
PORTUGAL*

COMPOSIÇÃO E IMPRESSÃO

*Soc. Astória, Lda.
Regueirão dos Anjos, 70
1150 Lisboa*

VOL 19 1993

O Instituto Nacional de Saúde não se responsabiliza pelas opiniões expressas nos artigos publicados nos ARQUIVOS, que são da exclusiva responsabilidade dos seus Autores. A utilização destes trabalhos obriga à identificação da sua origem e autoria.

Sumário / Contents

- 1/Que investigação em saúde num país como Portugal? (Dia do INSA, 1993).** 5
What kind of health research for a country like Portugal?
Daniel Serrão
- 2/Hepatotoxicidade do Paracetamol** 15
Hepatotoxicity of paracetamol
Félix Dias Carvalho, Maria de Lourdes P. A. S. e Margarida Alice Ferreira
- 3/Contribuição do rastreio de portadores para a prevenção da β talassémia e da drepanocitose na população portuguesa: um estudo multicêntrico.** 27
Contribution of carrier screening towards the prevention of β thalassemia and sickle cell disease in the Portuguese population: a multicentric study
Francisco Inês, Madalena Sequeira, Paulina Santos, Renato Santos, Eisa Nunes, Anicete Cavaco, Lúcia Carvalho, Angelina Calado, M.ª de São José Tavares, Luísa Portugal, Julieta Rodrigues, Odete Mendes, M.ª Graça de Sousa, Emanuel Esteves, M.ª Carolina Almeida, M.ª de Fátima Breia, M.ª de Lurdes Fialho, M.ª João Peres, Isabel Picanço, Lídia Batalha, Teresa Seixas, Paula Pacheco, João Lavinha, M.ª de Jesus Feijó e M.ª do Carmo Martins
- 4/Os resultados dos exames laboratoriais nos Inquéritos CINDI n.º 1 (1987) e n.º 2 (1993).** 33
Laboratory results from the CINDI Portugal Programme — inquiries Nr. 1 (1987) and Nr. 2 (1993)
Maria do Carmo Martins, Maria Odette Rodrigues, Maria Carolina Almeida e Aidil Fonseca
- 5/Avaliação da qualidade de medicamentos comercializados em Portugal** 61
Quality evaluation of medicinal products marketed in Portugal
Maria Isilda Jacinto, Ilda Damas Móra, Maria Felismina Roque Ferreira, Maria da Conceição Monteiro, Maria Fernanda Ilharco, Ana Cristina Cartaxo e Maria João Barreira

Que investigação em saúde num país como Portugal? *

Daniel Serrão **

Agradeço ao Senhor Director Dr. José Bandeira da Costa o convite para a conferência e debate que irão celebrar, neste ano de 1993, o Dia do INSA.

O tema que foi escolhido, investigação em Saúde em Portugal, não podia ser mais oportuno.

E porque se trata de um debate dei ao tema uma versão interrogativa: Que investigação em saúde num país como Portugal?

Pretendo com esta versão do título da minha intervenção avisar que não vou desenvolver as minhas considerações de uma forma abstrata, para um país ideal, mas analisar e propor decisões concretas para um país real, este Portugal de 1993 em que estamos a viver.

Mais fácil seria a primeira opção, em que todos somos mestres, desenvolvendo para vós o discurso da utopia, com muitos «deveria fazer-se» e é «necessário pensar», com muita «preocupação de qualidade», «optimização de recursos humanos», «sinergias, redes, cruzamentos» e outros tropos em que é fértil a linguagem dos políticos interessados nesta área.

Mas não seria sério nem útil.

Do que vou tratar é de discutir convosco se um país como Portugal deve ter investigação em saúde e, sendo a resposta positiva, que tipo de investigação deve ser efectuada, onde, por quem; finalmente, como deve ser financiada e avaliada.

«Ver longe, o mais cedo possível, continua sendo, hoje, como ontem, o segredo dos empreendimentos humanos bem sucedidos»

Roberto Carneiro, 1988.

Um país como Portugal. Mas o que é Portugal?

É uma velha nação, com mais de 850 anos de fronteiras estáveis, caldeada por muitas etnias, do que resultou uma gente instável, enigmática e sonhadora, bem mais feliz quando espera na bruma do que quando trabalha a sol aberto.

Seremos no ano 2000 pouco mais de 10 milhões, litoralizados e concentrados nas Áreas Metropolitanas de Lisboa e do Porto, no Norte Litoral, e no Centro Litoral, 40 % dos quais serão população activa; destes quatro milhões de cidadãos activos, 20 % estão no sector primário, 40 % no sector secundário e 40 % no sector terciário. Neste se situa a burguesia da qual os médicos são uma pequena fatia: 28821 no total, que serão apenas 1,7 % do milhão e cento e oitenta mil portugueses que, pelo ano 2000, terão diplomas de estudos superiores. Massa crítica modesta para tarefa tão urgente como é a de tratar da saúde dos portugueses, evitar que adoeçam e recuperá-los para a vida activa.

É uma nação cuja rede urbana está definida no essencial desde o final da Idade Média, segundo Jorge Gaspar, apenas evoluindo por adaptação (Braga foi a capital do reino suevo, foi a sede de um poderoso senhorio eclesiástico, é hoje uma cidade-centro sub-regional e pólo dinamizador de um território densamente industrializado) e nenhum FEDER, por melhores que sejam as (aparentes) boas intenções dos governantes, alterará este estado de coisas e impedirá o crescimento contínuo dos actuais grandes centros populacionais acentuando as chamadas assimetrias regionais.

E esta nação é rica? Não é.

* Conferência proferida no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, em 12 de Novembro de 1993, Dia do INSA.

** Professor Catedrático de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina do Porto.

Gente instável, enigmática e sonhadora não tem condições para ser rica.

Expulsamos os judeus que tinham sido o suporte financeiro do final da Primeira Dinastia e da Segunda Dinastia até à dita expulsão e a rica Flandres actual, parte holandesa parte belga, nem sequer nos agradece o presente que lhe fizemos; deixamos passar ao lado a revolução industrial; exploramos um milésimo dos territórios africanos sob a forma de umas quintas privadas com gestão familiar e saldamos tudo com prejuízo e fama de devedores.

Aqui estamos, em 92.082 Km² com um produto interno bruto de 11 biliões de contos e um rendimento anual **per capita** de 9000 dólares. Somos um país pobre.

Mas não é verdade que estamos integrados na Comunidade Europeia, de pleno direito, como se diz?

É verdade. Mas eu aprendi, na pouca matemática que me ensinaram, que só se integra o que é integrável.

Lembrei esta sentença basilar numa palestra que fiz para os finalistas de Medicina, no Porto, **em 1989**, quando eles, deslumbrados com a propaganda que então se fazia dos benefícios da entrada na Comunidade, como se fossemos herdar a fortuna de um tio rico regressado do Brasil, se imaginavam já médicos europeus, com um rendoso consultório em Harley Street ou no Faubourg Saint Honoré; e disse-lhes:

«Esta aventura da integração europeia tem sido apresentada como o grande projecto nacional, a fonte de uma nova energia mobilizadora das pessoas individuais e dos grupos sociais, como o eldorado da economia, o garante da segurança política contra os radicalismos de direita ou de esquerda, como, finalmente, o caminho seguro que nos conduzirá, a todos, à felicidade....»

Só se integra o que é integrável. Esta é a noção-chave da minha posição sobre integração europeia tal como a vejo hoje, depois de alguma experiência nas comissões de Bruxelas, na União Europeia dos Médicos Especialistas e na Sociedade Europeia de Anatomia Patológica.

Integrar não é dissolver

No espaço geo-político a que se chama Europa e ao longo dos seus muitos séculos de convulsões militares, políticas e sociais, houve muitas tentativas de integração, que foram sempre dissoluções ou anexações por obra de um poder hegemónico.

Nos tempos modernos, as invasões francesas, a guerra de 14 - 18, a segunda grande-guerra, o expansionismo soviético, foram expressão destas tentativas de integração por dissolução. Do rescaldo destes grandes movimentos integradores abortados, sempre emergiam as pátrias como espaços privilegiados de enquadramento de pessoas com base em limites geográficos naturais ou artificiais, garantidos por uma organização de poder político-militar a que se chama, nos tempos mais recentes, estado. Temos assim que o estado, enquanto organização do poder político-militar, garante a integridade geográfica da pátria que lhe corresponde, é uma superestrutura. E as pátrias o que são?

À letra são as terras dos pais. Vista sob a óptica de uma antropologia de base biológica, a noção de pátria confunde-se com a de nicho ecológico ou seja o espaço físico-natural onde um determinado grupo de seres biológicos consegue triunfar, adaptando-se.

A primeira pátria dos homens é a Terra inteira e por isso nos devemos, uns aos outros, uma solidariedade ética universal. Mas a diversidade físico-natural do planeta Terra — com suas zonas geladas e tórridas, seus desertos e suas florestas, suas zonas chuvosas ou secas, suas montanhas, planícies, rios e costas marítimas — a diversidade físico-natural, dizia, definiu nichos ecológicos que condicionaram os grupos humanos que neles sobreviveram por adaptação e neles se perpetuaram por fixação genética dos factores de sobrevivência, o mais importante dos quais foi a linguagem articulada e depois a escrita; esta é a origem natural das pátrias, que são na verdade fratrias, grupos de irmãos que falam a mesma língua e aprendem a mesma cultura; porque para eles língua e cultura hoje são as condições-chave de sobrevivência num determinado nicho ecológico. Só que o êxito espectacular destes grupos humanos, muito bem adaptados, levou ao crescimento exponencial dos seus membros constituintes e provocou a errância ou migração, transformada afinal, ela própria, em condição de sobrevivência. Os grandes grupos humanos em migração ou errância, de que são exemplo fantástico os celtas, desde mil anos antes de Cristo, deixam a pátria biológica e ecológica e levam consigo a cultura de sobrevivência de que faz parte uma organização de poder político-militar. Na errância céltica, p. ex. este aspecto está bem documentado e podemos dizer que os grupos humanos migrantes eram uma nação que se transformava em pátria ou país quando se instalava de forma definida num determinado espaço-

físico ou território. Da grande nação celta uma parte atravessou toda a Europa dos Alpes às ilhas britânicas fixando-se no território central e ocidental e fundando aí uma pátria: o país de Gales. E por muito que Isabel II se considere Rainha de um reino unido, o certo é que o país de Gales continua a existir com uma língua própria falada por um milhão de pessoas e com uma cultura que se mantém diferente apesar de uma integração política total que já tem 450 anos.

Este exemplo serve para comprovar que no espaço geo-político a que chamamos Europa há, seguramente, um tecido de pátrias reais sobre o qual os jogos do poder político-militar constituíram um tecido artificial de países que é, queiramo-lo ou não, suporte real do poder político, ou seja, do Estado. (A tragédia da antiga Jugoslávia é uma dramática comprovação).

A Europa no momento actual é, de toda a evidência, uma justa-posição de Estados que se definem por uma estruturação político-militar e que não são, na sua generalidade, nações (porque não dependem de uma cultura de sobrevivência e/ou de projecto) nem pátrias (porque não representam fixação de uma fratria a um nicho ecológico). Eu diria que no momento actual estes estados da Europa são, na generalidade, empresas, cuja lógica de sobrevivência é a lógica empresarial. Não foi por acaso que a ideia de uma Europa unida surgiu em consequência da necessidade de regular a produção e o comércio do carvão e do aço entre a Alsácia e a bacia do Ruhr.

Visto desapaixonadamente, o movimento dos seis foi um acordo para a criação de um poder económico com algum peso na economia mundial; os seus mentores, honra lhes seja, nunca disseram outra coisa; a voz isolada de De Gaulle proclamando a utopia máxima, a Europa das pátrias, do Atlântico aos Urais, ficou isso mesmo, uma voz isolada sem eco nem peso na fundação de uma organização de cooperação económica de alguns estados da Europa ocidental. Com os nove e, principalmente, agora, com os doze, renasce a utopia de fazer de doze estados uma só pátria. Este objectivo, é um absurdo uma utopia e uma impossibilidade. Felizmente, como me ensinava o professor que citei, só se integra o que é integrável; as pátrias não o são.

Porém, se integrar for sinónimo de dissolver, a história está cheia de exemplos de pátrias dissolvidas em Estados. De certo que esta dissolução nunca é completa e pode levar à crueldade brutal dos bascos ou ao revivalismo étnico-religioso da Bretanha francesa.

A identidade nacional portuguesa não é integrável — Dentro de pouco mais de cem anos o espaço físico que chamamos Portugal completa mil anos de existência como pátria real; quero dizer nicho ecológico definido, habitado por um determinado grupo humano que nele triunfou e nele se tem mantido, reproduzindo-se, falando a mesma língua e usando a mesma cultura como condição de sobrevivência.

Ao contrário da quase totalidade dos actuais estados europeus que são feitos de várias nações e agrupam pátrias tão diversas como, por exemplo flamengos e valões, o nosso estado corresponde a uma só nação e a uma só pátria há quase mil anos. Não me refiro a etnia (raça) porque não desconheço que muitos povos errantes terminaram aqui a sua esforçada migração para ocidente: refiro-me a pátria, refiro-me à fixação desses povos neste território de beira-mar, à criação de uma forma de cultura de sobrevivência adaptada a este território e à progressiva organização de um poder político-militar que garantiu a permanência da nação — com um curto intervalo de 60 anos.

Esta entidade não pode ser integrada porque a razão e origem da identidade é a diferença. Se fosse integrada mediante um processo de apagamento das características etno-culturais que singularizam a pátria portuguesa, a sua dissolução no espaço económico e político-militar de um estado, evidentemente artificial como é a Espanha, seria, claro está, desejável e, até, necessária, como condição de sobrevivência.

Se a integração dos doze países europeus é uma operação meramente económica — e é seguro que não pode ser mais nada sob pena de agravar mais ainda o ressurgimento das pátrias reais e abalar assim as fronteiras político-militares dos estados artificiais — porquê os médicos?

Vou dar uma resposta breve a esta questão.

A saúde é um bem económico. Cada homem vale muito diversamente para o Estado conforme está saudável e é agente de produção e de consumo ou está doente constituindo um encargo.

Por outro lado o progresso imparável da tecnologia médica, tanto nos meios de diagnóstico como nos agentes terapêuticos, transformou o negócio da saúde, ou com a saúde se quiserem, num dos maiores negócios nos países desenvolvidos. Portugal é um país em desenvolvimento onde o volume de negócios com a saúde pode ainda triplicar, ou seja aumentar 300 %, nos próximos anos, segundo os especialistas.

Não tenho dúvidas de que o projecto da comunidade económica europeia relativamente aos médicos portugueses é conseguir que eles participem, docilmente, nesta evolução do negócio com a saúde. Portugal não fabrica aparelhos de ressonância nuclear, o que é aceitável, importa-os; mas importa igualmente uma vulgar lâmina de bisturi ou uma banalíssima máscara de cirurgião, em papel. Os médicos são os agentes, por vezes inconscientes mas privilegiados, do fomento do consumo, na saúde e não me admiró das dificuldades do governo para pagar a factura da saúde. E quanto mais avançar a integração económica até 1992, mais se agravarão estes custos em investimento como em despesas correntes, como em salários. Um director de serviço hospitalar em França ganha no topo da carreira, o equivalente a mil contos líquidos mensais em regime de dedicação exclusiva e o interno o equivalente a 250 contos mensais.

Os médicos são, assim, uma peça importante deste projecto económico e daqui o cuidado e o interesse da comunidade em integrar médicos portugueses nos mais diversos comités e grupos de trabalho. Em relação a outros assuntos de importância económica, como a agricultura ou a indústria, a Comunidade negocia com os ministros; na área da Saúde, a União Europeia dos Médicos Especialistas, o programa Europa contra o cancro e muitas outras comissões são constituídas exclusivamente por médicos com um discreto enquadramento dos funcionários da poderosa burocracia de Bruxelas.

Não vamos, portanto, ser ingénuos.

A possibilidade de médicos portugueses virem a trabalhar em países da comunidade é, na prática, mínima ou nula. As nossas Faculdades de Medicina não estão prestigiadas, o nosso nível de formação pré e pós graduada é considerado (na realidade) baixo, embora isso não seja afirmado oficialmente, a nossa rede de prestação de cuidados de saúde primários e secundários é considerada muito deficiente, mal articulada e ineficaz.

Melhorar todo o sistema de Saúde em Portugal é, para a Comunidade, um negócio apetecível e cuja rentabilidade está assegurada por cuidadosos estudos de mercado feitos em especial pela Holanda e pela Alemanha. As grandes produtoras de equipamento médico têm prontos os projectos de grandes hospitais que o Estudo vai acabar por ter de construir quando a opinião pública tiver bem a certeza de que não é por culpa dos médicos que não tem bons cuidados de Saúde em Portugal mas por falta de infraestruturas adequadas e de equipamento moderno e sempre em actualização.

O desafio para os médicos neste indiscutível projecto de integrar a prestação de cuidados de saúde aos portugueses nos padrões europeus é, podem crer, o desafio à qualidade, à competência e à responsabilidade profissional. Muitos médicos portugueses, jovens ou não, têm de tomar perfeita consciência de que o exercício profissional dos médicos assumiu carácter de um contrato de prestação de serviços e já ninguém tolera ser mal servido; e quando se considera mal servido exige reparação civil pelos danos sofridos.

A prática médica perdeu todo o conteúdo paternalista, desumanizou-se de certa forma, mas adquiriu eficácia e rigor técnico e científico.

A contrapartida desta eficácia e deste rigor técnico é a competência individual do médico e da equipa em que esteja integrado. É uma competência feita de muito e permanente estudo, de diálogo constante, de auto e hetero crítica, de avaliação da qualidade do atendimento, particularmente pela autópsia e pelos índices de viabilidade e de sobrevivência, e de intercâmbio permanente com muitos outros grupos nacionais e de países estrangeiros.

A incompetência passou a ser um risco para o médico, pela possibilidade de ser esgrimida nos processos de responsabilidade civil. Já não basta ser competente é preciso poder comprovar, essa competência.

O prestígio dos médicos, o seu estatuto de senhores privilegiados, acabou já por essa Europa toda, dos doze e não só.

O desafio da integração europeia para os médicos portugueses é que se eles não forem tão competentes, tão eficazes e tão responsáveis como os médicos ingleses ou franceses, as pessoas que agora vão procurar estes nos seus países, passarão a exigir que no nosso próprio país possam beneficiar da mesma competência, eficácia e sentido da responsabilidade».

Recordei este meu texto, de 1989, porque os quatro anos decorridos só confirmam o que então escrevi e disse publicamente e porque a discussão do tema — que investigação em saúde num país como Portugal — precisa desta base interpretativa sobre o presente e o futuro próximo do nosso País.

Não sendo nós um país rico e sendo bem evidente que a adesão à Comunidade não nos faz enriquecer, que recursos pode o país afectar à investigação, a qual investigação e como?

A despesa pública com investigação e desenvolvimento terá sido em 1993 de 23 milhões de contos, excluído receitas próprias e trans-

ferências da Comunidade, distribuída por 17 instituições sediadas em 9 ministérios e na Presidência do Conselho de Ministros.

Ao Ministro da Saúde são imputados 479 mil contos, menos de metade do que foi atribuído ao Ministério do Mar e 1/8 do que foi atribuído à investigação no âmbito do Ministério da Agricultura.

O anuário estatístico de Portugal (1991) dá-nos o seguinte Quadro que não deve ter-se modificado muito em 1992 e 1993 dado o imobilismo nesta área e não obstante as muitas iniciativas anunciadas em especial com os apoios da Comunidade Europeia.

REPARTIÇÃO DA DESPESA EM I & D (EXCLUINDO O SECTOR EMPRESAS)

Saúde	- 8,24%
Cienc. soc. e humanos	- 13,06%
Cienc. exactas	- 14,08%
Cienc. naturais	- 18,16%
Cienc. de eng. e tecnol.	- 31,92%

Todos estes valores indicam, sem qualquer dúvida, que a área da saúde não é considerada interessante para o investimento público em investigação e desenvolvimento.

Esta opção é um grave erro político, bem antigo no nosso País e de nefastas consequências como vou demonstrar servindo-me da minha própria experiência como investigador e como modesto «gestor» de investigação no Instituto de Alta Cultura sob várias designações até à sua extinção, já como Instituto Nacional de Investigação Científica, por um decreto fatal do actual governo.

Quando entrei para o Instituto, em Janeiro de 1965, para o Conselho do Fomento, tudo fiz para que fossem admitidos ao concurso de programas tri-anuais, então lançado, no âmbito do III Plano de Fomento, equipas de investigadores clínicos. Concorreram e, pela primeira vez, foram dotados projectos de investigação apresentados por docentes da área clínica e fora da estrutura dos Centros na qual se tinham cristalizado os financiamentos do I.A.C.; sendo certo que, com excepção do Centro de Estudos Egas Moniz que tinha orçamento autónomo, não havia nenhum Centro para investigação clínica. Orgulho-me de afirmar que esta porta que ajudei a abrir em 1965 serviu para que a investigação clínica adquirisse direito de cidade ao lado da investigação básica, morfológica

e fisio-farmacológica, única até então financiada pelos dinheiros públicos.

De Outubro de 1967 até fins de 1969 estive mobilizado em Angola.

Apesar das modificações ocorridas no nosso País fui convidado em Dezembro de 1970 pelo Ministro Veiga Simão para integrar, no Conselho de Fomento, a nova equipa nomeada para o IAC sob a presidência do Prof. Abreu Faro. O entusiasmo do Presidente e o aumento significativo dos recursos afectados ao Instituto permitiu que o Conselho estruturasse uma política de Fomento que passou por uma análise crítica dos Centros existentes, criação de novos Centros, alguns dos quais na área das clínicas universitárias em Lisboa, Porto e Coimbra, usando a massa crítica resultante do êxito do programa tri-anual e do regresso de bolseiros enviados para o estrangeiro segundo um projecto estratégico de reforço de áreas importantes ou de áreas novas que se apresentavam carenciadas.

Não receio ser desmentido quando afirmo que a maioria dos médicos que hoje se distinguem na investigação, como chefes de grupos activos ou mesmo em lugares cimeiros de órgãos governativos que actuam na investigação médica, são antigos bolseiros do Instituto tão caluniado mas indiscutivelmente tão eficaz até 1974.

Acalmadas as perturbações resultantes da revolução voltei a ser convidado para o Instituto, no então chamado Conselho Científico das Ciências da Saúde, já com larga representação dos investigadores das áreas clínicas.

Posso dizer que nos limitamos neste período que terminou com a extinção, a gerir a crise, não conseguindo nem a aprovação de um estatuto próprio para o INIC, nem a criação de novos Centros, nem a extinção dos que estavam improdutos, nem o lançamento de concursos de projectos, por uma constante indefinição de financiamento que transformava a actividade do Conselho em mero exercício de retórica, ineficaz, o que fez crescer o descontentamento nos investigadores dos Centros e nos que, fora dos Centros, aguardavam a oportunidade de se constituírem em equipas com um mínimo de estabilidade financeira.

Recordo que no único concurso de projectos que foi lançado pelo INIC, a verba disponível apenas permitiu subsidiar 10% dos projectos que, após avaliação cuidada, se reconheceu deverem ser subsidiados; os 90% excluídos, legitimamente indignados, cometeram a injustiça de responsabilizar o Conselho e os seus membros por este fracasso do Concurso.

Não tenho hoje dúvidas de que o fracasso deste Concurso, no qual o Conselho e os investigadores tinham posto tanta esperança, e a frustração dele resultante, estão na base das decisões políticas de retirar ao Ministério da Educação o seu instrumento próprio de intervenção na investigação científica universitária e de transferir as verbas disponíveis primeiro para o Programa Mobilizador de Ciência e Tecnologia da JNICT, já com uma área de Saúde, e depois totalmente para a Junta como consequência da extinção, de facto, do Instituto que se seguiu, logicamente, ao estrangulamento financeiro.

Para trás ficou o Colóquio de Troia de 1983, verdadeira assembleia magna da comunidade científica portuguesa organizada, debate aberto sobre a estrutura da investigação científica em Portugal que trouxe à luz do dia a controvérsia sobre o Instituto bem como as querelas pessoais e institucionais que esta controvérsia gerara. Foi o canto do cisne.

O futuro confirmou que Tróia serviu para legitimar a extinção de um órgão coordenador da investigação académica sem ter permitido a criação de outro que o substituisse com vantagem em tempo útil.

A integração de alguns Centros nas Universidades vai-se fazendo penosamente, em clima de indefinição quanto ao ano de 1994 e seguintes, e a gestão da investigação universitária, por cada Universidade, em nome da autonomia, ou não é feita ou tem apenas carácter pontual.

O Conselho de Reitores, até ao momento, não reclamou ainda ao OGE a verba necessária para o financiamento mínimo das unidades de investigação, valor que é essencial para o concurso a grandes projectos internacionais.

Para que estive a maçá-los com esta história do passado recente da investigação em Portugal?

Porque a investigação em Saúde, embora não fosse prioritária — como vimos pelos números que apresentei — sofreu as vicissitudes de todo este universo da coordenação e financiamento das actividades de investigação e, pior ainda, veio a ser arrastada — a meu ver erradamente — para as soluções que foram encontradas.

A principal solução esboçada em 88, negociada em 89, lançada em 90, foi a apresentação na Comunidade Europeia, de um pedido de financiamento para um Programa de Criação de Infra-estruturas Nacionais de Ciência, Investigação e Desenvolvimento, denominado pela sigla CIÊNCIA, financiado pelo FEDER e FSE e que se pensava articulado com outros programas estruturais como o PRODEP, PEDAP, PEDIP, e STRIDE.

O objectivo estratégico deste Programa, com o valor aproximado, para 90-93, de 55 milhões de contos, tal como foi claramente explicado pelo Ministro Valente de Oliveira é o de criar infraestruturas de alta qualidade técnica e científica nas Universidades ou nos Parques de Ciência e Tecnologia, que possam ser utilizadas — e, ipso facto, mantidas — pelas empresas do sector industrial e comercial. Cito «T.5) Em Portugal a orientação da investigação não deve traduzir-se numa escolha entre investigação básica **versus** investigação aplicada mas na opção por uma Ciência de alta qualidade internacional e para uma Investigação aplicada relacionada com as necessidades do País. Não se trata pois de reduzir o peso da Investigação Básica mas de orientar e dirigir mais nitidamente a investigação aplicada feita em Portugal, para as necessidades dos utilizadores» (Intervenção do Ministro Valente de Oliveira na sessão de encerramento da reunião de análise do texto provisório do exame feito pela OCDE à política científica e tecnológica de Portugal. Lisboa, 3 de julho de 1992, Policópia).

Esta estratégia e esta tomada de posição são correctas nos domínios prioritários do Programa CIENCIA com uma só exclusão: a investigação médica em cuidados de saúde.

E, de facto, os três Institutos e os cinco Centros de Investigação criados pelo CIENCIA na área de Ciências e Tecnologias da Saúde irão ter um peso importante nas ciências básicas da saúde mas um quase nulo peso na investigação clínica e, em geral, na investigação em cuidados de saúde.

Nesta área os utilizadores não irão nunca pagar a actividade desses Institutos e Centros e só o Estado poderá estar interessado em adquirir tecnologia ou usar resultados que possam ser úteis no Sistema Nacional de prestação de Cuidados de Saúde que é da sua responsabilidade.

É só esperar para ver.

O reconhecimento desta limitação deu lugar à celebração de um protocolo entre o Ministério do Planeamento e da Administração do Território e o Ministério da Saúde, no âmbito do Programa Específico para as Ciências da Saúde que enquadrou o lançamento de um concurso para financiamento de Projectos de Investigação Científica e Tecnológica.

«O referido concurso» — cito da publicação Ciência e Tecnologia 1991/1992 da SECT — «estimulou a apresentação de propostas em áreas como Infecção. Organização e avaliação de cuidados de Saúde e Biomateriais e deu prioridade a projectos apresentados por investigadores responsáveis, com doutoramento concluído depois de 1 de Janeiro de 1987.

Nos termos do Protocolo, a JNICT assegurou a gestão e financiamento de 55 projectos para os quais estão assegurados, durante os seus três anos de execução 302 780 contos.»

No ano de 1992 o Ministério do Planeamento entrou com 50 mil contos e o da Saúde com 20 mil, verbas «destinadas ao financiamento de cinco projectos nas áreas de Infecção, Organização e avaliação de cuidados de saúde e Biomateriais.»

Sejam cinco, sejam cinquenta e cinco, trata-se de procurar associar o Ministério da Saúde ao financiamento dos programas próprios da JNICT (neste ano levando-o a contribuir com 20 mil contos) dando-lhe como contrapartida (n.º 7 do Protocolo) o direito de se associar com o Ministro do Planeamento ao despacho de nomeação do Presidente da Comissão Coordenadora de Investigação das Ciências da Saúde da JNICT, indicado pela mesma JNICT. É muito pouco e é insignificante em termos reais.

Antes deste Protocolo já o Ministério da Saúde, por si próprio, havia decidido intervir na investigação em Cuidados de Saúde criando a Comissão de Fomento da Investigação em cuidados de Saúde de que sou o Coordenador.

É esta uma oportunidade feliz para expor o que tem sido o trabalho desta Comissão porque eu penso que o Instituto Nacional de Saúde pode agora vir a assumir um papel de relevo na evolução desta Comissão de Fomento da Investigação face ao disposto na sua nova lei orgânica.

A Comissão lançou dois concursos de projectos, um em 1991, financiado com 50 mil contos, outro em 1992, financiado com 100 mil contos sendo metade desta verba para a área de oncologia.

Que novidades têm estes concursos?

Em primeiro lugar não se dirigem aos professores e investigadores dos meios académicos mas aos médicos, preferentemente com menos de 35 anos, que exercem a sua actividade clínica em estabelecimentos dependentes do Ministério da Saúde.

Em segundo lugar o Ministério indicou os temas nos quais deseja que apareçam projectos de investigação aplicada ou operacional: epidemiologia, prevenção primária e prevenção secundária, doenças transmissíveis, toxico-dependência, educação para a saúde, morbidade e mortalidade neo-natal e infantil.

Em terceiro lugar a verba atribuída, que pode ir até 1200 contos por projecto não é para pagar o trabalho do investigador mas para lhe permitir pagar despesas do projecto que pela sua natureza não cabem facilmente nas regras das instituições onde trabalham — hospitais e centros de saúde —

e é o investigador que livremente aplica o dinheiro recebido no que fôr necessário para o êxito do projecto.

O êxito do projecto que é compromisso assumido pelo investigador — é a publicação, ao fim de um ano, de um trabalho na melhor revista possível, nacional ou estrangeira.

Finalmente a burocracia do concurso é a mínima possível.

Das 68 candidaturas do primeiro concurso pudemos subsidiar 50, sendo 18 da área de cuidados primários (36%) e as restantes 32 (64%) da área de cuidados diferenciados — Hospitais Centrais e Distritais e Hospitais Especializados incluindo Maternidades.

A análise rigorosa dos resultados, recentemente concluída pela Comissão, revela que 2 investidores não cumpriram o compromisso assumido o que indica, para já, uma perda de 4% mas trata-se de casos que estão agora a ser directamente investigados pela Comissão e poderão vir a ter uma explicação aceitável.

Os 48 projectos efectivamente realizados custaram inicialmente 42.935.000 00 mas com as devoluções de verbas sobranes e dos que não cumpriram, o custo final é de 38.809.379.00.

Em consequência cada projecto custou, em média, 825.731.00 sendo o mais barato 290.000.00 e os mais caros 1.200.000.00.

Todos apresentaram relatório de execução financeira com comprovativos idóneos das despesas e devolução dos saldos existentes.

Quero aqui afirmar que a minha confiança e a da Comissão na idoneidade absoluta dos nossos médicos para gerirem livremente uma verba de investigação não foi defraudada e é, pelo contrário, motivo de legítimo orgulho. Os médicos portugueses, tratados pela administração pública com respeito e confiança, demonstraram que merecem este respeito e esta confiança.

E os resultados científicos?

Excederam a nossa expectativa.

20, ou seja 42,6 % tiveram um desempenho excelente publicando o trabalho produzido com o subsídio, 5 dos quais em revistas estrangeiras e nós sabemos como é difícil colocar no estrangeiro, trabalhos de investigação clínica.

16, ou seja 34 % completaram o trabalho resultante da investigação subsidiada e enviaram um texto em condições de seguir para publicação.

10, ou seja 21,3 % vão precisar de mais um ano de trabalho para completar o projecto que propuseram conforme previa o edital de abertura do concurso.

1, ou seja 2,1% foi demasiado optimista em relação à possibilidade de ter o número de casos de que necessita e vai precisar de mais um ou dois anos pelo que apresentou um simples relatório de progresso, muito preliminar.

Não me levarão a mal se disser que a Comissão considerou a execução deste Concurso de Fomento um êxito indiscutível e um bom augúrio para o Segundo Concurso já em execução e no qual foram subsidiados 110 projectos envolvendo mais de trezentos médicos, todos trabalhando em instituições dependentes do Ministério da Saúde.

Ressalto que três monografias apresentadas como prova do trabalho realizado e que oferecem dados da maior importância sobre avaliação da vigilância pré-natal em três áreas distintas (Braga, Vila do Conde, Póvoa de Varzim) deverão ser publicadas pelo próprio Ministério da Saúde dado o interesse que têm para os médicos de família.

Anunciei, ao abrir esta demasiado longa exposição, que ia fazer uma proposta de decisões concretas para um país real — este Portugal de 1993 em que estamos a viver — sobre que investigação em Saúde deverá ser feita? E por quem?

Vou terminar com esta proposta esperando que a discussão que se vai seguir ajude a melhorá-la onde for caso disso.

1 — Deve haver uma investigação básica que não é directamente de saúde mas de biologia humana em todos os seus aspectos. Quando considero as designações dos Institutos e Centros criados pelo Programa CIENCIA penso que está neles uma rede de estruturas de investigação que cobre, no momento, os aspectos mais importantes e algumas zonas de fronteira: **Instituto de Biologia Molecular e Celular**, do Porto, com as áreas de Biologia Molecular e Celular, Imunologia, Neurologia e Doenças Genéticas, **Instituto de Biologia Experimental e Biomedicina**, de Coimbra, com as áreas de Neuro-ciências e Engenharia Biomédica, e **Instituto de Tecnologia Biomédica**, de Lisboa, com as áreas Cardiovasculares e Estomatologia/Medicina Dentária; **Centro de Investigação de Biopatologia e Oncologia**, do Porto, com as áreas de Citogenética e Genética Molecular, Neuropatologia, Oncobiologia, Oncologia Médica, **Centro de Estudos Biomédicos** de Lisboa, com as áreas de Neurociências, Biologia Celular e Molecular, Imunologia Celular, Biologia e Patologia Cutânea, Retrovírus e infecções associadas, Metabolismo e Genética, **Centro de Investigação de Genética Molecular Humana**, de Lisboa, com as áreas de Doenças monogénicas, Toxicologia Genética e

Oncologia, Doenças multifactoriais e Análise do Genoma humano, **Centro de Investigação em Patologia Molecular** de Lisboa, com as áreas de Patologia Molecular, Endocrinologia, Biologia Molecular de Vírus e Hemato-oncologia; finalmente o **Centro de Malária** e outras doenças tropicais, de Lisboa, com as áreas de Malária e de Arbovírus e outras doenças tropicais.

Se estes Institutos e Centros tiverem condições para trabalhar, como pretendem, o ano de 1994 será o primeiro ano de uma mudança radical na investigação básica no domínio da biologia humana. Todos estão esperançados em que a JNICT concentre nestes Institutos e Centros de excelência o máximo de recursos financeiros disponíveis em 1994 pondo de parte outras iniciativas cujas garantias de sucesso são mínimas ou nulas.

Seria incompreensível, para a comunidade científica da área da investigação básica em biologia humana que, depois do enorme esforço financeiro feito pela Comunidade Europeia, (60%) pelo Orçamento do Estado através do Ministério do Plano e pelas próprias entidades promotoras dos Institutos e Centros que tiveram de assegurar, com recursos próprios 13,5% do financiamento (aspecto este raramente referido nos documentos oficiais sobre o CIENCIA), a JNICT não tivesse condições para colocar estas oito instituições recém-criadas em regime de produção máxima.

Uma vez consolidados os novos Institutos e Centros e postos a produzir, regularmente, em velocidade de cruzeiro, haverá lugar para outro esforço financeiro extraordinário, em 1995 ou 1996 que desenvolva aspectos não contemplados no CIENCIA ou áreas novas que entretanto tenham aparecido no rápido progresso que tem apresentado a biologia humana e em especial a oncobiologia.

As bolsas de mestrado e doutoramento terão criado uma massa crítica de jovens investigadores que irão animar a investigação dos novos Institutos e Centros, todos eles com condições para participarem em redes europeias de investigação e para atraírem pós-docs, tecnicamente bem preparados, oriundos dos países mais avançados na área da biologia humana ao nível celular e molecular.

Considero este aspecto da investigação básica, com alguma repercussão na saúde humana, muito satisfatoriamente resolvido para um país como Portugal

2 — Mas um país como Portugal, precisa, desesperadamente, de investigação médica em cuidados de saúde e de investigação sobre os serviços de saúde.

A terceira conferência europeia sobre investigação em serviços de saúde realizada em Londres em Dezembro de 1991 discutiu tópicos dos quais a seguir enuncio, alguns, a título exemplar e apenas para ressaltar a sua importância e a necessidade absoluta de abrir mais amplamente este campo de investigação em Portugal e para os nossos serviços e as nossas políticas de saúde:

- Organização, avaliação e eficácia dos cuidados de saúde
- Necessidades, oferta e procura de cuidados de saúde
- Políticas de avaliação das acções de promoção da saúde e prevenção da doença
- Determinantes e desigualdades, na saúde, na doença, na mortalidade
- Avaliação de qualidade dos cuidados de saúde efectivamente prestados
- Financiamento e sua relação com a utilização dos cuidados e o estado de saúde
- Acesso e equidade na prestação de cuidados
- Política de investigação nos serviços de saúde.

Este último aspecto é o que mais me interessa agora.

Tem de haver uma política da investigação médica a realizar nos estabelecimentos dependentes do Ministério da Saúde e orientada por este Ministério.

O ensaio experimental feito com os dois concursos abertos para médicos jovens que trabalham em estabelecimentos dependentes do Ministério — Hospitais, Centros de Saúde, Institutos especializados — provou que existem muitas centenas, mesmo milhares, de médicos, que, parecendo estar apenas a cumprir uma rotina assistencial de cariz meramente profissional, estão qualificados para realizarem investigação médica operacional a partir dessa chamada rotina.

Esta força investigacional tem de ser aproveitada e estimulada para que o Ministério conheça a resposta para numerosos problemas que são determinantes das opções políticas que pretendam melhorar o sistema actual de prestação de cuidados de saúde. Podia enumerar centenas mas lembro apenas, ao correr da pena, a infecção hospitalar, a

relação custo-eficácia das Unidades de Cuidados Intensivos e dos próprios Serviços de Urgência; que pacientes usam as consultas de ambulatório, qual a aderência a programas de educação para a saúde e prevenção das doenças, em especial no universo materno-infantil, nas diferentes zonas do País; qual o lugar do Hospital clássico, do Hospital de Dia, do atendimento em casa; sobrevida e qualidade de vida em oncologia segundo as terapêuticas, em especial a quimioterapia na doença generalizada, etc, etc.

Há que observar, permanentemente, com critério científico, a prestação de cuidados de saúde, retrospectiva e prospectivamente, criar dados fiáveis e diversificados de epidemiologia descritiva, melhorar drasticamente a qualidade das certidões de óbito para poder cruzar os seus resultados com os da morbilidade, etc, etc.

Há que conseguir que a nossa assistência médica, em todos os níveis, do mais pequeno Centro de Saúde ao mais moderno dos Hospitais se faça num clima científico, com espírito de pesquisa e de procura.

A minha proposta objectiva é que o **Governo, pelo Ministro da Saúde crie um Conselho de Investigação Médica ou Conselho de Investigação em Saúde** que assuma a responsabilidade de programar e gerir a investigação em cuidados de saúde, nos seus múltiplos aspectos, alguns dos quais são fronteira ou interface com a investigação biológica.

Mas, tal como fez recentemente, no Reino Unido, William Waldegrave, que passou de Secretário da Saúde para Ministro da Ciência — o primeiro a ser nomeado para o Gabinete ministerial inglês e com um mandato específico de reformar — a Biotecnologia e as Ciências Biológicas, dotadas com 215 — 270 milhões de dólares, estão incluídas no Conselho de Investigação da Ciência e da Engenharia. O Conselho de Investigação Médica, dotado com 392 milhões de dólares, é um Conselho independente, como o do Meio Ambiente, o Económico e Social, e o da Agricultura e Alimentos.

O Conselho de Investigação Médica que proponho justificaria a fatia do orçamento da investigação que lhe devia caber, na fase preparatória desde orçamento, e assumiria a gestão da verba atribuída e a avaliação dos resultados.

A este Conselho caberá a tarefa de dinamizar os milhares de médicos que trabalham nos estabelecimentos de Saúde, para o trabalho de investigação, segundo esquemas diversificados. Para além da experiência com projectos anuais, como os da actual Comissão de Fomento, que são de manter

com algumas alterações aconselhadas pela avaliação de resultados, outros esquemas deverão ser propostos, sem excluir o de trabalhos «encomendados» pelo Conselho para a obtenção de resposta a problemas específicos com interesse para aperfeiçoamentos pontuais e o concurso a programas internacionais como o BIOMED da C.E. e outros.

Dinamizará ainda, este Conselho de Investigação Médica, a participação, na investigação, de outras categorias profissionais como a dos enfermeiros e a dos técnicos de administração da saúde, sem cuja intervenção muitos problemas de investigação em cuidados de saúde não podem sequer ser abordados.

Em resumo: O objectivo **major** do futuro Conselho de Investigação Médica é fomentar o aparecimento de cientistas clínicos capazes de programar e realizar investigação dirigida ao doente (patient-centred research) e à comunidade (community-centred research), capazes de dialogar com os cientistas básicos e com a capacidade específica para estudos epidemiológicos, estatísticos, de economia da saúde, de sociologia médica e de ciências do comportamento.

«Esta investigação médica» — como salientava David Evered no editorial do Boletim da CE, Biomedical and Health Research — «pode ser feita em escala europeia» — e daqui o Programa de acções concretas BIOMED I — «mas há grande necessidade de investigações em menor escala, como a família e a pequena unidade social. Esta investigação será essencialmente para melhorar a eficácia e a eficiência dos cuidados de saúde praticados».

Sem este corpo de investigadores clínicos não poderemos concorrer ao programa BIOMED II que será, como o anterior, principalmente orientado para a investigação clínica e perdemos esta importante fonte de financiamento. A título de exemplo direi que no BIOMED I, dos 114 programas aprovados só dois tinham liderança portuguesa, um dos quais ligado ao Centro de Estudos da Paramiloidose, deste Instituto Nacional de Saúde, honra lhe seja.

Escrevi uma vez que o **Professor é um Investigador que ensina**, para significar que o acto de ensinar tem de estar impregnado pelo espírito de pesquisa.

Torna-se actualmente muito claro que também o **médico é um investigador que trata doentes** porque o diagnóstico e tratamento de pessoas doentes não é uma banalidade de alguns jeitosos

com olho clínico, mas uma actividade de base científica, exercida com rigor por profissionais tecnicamente competentes, informados e com a mentalidade e as atitudes pessoais próprias de investigadores.

Exercer clínica não é, nunca, a prática de uma rotina.

É um acto de inteligência criado no interior de uma cultura científica, para o melhor bem das pessoas.

Desenvolver a investigação clínica, a investigação em saúde, tem de passar a ser uma prioridade nacional; e a proposta que apresento é a melhor forma de dar realidade a um verdadeiro imperativo nacional, para bem deste povo, enigmático, instável e sonhador, mas também sofredor e bom e que tudo merece de quem o governa.

Hepatotoxicidade do Paracetamol

Félix Dias Carvalho *

Maria de Lourdes P. A. S. Bastos *

Margarida Alice Ferreira *

RESUMO

Neste trabalho faz-se uma revisão sobre a hepatotoxicidade do paracetamol. Faz-se uma abordagem do mecanismo de toxicidade, das interações mais conhecidas das manifestações bioquímicas e clínicas e referem-se algumas terapias praticadas nas intoxicações.

Palavras chave: Paracetamol, glutathione, hepatotoxicidade, citocromo P450.

ABSTRACT

In this work a review on the hepatotoxicity of paracetamol is presented. Its toxicity mechanism, the best known interactions the biochemical and clinical data and some therapies used in case of intoxication are shown.

Keywords: Paracetamol, glutathione, hepatotoxicity, cytochrome P450.

Introdução

O paracetamol (N-acetil-p-aminofenol, fig. 1), também conhecido como acetaminofene, foi inicialmente descrito como agente analgésico e antipirético por Von Mering em 1893 (referido em 1). Estas acções foram mais tarde confirmadas por Brodie e Axelrod em 1948^(2, 3), que para além disso demonstraram que o paracetamol é o metabolito terapeuticamente activo da acetanilida e da fenacetina (fig. 1), fármacos que nessa altura eram frequentemente utilizados como analgésicos.

Pouco tempo após estes dados terem sido conhecidos seguiu-se um grande interesse na utilização clínica do paracetamol, tendo-se generalizado o seu uso, nos anos 50, como antipirético e analgésico (referido em 4).

Em 1960, o uso do Tylenol (marca registada de um medicamento com paracetamol) foi aprovado pela «Food and Drug Administration» como medica-

mento de venda livre, tendo sido apresentado como um analgésico eficiente, livre dos efeitos adversos encontrados no ácido acetilsalicílico.

Em 1973, o paracetamol era já o componente principal de mais de 200 preparações farmacêuticas, tendo este número aumentado substancialmente desde então⁽⁵⁾.

Hoje em dia o paracetamol é ainda um dos fármacos analgésicos e antipiréticos mais utilizados em muitos países, representando em Inglaterra cerca de 50% do consumo do ácido acetilsalicílico⁽⁶⁾.

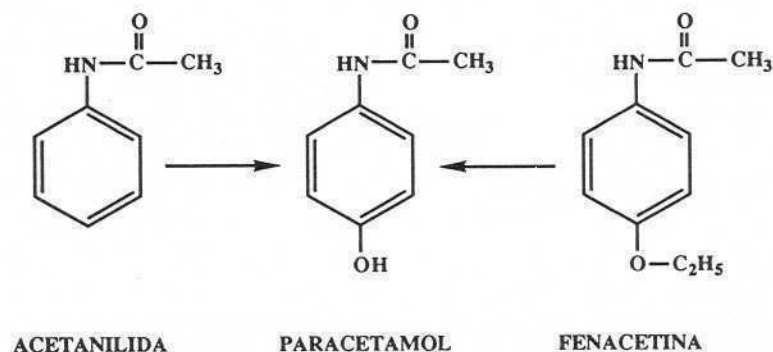
O paracetamol é um inibidor fraco da biossíntese das prostaglandinas, havendo alguma evidência de que esta acção é mais efectiva no sistema nervoso central do que a nível periférico, o que poderá explicar a sua eficiência analgésica e antipirética bem como a sua ineficiência anti-inflamatória⁽¹⁾.

Toxicidade do paracetamol

A hepatotoxicidade do paracetamol no homem foi apenas reconhecida a partir de 1966 (73 anos após a sua primeira aplicação clínica), quando dois médicos da Escócia informaram que dois doentes

* Faculdade de Farmácia — Universidade do Porto.

FIGURA 1
ESTRUTURA QUÍMICA DA ACETANILIDA, PARACETAMOL E FENACETINA



sob os seus cuidados haviam tomado grandes quantidades deste fármaco e desenvolvido necrose centrilobular hepática, acabando por morrer (um aspecto curioso a registar, é que um dos doentes se suicidou com uma sobredosagem, após saber das circunstâncias da morte do outro) (referido em 5).

Está hoje devidamente esclarecido que quando o paracetamol é administrado em doses terapêuticas os efeitos adversos que provoca são raros. No entanto, em situações de sobredosagens ou interações, podem surgir danos irreversíveis, como seja o desenvolvimento de tumores e necrose hepática massiva, sendo a causa de um número elevado de mortes (voluntárias e involuntárias) (5, 7-9).

Além disso, as mesmas circunstâncias de sobredosagem podem estar também associadas com o aparecimento de necrose tubular renal aguda. Esta necrose aparece geralmente após uma falha hepática fulminante (4).

Em Inglaterra o estudo epidemiológico das intoxicações por paracetamol está bem documentado e sabe-se que neste país acontecem cerca de 200 mortes por ano devidas a sobredosagem de paracetamol (10, 11). Além disso, a intoxicação com este fármaco é também um dos factores mais importantes de cuidados intensivos em Inglaterra devidos a deficiências hepáticas fulminantes e a transplantes hepáticos (12).

Num estudo realizado com ratinhos alimentados durante 18 meses com dietas contendo 0,5 e 1,0% de paracetamol, verificou-se uma diminuição do seu peso corporal, necrose hepática centrilobular mas- siva bem como o aparecimento de tumores hepá-

ticos (13). Estas experiências foram corroboradas por outros autores (14), que demonstraram que o paracetamol em baixas concentrações (1%) nas rações de animais de experiência impediu o seu crescimento, originando também diminuição de grupos tiol não associados a proteínas, no fígado. Estes autores não verificaram hepatotoxicidade e conseguiram reverter o efeito do paracetamol sobre o crescimento com a administração de cisteína ou de metionina.

Em estudos *in vitro*, foi recentemente demonstrado que concentrações elevadas de paracetamol podem causar fragmentação no DNA, diminuir a capacidade de síntese do mesmo e aumentar as trocas de cromatídios irmãos (15, 16). Outros investigadores, em 1991 (17), demonstraram também que doses terapêuticas de paracetamol (3 x 1g durante um período de 8 horas) em voluntários humanos aumentavam a frequência de cisões de cromatídios irmãos nos respectivos linfócitos.

O paracetamol é hepatotóxico e nefrotóxico em várias espécies, sendo os ratinhos e os "hamsters" particularmente sensíveis aos efeitos hepatotóxicos desta substância (10, 18-22). Estas diferenças de susceptibilidade devem-se essencialmente a diferentes capacidades metabólicas, tanto no que concerne às conjugações como à oxidação deste composto (18).

O aparecimento de cataratas também já foi referido como efeito tóxico em ratinhos e coelhos, tendo este fenómeno sido relacionado com bioactivação enzimática pelo citocromo P-450 associado a predisposição genética (19), podendo também ser uma consequência da diminuição dos níveis de GSH provocada pelo fármaco no cristalino (23).

Vários autores têm demonstrado que a toxicidade do paracetamol depende de factores biológicos como espécie, idade, sexo, estado fisiológico do organismo^(18, 20, 22, 24-28), bem como de possíveis interacções com outros xenobióticos, nomeadamente etanol⁽²⁹⁻³²⁾, xantinas como a cafeína e a teofila^(28, 33, 34), agonistas adrenérgicos como a fenilpropanolamina⁽³⁵⁾, propilenoglicol⁽³⁶⁾, inibidores e indutores do citocromo P-450⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Como exemplo a reter, no Japão tem-se observado que pequenas doses de paracetamol (2,3 a 8,8g) têm provocado necrose hepática, havendo alguns casos fatais após a ingestão de doses tão pequenas como 2,4g⁽³³⁾. Especula-se que esta toxicidade poderá dever-se ao facto de que muitas formulações que contêm paracetamol possuem também cafeína na sua composição, e de que a cafeína pode potenciar os efeitos tóxicos do paracetamol⁽³³⁾. Segundo estes autores, a cafeína pode potenciar a toxicidade do paracetamol ao induzir um aumento da produção do seu metabolito tóxico, a N-acetilparabenzóquinona-imina (NAPQI), além de ser um depletor da glutatona reduzida, necessária para a destoxificação desse metabolito. No entanto, em 1990, num trabalho realizado com ratos⁽²⁸⁾ foi demonstrado que a interacção da cafeína com o paracetamol depende do estado de indução das diferentes isoenzimas de citocromo P450, uma vez que a indução de determinadas isoenzimas de citocromo P450 com o 3-metilcolantreno fazia com que a cafeína tivesse efeito protector sobre a hepatotoxicidade do paracetamol, enquanto que a indução de outras isoenzimas de citocromo P450 com fenobarbital originava uma potenciação dessa mesma hepatotoxicidade pela cafeína.

Este aspecto pode ser muito importante para o ser humano uma vez que este está sujeito a uma miríade de indutores de diferentes isoenzimas de citocromo P450, desde poluentes ambientais, o fumo do tabaco até determinados tipos de medicação, que podem determinar se a cafeína poderá ter um efeito benéfico ou maléfico quando ingerida concomitantemente com o paracetamol.

Em Portugal, o grande consumo de álcool exige uma reflexão e por certo medidas cautelares quanto ao uso do paracetamol. Uma revisão realizada em 1986⁽³²⁾ dá-nos conta de que o paracetamol em doses moderadas pode provocar hepatotoxicidade severa em alcoólicos crónicos.

Segundo estes autores, esta potenciação deve-se ao facto de o álcool ser um indutor do citocromo P-450, particularmente das isoenzimas responsáveis pela transformação do paracetamol em NAPQI, sendo também um depletor de glutatona reduzida.

Além disso, a cirrose e a alteração das membranas dos hepatócitos provocada pelo álcool, bem como a malnutrição que geralmente acompanha estes doentes, podem também contribuir para o agravamento dos efeitos do paracetamol.

No entanto, deve-se salientar que a administração aguda de álcool concomitantemente com o paracetamol pode proteger o fígado das acções perniciosas deste. Isto resulta muito provavelmente da competição do etanol e do paracetamol para as mesmas isoenzimas do citocromo P-450, tendo como consequência a diminuição da formação de NAPQI⁽³²⁾.

Mecanismo de toxicidade

Muitos dos trabalhos iniciais sobre os mecanismos envolvidos na indução da necrose hepática pelo paracetamol em animais de laboratório foram realizados e publicados por John Mitchell e outros investigadores do seu grupo em 1973^(37, 38, 41, 42).

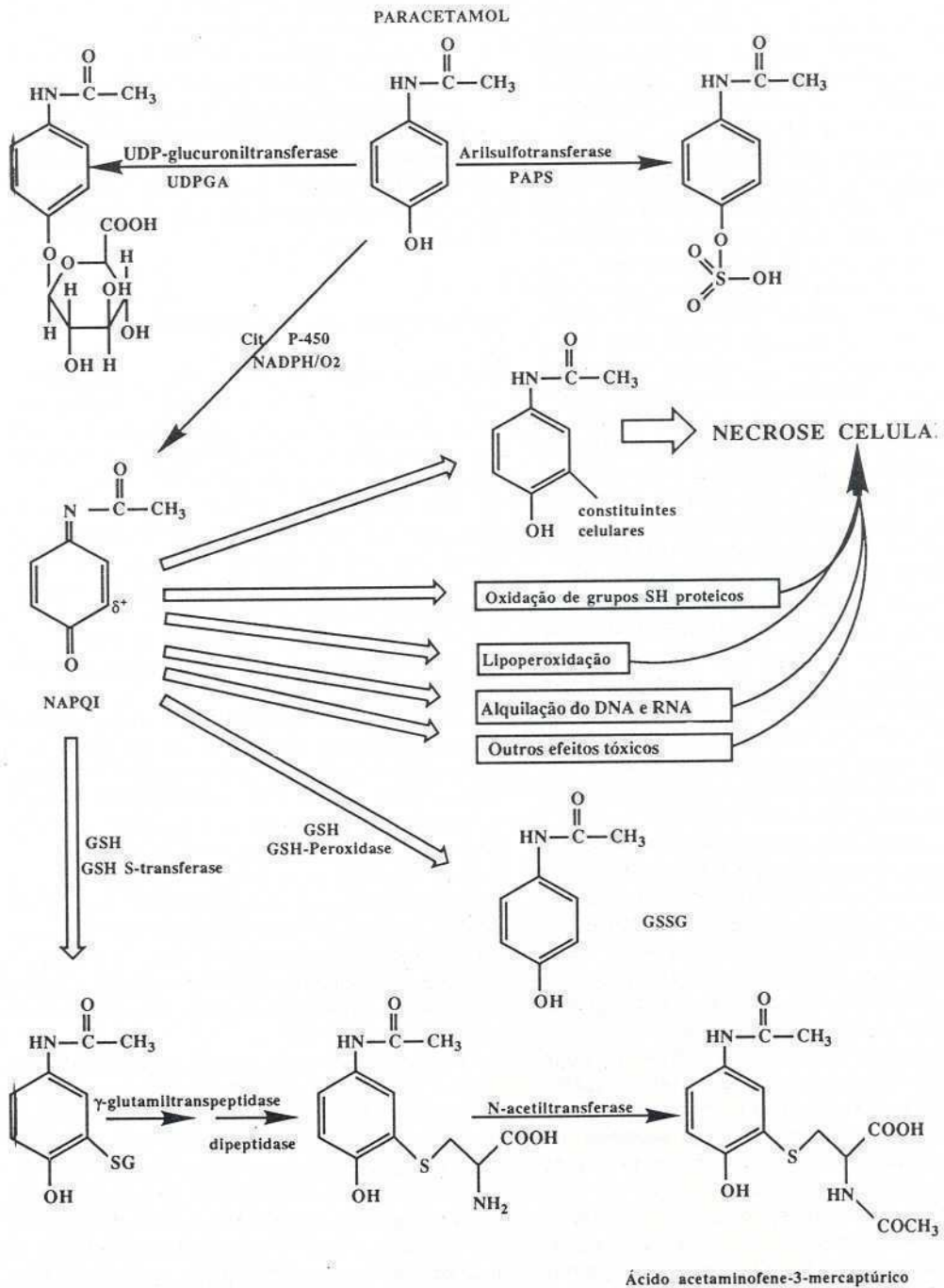
Este grupo tentou elucidar o mecanismo de toxicidade do paracetamol e demonstrou que os danos nas células hepáticas não resultam directamente do paracetamol, mas sim de um metabolito intermediário tóxico formado por uma via metabólica que envolve geralmente o sistema de oxidação de função mista hepático dependente do citocromo P-450 (fig 2).

Em doses normalmente utilizadas na terapêutica, o paracetamol não provoca toxicidade observável, sendo metabolizado principalmente pela conjugação com o ácido glucurónico, mediada pela glucuroniltransferase e pelo dador de glucuronato, a difosforidina do ácido glucurónico (UDPGA), ou com o sulfato, mediada pela arilsulfotransferase e pelo dador de sulfato a 3'-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato (PAPS), originando metabolitos não reactivos que são em seguida excretados na urina ou na bile⁽⁴³⁾. Quando se ingerem doses terapêuticas, estes conjugados atingem entre 80 a 90% do total de metabolitos na urina⁽⁵⁾.

Apenas uma pequena parte da dose administrada é bioactivada através da acção do sistema de oxidação de função mista hepático dependente do citocromo P-450, num metabolito reactivo e tóxico, a N-acetilparabenzóquinona-imina (NAPQI)⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

A conjugação com a GSH é a via principal de metabolização da NAPQI. Este metabolito reactivo tem um forte carácter electrofílico e é capaz de se ligar covalentemente com o grupo sulfidrílo da GSH, na posição 3 do seu núcleo aromático reacção esta que se pode dar espontaneamente ou ser catalisada

FIGURA 2
MECANISMO DE TOXICIDADE DO PARACETAMOL



pela GSH S-transferase, originando o metabolito 3-glutitionil do paracetamol^(20, 48-52).

Este conjugado é então atacado pela γ -glutamiltanspeptidase, que lhe retira o resíduo de ácido glutâmico deixando um conjugado com a cisteinilglicina. A ligação cisteinilglicina é então cindida por uma dipeptidase, resultando daí um conjugado com a cisteína. Finalmente, a acetilação da cisteína origina a formação de ácido mercaptúrico (fig. 2)⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. Os conjugados com a GSH, com a cisteinilglicina, com a cisteína ou com a N-acetilcisteína são geralmente excretados por via renal ou biliar^(21, 52, 57-60).

Quando se ingerem doses terapêuticas, os ácidos mercaptúricos atingem entre 5 a 10% do total de metabolitos na urina⁽⁵⁾.

Além dos metabolitos citados, podem aparecer outros originados pela metabolização levada a cabo pelos microorganismos intestinais sobre os conjugados da NAPQI com a GSH, cisteinilglicina, cisteína ou N-acetilcisteína, nomeadamente o 3-metiltioacetaminofenol e 3-metilsulfóxido-acetaminofenol⁽²⁰⁾.

Outra via de metabolização da NAPQI é a sua redução de novo a paracetamol por grupos sulfidrilo, principalmente pela GSH, espontaneamente ou através da enzima GSH peroxidase, com a formação de GSSG^(46, 54, 56, 58, 59).

Em caso de sobredosagem de paracetamol, as vias de sulfatação e glucuronidação ficam saturadas⁽⁵⁹⁾. Nessa altura, ocorre uma maior bio-activação do paracetamol a NAPQI, mediada pelo sistema de oxidação de função mista dependente do citocromo P-450 resultando uma acentuada depleção de GSH hepática num curto espaço de tempo.

Nos casos de sobredosagem, a síntese de GSH a partir dos seus precursores e a redução da glutatona oxidada (GSSG) que se vai formando podem não ser suficientemente rápidas para a manutenção dos níveis normais⁽²³⁾.

Se a depleção de GSH nas mitocôndrias e no citoplasma atingir 70 a 80% dos níveis normais, a sua concentração deixa de ser suficiente para a redução da NAPQI ou para a sua conjugação, tendo como consequência um aumento da concentração intracelular deste agente electrófilico.

Toxicidade da NAPQI

A NAPQI que não reage com a GSH pode originar necrose celular através de vários mecanismos:

- Liga-se covalentemente a macromoléculas a nível dos respectivos domínios nucleofílicos. Uma grande parte das ligações covalentes

(cerca de 70 %) fazem-se entre os resíduos de cisteína das proteínas e a posição 3 do anel benzénico da NAPQI⁽⁵⁴⁾.

As ligações covalentes da NAPQI não são generalizadas, havendo determinadas proteínas vitais que sofrem uma inactivação específica⁽⁶¹⁾. É o caso da bomba Na^+/K^+ ATPase⁽⁵⁰⁾, de enzimas da cadeia respiratória mitocondrial⁽⁶²⁾ e de proteínas responsáveis pelo transporte do cálcio. A inactivação destas proteínas tem como consequência a depleção de ATP⁽⁵⁰⁾ bem como um drástico aumento intracelular de cálcio livre^(4, 10).

- Este metabolito reactivo é também capaz de se ligar covalentemente ao DNA e RNA e iniciar processos necróticos ou respostas mutagénicas e mesmo neoplásicas⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.
- Provoca uma diminuição acentuada de grupos tiol reduzidos proteicos e não proteicos por oxidação, originando ligações dissulfureto e inactivação de várias enzimas.

A supressão de grupos sulfidrilo por oxidação das enzimas de transporte do cálcio acaba por ter o mesmo efeito que a supressão por conjugação, ou seja a sua inactivação, com a consequente perda de homeostasia de cálcio intracelular.

Além disso, a libertação de Ca^{2+} do compartimento mitocondrial é regulado pelos níveis de NADPH/NADP⁺, que se modificam aquando da oxidação dos grupos sulfidrilo celulares⁽⁵⁰⁾, permitindo a saída de Ca^{2+} para o citoplasma.

Apesar de o fígado ser o principal órgão activo no metabolismo do paracetamol, qualquer outro órgão que seja capaz de transformar o paracetamol em NAPQI é susceptível de sofrer lesões, tal como se verifica nos rins^(55, 63, 64) ou no cristalino^(19, 23). Nos rins, além do citocromo P-450 existe outra enzima responsável pela metabolização do paracetamol em NAPQI, a prostaglandina sintetase⁽⁶⁵⁾.

Toxicidade do cálcio livre intracelular:

- Uma das consequências de níveis elevados de cálcio livre intracelular é a activação de determinadas enzimas degradativas, como fosfolípases, originando disfunções membranares e de algumas proteases, levando a degradação proteica⁽⁵⁰⁾, nomeadamente destruição das proteínas que são responsáveis pela manutenção da estrutura celular, provocando alterações da morfologia dos

hepatócitos que se refletem na membrana plasmática na forma de vesículas, perfeitamente visíveis ao microscópio óptico^(4, 50). Em certos casos essas vesículas acabam por rebentar com perda dos constituintes citoplasmáticos e consequente morte celular.

- O aumento de cálcio livre no núcleo dos hepatócitos activa as endonucleases dependentes do cálcio, tendo como consequência a fragmentação do DNA^(16, 66).
- Induz a lipoperoxidação^(58, 67), o que contribui significativamente para a destruição da membrana plasmática.
- Induz a conversão de xantina desidrogenase em xantina oxidase e provoca perda irreversível de xantina desidrogenase⁽⁵⁸⁾. A xantina oxidase participa na oxidação de grupos sulfidrílo, ácidos gordos e fosfolípidos, entre outros, tendo sempre como produtos de reacção o peróxido de hidrogénio e o ião superóxido^(68, 69). Estes produtos são extremamente tóxicos para a célula, através da indução do aparecimento de radicais livres^(69, 70).

As alterações provocadas pelo aumento do cálcio intracelular livre acabam por originar necrose celular que, no entanto, pode ser prevenida por inibidores dos canais de cálcio, como o verapamil e a nifedipina, o que confirma um papel muito importante deste ião em todo o processo da hepatotoxicidade do paracetamol⁽⁵⁰⁾.

Bioactivação do paracetamol mediada pelo citocromo P-450

O sistema enzimático citocromo P-450 hepático catalisa o metabolismo (essencialmente mono-oxigenações) de uma grande variedade de compostos quer endógenos quer exógenos e é responsável pela bioactivação de um grande número de tóxicos, tais como o bromobenzeno, clorofórmio, benzo(a) pireno e o paracetamol por conversão em metabolitos reactivos tóxicos.

Foi demonstrado recentemente que as isoenzimas do citocromo P-450, 1A1, 3A, 2B, 2E1, e 1A₂, são especialmente activas na bioactivação do paracetamol^(4, 10, 31, 36).

A hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol *in vivo* pode, por exemplo, ser impedida em animais de experiência por inibidores do citocromo P-450,

como o piperonil butóxido ou pelo cloreto de cobalto⁽³⁷⁻³⁹⁾ e no homem pelo antagonista H₂ cimetidina⁽⁴⁰⁾.

Além disso, tem sido demonstrado que a indução do citocromo P-450 aumenta a hepatotoxicidade do paracetamol; o tratamento de animais com os indutores 3-metilcolantreno ou etanol^(28, 71), ou o alcoolismo no homem⁽³²⁾ e o fenobarbital em ratinhos e ratos^(37,38), potenciam acentuadamente a hepatotoxicidade do paracetamol. Em contraste, o tratamento de certos animais de experiência com fenobarbital^(28,71) apenas afecta ligeiramente ou não afecta mesmo a hepatotoxicidade deste composto.

As evidências da formação de um intermediário reactivo do paracetamol *in vitro* surgiram com as experiências em que se detectou a ligação covalente do metabolito a proteínas microssomais após a incubação de paracetamol radioactivo com microssomas hepáticos na presença de NADPH e oxigénio molecular⁽⁴¹⁾. A omissão de NADPH ou de oxigénio molecular diminuía claramente a ligação covalente que também era inibida pelo monóxido de carbono, indicando o papel decisivo do sistema citocromo P-450.

O aparecimento de técnicas de HPLC bem como as técnicas de Ressonância Magnética Nuclear, capazes de detectar ao mesmo tempo o paracetamol, a NAPQI e os conjugados da NAPQI^(25, 56,72), permitiram o estudo mais aprofundado do metabolismo do paracetamol.

Em 1988 Van de Straat e colaboradores⁽⁷³⁾ demonstraram que no rato Wistar esta bioactivação consiste numa oxidação directa a NAPQI que envolve a transferência de dois electrões por um complexo oxigénio-férrico do citocromo P-450. Existem no entanto ainda algumas dúvidas quanto ao mecanismo envolvido na transformação de paracetamol em NAPQI.

Sinais clínicos da toxicidade do paracetamol

A maioria dos doentes que ingere sobredosagens de paracetamol apresenta sintomas moderados de intoxicação nas primeiras 24 horas (náuseas, vómitos e sensibilidade dolorosa abdominal, que persistem durante 36 a 72 horas).

Os testes de função hepática começam a apresentar anormalidade 12 a 24 horas após a ingestão de paracetamol, mas os distúrbios máximos apenas aparecem por volta do terceiro dia (nos doentes que recuperam, estes distúrbios desaparecem ao final de 7 a 20 dias)⁽⁹⁾:

- Observa-se um aumento considerável das transaminases do aspartato (AST) e da alanina (ALT) até valores superiores a 10.000 UI/L, o que reflecte a sua libertação massiva dos hepatócitos danificados.
- Outras enzimas como a desidrogenase do ácido hidroxibutírico e a desidrogenase do ácido láctico mostram um aumento semelhante mas a fosfatase alcalina aumenta apenas quando a necrose hepática é já muito severa.
- A bilirrubinémia apenas aumenta moderadamente, mas no caso de a sobredosagem de paracetamol estar aliada a casos de alcoolismo crónico e a doentes que já possuíam danos hepáticos agudos, a icterícia é mais pronunciada e persistente, sendo geralmente acompanhada de colestase.
- A diminuição da síntese hepática de factores de coagulação (os factores II, V e VII diminuem cerca de 24 horas após a sobre-dosagem) acaba por resultar em hipo-protrombinémia.
- A deficiência hepática é complicada pelo possível aparecimento de coma, hipoglicemia, hipotensão, edema cerebral, hemorragias e coagulação intravascular.
- A falência hepática fulminante com icterícia profunda e coma desenvolve-se em alguns doentes do terceiro ao sexto dia originando um prognóstico muito reservado.
- No plasma, as concentrações de potássio e de bicarbonato baixam ligeiramente, enquanto a concentração de ácidos biliares e de leucócitos polimorfonucleares aumenta.

Existem também alguns casos referidos na literatura de aparecimento de coma e acidose metabólica algumas horas após a ingestão massiva de paracetamol, mesmo antes do aparecimento de outros sinais clínicos de intoxicação com este fármaco (74).

Os cortes histológicos obtidos a partir das biópsias hepáticas caracterizam-se por necrose marcada da área centrilobular, com infiltrações inflamatórias modestas e alguma esteatose (5). Em alguns casos pode dar-se o aparecimento de fibrose, que poderá progredir para um estado de cirrose (9).

O aparecimento de sensibilidade dolorosa renal durante as primeiras 48 horas indica geralmente o

desenvolvimento de deficiência renal aguda. Esta complicação aparece em cerca de 10% dos pacientes severamente intoxicados (9).

Os danos renais, que podem levar a falha renal aguda, ocorrem em 1 a 5% dos doentes num período até 14 dias após a ingestão, por vezes sem existir a evidência de danos hepáticos e está associada a proteinúria, hematúria, dores lombares e desconforto (8).

A urémia e creatininémia aumentam progressivamente durante cerca de 10 dias, antes de uma possível recuperação gradual da função renal. No entanto, a síntese de ureia fica diminuída pelos danos hepáticos e, nestas circunstâncias, a concentração desta substância no plasma não deve ser usada como índice da função renal.

A ingestão em dose única de 10 a 15g de paracetamol por um adulto pode resultar em necrose hepática 2 a 5 dias mais tarde seguida de morte por falha hepática fulminante (9).

No que respeita à concentração plasmática do paracetamol, a toxicidade aparece geralmente quando esta atinge valores de 200 a 400 mg/L, 4 horas após a ingestão (ou 30 a 100 mg/L após 15 horas) (9, 74), sendo o tempo de semi-vida deste fármaco superior a 5 horas (7).

Alguns aspectos da terapia da intoxicação por paracetamol

Medidas gerais

Deve-se fazer aspiração e lavagem gástrica bem como induzir a emese nos doentes de que se suspeite que tenham ingerido 100 mg/Kg ou mais de paracetamol, num período até 4 horas após a ingestão. No entanto, a absorção é normalmente rápida, sendo a presença no estômago de grandes quantidades de fármaco pouco provável.

O carvão activado e a colestiramina podem reduzir a absorção do paracetamol se administrados no período de 1 hora após a ingestão (9).

Tratamento farmacológico

Em animais de experiência, a pré-administração de altas doses de inibidores do metabolismo oxidativo, tal como a cimetidina, reduz a formação do NAPQI e assim, a frequência e a severidade da hepatotoxicidade. Este tipo de prevenção tem pouca utilidade no ser humano pois teria que ser administrada antes da sobredosagem com paracetamol, o que na prática geralmente não é possível.

Tem sido investigada a possível utilização de compostos com grupos sulfidrilo para a des-toxificação do NAPQI e/ou para diminuir a necrose hepática e renal, começando a aparecer já no mercado antídotos que se podem utilizar com sucesso no tratamento da sobredosagem do paracetamol.

O antídoto mais utilizado é a N-acetilcisteína, por via oral ou endovenosa, embora a L-metionina por via oral seja também utilizada em alguns casos (7, 10, 75, 76).

A N-acetilcisteína e a metionina, uma vez no organismo, transformam-se em cisteína. Existem vários mecanismos possíveis para a acção protectora da cisteína (7, 10, 14, 76, 77):

- estimula a síntese de GSH, que é utilizada na conjugação com a NAPQI e na manutenção do potencial redox celular;
- inactiva directamente a NAPQI, impedindo a sua ligação covalente às proteínas;
- origina sulfato inorgânico, que é utilizado na conjugação com o paracetamol;
- reduz directamente grupos sulfidrilo proteicos oxidados e outros constituintes celulares;
- restaura enzimas proteolíticas capazes de degradar as proteínas conjugadas com a NAPQI.

No homem, a N-acetilcisteína é eficaz como antídoto se administrada até 12 a 15 horas após a sobredosagem de paracetamol. A metionina não é eficaz em tão largo espaço de tempo, pois a síntese de GSH a partir desta substância está inibida ou seriamente comprometida, possivelmente devido à inibição das enzimas envolvidas nesta via sintética.

A terapia oral com N-acetilcisteína ou metionina no tratamento da intoxicação por paracetamol é contraindicada se o doente estiver em coma ou com náuseas e vômitos (o que acontece numa grande percentagem de doentes), ou se tiver ingerido carvão activado. Além disso, a terapia oral parece ser um risco injustificável no tratamento de casos potencialmente fatais quando a rapidez é vital e a terapia intravenosa está disponível.

A metionina é o antídoto de escolha por via oral, uma vez que a N-acetilcisteína pode originar e agravar episódios de náuseas, vômitos e diarreia.

Por via endovenosa, a N-acetilcisteína pode provocar reacção anafilática em cerca de 10% dos doentes, tendo já aparecido casos fatais por sobredosagem deste antídoto (7).

Se o tempo de protrombina exceder 3,0, deve-se administrar uma dose única de vitamina K juntamente com concentrados de factores coagulantes, ou transfusão de plasma, de modo a manter a hemostase.

Agradecimentos

Trabalho efectuado no âmbito do contrato da FFUP/ ANF e do Centro de Análise do Alimento FFUP cujo suporte financeiro agradecemos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Goodman and Gilman's — The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F., Macmillan Publishing Company, 1985.
- 2 — Brodie, B. B.; Axelrod, J. — The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, N-acetyl-p-aminophenol and p-aminophenol (free and conjugated) in biological fluids and tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 94, 1948, 22-28.
- 3 — Brodie, B. B.; Axelrod, J. — The fate of acetanilide in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 94, 1948, 29-38.
- 4 — Vermeulen, N. P. E.; Bessems, J. G. M.; Van-de-Straat R. — Molecular aspects of paracetamol-induced hepatotoxicity and its mechanism-based prevention. *Drug Metabol. Rev.* 24 (3), 1992, 367-407.
- 5 — Black, M. — Acetaminophen hepatotoxicity. *Annu. Rev. Med.* 35, 1984, 577-593.
- 6 — Brandão, F.; Monteiro, J. C.; Araújo, D. — Analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. Em: Garret J. Osswald W. Terapêutica medicamentosa e suas bases terapêuticas, Ed. Porto Editora, 1986.
- 7 — Flanagan, R. J.; Meredith, T. J. — Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology. *Am. J. Med.*, 91 (3C), 1991, 131-139.
- 8 — Prescott, L. F.; Proudfoot, A. T.; Cregeen, R. J. — Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. *Br. Med. J.*, 284, 1982, 421-422.
- 9 — Prescott, L. F. — Paracetamol overdose: pharmacological considerations and clinical management. *Drugs*, 25, 1983, 290-314.
- 10 — Timbrell, J. A. — Principles of Biochemical Toxicology, 2nd ed. Eds: Taylor & Francis Ltd. London, 1991.
- 11 — Spooner, J. — Liver failure induced by paracetamol. *British Med. J.*, 13; 1993, 457-458.
- 12 — Block, R. — Liver failure induced by paracetamol. *British Med. J.*, 13; 1993, 457.
- 13 — Flaks, A.; Flaks, B. — Induction of liver tumors in IF mice by paracetamol. *Carcinogenesis*, 4, 1983, 363-368.
- 14 — McLean, A. E. M.; Armstrong, G. R.; Beales, D. — Effect of D- or L- methionine and cysteine on the growth inhibitory

- effects of feeding 1% paracetamol to rats. **Biochem. Pharmacol.** 38, (2), 1989, 347-352.
- 15 — Hongslo, J. K.; Christensen, T.; Brunborg, G.; Bjornstad, C.; Holme, J. A. — Genotoxic effects of paracetamol in V79 chinese hamster cells. **Mutat. Res.**, 204, 1988, 333.
- 16 — Shen, W.; Kamendulis, L. M.; Ray, S. D.; Corcoran, G. B. — Acetaminophen-induced cytotoxicity in cultured mouse hepatocytes: Effects of Ca²⁺ endonuclease, DNA repair and glutathione depletion inhibitors on DNA fragmentation and cell death. **Appl. Pharmacol.**, 112, 1992, 32-40.
- 17 — Hongslo, J. K.; Brogger, A.; Bjorge, C.; Holme, J. A. — Increased frequency of sister-chromatid exchange and chromatid breaks in lymphocytes after treatment of human volunteers with therapeutic doses of paracetamol. **Mutat. Res.**, 261, 1991, 1-8.
- 18 — Green, C. E.; Dabbs, J. E.; Tyson, C. A. — Metabolism and cytotoxicity of acetaminophen in hepatocytes in resistant and susceptible species. **Toxicol. Appl. Pharmacol.** 76, 1984, 139-149.
- 19 — Lubek, B. M.; Avaria, M.; Basu, P. K.; Wells, P. G. — Pharmacological studies on the *in vivo* cataractogenicity of acetaminophen in mice and rabbits. **Fundam. Appl. Toxicol.**, 10, 1988, 596-606.
- 20 — Gregus, Z.; Madhu, C.; Klaassen, C. D. — Species variation in toxication and detoxication of acetaminophen *in vivo*: a comparative study of biliary and urinary excretion of acetaminophen metabolites. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 244, 1988, 91-99.
- 21 — Madhu, C.; Gregus, Z.; Klaassen, C. D. — Biliary excretion of acetaminophen-glutathione as an index of toxic activation of acetaminophen: Effects of chemicals that alter acetaminophen hepatotoxicity. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 248, 1989, 1069-1077.
- 22 — Miller, M. R.; Wentz, E.; Blair, J. B.; Pack, D.; Hinton, D. E. — Acetaminophen Toxicity in cultured trout liver cells. I. Morphological Alterations and effects on cytochrome P450 IA1. **Exp. Mol. Pathol.** 58, 1993a, 114-126.
- 23 — Shan, X.; Aw, T. Y.; Jones, D. P. — Glutathione-dependent protection against oxidative injury. **Pharmac. Ther.**, 47, 1990, 61-71.
- 24 — Lautenburg, B. H.; Vaishnav, Y.; Stillwell, W. G.; Mitchell, J. R. — The effects of age and glutathione depletion on hepatic glutathione turnover *in vivo* determined by acetaminophen probe analysis. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 213, 1980, 54-58.
- 25 — Green, M. D.; Fisher, L. J. — Age- and sex-related differences in acetaminophen metabolism in the rat. **Life Sci.**, 29, 1981, 2421-2428.
- 26 — Lew, H.; Quintanilha, A. — Effects of endurance training and exercise on tissue antioxidative capacity and acetaminophen detoxification. **Eur. J. Drug Metabol. Pharm.**, 16, 1991, 59-68.
- 27 — Miller, M. R.; Saito, N.; Blair, J. B.; Hinton, D. E. — Acetaminophen Toxicity in cultured trout liver cells. II. Maintenance of cytochrome P450 1A1. **Exp. Mol. Pathol.**, 58, 1993b, 127-138.
- 28 — Kalthorn, T. F.; Lee, C. A.; Slattery, J. T.; Nelson, S. D. — Effect of methylxanthines on acetaminophen hepatotoxicity in various induction states. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 252, 1990, 112-116.
- 29 — Sato, C.; Nakano, M.; Lieber, C. — Prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by acute ethanol administration in the rat: Comparison with carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 218, 1981a, 805-810.
- 30 — Sato, C.; Lieber, C. — Mechanism of the preventive effect of ethanol on acetaminophen-induced hepatotoxicity. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 218, 1981b, 811-815.
- 31 — Hu, J. J.; Lee, M. J.; Vapiwala, M.; Reuhl, K.; Thomas, P. E.; Yang, C.S. — Sex-related differences in mouse renal metabolism and toxicity of acetaminophen. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 122, 1993, 16-26.
- 32 — Seeff, L. B.; Cucherini, B. A.; Zimmerman, H. J.; Adler, E.; Benjamin, S. B. — Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. **Ann. Intern. Med.**, 104, 1986, 399-404.
- 33 — Sato, C.; Izumi, N. — Mechanism of increased hepatotoxicity of acetaminophen by the simultaneous administration of caffeine in the rat. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 248, 1988, 1243-1247.
- 34 — Rainska, T.; Juzwiak, S.; Dutkiewicz, T.; Krasowska, B.; Olenderek, B.; Rozéwiczka, L.; Wójcicki, J.; Samochowiec, L.; Jusyszyn, Z. — Caffeine Reduces the hepatotoxicity of paracetamol in mice. **J. Int. Med. Res.**, 20, 1992, 331-342.
- 35 — James, R. C.; Harbison, R. D.; Roberts, S. M. — Phenylpropanolamine potentiation of acetaminophen-induced hepatotoxicity: Evidence for a glutathione-dependent mechanism. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 118, 1993, 159-168.
- 36 — Snawder, J. E.; Bensen, R. W.; Leakey, J. E. A.; Roberts, D. W. — The effects of propylene glycol on the P450-dependent metabolism of acetaminophen and other chemicals in subcellular fractions of mouse liver. **Life Sci.**, 52, 1992, 183-189.
- 37 — Mitchel, J. R.; Jollow, D. J.; Potter, W. Z.; Davis, D. C.; Gillette, J. R.; Brodie, B. B. — Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 187, 1973, 185-194.
- 38 — Jollow, D. J.; Mitchel, J. R.; Potter, W. Z.; Davis, D. C.; Gillette, J. R.; Brodie, B. B. — Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalent binding *in vivo*. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 187, 1973, 195-202.
- 39 — Goldstein, M.; Nelson, E. B. — Metyrapone as a treatment for acetaminophen (paracetamol) toxicity in mice. **Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.**, 23, 1979, 203-206.
- 40 — Kadri, A. Z.; Fisher, R.; Winterton, M. C. — Cimetidine and paracetamol toxicity. **Human Toxicol.**, 7, 1988, 205.
- 41 — Potter, W. Z.; Davis, D. C.; Mitchel, J. R.; Jollow, D. J.; Gillette, J. R.; Brodie, B. B. — Acetaminophen-induced hepatic necrosis. III. Cytochrome P-450-mediated covalent binding *in vitro*. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 187, 1973, 203-210.
- 42 — Mitchel, J. R.; Jollow, D. J.; Potter, W. Z.; Davis, D. C.; Gillette, J. R.; Brodie, B. B. — Acetaminophene-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 187, 1973b, 211-217.

- 43 — Moldéus, P. — Paracetamol metabolism and toxicity in isolated hepatocytes from rat and mouse. **Biochem. Pharmacol.**, 27, 1978, 2859-2863.
- 44 — Corcoran, G. B.; Mitchell, J. R.; Vaishnav, Y. N.; Horning, E. C. — Evidence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common acylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine. **Mol. Pharmacol.**, 18, 1980, 536-542.
- 45 — Dahlin, D. C.; Nelson, S. D. — Synthesis, decomposition kinetics, and preliminary toxicological studies of pure N-acetyl-p-benzoquinone imine, a proposed toxic metabolite of acetaminophen. **Med. Chem.**, 25, 1982, 885-886.
- 46 — Dahlin, D. C.; Miwa, G. T.; Lu, Y. W.; Nelson, S. D. — N-acetyl-p-benzoquinone: A cytochrome P-450 oxidation product of acetaminophen. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 81, 1984, 1327-1331.
- 47 — Harvison, P. J.; Guengerich, F. P.; Rashed, M. S.; Nelson, S. D. — Cytochrome P-450 isozyme selectivity in the oxidation of acetaminophen. **Chem. Res. Toxicol.**, 1, 1988, 47-52.
- 48 — Potter, D. W.; Hinson, J. A. — reactions of N-acetyl-p-benzoquinone imine with reduced glutathione, acetaminophen, and NADPH. **Mol. Pharmacol.**, 30, 1986, 33-41.
- 49 — Hongslo, J. K.; Bjorge, C.; Shwarze, P. E.; Brogger, A.; Mann, G.; Thelander, L.; Holme, J. A. — Paracetamol inhibits replicative DNA synthesis and induces sister chromatid exchange and chromosomal aberrations by inhibition of ribonucleotide reductase. **Mutagenesis**, 5, 1990, 475-480.
- 50 — Corcoran, G. B.; Ray, S. D. — The role of the nucleus and other compartments in toxic cell death produced by alkylating hepatotoxicants. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 113 1992, 167-183.
- 51 — Welty, S. E.; Smith, C. V.; Benzig, A. E.; Montgomery, C. A.; Hansen, T. N. — Investigation of possible mechanisms of hepatic swelling and necrosis caused by acetaminophen in mice. **Biochem. Pharmacol.**, 45, 1993, 449-458.
- 52 — DeLeve, L. D.; Kaplowitz, N. — Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity. **Pharm. Ther.**, 52, 1991, 287-305.
- 53 — Howie, D.; Adriaenssens, P. I.; Prescott, L. F. — Paracetamol metabolism following overdosage: application of high performance liquid chromatography. **J. Pharm. Pharmacol.**, 29, 1977, 235-237.
- 54 — Albano, E.; Rundgren, M.; Harvison, P. J.; Nelson, S. D.; Moldéus, P. — Mechanisms of N-acetyl-p-benzoquinone imine cytotoxicity. **Molec. Pharm.**, 28, 1985, 306-311.
- 55 — Newton, J. F.; Hoeffle, D.; Gemborys, M. W.; Mudge, G. H.; Hook, J. B. — Metabolism and excretion of a glutathione conjugate of acetaminophen in the isolated perfused rat kidney. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 237, 1986, 519-524.
- 56 — Debets, A. J. J.; Straat, R. V. D.; Vooght, H. W.; Vos, H.; Vermeulen, N. P. E.; Frei, R. W. — Simultaneous determination of glutathione, glutathione disulfide, paracetamol and its sulphur containing metabolites using HPLC and electrochemical detection with on-line generated bromine. **J. Pharm. Biom. Anal.**, 6, 1988, 329-336.
- 57 — Bakke, J. E. — Biochemical and physiological dispositions of glutathione conjugates. **Drug Metabol. Rev.**, 22, 1990, 637-647.
- 58 — Jaeschke, H. R. — Glutathione disulphide formation and oxidant stress during acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice in vivo: the protective effect of allopurinol. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 255, 1990, 935-941.
- 59 — Nelson, E. — Determination of mercapturic acid excretions in exposure control to toxicants. **Critical Rev. Toxicol.**, 22, 1992, 371-389.
- 60 — Welie, R. T. W. V.; Dijk, R. G. J. M. V.; Vermeulen, N. P. E. — Mercapturic acids, protein adducts, and DNA adducts as biomarkers of electrophilic chemicals. **Critical Rev. Toxicol.**, 22, 1992, 271-306.
- 61 — Tee, L. B. G.; Boobis, A. R.; Huggett, A.C.; Davies, D. S. — Reversal of acetaminophen toxicity in isolated hamster hepatocytes by dithiothreitol. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 83, 1986, 294-314.
- 62 — Esterline, R. L.; Ray, S. D.; Ji, S. — Reversible and irreversible inhibition of hepatic mitochondrial respiration by acetaminophen and its toxic metabolite, N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). **Biochem. Pharm.**, 38, 1989, 2387-2390.
- 63 — Mudge, J. H.; Gemborys, M. W.; Duggin, G. G. — Covalent binding of metabolites of acetaminophen to kidney protein and depletion of renal glutathione. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 206, 1978, 218-226.
- 64 — Newton, J. F.; Braselton, W. E.; Kuo, C. H.; Kluwe, W. M.; Gemborys, M. W.; Mudge, J. H.; Hook, J. B. — Metabolism of acetaminophen by the isolated perfused kidney. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 221, 1982, 76-79.
- 65 — Harvison, P. J.; Egan, R. W.; Gale, P. H.; Christian, G. D.; Hill, B. S.; Nelson, S. D. — Acetaminophen and analogs as cosubstrates and inhibitors of prostaglandin H synthase. **Chem.-Biol. Interactions**, 64, 1988, 251-266.
- 66 — Shen, W.; Kamendulis, L. M.; Ray, S. D.; Corcoran, G. B. — Acetaminophen-induced cytotoxicity in cultured mouse hepatocytes: Correlation of nuclear Ca²⁺ accumulation and early DNA fragmentation with cell death. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 111, 1991, 242-254.
- 67 — Albano E, Poli G, Chirpotto E, Baisi F, Danzini M. — Paracetamol-stimulated lipid peroxidation in isolated rat and mouse hepatocytes. **Chem. Biol. Interact.** 47, 1983, 249-263
- 68 — Dale, A. P.; Granger, D. N. — Xanthine oxidase: biochemistry, distribution and physiology. **Acta Physiol. Scand.**, 548, 1986, 87-99.
- 69 — Repine, J. E. — Oxidant-antioxidant balance: Some observations from studies of ischemia-reperfusion in isolated perfused rat hearts. **Am. J. Med.**, 91, 1991, 45S-53S.
- 70 — Groot, H. — Isolated cells in the study of the molecular mechanisms of reperfusion injury. **Toxicol. Lett.**, 63, 1992, 111-125.
- 71 — Pessayre, D.; Wandscheer, J. C.; Cobert, B.; Level, R.; Degott, C.; Batt, A.; Martin, N.; Benhamon, J. — Additive effects of inducers and fasting on acetaminophen hepatotoxicity. **Biochem. Pharmacol.**, 29, 1980, 2219-2223.
- 72 — Nicholson, J.; Timbrell, J. A.; Bales, J. R.; Sadler, P. J. — A high resolution proton nuclear magnetic resonance approach to the study of hepatocyte and drug metabolism. Application to acetaminophen. **Mol. Pharmacol.**, 27, 1985, 634-643.

- 73 — Van-de-Straat, R.; Vromans, R. M.; Bosman, P.; Vries J.; Vermeulen, N. P. E. — Cytochrome P-450-mediated oxidation of substrates by electron-transfer; Role of oxygen radicals and of 1- and 2-electron oxidation of paracetamol. **Chem. Biol. Interact.**, 64, 1988, 267-280.
- 74 — Flanagan, R. J.; Mant, T. G. K. — Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. **Hum. Toxicol.**, 5, 1986, 179-182.
- 75 — Devalia, J. L.; Ogilvie, R. L.; Mclean, A. E. M. — Dissociation of cell death from covalent binding of paracetamol by flavones in a hepatocyte system. **Biochem. Pharmacol.**, 31, 1982, 3745-3749.
- 76 — Corcoran, G. B.; Racz, W. J.; Smith, J. R.; Mitchell, J. R. — Effects of N-acetylcysteine on acetaminophen covalent binding and hepatic necrosis in mice. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 232, 1985, 864-871.
- 77 — Dalhoff, K.; Poulsen, H. E. — Effects of cystein and acetaminophen on the syntheses of glutathione and adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulphate in isolated rat hepatocytes. **Biochem. Pharmacol.** 44, 1992, 447-454.

Contribuição do rastreio de portadores para a prevenção da β talassémia e da drepanocitose na população portuguesa: um estudo multicêntrico

Francisco Inez¹, Madalena Sequeira¹, Paulina Santos¹, Renato Santos¹, Elsa Nunes¹, Anicete Cavaco², Lúcia Carvalho², Angelina Calado², M.^a de São José Tavares³, Luísa Portugal⁴, Julieta Rodrigues⁴, Odete Mendes⁵, M.^a Graça de Sousa⁵, Emanuel Esteves⁶, M.^a Carolina Almeida⁶, M.^a de Fátima Breia⁷, M.^a de Lurdes Fialho⁷, M.^a João Peres⁸, Isabel Picanço⁸, Lídia Batalha⁸, Teresa Seixas⁸, Paula Pacheco⁹, João Lavinha⁹, M.^a de Jesus Feijóo¹⁰, M.^a do Carmo Martins⁹

RESUMO

Com o objectivo de prevenir o aparecimento de novos casos de hemoglobinopatias *major*, através da identificação de zonas de mais alta prevalência de portadores de β talassémia e hemoglobina S (Hb S) e da consequente detecção e aconselhamento genético de casais em risco, foi lançado um programa multicêntrico de rastreio orientado nos 7 distritos do centro e sul do País onde o Programa Nacional de Controlo das Hemoglobinopatias (PNCH) está implementado. Foram rastreados 22 683 indivíduos incluindo 6 688 grávidas. Os testes de rastreio foram a determinação dos índices hematimétricos e da insolubilidade da Hb S. Os testes de confirmação foram a separação electroforética das hemoglobinas em acetato de celulose e o doseamento da Hb A2 por microcromatografia em coluna. Este rastreio orientado permitiu diagnosticar 7 a 8 vezes mais portadores do que um rastreio aleatório. Foram detectados prospectivamente dois casais em risco no distrito de Beja. Os resultados dos rastreios de grávidas, pelo seu carácter aproximadamente aleatório, apontam para uma elevada prevalência de portadores de β talassémia (superior a 5%) na bacia do rio Mira e no Barlavento Algarvio. São apresentados e discutidos os primeiros 14 diagnósticos pré-natais de hemoglobinopatias *major* realizados em Portugal.

SUMMARY

Aiming at preventing the occurrence of new cases of *major* haemoglobinopathies, by the identification of areas of higher prevalence of β thalassaemia and sickle cell carriers and the detection and genetic counselling of couples at risk for an affected progeny, a multicentric carrier screening programme was launched in Central and Southern Portugal. A total of 22,683 individuals were screened including 6,688 pregnant women. Screening tests were the determination of red blood cell indices and haemoglobin S (Hb S) insolubility. Confirmation tests were haemoglobin separation by cellulose acetate electrophoresis and Hb A2 quantitation by column microchromatography. This selective screening made it possible to achieve a 7 to 8-fold increase in carrier detection as compared to a random screening. Two at-risk couples were prospectively identified. Due to its *quasi*-randomness, the screening of pregnant women pointed out to two high (greater than 5%) β thalassaemia carrier prevalence areas, namely within the river Mira basin and in Western Algarve (*Barlavento*). The results of the first set of 14 prenatal diagnoses of *major* haemoglobinopathies performed in Portugal are presented and discussed.

1 Administração Regional de Saúde de Faro.
2 Administração Regional de Saúde de Beja.
3 Administração Regional de Saúde de Lisboa.
4 Administração Regional de Santarém.
5 Administração Regional de Saúde de Leiria.
6 Administração Regional de Saúde de Setúbal.

7 Administração Regional de Saúde de Évora.
8 Administração de Biologia Médica, Instituto Nacional de Saúde, Lisboa.
9 Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde, Lisboa.
10 Serviço de Genética Médica, Hospital Egas Moniz, Lisboa.

Introdução

As hemoglobinopatias (entendidas aqui como abrangendo as alterações quantitativas e qualitativas da síntese das globinas e, em particular, a β talassémia e a drepanocitose) constituem o grupo de patologias genéticas mais comum nas populações humanas. O seu modo de transmissão típico (autossómico recessivo) e a existência de testes de portador simples e baratos tornaram possível a implementação, com o apoio da Organização Mundial da Saúde (OMS), de programas de prevenção nacionais ou regionais. Estes programas combinam o rastreio de portadores com o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal. A este respeito são particularmente bem sucedidas as experiências da Sardenha e de Cuba na prevenção da β talassémia e da drepanocitose, respectivamente ^(1, 2).

A presença de hemoglobinopatias na população portuguesa autóctone ou imigrante está estabelecida de há muito ^(3, 4). Porém, só muito recentemente a epidemiologia das hemoglobinopatias passou a ser sistematicamente estudada em Portugal, no âmbito do Programa Nacional de Controlo das Hemoglobinopatias (PNCH) instituído em 1986. Esse estudo demonstrou que a prevalência conjunta média de portadores das duas hemoglobinopatias mais importantes (β talassémia e drepanocitose) é da ordem de 1%, o que situa a população portuguesa numa posição intermédia entre as populações das regiões de muito alta prevalência (superior a 10%) da bacia do Mediterrâneo e as populações norte-europeias praticamente isentas de genes de hemoglobinopatias. No entanto, esse mesmo estudo revelou desde logo uma distribuição heterogénea dos portadores dos traços β talassémico e drepanocítico no território português, atingindo localmente valores de prevalência superiores a 5% como é o caso do curso inferior dos rios Tejo e Sado ⁽⁵⁾. Por outro lado, a imigração recente de significativos efectivos populacionais a partir dos PALOP e do Brasil estará certamente associada a um incremento da prevalência de portadores de hemoglobina S (Hb S) sobretudo nas regiões de acolhimento ⁽⁶⁾.

Com o duplo objectivo de (i) identificar zonas de mais alta prevalência de portadores de hemoglobinopatias e (ii) contribuir para a detecção e o aconselhamento de casais em risco de descendência gravemente afectada, foi levado a cabo um programa de rastreio orientado de portadores nos distritos onde o PNCH tinha, entretanto, sido implementado. Para além da avaliação dos resultados obtidos no rastreio de portadores, são também apresentados

os primeiros 14 diagnósticos pré-natais de formas *major* de hemoglobinopatia efectuadas em Portugal.

Materiais e Métodos

Amostra populacional: Entre 1987 e 1993 foram rastreados 22 683 indivíduos residentes nos distritos de Leiria, Santarém, Lisboa, Setúbal, Évora, Beja e Faro. Desta amostra faziam parte 6 688 grávidas (29%) recrutadas consecutivamente nas consultas pré-natais no pressuposto de que as portadoras detectadas precocemente na gravidez (até às 10 semanas de gestação) poderiam indicar a existência de um «casal em risco» (ambos os cônjugues portadores) e, eventualmente, requerer uma intervenção preventiva na gravidez em curso através do aconselhamento genético e do diagnóstico pré-natal. Os restantes 15 955 indivíduos rastreados tinham história familiar positiva (eram familiares de portadores ou doentes previamente identificados) ou pertenciam a populações oriundas de regiões com uma alta prevalência de portadores. A cada indivíduo rastreado foi colhida uma amostra de sangue em EDTA. Os testes de rastreio foram realizados a nível regional, sendo uma alíquota de cada amostra «positiva» enviada, por correio e à temperatura ambiente, para o laboratório de referência no Instituto Nacional de Saúde em Lisboa onde foram realizados os testes de confirmação.

Testes de rastreio: Para a detecção de portadores de β talassémia foi efectuada a determinação dos índices hematimétricos em contador automático de glóbulos (valores limiar: HGM<27pg; VGM<80fl). O traço drepanocítico foi posto em evidência com o teste de insolubilidade da Hb S ⁽⁷⁾.

Testes de confirmação: As amostras identificadas como positivas no rastreio foram confirmadas pela electroforese das hemoglobinas em acetato de celulose a pH=8,4 ⁽⁷⁾. A presença de uma banda migrando na região da Hb S e de uma outra na região da Hb A1, em comparação com um controlo AFSC (Helena Laboratories, Tyne & Wear, UK), confirmou o diagnóstico de portador do traço drepanocítico. Nas amostras que apresentavam microcitose e hipocromia foi efectuado o doseamento da Hb A2 por microcromatografia em coluna (Quik-Sep Hemoglobin A2 Test, Isolab, Akron, Ohio), sendo considerados portadores de β talassémia os indivíduos com Hb A2 >3,8%.

Estudo familiar: A detecção de um indivíduo portador desencadeou, em geral, a realização de um estudo familiar visando detectar mais portadores (rastreo «em cascata»). Particular ênfase foi posto no rastreo imediato do parceiro das grávidas (se a idade de gestação era inferior a 10 semanas) com o objectivo de, prospectivamente, identificar casais em risco. Sempre que necessário a convocação dos familiares dos portadores foi feita por via telefónica.

Análise do DNA: O DNA de linfócitos do sangue periférico, células cultivadas do líquido amniótico e vilosidades coriônicas foi extraído usando métodos convencionais⁽⁸⁾. A detecção das mutações β talassémicas e drepanocítica foi efectuada por métodos baseados na amplificação enzimática do DNA (PCR), a saber, (i) ARMS (Amplification Refractory Mutation System) e (ii) tratamento do produto do PCR com a endonuclease de restrição *Bsu* 36I, respectivamente^(9, 10).

Resultados

Os resultados obtidos com este programa de rastreo orientado de portadores de hemoglobinopatia estão sumarizados nas Tabelas I e II. Foram

detectados 2027 portadores de β talassémia ou de Hb S o que corresponde a perto de 9% dos indivíduos rastreados e representa um «enriquecimento» em portadores na nossa amostra de cerca de 5 vezes relativamente à sua prevalência no conjunto dos distritos considerados. Se, do total de indivíduos rastreados forem subtraídas as grávidas (de recrutamento tendencial aleatório, uma vez que não foi demonstrada qualquer correlação entre o sexo ou a fertilidade e a heterozigotia para β talassémia ou drepanocitose), verifica-se que, no resto da amostra, aquele enriquecimento sobe para 7 a 8 vezes. Dos 19 casais em risco detectados apenas 2 (em Beja) o foram prospectivamente, isto é, sem história familiar positiva. Este número é claramente inferior aos 7 a 8 casais em risco previstos a partir dos dados epidemiológicos (Tabela II). Tal facto poderá dever-se a uma ineficaz convocação, e/ou deficiente resposta, dos cônjuges. Pelo seu carácter presumivelmente aleatório, o rastreo de grávidas permitiu suspeitar da existência de «bolsas» de alta prevalência de portadores de β talassémia (superior a 5%) na bacia do rio Mira e no Barlavento Algarvio (dados não apresentados).

Até ao presente foram efectuados 14 diagnósticos pré-natais de hemoglobinopatias major (Tabela III) tendo o material fetal sido as células cultivadas do líquido amniótico (10 casos) ou as vilosidades

TABELA I
RASTREIO DE HEMOGLOBINOPATIAS: RESULTADOS GLOBAIS

Distrito	Periodo	Rastreios	Portadores		Casais em risco
			β Tal	HbS	
Leiria	1991-94	443	21	4	0
Santarém	1989-93	1 265	34	86	1 ^a
Lisboa	1991-93	2 502	70	66	3 ^a
Setúbal	1990-93	232	88	16	0
Évora ^b	1993	161	43	n.d.	0
Beja	1990-93	5 164	506	96	6 ^c
Faro	1987-93	12 916	845	152	9 ^a
Total	1987-94	22 683	1607	420	19 ^d

^a Rastreo retrospectivo.

^b Não inclui 91 portadores de β Tal, 1 portador de HbS e 1 casal em risco (detectados entre 1987 e 1992) devido a não se conhecer o número total de indivíduos rastreados.

^c Inclui 2 casais em risco rastreados prospectivamente e 4 retrospectivamente.

^d Inclui 2 casais em risco rastreados prospectivamente.

n.d. = Não determinado (neste distrito não se efectuou o teste de rastreo para a Hb S).

TABELA II
RASTREIO DE HEMOGLOBINOPATIAS EM GRÁVIDAS

Distrito	Prevalência de portadores ^a		Rastreios	Portadoras grávidas		Casais em risco ^b	
	β Tal (%)	HbS (%)		β Tal n (%)	HbS n (%)	obs	esp
Leiria	1,16	0,23	115	0	0	0	
Santarém	0,94	0,71	242	1 (0,4)	1 (0,4)	0	
Lisboa	0,32	0,50	1953	44 (2,2)	48 (2,4)	0	4
Setúbal	1,16	0,98	0	0	0	0	
Évora	1,57	0,71	10	0	0	0	
Beja	0,99	1,11	2071	50 (2,4)	15 (0,7)	2	1-2
Faro	1,08	0,68	2297	50 (2,2)	20 (0,9)	0	2
Total	0,80	0,68	6688	145 (2,2)	84 (1,2)	2	7-8

^a Martins et al (1993).

^b Casais simultaneamente heterozigóticos para qualquer dos genes patogénicos. Os números esperados foram calculados aplicando ao conjunto da amostra populacional as taxas de heterozigotia observadas no rastreio de grávidas.

TABELA III
DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE HEMOGLOBINOPATIAS (ATÉ JULHO DE 1994)

Risco	Normal	Resultado Portador	Afectado	Total
SS	5	3	1 ^a	9
ST	1	2	0	3
TT	0	1	1 ^a	2
Total				
observado	6	6	2	14 ^b
esperado	(3-4)	(7)	(3-4)	

SS = Drepanocitose. ST = Talasso-drepanocitose. TT = β Talassémia homozigótica.

^a Foi solicitada e realizada uma interrupção voluntária de gravidez ao abrigo da Lei n.º 6/84.

^b 10 em células cultivadas do líquido amniótico e 4 em vilosidades coriônicas.

coriônicas. Foi, assim, possível proporcionar a 12 casais em risco uma descendência saudável e, por outro lado, prevenir o aparecimento de mais dois doentes graves, um com talassémia *major* e outro com drepanocitose. Os tempos médios de resposta foram 24 dias (DNA extraído de células cultivadas do líquido amniótico) e 4 dias (DNA extraído de vilosidades coriônicas).

Discussão

As hemoglobinopatias *major* têm sido objecto de programas de controlo que procuram integrar o diagnóstico correcto e tratamento optimizado dos doentes com a prevenção do aparecimento de novos casos, através do rastreio de portadores, do aconselhamento genético e do diagnóstico pré-natal. Todo o programa deve, ainda, ser apoiado por um eficiente sistema de registos e por actividades de investigação e desenvolvimento experimental que permitam esclarecer as questões emergentes da implementação do próprio programa.

Este modelo, proposto pela OMS, foi testado com notável êxito em populações de várias latitudes e servidas por sistemas de saúde de diferentes concepções.

O peculiar padrão epidemiológico das hemoglobinopatias em Portugal (média prevalência na população em geral coexistindo com «bolsas» de alta prevalência de base geográfica ou étnica) torna mais difícil aplicar aquele modelo com a mesma eficácia. De facto, os doentes carecendo de cuidados de saúde altamente diferenciados e dispendiosos dispersam-se por um grande número de serviços hospitalares (sobretudo de pediatria e hematologia) onde estas patologias são necessariamente ultraminoritárias. Por outro lado, são desaconselhados programas de rastreio generalizado, tanto no que diz respeito ao rastreio de portadores de β talassémia e Hb S como ao rastreio neo-natal de drepanocitose⁽¹¹⁾. Torna-se, assim, particularmente útil identificar as regiões onde a prevalência de portadores atinge valores elevados (acima dos 5%) e onde, portanto, cresce a probabilidade de se constituírem casais em risco de descendência gravemente afectada. Deste ponto de vista, os estudos epidemiológicos já realizados, permitiram inventariar duas «bolsas» de alta prevalência de portadores de Hb S (no curso inferior dos rios Tejo e Sado) e outras duas «bolsas» de alta prevalência de portadores de β talassémia (na bacia do rio Mira e no Barlavento Algarvio). A história das populações que presentemente ocupam estas zonas do território certamente explicará os nossos achados. Embora exceda o âmbito deste trabalho, teria o maior interesse antropológico averiguar a naturalidade dos ancestrais das grávidas rastreadas, para esclarecer se correspondem a introduções recentes (particularmente plausível para Lisboa) ou não. Para além daquelas quatro sub-populações autóctones em risco acrescido de hemoglobinopatia, há que ter presente as importantes minorias étnicas recentemente imigradas da África e do Brasil. Quando a estas comunidades, porém, qualquer abordagem visando a prevenção das hemoglobinopatias terá de levar em consideração as suas especificidades sócio-culturais e ser mediada pelos líderes naturais e/ou organizações da própria comunidade. Será, em todo o caso, indispensável obter o prévio consentimento informado dos indivíduos a rastrear. O facto de que cerca de dois terços dos diagnósticos pré-natais de hemoglobinopatias *major* até agora efectuados em Portugal terem sido solicitados por casais de origem africana ou indiana sugere que esse gesto preventivo não é, globalmente, rejeitado pelas respectivas comunidades.

Pensamos que esta realidade deverá ser tida em conta na concepção de eventuais programas de controlo da drepanocitose nos PALOP.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Bernadette Modell o seu acompanhamento ao PNCH desde a sua concepção até ao presente, aos dirigentes das ARS de Leiria, Santarém, Lisboa, Setúbal, Évora, Beja e Faro pelas facilidades concedidas para a realização deste estudo e, ainda, a todos os técnicos de saúde que, no terreno, estiveram na primeira linha do contacto com (e no esclarecimento de) as populações-alvo deste programa de rastreio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Cao, A. — 1993 William Allan Award address. *Am J Hum Genet*, 54, 1994, 397-402.
- 2 — Granda, H.; Gispert, S.; Dorticós, A.; Martín, M.; Cuadras, Y.; Calvo, M.; Martínez, G.; Zatyas, M. A.; Oliva, J. A.; Heredero, L. — Cuban programme for prevention of sickle cell disease. *Lancet*, 337, 1991, 152-153.
- 3 — Cordeiro Ferreira, M. — Dois casos clínicos de anemia de Cooley. *Lisboa Médica*, 15, 1938, 542-544.
- 4 — Trincão, C.; Rolo, A. — A anemia de células falciformes. *Lisboa Médica*, 19, 1942, 471.
- 5 — Martins, M. C.; Olim, G.; Melo, J.; Magalhães, H. A.; Rodrigues, M. O. — Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance, and control. *J Med Genet*, 30, 1993, 235-239.
- 6 — Martins, M.C.; Rodrigues, M. O.; Palma, M. M. — Rastreio para hemoglobinopatias e deficiência em G6PD na comunidade Caboverdiana residente em Lisboa, primeiros resultados (resumo). In Coelho AM (ed) **Simpósio drepanocitose**, Lisboa: Instituto Nacional de Saúde, 1988.
- 7 — Laboratory methods for detecting hemoglobinopathies. USA: Center for Disease Control, 1984.
- 8 — Sambrook, J.; Fritsch, E. F.; Maniatis, T. — **Molecular cloning: a laboratory manual**. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
- 9 — Old, J. M.; Varawalla, N. Y.; Weatherall, D. J. — Rapid detection and prenatal diagnosis of β thalassaemia: studies in Indian and Cypriot populations in the UK. *Lancet*, 336, 1990, 834-837.
- 10 — Saiki, R. K.; Gelfand, D. H.; Stoffel, S.; Scharf, S. J.; Higuchi, R.; Horn, G. T.; Mullis, K. B.; Erlich, H. A. — Primer directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, 239, 1987, 487-491.
- 11 — Peres, M. J.; Carreiro, M. H.; Machado, M. C.; Martins, M. C.; Lavinha, J. — Neonatal screening of hemoglobinopathies (abstract). **14th European Congress of Perinatal Medicine**. Helsinki, 1994.

Os resultados dos exames laboratoriais nos inquéritos CINDI n.º 1 (1987) e n.º 2 (1993)

*Maria do Carmo Cava!heiro Martins **

*Maria Odette Rodrigues **

*Maria Carolina Almeida ***

*Aidil Fonseca **

RESUMO

Procura o Programa CINDI Portugal (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention) prevenir as doenças crónicas mais relevantes e prevalentes pelo combate aos factores de risco que as condicionam. Apresenta-se, neste trabalho, o contributo do Laboratório nessa luta, ao quantificar, por parâmetros bioquímicos e hematológicos adequados, o estado dos indivíduos e da comunidade relativamente a essas doenças e com 5 anos de intervalo (1.º e 2.º Inquéritos CINDI no distrito de Setúbal, 1987 e 1993), para que possam ser melhor objectivadas as medidas de carácter educativo e outras, a implementar.

Os parâmetros escolhidos foram:

- os lípidos e lipoproteínas séricos (colesterol total, colesterol das HDL e das LDL, lipoproteínas LDL+VLDL, triglicéridos);
- a glicémia, os uratos, a gama glutamyl transferase;
- a hemoglobina, hemoglobina globular média e valor hematócrito.

Os resultados obtidos revelaram, fundamentalmente:

- problemas consideráveis no que se refere à hipercolesterolemia que, todavia, tendem a atenuar-se no 2.º relativamente ao 1.º Inquérito;
- no 2.º Inquérito observou-se, em oposição ao 1.º, aumentos das hipertriglicéridémias e do número de diabéticos detectados, diminuição dos indivíduos com elevação da gama glutamyl transferase;
- mais de metade dos inquiridos com excesso de peso;
- diminuição dos valores médios dos resultados obtidos para os parâmetros hematológicos estudados com aumento do número de anemias hipocrómicas microcíticas, do 1.º para o 2.º Inquérito.

Palavras-chave: Hiperlipidémias, doenças crónicas degenerativas, prevenção, doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade.

SUMMARY

The CINDI Programme (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Programme) tries to prevent the most relevant and prevalent noncommunicable diseases by intervention on the risk factors considered important in their manifestations. We describe the Laboratory contribution to this intervention by presenting the results of some biochemical and haematological determinations on two random sample populations of Setúbal region (CINDI Inquiries set up in 1987 and 1993).

The results have basically shown:

- considerable problems on what concerns hypercholesterolemia which, nevertheless, became somehow attenuated on the second Inquiry;
- the second Inquiry compared with the previous one, shows more findings concerned with hypertriglyceridemia and hyperglycemia. Fewer people with elevated gama glutamyl transferase were also found out;

* INSA, Departamento de Biologia Médica — Laboratório de Hematologia / Química Clínica, investigadores responsáveis pelos exames laboratoriais no Programa CINDI; INSA, Departamento de Biologia Médica — Laboratório de Hematologia / Química Clínica. Directores do INSA: Prof. Aloisio M. Coelho (1987) e Prof. José Bandeira Costa (1993).

** Laboratório da Administração Regional de Saúde de Setúbal sendo director em 1987 o Dr. José de Almeida Gonçalves e em 1993 a Dra. Fátima Sá; está agora a Subregião de Saúde de Setúbal enquadrada na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, sob direcção do Dr. Delfim Rodrigues.

- more than a half of the analysed people in 1993 have shown excess weight.
- the mean values of haematological parameter results became lower and the number of anaemias increased from the first to the second inquiry.

Keywords: Hyperlipidaemia, non communicable diseases, prevention and control, cardiovascular diseases, diabetes, obesity.

1. Introdução. Objectivo

O Programa CINDI* (Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention Programme) procura prevenir as doenças crónicas mais relevantes e prevalentes fazendo intervir, de forma integrada, os Serviços de Saúde, a comunidade e o próprio indivíduo no combate aos factores de risco que, ao interrelacionarem-se e potencializarem-se, se tornam importantes no seu desencadear, na sua evolução e prognóstico, na sua regressão.

Primordialmente, são elas, essas doenças crónicas não transmissíveis, mas em que a intervenção da genética, é cada vez mais conhecida na sua importância, as cardiovasculares as oncológicas, a diabetes, a hipertensão, as doenças mentais, os acidentes e o alcoolismo.

E dentre os factores de risco que não mais param de ser catalogados sobressaem, como mais importantes e susceptíveis de serem combatidos com êxito, as hiperlipidémias, o tabagismo, o stress, a obesidade, os incorrectos hábitos alimentares e de vida.

Justamente pode o laboratório dar o seu contributo valioso no êxito que o Programa CINDI se propõe atingir, quantificando, através de parâmetros adequados, em uma primeira ocasião e em linha de base, o estado do indivíduo e da comunidade relativamente às doenças referidas para avaiar, posteriormente, a intervalos de tempo regulares, o resultado da intervenção do Programa por implementação das medidas de carácter educativo das mentalidades, dos hábitos e dos comportamentos, que levem à correcção dos factores de risco referidos^(1, 2).

E objectivo deste trabalho analisar os resultados obtidos, com indicadores bioquímicos e hematológicos escolhidos, no 1.º 2.º inquéritos CINDI,

realizados respectivamente em 1987 e 1993, comparando-os, para que possam ser retiradas as ilações que tornem mais concretas as medidas de carácter preventivo que se julgue deverem ser implementadas^(1, 2, 3, 4, 5, 6).

2. Materiais e métodos

2.1. Os exames laboratoriais

2.1.1 As determinações efectuadas

Por sugestão internacional (Organização Mundial de Saúde) deveriam inicialmente efectuar-se, no sangue, as determinações seguintes:

- colesterol, eventualmente colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL);
- glicose, em jejum e pós-prandial (duas horas após a ingestão de 75 g de glicose);
- gama glutamil transferase;
- hemoglobina;
- tiocianatos.

Esta última determinação não chegou a ser considerada dada a dificuldade, morosidade e imprecisão das metodologias disponíveis podendo o inquérito sobre tabagismo, que o Programa CINDI inclui, ser supletivo da informação que ela poderia proporcionar.

Posteriormente, foi reforçada a gama analítica a efectuar com as determinações seguintes:

- lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade (LDL + VLDL);
- triglicéridos;
- uratos;
- índices hematimétricos.

Desta forma se iriam procurar rastrear, pensavamos, tão rápida e economicamente quanto possível, quer as próprias doenças crónicas, quer alguns dos factores de risco que as condicionam e, da interrelação dos resultados obtidos com outros dados disponíveis, poderiam resultar juízos

* Directores: Prof. F. de Pádua e Dr. João Nunes de Abreu.

de valor sobre hábitos alimentares e de vida (resultados da gama glutamil transferase e alcoolismo, hemoglobina e índices hematimétricos relativamente a estados sub-nutricionais, por exemplo).

2.1.2 Os métodos laboratoriais e as variações analíticas

As análises foram efectuadas no laboratório de Hematologia / Química Clínica do Instituto Nacional de Saúde (INSA) e contaram com a colaboração do laboratório da Administração Regional de Saúde de Setúbal para execução das colheitas, após jejum de 12 a 14 horas.

O Laboratório solicitou, em ficha própria, e para cada indivíduo, indicações de peso e altura com vista a ulterior cálculo da obesidade.

Em um e outro dos Ensaios CINDI, n.º 1 (1987), e, n.º 2 (1993), os métodos analíticos foram os a seguir especificados. As determinações bioquímicas efectuaram-se no primeiro ensaio em Auto Analisador Coulter Kem-O-Mat, e no n.º 2 em Hitachi 705 com reagentes Boehringer Mannheim; os parâmetros hematológicos foram quantificados em Aparelho Automático Coulter S8-90.

Em termos de precisão (CV %) e de Exactidão, em ordem ao valor esperado (E %), os números indicados expressam a média dos que o Laboratório obteve nos vários dias em que os exames foram efectuados e se sobrepõem aos usuais, ao longo do tempo. Todos estão, devidamente comprovados, a nível internacional, por participação em Programas adequados de Avaliação Externa da Qualidade (WHO International Quality Assessment Scheme in Clinical Chemistry, U.K. External Quality Assessment Scheme in Haematology).

- *Colesterol total*: colesterol oxidase, para aminofenazona.
CV % = 2.4 E % = 2.5;
- *Colesterol das HDL*: o método anteriormente citado após precipitação das LDL + VLDL por ácido fosfotungstico e ião magnésio.
CV % = 2.3 E % = 1.2;
- *Triglicéridos*: determinação colorimétrica do glicerol após hidrólise enzimática.
CV % = 2.3 E % = 3.0;
- *Lipoproteínas LDL + VLDL*: Burstein e Samaille.
CV % = 6.4;
- *Glicose*: glicose oxidase-peroxidase com para aminofenazona.
CV % = 2.0 E % = 2.0;

- *Uratos*: uricase, para aminofenazona.
CV % = 2.4 E % = 2.0;
- *Gama Glutamil transferase*: Szaaz.
CV % = 2;
- *Hemoglobina*
CV % = 1.8;
- *Hemoglobina globular média*
CV % = 2.3

2.2 A amostra populacional

As amostras de sangue recebidas, pelo Laboratório, foram obtidas segundo critérios previamente estabelecidos pelo Programa CINDI:

- *Seleccção dos indivíduos*: fez-se nas listas eleitorais e, para os menores de 18 anos nas escolas secundárias locais, por sexo e grupo etário, tendo-se considerado cinco grupos entre os 15 e os 64 anos; relativamente ao distrito esta seleccção efectuou-se em quatro concelhos, à partida considerados distintos em termos sociais e laborais: Sesimbra, população dedicada às lides da pesca, Palmela, rural, Barreiro, industrial, Setúbal, urbana ⁽⁷⁾.
- *Número global de indivíduos considerados*: 3000 (300 por cada um dos grupos etários definidos por sexo; o número por concelho foi estimado em ordem a 2 freguesias (excepto em Sesimbra onde apenas uma foi considerada), tendo em conta a relação residentes na freguesia / residentes no concelho, tudo com base nos números fornecidos pelo Censo populacional ⁽⁷⁾.

2.3 Análise estatística

Os resultados de cada uma das determinações efectuadas foram, em ambos os inquéritos, analisados estatisticamente para obtenção da média, \bar{X} , do desvio padrão (s) e do coeficiente de variação (CV%), consoante o sexo, grupos etários e globalidade destes grupos, em cada sexo, tendo sido usado o teste Z para assinalar a existência ou não de significância estatística entre as médias. O processamento e tratamento estatístico dos dados foi efectuado em Microsoft Excel.

Pelo que se refere ao colesterol e para averiguar se os valores encontrados se aproximavam ou divergiam dos considerados em consenso Americano⁽⁸⁾ e Europeu⁽⁹⁾ como constituindo risco moderado ou grave, determinou-se a mediana (Me) e calcularam-se, como valores limitativos máximos desses riscos, os percentis 75 % e 90 %.

3. Resultados e comentários

Os resultados constam das figuras n.ºs 1 a 23 e quadros I a VI em que os símbolos referidos são:

N = número de indivíduos analisados

\bar{X} = média

s = desvio padrão

CV % = coeficiente de variação %

Me = mediana

SE = significância estatística entre médias

* — a diferença entre médias é estatisticamente significativa a $p < 0.05$

** — a diferença entre médias é estatisticamente significativa a $p < 0.01$

3.1 Amostras

Definido pelo Programa CINDI o tipo de amostra populacional conforme atrás se refere em 2.2., o Laboratório veio a receber o número seguinte de amostras de sangue nas quais efectuou as determinações mencionadas:

1.º Inquérito — 1600 (54.1% do sexo feminino)

2.º Inquérito — 1002 (51.8% do sexo feminino)

A sua distribuição por sexo e grupo etário encontra-se expressa na fig. 1. Embora, quantitativamente, a amostra tivesse ficado longe do pretendido, em termos relativos verificou-se bastante equilíbrio no que respeita às proporções de homens e mulheres para o global dos indivíduos analisados e nos diferentes grupos etários, em ambos os inquéritos.

3.2 Os Lípidos nos 2 inquéritos CINDI

3.2.1 O colesterol total

A distribuição das concentrações do colesterol relativamente à frequência dos indivíduos que as detêm, nos dois inquéritos, encontra-se expressa na

fig. 2 e segue aquilo que é usual: inclina-se à direita, a traduzir os valores altos que se verificam em ordem às médias encontradas, em indicação do problema que a hipercolesterolemia representa nas populações estudadas.

Este problema é, na sua extensão, melhor objectivado através das observações seguintes:

— os valores médios do colesterol, em ambos os sexos no global dos indivíduos analisados e nos dois inquéritos, são mais altos que o valor admitido internacionalmente como ideal, 200 mg/dl, com base em estudos adequados; o mesmo sucede para os valores dos percentis 75 % e 90 %, também mais altos do que os definidos como limitadores de risco moderado e grave (Quadro I);

— seguindo as linhas evolutivas das médias dos valores do colesterol por idade e sexo pode notar-se que, no sexo masculino, a subida do nível do colesterol começa cedo, na década dos 25-34 anos, altura em que, no 1.º Inquérito, já ultrapassa os 200 mg/dl, circunstância que, no 2.º Inquérito, só se verifica no grupo etário seguinte, dos 35-44 anos.

No sexo feminino os valores médios do colesterol (excluindo o grupo dos 15-24 anos) ultrapassam apenas os 200 mg/dl a partir dos 45 anos e até aí são consideravelmente mais baixos que nos homens (fig. 3).

Em um sexo e outro estas observações lembram, necessariamente, que o factor de risco idade é muito importante no aumento da colesterolemia e que, nas mulheres, esse condicionalismo está na dependência directa do nível de estrogénios, necessariamente mais altos até ao período da menopausa;

— em percentagem, o número de indivíduos com colesterol > 200 mg/dl, em risco moderado (colesterol entre 200-249 mg/dl) ou grave (colesterol > 250 mg/dl) é alto (Quadro II).

Todavia, é possível concluir, relativamente à evolução da colesterolemia do 1.º para o 2.º Inquérito CINDI:

— Que se verifica baixa nos valores do colesterol no 2.º relativamente ao 1.º Inquérito.

Na verdade, para lá do que referimos, duas ordens de factos corroboram, em nosso entender, esta afirmação:

— todos os valores médios do colesterol, no global dos homens e mulheres analisados e

QUADRO I
ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS VALORES DO COLESTEROL TOTAL NOS
2 INQUÉRITOS CINDI PARA O GLOBAL DOS INDIVÍDUOS ANALISADOS

	Sexo masculino		Sexo feminino	
	1.º inquérito	2.º inquérito	1.º inquérito	2.º inquérito
N	734	483	866	519
Média (mg/dl)	209.6	205.6	209.9 *	204.4
s	45.2	47.5	44.6	44.4
Mediana (mg/dl)	207.2	204	206.8	201
Percentil 75 %	238.5	237	240.2	232
Percentil 90 %	269.7	266	269.5	269

QUADRO II
PERCENTAGEM DE INDIVÍDUOS, DE AMBOS OS SEXOS, QUE, NOS
2 INQUÉRITOS CINDI, APRESENTAM VALORES DE COLESTEROL
DENTRO DO LIMITE IDEAL, COM RISCO MODERADO E GRAVE

	Sexo masculino		Sexo feminino	
	1.º inquérito	2.º inquérito	1.º inquérito	2.º inquérito
Colesterol < 200 mg/dl	42.7 %	47.4 %	44.9 %	48.8 %
Colesterol 200 - 249 mg/dl (risco moderado)	38.7 %	34.6 %	36.9 %	35.6 %
Colesterol > 250 mg/dl (risco grave)	18.6 %	18.0 %	18.2 %	15.6 %

nos diferentes grupos etários, são sempre mais baixos no 2.º relativamente ao 1.º Inquérito, existindo mesmo significância estatística ($p < 0.01$) entre as médias obtidas nas mulheres no 2.º relativamente ao 1.º Inquérito e no 1.º, 4.º e 5.º grupos etários considerados. No sexo masculino é nas idades mais jovens que se verifica essa significância estatística (15-34 anos) (Fig. 3);

— aumentou, no 2.º Inquérito, o número de indivíduos com colesterol < 200 mg/dl, com diminuição consequente dos considerados em risco moderado ou grave (Quadro II).

O exame comparativo da evolução, por idades e sexos, dos valores do colesterol nos quatro diferentes locais escolhidos para selecção da amostra

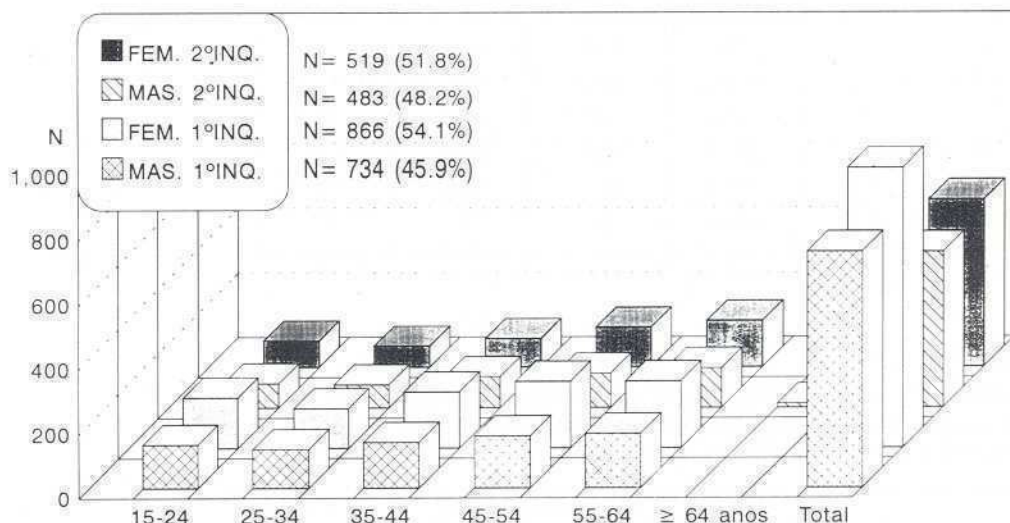
populacional, Setúbal, Palmela, Sesimbra e Barreiro, e que nos foi possível efectuar para o 2.º inquérito, encontra-se expresso na fig. 4.

Genericamente, os dados globais referidos não sofrem alteração. Os valores são mais altos no sexo masculino com o pico máximo no grupo etário dos 35-44 anos para Setúbal, Sesimbra nos 45-54 anos, enquanto em Pamela ele se verifica apenas na década dos 55-64 anos.

3.2.2 O colesterol das HDL

Conhecido desde há muito o papel chave que as lipoproteínas de alta densidade, HDL, desempenham no chamado transporte reverso do colesterol, com aceitação do que emerge livre das célu-

FIGURA 1
DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POPULACIONAL POR SEXO E GRUPO ETÁRIO
(1.º e 2.º INQUÉRITOS)



FEM. 2º INQ.	N=	83	66	89	124	145	12	519
MAS. 2º INQ.	N=	75	71	96	106	122	13	483
FEM. 1º INQ.	N=	156	123	174	206	207		866
MAS. 1º INQ.	N=	136	122	143	163	170		734

las encaminhando-o para o respectivo catabolismo, o colesterol das HDL tinha necessariamente que ser considerado no Inquérito CINDI, já que continua a ser o indicador de mais fácil e reproductível execução para determinação desta classe de lipoproteínas.

Todavia, a forma como olhámos a determinação do colesterol das HDL em 1989 e em 1993 traduz a evolução do conhecimento científico nesta matéria.

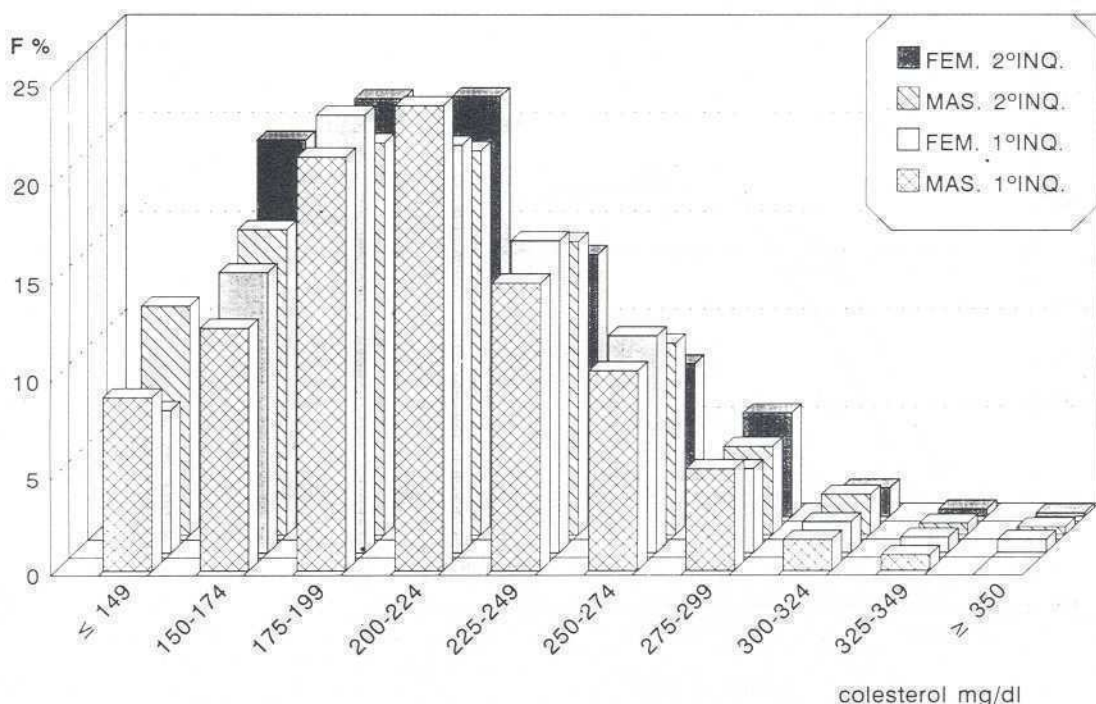
No 1.º Inquérito pretendia-se, com esta determinação, conhecer o risco agravado que a baixa do seu valor significaria face a uma alta colesterolemia pelo que a informação então obtida foi menor, com reduzido número de determinações; em 1993, conhecida melhor a sua interrelação com outras lipoproteínas e a possibilidade de ocorrerem erros genéticos no comando da síntese das apolipoproteínas responsáveis pela missão fisiológica das HDL, foi já esta determinação efectuada na totalidade dos indivíduos analisadas, de ambos os sexos.

Dentro deste contexto, no 1.º Inquérito foi-nos apenas possível identificar, nos indivíduos com hipercolesterolemia, (colesterol > 240 mg/dl 0.6 % das mulheres e 3 % dos homens com risco acrescido porque detentores de colesterol das HDL menor respectivamente que 40 e 35 mg/dl.

Já no 2.º Inquérito, com a análise dos dados expressa na figura 5 nos são possíveis as seguintes considerações:

- o colesterol das HDL é nas mulheres significativamente mais alto que nos homens ($p < 0.01$);
- em termos globais os valores médios obtidos 44.7 mg/dl, 51.7 mg/dl respectivamente nos homens e mulheres, permitem-nos concluir que a população estudada está razoavelmente protegida. Aliás, em termos mais expressivos, os números seguintes significam isso mesmo; o risco é maior nos homens que

FIGURA 2
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE COLESTEROL TOTAL NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS SEXOS (1.º e 2.º INQUÉRITOS)



nas mulheres, pois 18.8 % têm colesterol < 35 mg/dl enquanto nas mulheres apenas 3.7 % detêm valores inferiores a 40 mg/dl;

- a linha evolutiva da variação das HDL em ambos os sexos e nos 4 centros de colheitas é semelhante, salvo em Sesimbra, na década dos 45-54 anos nos homens, onde se verifica uma subida que talvez mereça investigação subsequente, sobretudo se atentarmos em que esse grupo etário é de especial risco em termos de doença cardíaca isquémica (DCI), fig. 6.

3.2.3 Trigliceridos (TG)

Para lá do aumento do colesterol total e baixa do colesterol das HDL, usualmente considerados importantes factores de risco das D.C.V., nomeadamente da D.C.I., a verdade é que, reconhecendo-

se a prevalência considerável de aterosclerose, nas suas várias formas, em indivíduos com colesterol e LDL não elevados, se investiga cada vez mais a importância que os trigliceridos terão como factor de risco quando aumentados, quer associados a determinadas fracções lipoproteicas, nomeadamente à diminuição das HDL, expressa pelo valor baixo do respectivo colesterol.

Os valores dos TG na população estudada, no 1.º e 2.º Inquéritos, seguem distribuições semelhantes, com curvas inclinadas e muito estendidas à direita, em relação com os altos valores encontrados (fig. 7).

A diferença dos valores médios dos trigliceridos entre o 1.º e o 2.º Inquérito foi estatisticamente significativa ($P < 0.05$) apenas para as mulheres embora, no sexo masculino, os níveis de concentrações sejam mais altos (fig. 8).

Considerando, de acordo com o consenso internacional; o limiar de 200 mg/dl como discriminatório

FIGURA 3
LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DE COLESTEROL TOTAL
POR SEXO E GRUPO ETÁRIO (1.º e 2.º INQUÉRITOS)

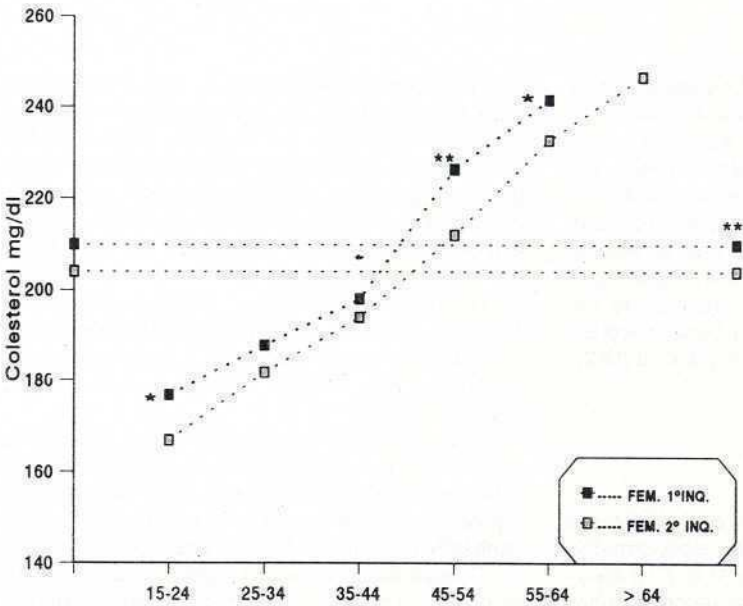
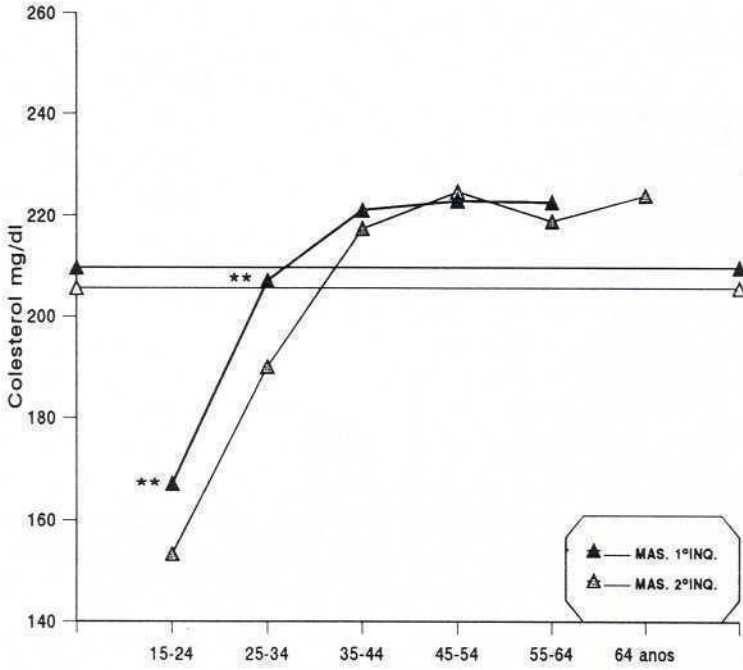


FIGURA 4

LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DE COLESTEROL TOTAL POR SEXO E GRUPO ETÁRIO EM INDIVÍDUOS DE SESIMBRA, SETÚBAL, PALMELA E BARREIRO (2.º INQUÉRITO)

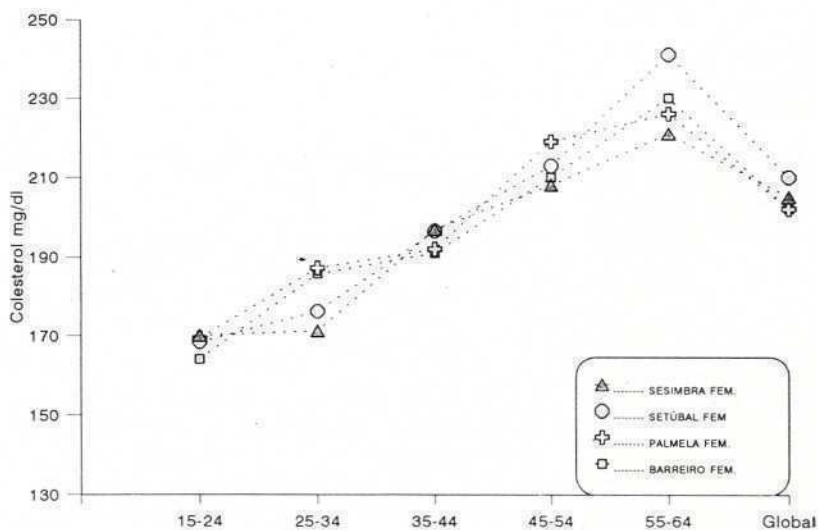
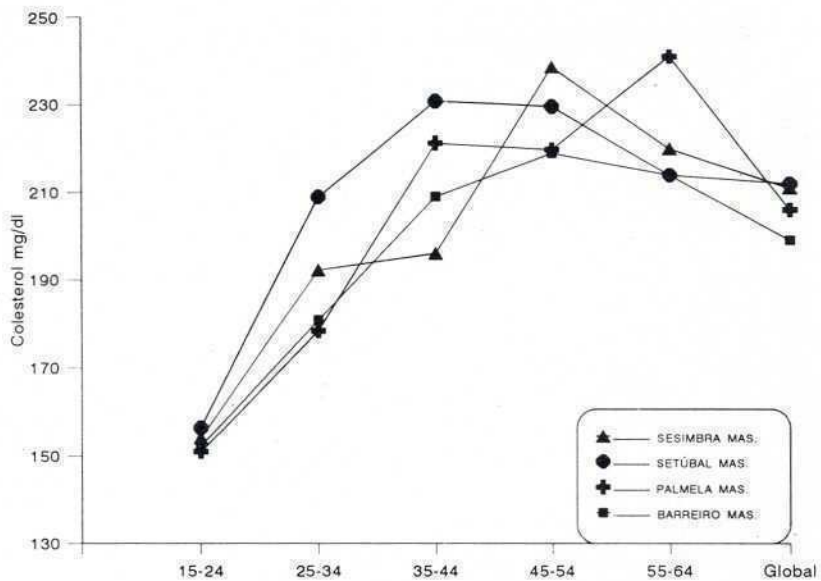
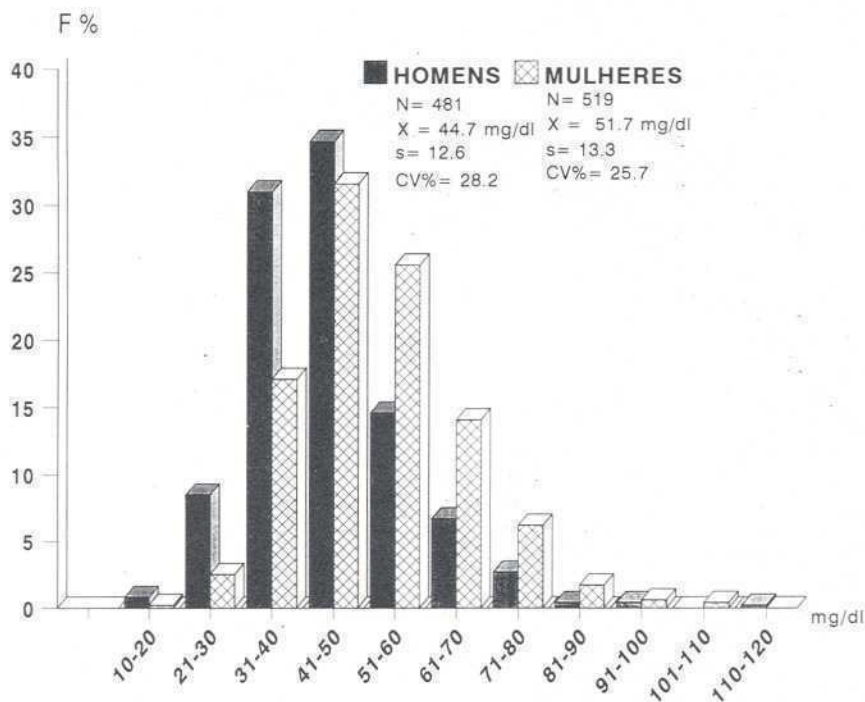


FIGURA 5
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE COLESTEROL DAS HDL NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS SEXOS (2.º INQUÉRITO)



das concentrações normais relativamente às patológicas, os valores obtidos expressam-se no Quadro III. Nota-se ligeiro aumento, em ambos os sexos, do número de indivíduos com hipertriglicidémias.

QUADRO III
PERCENTAGEM DE INDIVÍDUOS, POR SEXO, QUE, NOS 2 INQUÉRITOS CINDI, TÊM VALORES DE TRIGLICERÍDOS SUPERIORES A 200 mg/dl

	1.º inquérito	2.º inquérito
	TG > 200 mg/dl	TG > 200 mg/dl
Homens	14.05 %	16.1 %
Mulheres	4.74 %	5.7 %

Pelo que se refere aos indivíduos analisados que têm simultaneamente

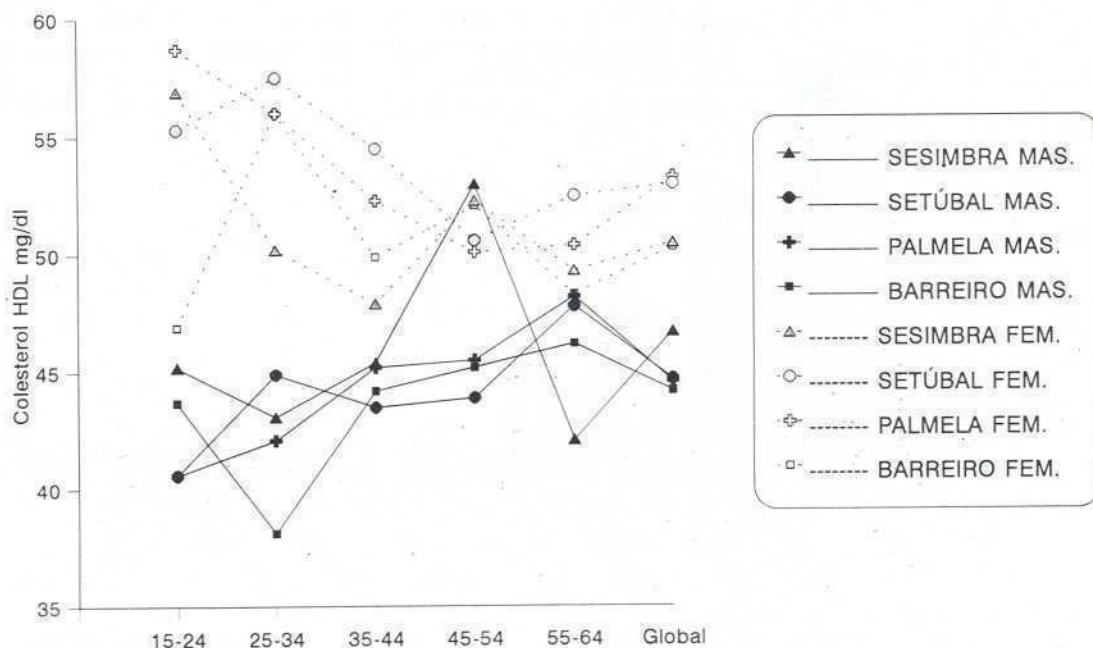
hipertriglicidémia > 200 mg/dl e colesterol das HDL < 35 mg/dl ou < 40 mg/dl respectivamente nos homens e mulheres, o seu número é de 2.66 % dos homens e 3.28 % das mulheres.

Estes resultados estão aliás em concordância com a relação TG/colesterol das HDL de 3.1 no sexo masculino e 2.0 no sexo feminino.

Mas, se as percentagens e valores da relação TG/colesterol das HDL não são preocupantes, a verdade é que o número de indivíduos com hipertriglicidémia subiu do 1.º para o 2.º ensaio o que, evidentemente, poderá ter alguma importância nas estratégias preventivas e de controlo a considerar, sobretudo se for possível relacioná-los com o regime alimentar que, quando rico em

FIGURA 6

LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DE COLESTEROL DAS HDL POR SEXO E GRUPO ETÁRIO EM INDIVÍDUOS DE SESIMBRA, SETÚBAL, PALMELA E BARREIRO (2.º INQUÉRITO)



hidratos de carbono os faz aumentar e diminuir as HDL.

3.2.4 Colesterol das LDL e Lipoproteínas LDL + VLDL

No 2.º Inquérito porque efectuamos, conforme referido, a todos os indivíduos analisados, a determinação do colesterol das HDL, foi-nos possível quantificar neles, com auxílio da conhecida fórmula de Friedwald, o colesterol das LDL. A curva de distribuição destas concentrações, em ordem às respectivas frequências (fig. 9), é idêntica à obtida para as distribuições dos valores do colesterol, comprovando as alterações detectadas na população estudada para estes constituintes lipídicos séricos e nos 2 Inquéritos.

Pelo que se refere à determinação que quantifica, simultaneamente, as lipoproteínas LDL + VLDL, as que, preferencialmente, veiculam o colesterol e os

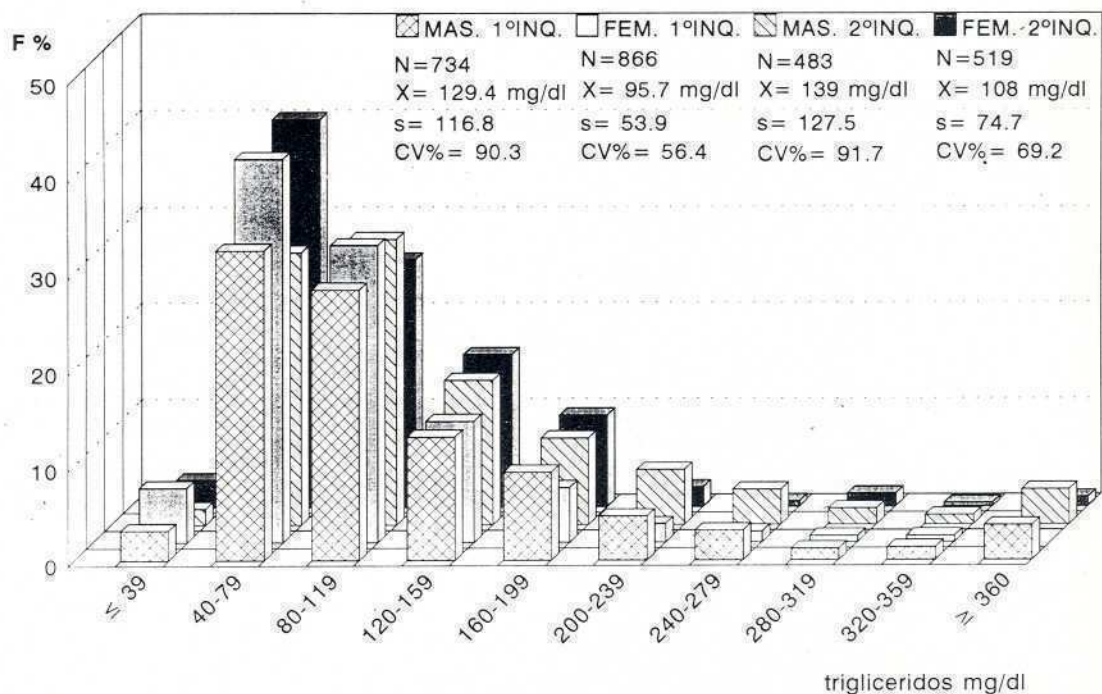
trigliceridos nota-se, igualmente, uma linha evolutiva semelhante à observada para o colesterol e os trigliceridos, sempre subindo com a idade (fig. 10).

Contudo no 2.º, relativamente ao 1.º Inquérito, há percentagens mais altas dos indivíduos que, em ambos os sexos, têm concentrações superiores ao valor cutoff de 600 mg/dl por nós determinado, a discriminar indivíduos com e sem elevação das duas lipoproteínas, o que certamente é devido ao aumento da frequência de indivíduos com valores altos de trigliceridos e já atrás referido.

3.3 A obesidade

A interrelação entre a obesidade e o desenvolvimento da aterosclerose nas suas várias manifestações, está bem estabelecida e algumas teorias vêm mesmo a ser expressas para a explicar.

FIGURA 7
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE TRIGLICERIDOS NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS SEXOS (1.º E 2.º INQUÉRITOS)



Todavia, não está ainda claro se constitui, por si, um factor de risco isolado ou potencializa outros, nomeadamente, a hipertensão e aumento dos lípidos e lipoproteínas plasmáticos⁽¹¹⁾.

No 2.º Inquérito CINDI, graças à melhoria dos meios informáticos ao nosso alcance e ao registo, nas fichas laboratoriais, do peso e altura de cada um dos indivíduos analisados, pudemos estimar alguma coisa sobre a sua prevalência.

O índice usado foi o de Quetelet ou de Massa Corporal (IMC) calculado pela razão entre o peso em kgs. e o quadrado da altura em metros (P/H^2).

Os resultados obtidos expressam-se na fig. 11 e no Quadro IV.

Podemos através destes resultados considerar na população estudada:

- que a frequência de indivíduos classificados como magros é diminuta, 6.5 % dos homens e 6.3 % das mulheres, mas que a obesidade

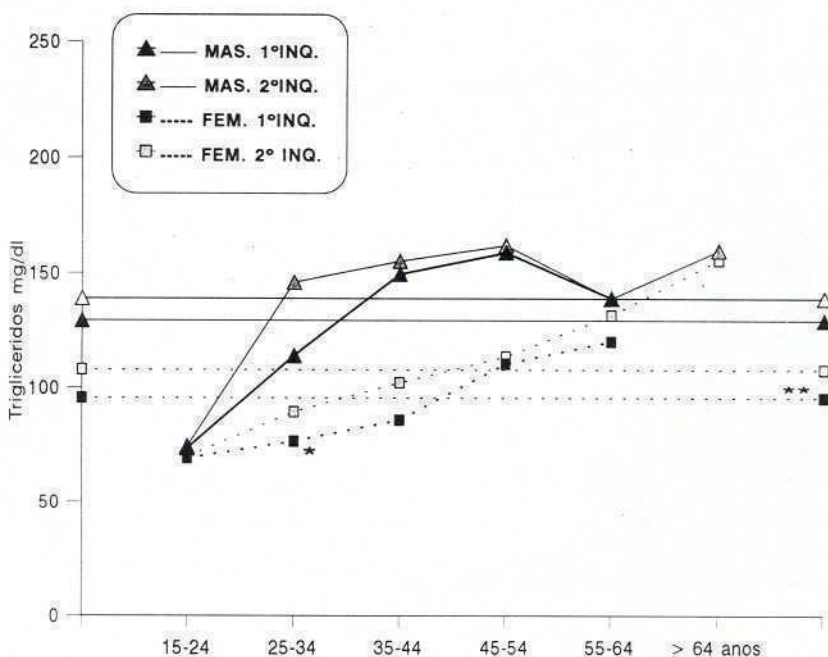
morbida ou de Grau III é igualmente pouco comum: um só caso no sexo masculino, seis no sexo feminino;

- que 57.2 % dos homens e 56 % das mulheres analisados detêm peso mais elevado do que seria aconselhável;
- que a obesidade aumenta genericamente com a idade.

3.4 A Glicemia em jejum e pós-prandial

O interesse da inclusão da glicémia em jejum e pós-prandial nos Inquéritos do Programa CINDI é inegável pelo estudo da prevalência da diabetes em si com todas as complicações que lhe são próprias e como factor de risco acrescido ao desenvolvimento da aterosclerose nas suas várias formas, dadas as anomalias metabólicas por ela arrastadas relativamente a proteínas e gorduras.

FIGURA 8
LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DOS TRIGLICERIDOS POR SEXO E GRUPO ETÁRIO (1.º E 2.º INQUÉRITOS)



QUADRO IV
VALORES DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (P/H²) POR SEXO. PROGRAMA CINDI - 2.º INQUÉRITO

	Magreza IMC ≤19,9	Normal IMC 20-24,9	Excesso de peso Grau I IMC 25-29,9	Obesidade Grau II IMC 30-39,9	Obesidade Grau III IMC ≥ 40
Homens	6.5 %	36.3 %	41.9 %	15.1 %	0.2 %
Mulheres	6.3 %	37.7 %	35.7 %	19.1 %	1.2 %

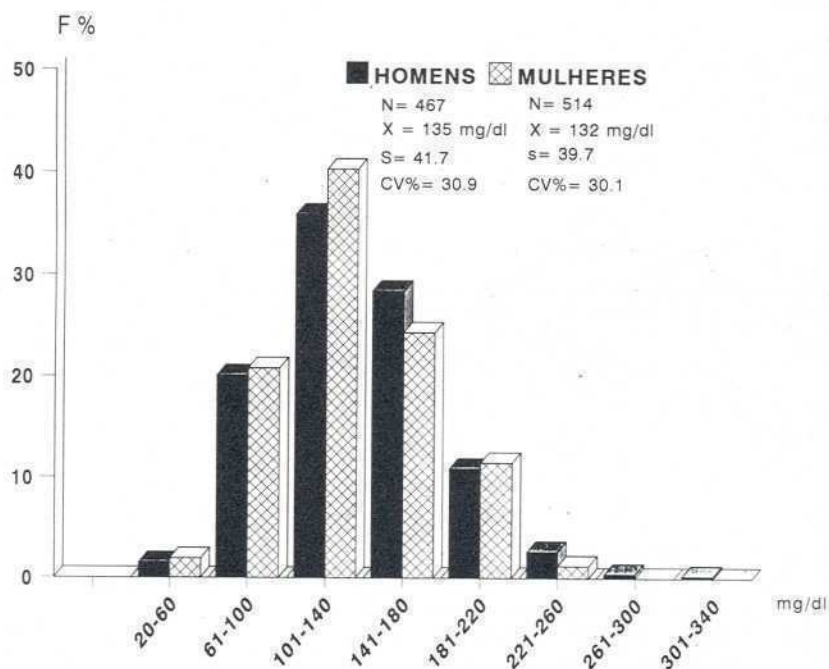
Os valores da média variaram no sexo masculino e do 1.º para o 2.º Inquérito de 92.0 para 94.3mg/dl, e, no sexo feminino de 85.7 para o 90.3 mg/dl, sendo as respectivas diferenças só estatisticamente significativas neste último caso, $p < 0.05$ (13).

A distribuição dos respectivos valores e nos dois Inquéritos pode observar-se nas figs. 12 e 13,

sendo notório que os valores da glicémia sobem com a idade, como é aliás conhecido.

A grande maioria dos homens e mulheres analisados nos dois Inquéritos tem glicémias dentro do intervalo de referência dito normal (de 65 a 110mg/dl): 91.1% dos homens e 93.7% das mulheres no 1.º Inquérito, 86.8% dos homens e

FIGURA 9
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE COLESTEROL DAS LDL NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS SEXOS (2.º INQUÉRITO)



92.4 % das mulheres no 2.º, parecendo verificar-se entre 1987 e 1993 um acréscimo ligeiro das alterações metabólicas dos hidratos de carbono.

O número de diabéticos diagnosticados (glicémia em jejum > 140 mg/dl) foi no 1.º Inquérito de 3.4 % dos homens e 1,9 % das mulheres; já no 2.º Inquérito estes números subiram respectivamente para 4.35 % e 4.05 %.

Pelo que se refere à glicémia pós-prandial (2 h após ingestão de 75 g de glicose), só no 1.º Inquérito nos foram possíveis algumas conclusões, pois o número de amostras colhidas foi no 2.º Inquérito insuficiente. Dos indivíduos estudados apenas 2 (0.71%) foram diagnosticados como diabéticos, valores de glicémia superiores a 200 mg/dl.

3.5 Uratos

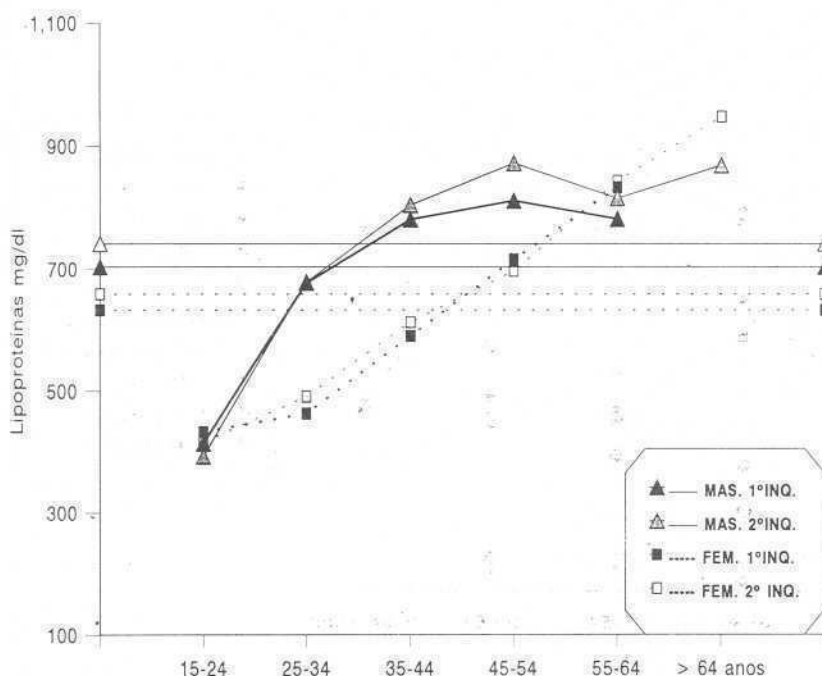
A introdução desta determinação nos Inquéritos CINDI teve a ver, principalmente, com indicações possíveis que o aumento dos seus valores viesse

a fornecer relativamente a processos reumáticos, artrites agudas e crónicas, com a sua influência como elemento potencializador de certas hiperlipidémias, mormente das ricas em triglicéridos (tipo IV de Fredrickson), sobretudo se acompanhadas de diminuição do colesterol das HDL, por mecanismo ainda não bem esclarecido.

Os resultados são muito sobreponíveis nos dois Inquéritos, seguem o tipo de distribuição que especificamos nas figs. 14 e 15 em que os homens apresentam, como é do conhecimento geral, valores mais altos que as mulheres, aumentando muito ligeiramente com a idade. Em um e outro Inquérito, e em média, só cerca de 6% dos indivíduos analisados detêm valores de uratos superiores ao limite máximo dos valores de referência para o seu sexo; 7.9 mg/dl nos homens e 6.0 mg/dl nas mulheres.

No 2.º Inquérito apenas 4 homens e 5 mulheres têm hiperuricémia em concomitância com aumento dos triglicéridos (> 200 mg/dl) e diminuição das HDL, pelo que parece ser mínimo o risco múltiplo

FIGURA 10
EVOLUÇÃO DAS LIPOPROTEÍNAS (LDL + VLDL) POR IDADE E SEXO
(1.º E 2.º INQUÉRITOS)



identificado na população, genericamente considerada e para estes vários parâmetros.

3.6 Gama Glutamil transferase

A determinação da enzima gama glutamil transferase foi introduzida nos dois Inquéritos CINDI com o objectivo de inquirir, pela subida dos seus níveis séricos, da presença de alcoolismo como agente indutor da intoxicação da célula hepática, embora de forma não específica. Efectuámo-la em todos os indivíduos analisados.

Os resultados obtidos constam das figs. 16 e 17 e do Quadro V. Pode notar-se que, como é conhecido, também na população estudada os valores foram mais altos nos homens que nas mulheres, com pontos máximos respectivamente nas décadas dos 35-44 e dos 55-64 anos.

A grande massa dos indivíduos analisados teve valores dentro do intervalo de referência dito normal, em um e outro Inquérito. Todavia, o número

de valores patológicos, nos dois sexos, desceu do 1.º para o 2.º Inquérito, resultado que terá de ser compatibilizado com outros, para se poder concluir se houve efectivamente baixa do número de indivíduos sujeitos a ingestão não moderada de álcool.

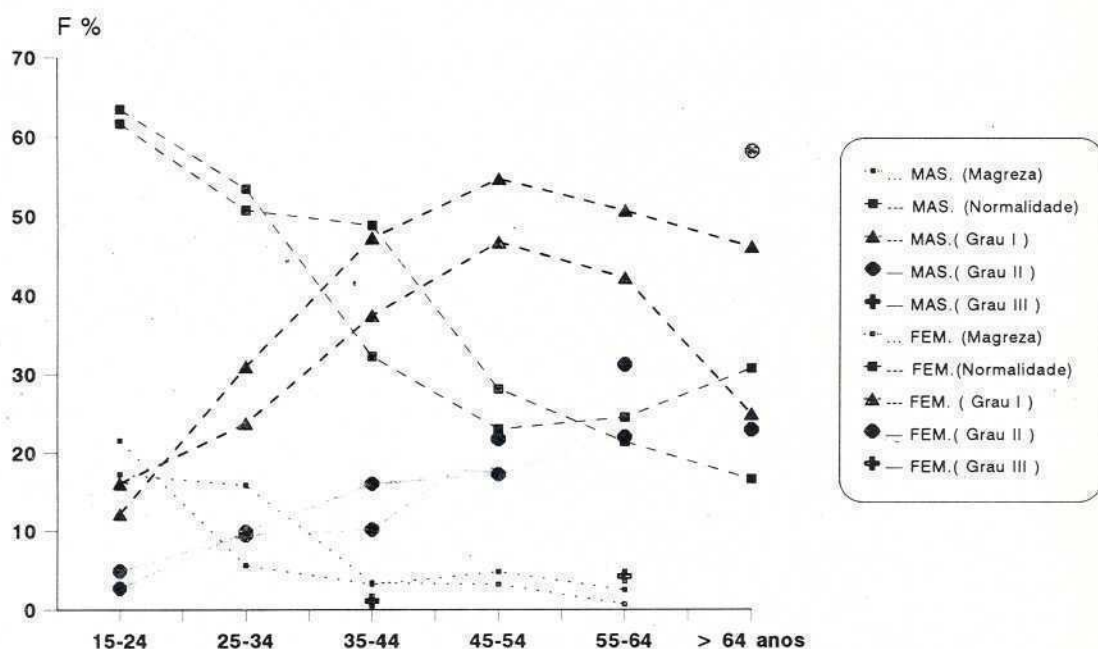
3.7. Hemoglobina e outros parâmetros hematológicos

Os resultados dos parâmetros hematológicos determinados, em que demos particular importância à hemoglobina (Hb), hemoglobina globular média (HGM) e valor hematócrito (Ht) poderão, em nossa opinião, fornecer indicações de dois tipos:

- quando baixos sobre insuficiências nutricionais, nomeadamente, através das anemias hipocrômicas microcíticas detectadas;
- quando altos sobre o risco trombótico, como indicadores que são, ainda que indirectos e pouco específicos, da viscosidade sanguínea.

FIGURA 11

LINHA EVOLUTIVA DA MASSA CORPORAL POR SEXO E GRUPO ETÁRIO (2.º INQUÉRITO)



Os resultados obtidos constam das figs. 18 a 23 e Quadro VI. Considerando, para cada parâmetro, os intervalos de referência habituais por sexo podemos notar:

- que os valores médios caem sempre dentro dos intervalos de referência embora desçam, no 2.º relativamente ao 1.º Inquérito, e com significância estatística;
- que nos dois Inquéritos o número de anemias hipocrômicas microcíticas é pequeno embora suba no 2.º relativamente ao 1.º Inquérito. O número de portadores de β talassémia por nós determinado nas amostras populacionais estudadas, é de 1.3 % em média, de acordo com a prevalência respectiva no distrito;
- que o número de indivíduos com valores altos para estes parâmetros, mormente para o valor hematócrito, é também nos 2 Inquéritos, reduzido, quasi na vizinhança do zero,

pele que o risco trombótico por eles definido se nos afigura não significativo.

4. Conclusões

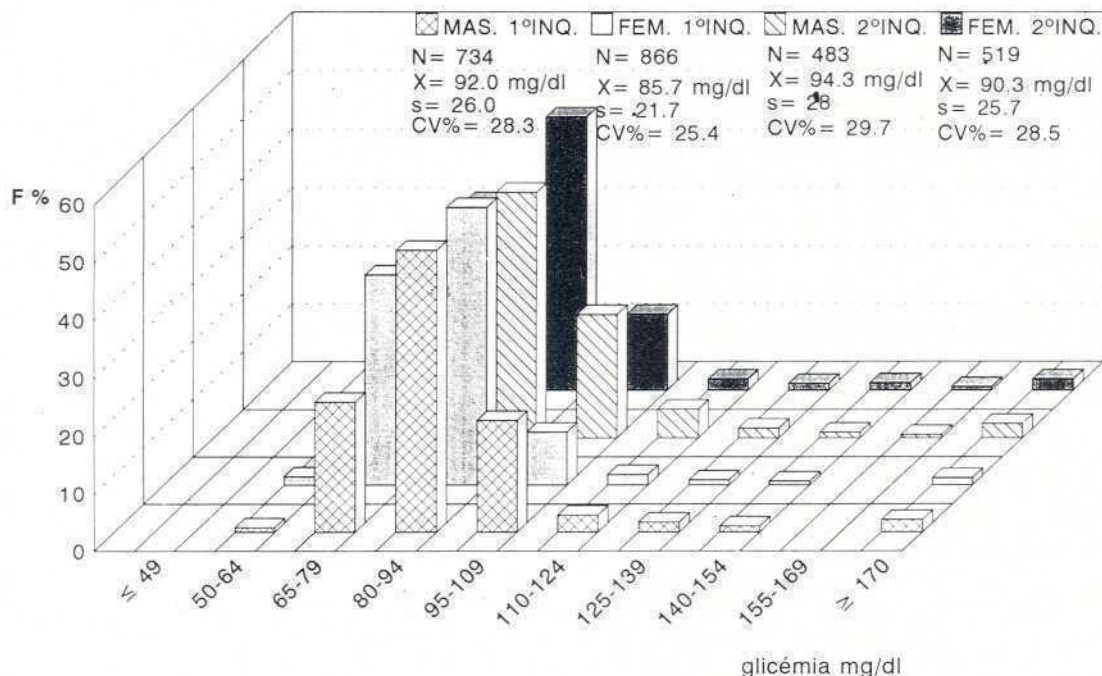
Do trabalho laboratorial efectuado ressaltam, em nosso entender, as conclusões seguintes que, julgamos deverem ser compatibilizadas com outros dados eventualmente disponíveis.

- Os parâmetros em relação com o metabolismo lipídico permitiram-nos localizar problemas nas populações estudadas nos dois inquéritos CINDI e relativamente ao risco que as hiperlipidémias nelas representam.

Assim:

- são mais de 50 % os indivíduos que, em ambos os sexos, e em cada inquérito, têm colesterol superior a 200 mg/dl e alto o

FIGURA 12
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DA GLICÊMIA NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS SEXOS (1.º E 2.º INQUÉRITOS)



número dos que podem ser considerados em risco moderado ou grave. Todavia, no 2.º, relativamente ao 1.º Inquérito, estes números baixam ligeiramente (alteração

progressiva de incorrectos hábitos alimentares e de vida?).

- o número de hipertriglicidémias aumentou do 1.º para o 2.º Inquérito mas é de cerca de 3% apenas o número daqueles cujo risco se encontra agravado por baixa do colesterol das HDL.
- as populações estudadas, mormente as do sexo feminino estão, em termos globais, razoavelmente protegidas do risco ateroclerótico no que se refere aos valores encontrados para o colesterol das HDL.

QUADRO V
PERCENTAGEM DE INDIVÍDUOS, QUE, EM AMBOS OS SEXOS, NOS 2 INQUÉRITOS CINDI, TÊM VALORES FORA DO INTERVALO DE REFERÊNCIA

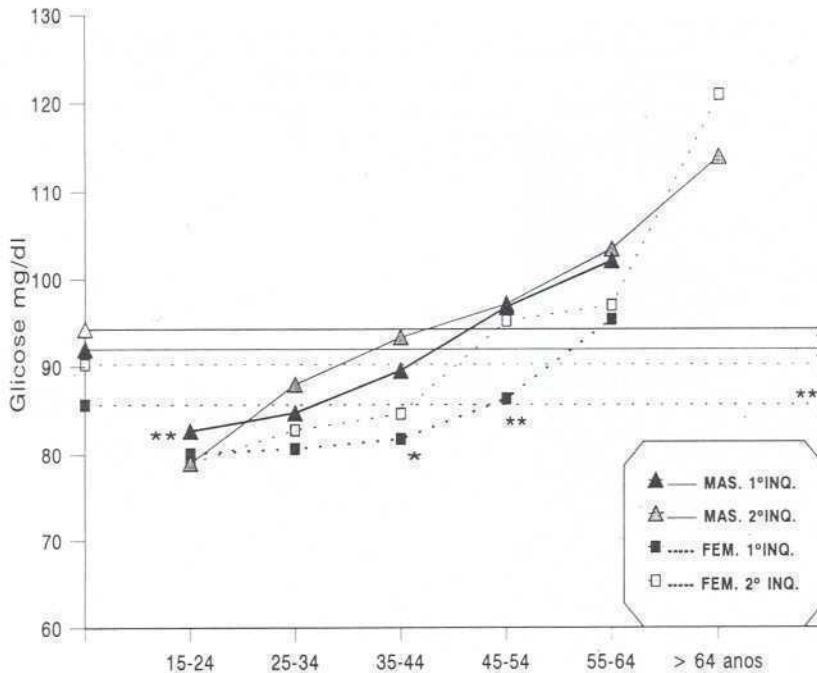
	1.º inquérito	2.º inquérito
Homens γ GT > 37.8 U.I./l	25.95 %	22.4 %
Mulheres γ GT > 29.9 U.I./l	6.9 %	5.7 %

4.2 Mais de 50 % dos homens e mulheres estudados têm excesso de peso.

4.3 O número de diabéticos detectados aumentou em ambos os sexos no 2.º relativamente ao 1.º Inquérito, tal como uma tendência, ainda que ligeira, para subida dos valores médios da glicémia.

FIGURA 13

LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DE GLICOSE POR SEXO E GRUPO ETÁRIO (1.º E 2.º INQUÉRITOS)



- 4.4 Só cerca de 6% dos indivíduos analisados têm valores de uratos superiores ao normal para o seu sexo.
- 4.5 O número de indivíduos com valores altos para a actividade da enzima gama glutamil transferase, diminuiu, ainda que ligeiramente, em ambos os sexos e no 2.º por oposição ao 1.º Inquérito (melhoria nos hábitos de ingestão não moderada de álcool?).
- 4.6 Pelo que se refere aos resultados obtidos para os diferentes parâmetros hematológicos, eles detectam problemas nas populações estudadas, no que respeita à existência de anemias; quanto ao risco trombótico situa-se este nas vizinhanças do zero, certamente dada a relativa inespecificidade para tal das determinações efectuadas. Todavia nota-se, com significância estatística, diminuição dos valores médios da hemoglobina, hemoglobina globular média e

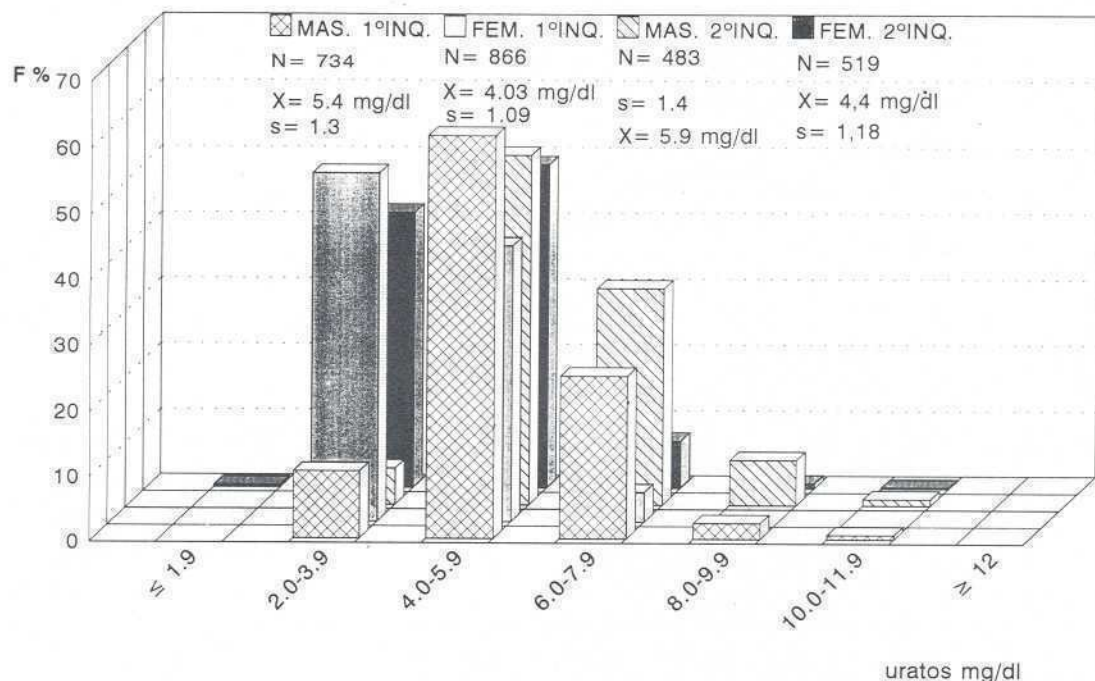
valor hematócrito, no global de cada sexo e do 1.º para o 2.º Inquérito.

Este achado, conjuntamente com a diminuição da colesterolémia, aumento das hipertriglicéridémias e das hiperglicémias e com o grau de obesidade verificado parece-nos, em certo modo, preocupante. (Significará alterações incorrectas dos hábitos alimentares, com diminuição de gorduras ricas em ácidos gordos saturados — o que seria benéfico! — e maior ingestão de hidratos de carbono facilmente assimiláveis?).

Agradecimentos

Os autores agradecem às Dras. Helena Augusta Magalhães e Maria Teresa Seixas (INSA) a colaboração técnica proporcionada e a Maria Liseta Alpendre o apoio na introdução dos dados em computador.

FIGURA 14
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DOS URATOS NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS SEXOS (1.º E 2.º INQUÉRITOS)



QUADRO VI
PERCENTAGEM DE INDIVÍDUOS DE AMBOS OS SEXOS, QUE, NOS 2 INQUÉRITOS CINDI, TÊM VALORES ABAIXO DO LIMITE INFERIOR DO INTERVALO DE REFERÊNCIA PARA Hb E H.G.M.

	Sexo masculino		Sexo feminino	
	1.º inquérito	2.º inquérito	1.º inquérito	2.º inquérito
Hemoglobina (< 13 g/dl)	0.86 %	1.5 %		
(< 11 g/dl)			0.87 %	3.3 %
H.G.M. (< 27 pg)	1.5 %	3.1 %		
(< 26 pg)			1.06 %	4.4 %

FIGURA 15
LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DOS URATOS POR SEXO E GRUPO ETÁRIO
(1.º E 2.º INQUÉRITOS)

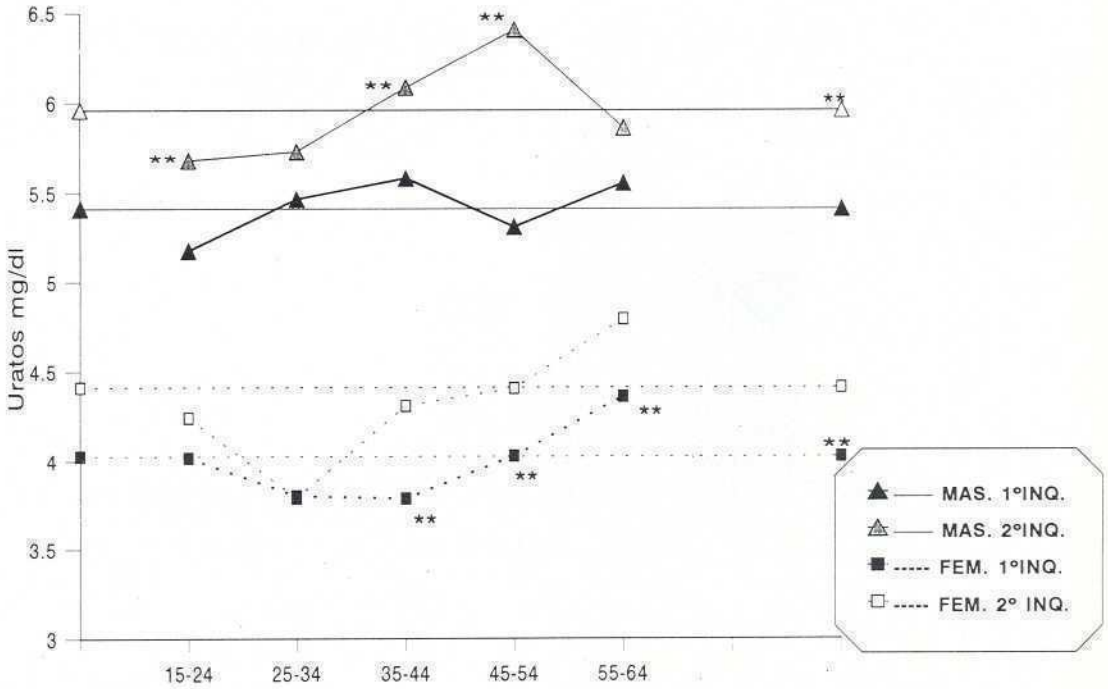


FIGURA 16
 DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DA GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS SEXOS (1.º E 2.º INQUÉRITOS)

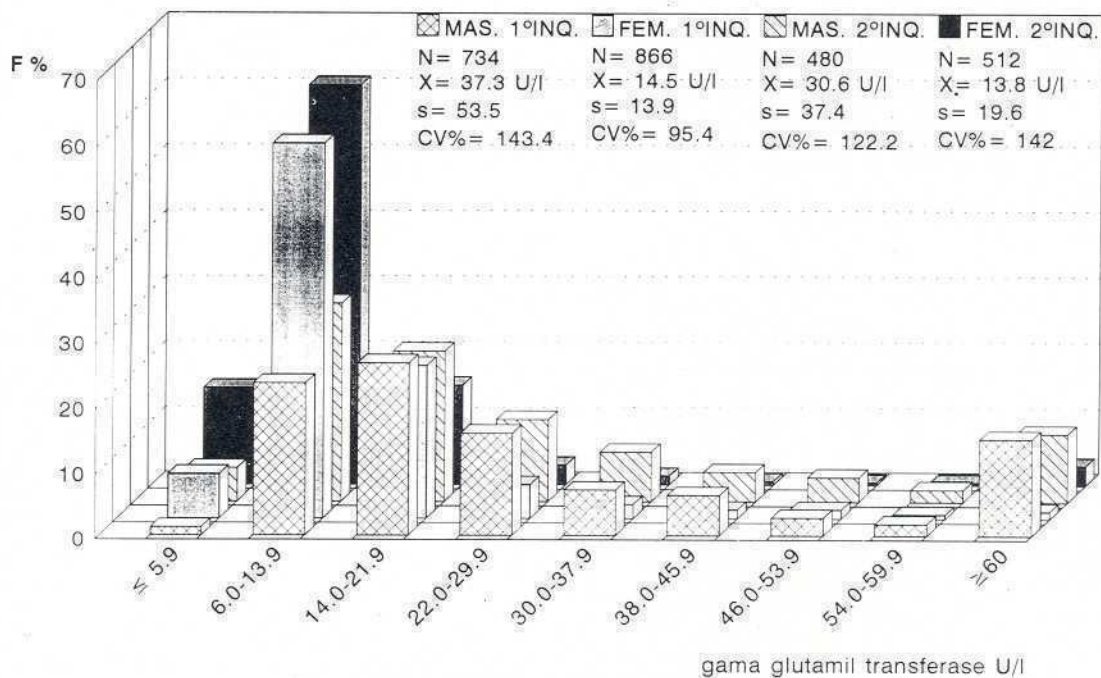


FIGURA 17
LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DA GAMA GLUTAMIL
TRANSFERASE POR SEXO E GRUPO ETÁRIO
(1.º E 2.º INQUÉRITOS)

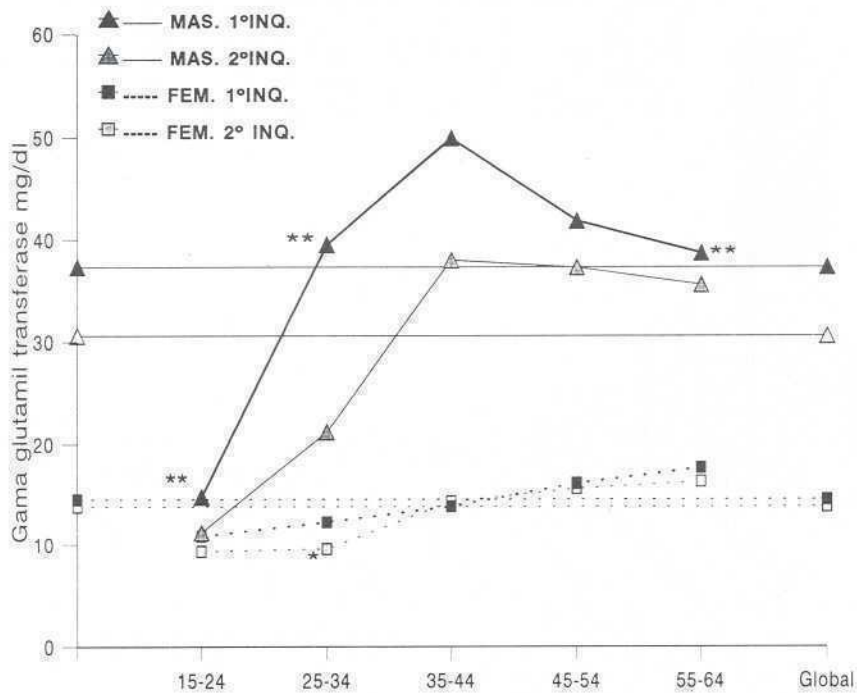


FIGURA 18
 DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DA HEMOGLOBINA NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS
 SEXOS (1.º E 2.º INQUÉRITOS)

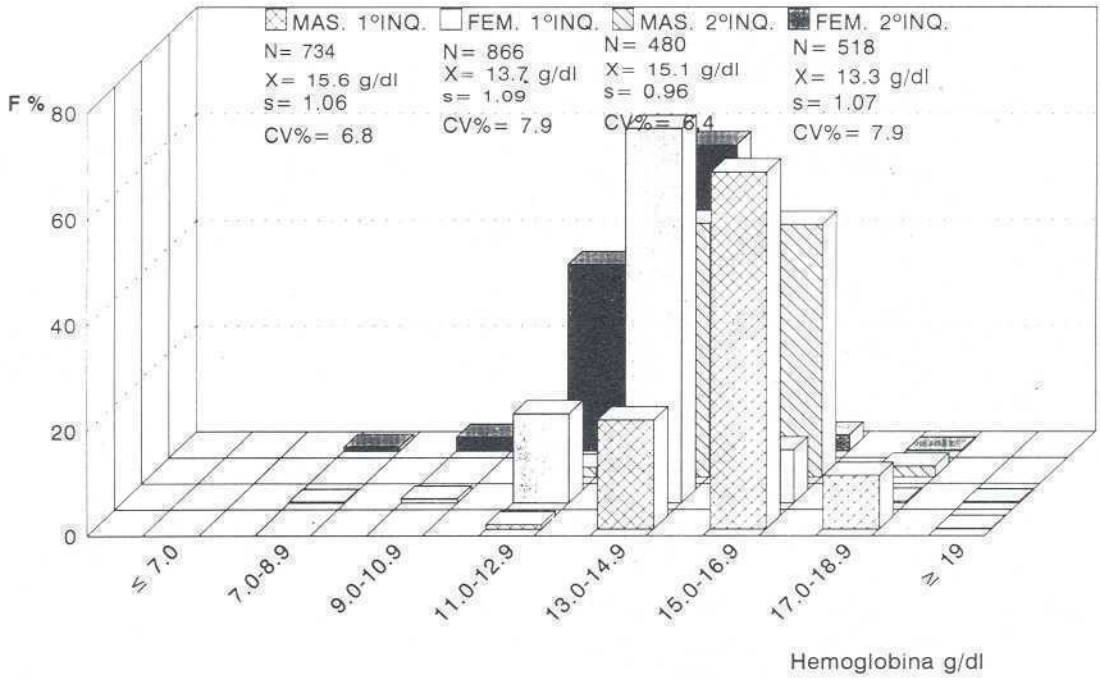


FIGURA 19
LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DA HEMOGLOBINA POR SEXO E GRUPO ETÁRIO
(1.º E 2.º INQUÉRITOS)

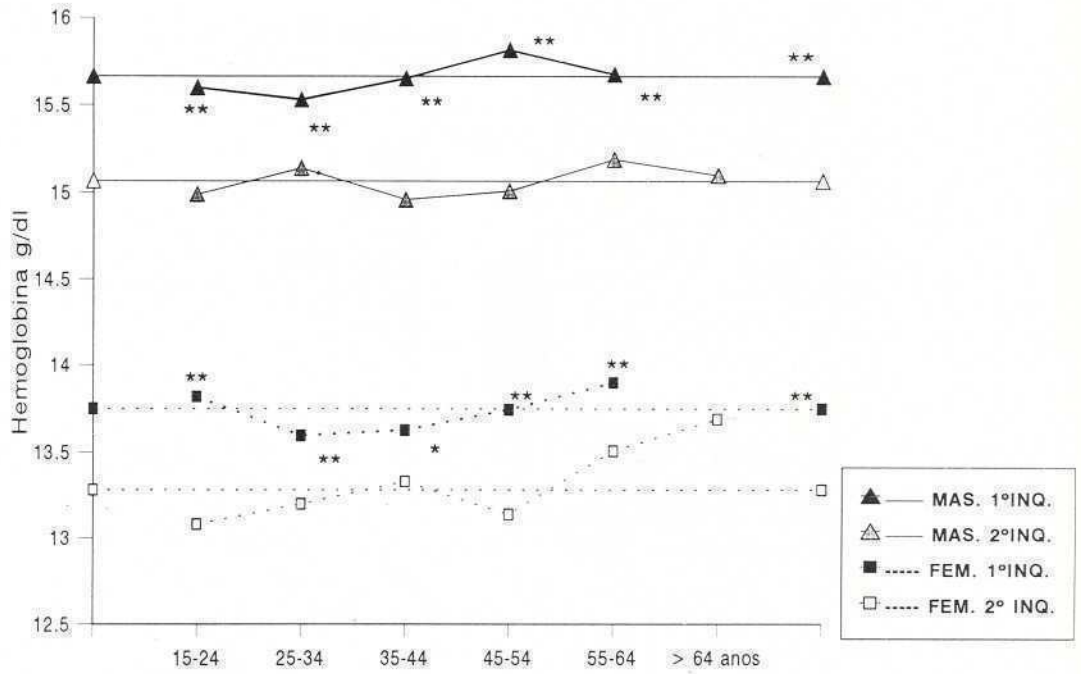


FIGURA 20
 DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DA HEMOGLOBINA GLOBULAR MÉDIA NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS SEXOS (1.º E 2.º INQUÉRITOS)

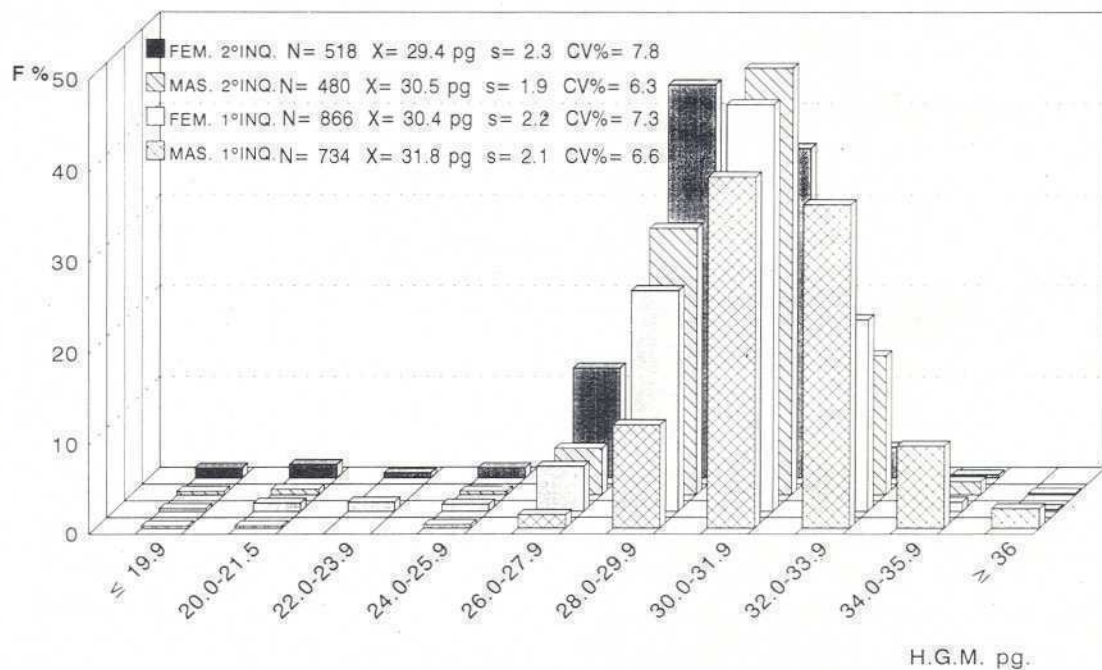


FIGURA 21
LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DA HEMOGLOBINA GLOBULAR MÉDIA POR SEXO E GRUPO ETÁRIO (1.º E 2.º INQUÉRITOS)

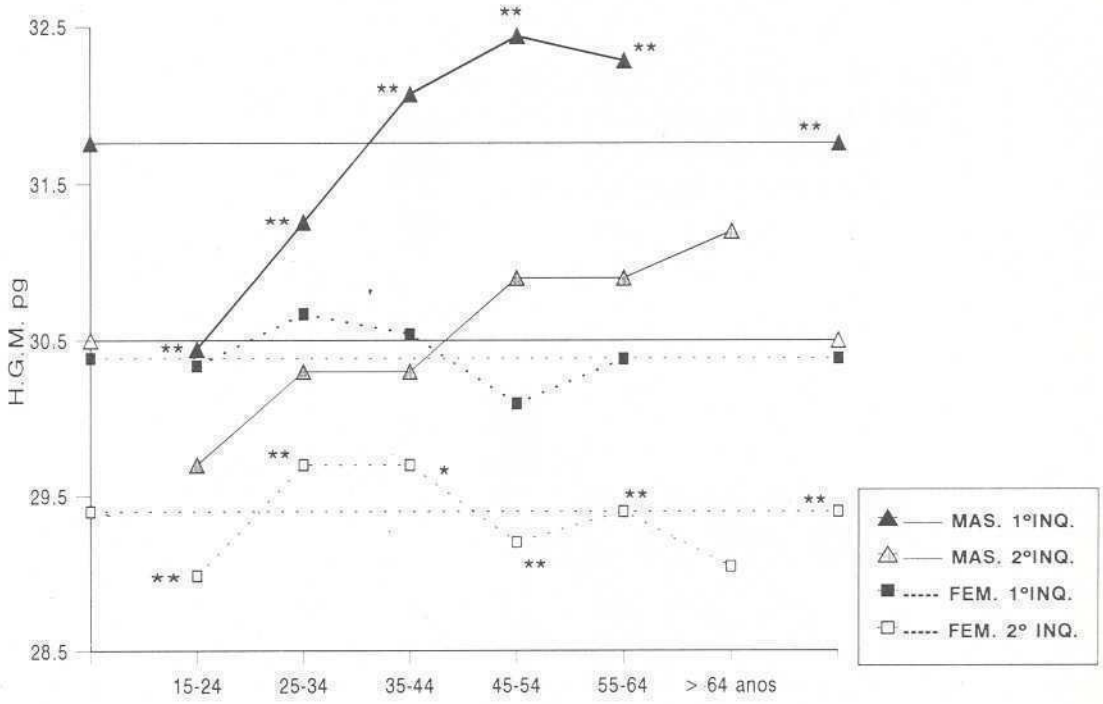


FIGURA 22
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DA HEMATÓCRITO NOS INDIVÍDUOS ESTUDADOS DE AMBOS OS SEXOS (1.º E 2.º INQUÉRITOS)

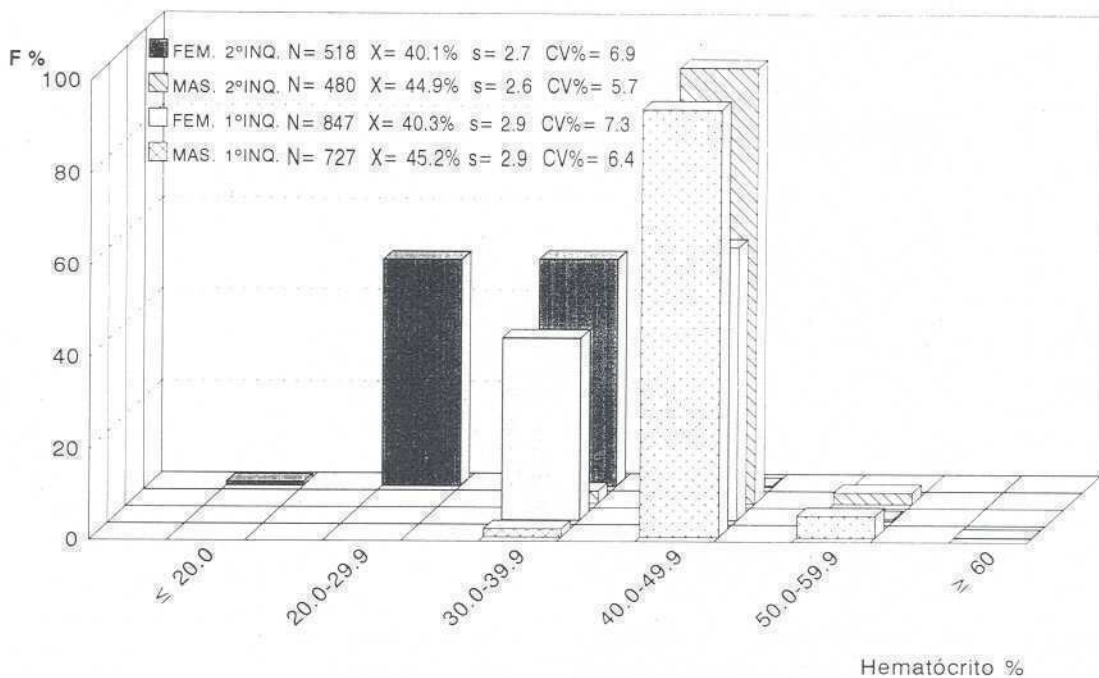
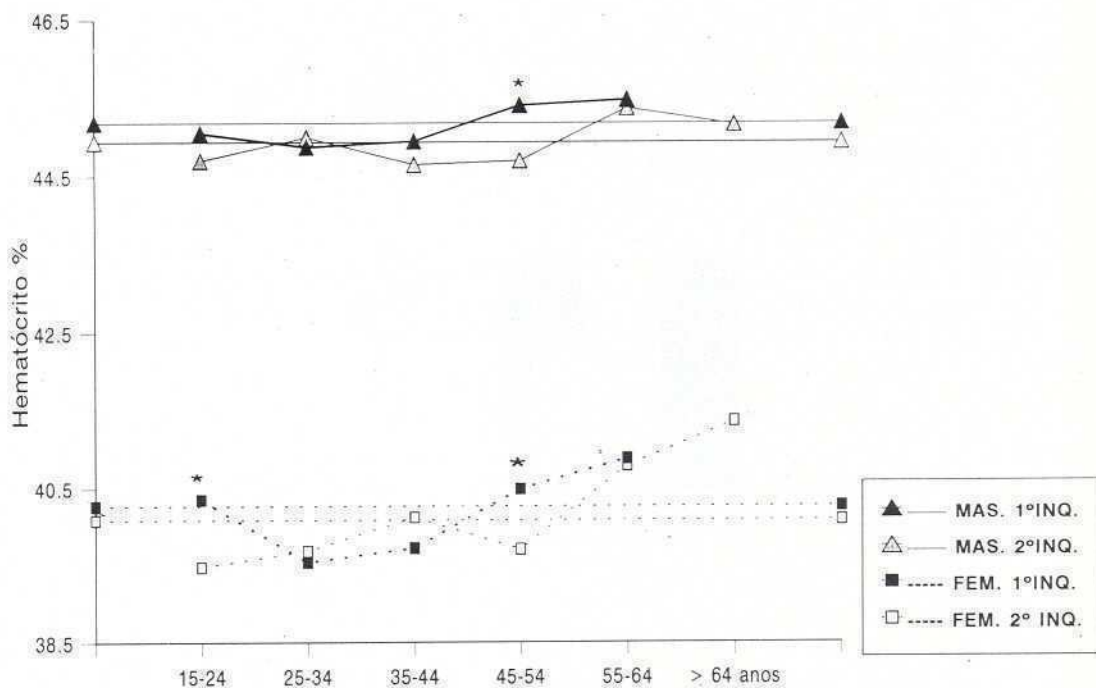


FIGURA 23
 LINHA EVOLUTIVA DOS VALORES MÉDIOS DO HEMATÓCRITO POR SEXO E GRUPO ETÁRIO
 (1.º E 2.º INQUÉRITOS)



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — Programa CINDI Portugal na prevenção da doença e promoção da saúde, 1987.
- 2 — CINDI Portugal — Situation Report, 1987.
- 3 — CINDI site visit n. 2 — Report on site visit to Setúbal — WHO, 1989.
- 4 — CINDI — o programa do país saudável, 1990.
- 5 — Fernando Pádua e colaboradores — Mensagens de Saúde — Instituto Nacional de Cardiologia Preventiva, 1993.
- 6 — Declaração de Vitória sobre Saúde Cardiovascular. Ed. Instituto Nacional de Cardiologia Preventiva e Instituto de Clínica Geral da Zona Sul, 1994.
- 7 — CINDI — Portugal Progress Report — August 1987, August 1988.
- 8 — Consensus Conference — Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *Jama*; 253 14, 1985, 2080-2086.
- 9 — Assmann G. (Ed.). MMV Medizin Verlag — The recognition and management of hyperlipidaemia in adults — a policy statement of the European Atherosclerosis Society. October, 1987. In *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*, 1989.
- 10 — Conferência Nacional de Consenso — Simpósio Internacional sobre o colesterol e as doenças cardiovasculares. Edição do SPC/FPC. Lisboa, 1988.
- 11 — WHO Technical report series 841 — Cardiovascular disease risk factors, new areas for research: report of a WHO group, 1994.
- 12 — Dawber, T. R. — The Framingham study. London, Harvard University Press, 1980.
- 13 — Garrow, J. S. — Treat obesity seriously. A clinical manual. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1981.
- 14 — Inquérito Setúbal — Quadros de apuramento — 2º volume, 1987.

Avaliação da qualidade de medicamentos comercializados em Portugal

*Maria Isilda Jacinto, Ilda Damas Móra, Maria Felismina Roque Ferreira, Maria da Conceição Jorge Monteiro, Maria Fernanda Ilharco, Ana Cristina Cartaxo, Maria João Barreira **

RESUMO

Pretende-se com este trabalho comparar os desvios de teor em substância activa, face ao valor rotulado, de 145 medicamentos comercializados em Portugal e que representam cerca de 95% do total dos encargos com medicamentos no Sistema Nacional de Saúde (SNS) nos anos de 1990 a 1993.

Palavras chave: Controlo de qualidade; Medicamentos; Teor-substância activa.

SUMMARY

Quality evaluation of 145 medicinal products marketed in Portugal, representing ca. 95% of the reimbursement scheme of the National Health Service (1990-1993), was performed on the basis of the usual quality parameters. In this report the active substance content related to the labelled amount is presented.

Keywords: Quality control; drug products; assay-active substance.

Introdução

De acordo com a Directiva 65/65/CEE⁽¹⁾ os medicamentos devem obedecer a três parâmetros: Segurança, Eficácia e Qualidade.

Desde 1973, o Departamento de Comprovação de Medicamentos (DCM) do INSA tem realizado o controlo laboratorial de medicamentos, para avaliação da sua qualidade.

Com este objectivo, em 1991, foi estabelecido um acordo entre o INSA e a Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) sendo então este organismo a Autoridade competente para a introdução e controlo dos medicamentos no mercado.

Em Setembro de 1993 a DGAF foi extinta e substituída nas suas competências pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

(INFARMED) mantendo-se em vigor o referido acordo.

Os resultados analíticos foram obtidos no período de Fevereiro de 1991 a Julho de 1994.

Material e métodos

Os medicamentos foram colhidos pelos serviços de Inspeção da DGAF, posteriormente INFARMED.

Estudaram-se 145 medicamentos correspondentes a 113 substâncias activas, abrangendo 14 formas farmacêuticas (Fig. 1) e 13 grupos farmacoterapêuticos (Fig. 2), representando estes cerca de 95% do total dos encargos com medicamentos no SNS, nos anos de 1990 a 1993 (Fig. 3).

Na Tabela A apresenta-se a distribuição dos medicamentos analisados por 5 grandes grupos de Formas Farmacêuticas: orais sólidas, orais líquidas, tópicas, injectáveis e de aplicação rectal.

Seguiram-se os métodos analíticos dos respectivos «dossiers» de registo, confidenciais, actualizados pelo detentor de Autorização de Introdução

* Departamento de Comprovação de Medicamentos do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

FIGURA 1

FORMAS FARMACÊUTICAS ANALISADAS

A - AMPOLAS BEBÍVEIS; B - CÁPSULAS; C - CARTEIRAS; D - COLÍRIOS; E - COMPRIMIDOS; F - CREMES;
G - DRAGEIAS; H - GELES; I - GOTAS; J - INJECTÁVEIS; K - LIOFILIZADOS; L - SUPOSITÓRIOS; M - SUSPENSÕES;
N - XAROPES

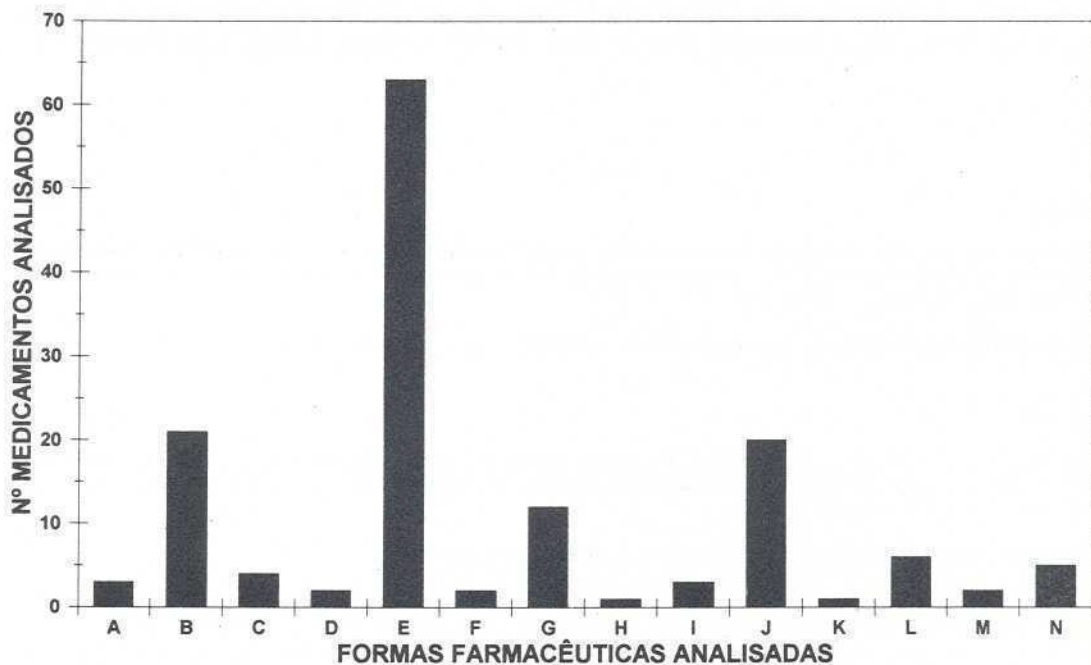


FIGURA 2

GRUPOS FARMACOTERAPÊUTICOS ANALISADOS

I - ETIOTRÓPICOS, IMUNOTERÁPICOS E DESINFECTANTES; II - SISTEMA NERVOSO CÉREBRO-ESPINAL; III - SISTEMA NERVOSO VEGETATIVO; IV - APARELHO CARDIOVASCULAR; V - SANGUE; VI - APARELHO RESPIRATÓRIO; VII - APARELHO DIGESTIVO; VIII - APARELHO GENITURINÁRIO; IX - HORMONAS E OUTROS MEDICAMENTOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ENDÓCRINAS; X - MEDICAMENTOS ANTI-REUMATISMAIS E OUTROS ANTI-INFLAMATÓRIOS; XI - MEDICAÇÃO ANTIALÉRGICA; XII - NUTRIÇÃO; XVI - MEDICAMENTOS DE APLICAÇÃO TÓPICA E PRODUTOS EMPREGADOS EM OFTALMOLOGIA.

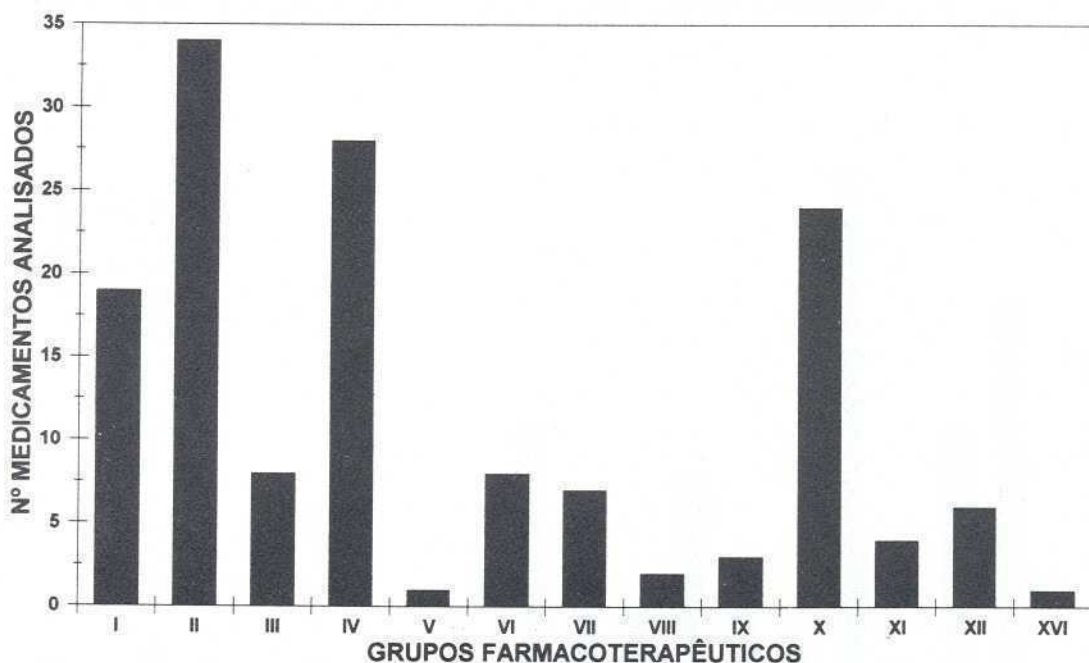


FIGURA 3

DISTRIBUIÇÃO DOS ENCARGOS NO SNS SEGUNDO OS GRUPOS FARMACOTERAPÊUTICOS

I - ETIOTRÓPICOS, IMUNOTERÁPICOS E DESINFECTANTES; II - SISTEMA NERVOSO CÉREBRO-ESPINAL; III - SISTEMA NERVOSO VEGETATIVO; IV - APARELHO CARDIOVASCULAR; V - SANGUE; VI - APARELHO RESPIRATÓRIO; VII - APARELHO DIGESTIVO; VIII - APARELHO GENITURINÁRIO; IX - HORMONAS E OUTROS MEDICAMENTOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ENDÓCRINAS; X - MEDICAMENTOS ANTI-REUMATISMAIS E OUTROS ANTI-INFLAMATÓRIOS; XI - MEDICAÇÃO ANTIALÉRGICA; XII - NUTRIÇÃO; XIII - CORRECTIVOS DA VOLÊMIA E DAS ALTERAÇÕES HIDROELECTROLÍTICAS; XIV - MEDICAMENTOS DE APLICAÇÃO TÓPICA NA PELE; XV - MEDICAMENTOS DE APLICAÇÃO TÓPICA EM OTORRINOLARINGOLOGIA; XVI - MEDICAMENTOS DE APLICAÇÃO TÓPICA E PRODUTOS EMPREGADOS EM OFTALMOLOGIA; XVII - MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES; XVIII - ANTÍDOTOS; XIX - PRODUTOS NÃO CLASSIFICADOS E PROFILÁTICOS

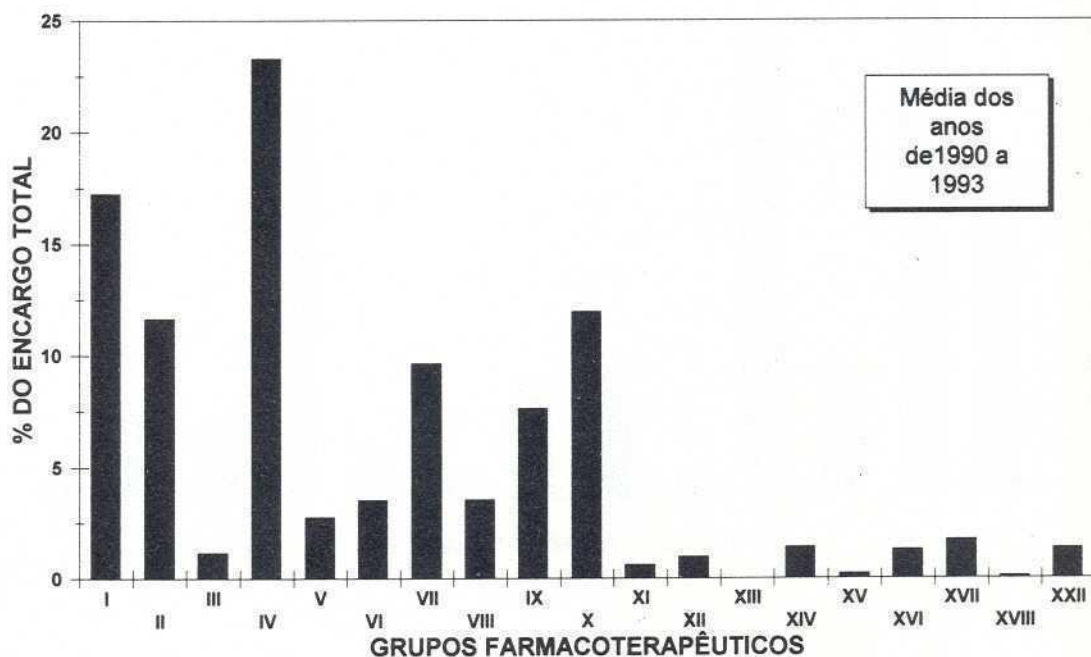


TABELA A
FORMAS FARMACÊUTICAS ANALISADAS

	Orais sólidas	Orais líquidas	Tópicas	Injectáveis	Aplicação rectal
N.º	100	13	5	21	6
%	68,97	8,97	3,45	14,48	4,14

no Mercado, e/ou adaptados, bem como métodos inscritos em Farmacopeias (2ª7).

Controlaram-se características físico-químicas e microbiológicas, nomeadamente:

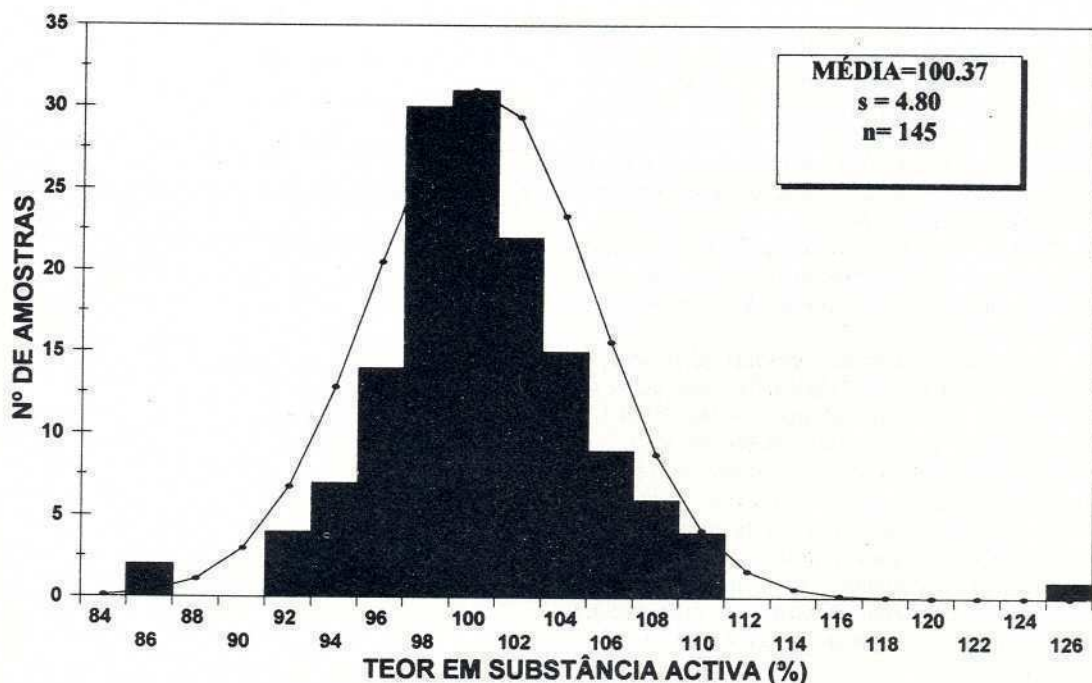
- identificação e doseamento de substâncias activas;
- detecção/quantificação de impurezas;
- identificação e doseamento de corantes e conservantes;
- ensaios tecnológicos inerentes às diversas formas farmacêuticas.

Consideraram-se apenas os medicamentos com uma única substância activa. Escolheu-se como parâmetro de comparação o teor em substância activa, por ser a determinação comum a todas as formas farmacêuticas.

Resultados

A Fig. n.º 4 representa a curva de distribuição dos teores em substância activa, expressos em % do rotulado, de todos os medicamentos analisados.

FIGURA 4
TEOR EM SUBSTÂNCIA ACTIVA (%)



com limites de aceitação de $100 \pm 10\%$ por serem estes os limites inscritos na maior parte dos «dossiers», atendendo à data de autorização de introdução no mercado.

Nas formas farmacêuticas analisadas foram determinados vários parâmetros, conforme atrás citado. Para as formas farmacêuticas orais sólidas ressaltamos, pela sua importância, o ensaio de dissolução.

Este ensaio foi efectuado em 54 das 100 formas farmacêuticas orais sólidas analisadas, tendo-se obtido resultados satisfatórios em 52.

Discussão e conclusões

Analisando os resultados obtidos pode concluir-se que, em 144 dos 145 medicamentos estudados (99%), o teor em substância activa está de acordo com as especificações e, em 142 (98%), dentro dos limites de aceitação de $100 \pm 10\%$ do valor teórico.

Salientamos que para 116 medicamentos (80%) o teor de substância activa se encontra dentro dos limites actualmente aceites de $100 \pm 5\%$ do valor teórico.

Dos medicamentos estudados, 3 saem dos limites «tradicionais» de $100 \pm 10\%$ do valor teórico, referindo-se 2 casos a preparações enzimáticas e o 3.º a um antibiótico.

O valor de 85% encontrado para um deles corresponde ao limite mínimo de aceitação, salientando-se que o resultado foi obtido próximo do final do prazo de validade.

Em oposição, o valor de 126% encontrado para o outro, corresponde ao limite máximo de aceitação imediatamente após aprovação de lote, dado que é fabricado com sobrecarga.

Para o 3.º caso, o valor de 86% encontrado significa que o medicamento está fora do limite mínimo de aceitação (90%) para o teor em substância activa.

Relativamente aos dois ensaios de dissolução considerados não satisfatórios, em um deles foi encontrado um resultado ligeiramente inferior à especificação de libertação aos 60 minutos.

No outro, o «dossier» não inscrevia este ensaio. Tendo sido seguido o método da USP verificou-se que o resultado se desviava significativamente das especificações daquela Farmacopeia.

Alertado para o facto, o fabricante informou que tinha em curso uma alteração do processo de fabrico tendo em vista a correcção da anomalia detectada.

Um dos medicamentos enviados ao laboratório não foi considerado, sendo rejeitado por deficiência «major» das suas características tecnológicas.

Em conclusão poder-se-á dizer que, na generalidade, os medicamentos analisados se encontram de acordo com os respectivos «dossiers» de registo, satisfazendo os parâmetros de QUALIDADE.

Agradecimentos

A todos os técnicos e pessoal auxiliar do DCM que contribuíram para a obtenção dos resultados analíticos, sem os quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

Ao Dr. Marinho Falcão por todo o seu apoio no tratamento de dados.

Ao Dr. Humberto Ferreira pelo apoio estatístico.

À Dr.ª Micaela Barata (INFARMED) pela cedência de elementos relativos à distribuição percentual dos encargos com medicamentos no SNS segundo os grupos farmacoterapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Directiva do Conselho 65/65/CEE de 26 de Janeiro de 1965 — Relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas. Jornal Oficial das Comunidades Europeias, 1965.02.09.
- 2 — Farmacopeia Portuguesa V, 1.ª ed.
- 3 — Farmacopeia Europeia, 2.ª ed.
- 4 — British Pharmacopoeia 1988.
- 5 — British Pharmacopoeia 1993.
- 6 — United States Pharmacopoeia XXI / National Formulary XVI.
- 7 — United States Pharmacopoeia XXII / National Formulary XVII.

Bibliografia publicada noutros periódicos

1992-1993

Biologia Médica

Bacteriologia

Ferreira E., Costa M., Vaz Pato M. V. (1992) Résistance aux antibiotiques de souches de *Vibrio cholerae* isolées en Angola. **Pathol Biol** 40 (5): 561-565.

Ferreira E., Costa M., Vaz Pato M. V. (1993) Caracterização do *Vibrio cholerae* isolado em Angola durante a epidemia de 1987-1990. **Rev Port Doenças Infecc** 16 (2): 103-107.

Lavado M. P. Bajanca, Catry M. A., Salgado M. J., Vaz Pato M. V. (1993) Resistência aos antibióticos *Haemophilus influenzae*: estudo efectuado sobre 258 estirpes isoladas em Portugal em 1989. **Rev Port Doenças Infecc** 16 (4): 263-270.

Vaz Pato M. V., Lavado M. P. Bajanca, Grupo de Estudos Multicêntrico sobre Susceptibilidade aos Antibióticos (1992) Susceptibilidade aos antibióticos e serotipo de *S. pneumoniae*: estudo multicêntrico sobre 502 estirpes **Rev Port Doenças Infecc** 15 (3): 197-205.

Hematologia/Química Clínica

Faustino P., Osório-Almeida L., Barbot J., Espírito Santo D., Gonçalves J., Romão L., Martins M. C., et al (1992) Novel promoter and splice junction defects add to the genetic, clinical or geographic heterogeneity... **Hum Genet** 89: 573-576.

Lavinha J., Gonçalves J., Faustino P., Romão L., Osório-Almeida L., Peres M. J., Picanço I., Martins M. C., et al (1992) Importation route of the sickle cell trait into Portugal: contribution of molecular epidemiology. **Hum Biol** 64: 891-901.

Martins M. C., Olim G., Melo J., Magalhães H. A., Rodrigues M. O. (1993) Hereditary anemia in Portugal: epidemiology, public health significance and control. **J Med Genet** 30: 235-239.

Martins M. C. (1993) Simpósio «11 anos de controlo de qualidade em química clínica». **Not Med** 12: 2148.

Martins M. C. (1993) Notas sobre o Simpósio «Hemoglobinopatias em Portugal: do rastreio à prevenção». **Not Med** 12: 2148.

Vectores e Doenças Infecciosas

Bacellar F., Nuncio M. S., Alves M. J., Filipe A. R. Rickettsia slovaká: un agente del grupo de las fiebres exantemáticas en Portugal. **Enferm Infecc Microbiol Clin** *.

Bacellar F., Regnery R. L., Nuncio M. S., Filipe A. R. Genotypic evaluation of rickettsial isolates recovered from various species of ticks in Portugal **Epidemiol Infecc** *.

David de Moraes J., Leitão A. L., Páscoa B. G., Filipe A. R., Nuncio M. S. (1992) Doença de Lyme: a nossa experiência clínica na região do Alentejo. **Rev Port Doenças Infecc** 15 (4): 227-245.

David de Moraes J., Dawson J. E., Greene C., Filipe A. R., Galhardas L. C., Bacellar F. (1992) Ehrlichiose humana: primeiro caso diagnosticado na Europa (Portugal). **Rev Port Doenças Infecc** 15 (1): 59-63.

Dias J., Caeiro V., Simões A. L., Nuncio M. S. (1991/93) Algumas considerações acerca das espécies do género *Dermacentor* Koch, 1844 (acarina-ixodoidea) existentes em Portugal. **Garcia de Orta, Ser Zool** 18 (1-2): 13-18.

* No prelo.

Filipe A. R.; Alves M. J. Presença do vírus da coriomeningite linfocitária (LCMV) em Portugal. **Rev Port Doenças Infecc** *

Filipe A. R. (1993) Viral haemorrhagic fever in European Community state members. **Enferm Infecc Microbiol Clin** 11 (7): 385-390.

Filipe A. R. (1993) Vírus transmitidos por ixodoidea. **Rev Port Doenças Infecc** 16 (3): 181-191.

Filipe A. R., Rehacek J., Bacellar F., Nuncio M. S. (1992) Microbiologia e parasitologia da hemolinfa dos ixodídeos do distrito de Setúbal. **Rev Port Cienc Vet** 87 (501): 46-52.

Monteiro J., Mesquita M., Alves M. J., Filipe A. R. (1993) Febre hemorrágica com síndrome renal: primeiro caso clínico diagnosticado em Portugal. **Rev Port Doenças Infecc** 16 (3): 209-214.

Nuncio M. S., Peter O., Alves M. J., Bacellar F., Filipe A. R. (1993) Isolamento e caracterização de borrelias de ixodes ricinus L. em Portugal. **Rev Port Doenças Infecc** 16 (3): 175-179.

Nuncio M. S., David de Moraes J., Filipe A. R. (1992) Pesquisa de anticorpos anti-borrelia Burgdorferi numa população do distrito de Évora. **Rev Port Doenças Infecc** 15 (3): 173-176.

Papadopoulos B., Nuncio M. S., Filipe A. R. (1992) The occurrence of Rhipicephalus Turanicus Pomerantzev, Matikashvily & Lototsky, 1940: a species of r. sanguineus group, in Portugal. **Acarologia** 33 (4): 331-333.

Saz J. V., Bacellar F., Merino F. J., Filipe A. R. (1993) Seroprevalencia de la infección por Coxiella Burnetti y Rickettsia Conorii en la provincia de Soria **Enferm Infecc Microbiol Clin** 11(9): 469-473.

Virologia

Avillez M. F., Paixão M. T. (1992) Epidemiologie du VIM2 au Portugal. **SidAlerte** 19: 28-29.

Marques Gomes M. J., Telo L., Avillez M. F., Faria A. P., Carvalho J. M., et al (1993) Prevalência de anticorpos anti-HIV1 e anti-HIV2 em doentes com tuberculose. **Arq Soc Port Patol Respir** 10 (2): 117-122.

Nunes M. I., Figueiredo M. V., Paixão M. T., Carneiro M. C., Gamboa A., Andrade H. P. (1991/92) Diagnóstico laboratorial da doença cardíaca de possível etiologia viral. **Arq INSA** 16-17: 285-292.

Nunes M. I., Figueiredo M. V., Paixão M. T., Carneiro M. C., Gamboa A., Andrade H. P. (1991/92) Diagnóstico etiológico das infecções virais do sistema nervoso central: experiência do Serviço de Virologia do INSA (1983-1990). **Arq INSA** 16-17: 293-298.

Pádua E.; Avillez M. F. (1992) Estudo da prevalência da infecção por HTLV-I: experiência laboratorial de 3 anos. **Rev Port Doenças Infecc** 15: 177-179.

Pádua E., Avillez M. F., (1992) Vírus da leucemia de células T humanas (HTLV-I, HTLV-II) **Rev Port Doenças Infecc** 15: 2-5.

Pinto C., Valle H., Avillez M. F. (1993) Estudo comparativo de dois testes rápidos na detecção da infecção pelo HIV **Rev Port Doenças Infecc** 16(2): 109-113.

Pista A., Reis E., Avillez M. F. (1992) Diagnóstico e tipificação do Virus do Papiloma Humano (VPH) genital. **Rev Port Doenças Infecc** 15: 181-185.

Genética Humana

Bunge S., Wedemann H., David D., Terwillinger D. J., Van Den L.I., et al (1993) Molecular analysis and genetic mapping of the Rhodopsin gene in families with autosomal dominant retinitis pigmentosa. **Genomics** 17: 230-233.

David D., Mergulhão C., Capucho I., Lavinha J. (1992) DNA polymorphisms associated with the factor VIII: C gene in the Portuguese population. **Gene Geogr** 6: 79-84.

David D., Marques R. A., Moreira I., Boavista M. G., et al (1992) Parental origin of extra chromosomes in persons with X chromosome tetrasomy. **J Med Genet** 29: 595-596.

David D., Moreira I., Lalloz M. R. A., Rosa H. A. V., Moraes S., et al (1993) Single-strand confirmation polymorphism analysis of the molecular pathology of hemophilia A. XIVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, New York, **Thromb Haemost** 69: 766.

* No prelo.

David D., Rosa H. A. V., Pemberton S., Diniz M. J., Campos M., Lavinha J. (1993) Single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis of the molecular pathology of hemophilia B. **Hum Mutat** 2: 355-361.

Duarte A., Hagenfeldt M., Pacheco P., Madureira M., Silva C., Lavinha J. (1993) Fibrose quística em Portugal: patologia molecular e diagnóstico pré-natal **Bróteria Genética** 14: 87-93.

Faustino P., Osório-Almeida L., Barbot J., Espírito-Santo D., Gonçalves J., et al (1992) Novel promoter and splice junction defects add to the genetic, clinical or geographic heterogeneity of β thalassemia in the Portuguese population. **Hum Genet** 89: 573-576.

Gal A., Bunge S., Wedemann H., Aulehla-Scholz C., David D., et al (1992) Molecular analysis and mapping of the rhodopsin gene in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa. **Am J Hum Genet** 51:A6.

Lavinha J., Baiget M (1992) β -thalassemia in Spain and Portugal: epidemiology and molecular pathology. **Hematol Rev** 6: 113-116.

Lavinha J., Gonçalves J., Faustino P., Romão L., Osório-Almeida L., Martins M. C., Ducrocq R., Labie D., Krishnamoorthy R. (1992) Importation route of sickle cell trait into Portugal: contribution of molecular epidemiology. **Hum Biol** 164: 891-901.

Loudianos G., Mói P., Lavinha J., Galanello R., Cao A., et al (1992) Normal δ -globin sequences in Sardinian nondeletional δ β -thalassemia. **Hemoglobin** 16: 503-509.

Mói P., Loudianos G., Lavinha J., Murru S., Cossu P., Casu R., et al (1992) δ -thalassemia due to a mutation in an erythroid-specific binding protein sequence 3' to the δ -globin gene. **Blood** 79: 512-516.

Morais S., Lima M., Almeida G., David D., Mergulhão C., Sousa S., Pereira I., Fortuna A., Lavinha J., Campos M., Justiça B. (1993) Diagnóstico de portadora e pré-natal nas hemofilias: do pedigree à genética molecular. **Arq Med** 6:236-240.

Romão L., Cash F., Weiss I., Liebhaber S., et al (1992) Human α -globin gene expression is silenced by terminal truncation of chromosome 16p beginning immediately 3' of the zeta-globin gene. **Hum Genet** 89: 323-.

Santos A., Osório-Almeida L., Baird P.N., Silva J. M., Boavida M. G.; et al (1993) Insertional inactivation of the WT1 gene in tumor cells from a patient with WAGR syndrome. **Hum Genet** 92: 83-86.

Nutrição, Microbiologia e Higiene dos Alimentos

Microbiologia dos Alimentos

Novais M. R. (1992) Estudo laboratorial e epidemiológico das toxinfecções alimentares (1987-1991). **Rev Port Nutr** 4 (2): 47-52.

Nutrição

Almeida M., Amorim Cruz J. A., Martins I. (1992) Dietas para situações de catástrofe ou de emergência. **Rev Port Nutr** 4 (1): 36-50.

Amorim Cruz J. A. (1992) Para onde vai a alimentação dos portugueses?. **Rev Port Nutr** 4 (4): 3-4.

Amorim Cruz J. A., Martins I., Dantas A., et al. (1992) Nutrição e Saúde dos idosos de Vila Franca de Xira: Parte IV estado nutricional (antropometria, dados hematológicos, albumina, lípidos e vitaminas no sangue) e pressão arterial. **Rev Port Nutr** 4 (4): 5-13.

Amorim Cruz J. A., Martins I., Dantas A., et al. (1992) Nutrição e saúde dos idosos de Vila Franca de Xira: Parte III estilo de vida — alimentação, bebidas alcoólicas, actividade física, tabaco e exposição ao sol. **Rev Port Nutr** 4 (3): 4-18.

Amorim Cruz J. A. (1992) Os clínicos gerais e a educação alimentar da população. **Rev Port Nutr** 4 (1): 5-6.

Amorim Cruz J. A. (1992) Os 10 principais erros alimentares em Portugal **Rev Port Nutr** 4 (2): 5-7.

Amorim Cruz J. A. (1993) Que vai seguir-se à conferência internacional de nutrição? **Rev Port Nutr** 5 (1): 3-4.

* No prelo.

Amorim Cruz J. A. (1992) Euronut: uma acção concertada da comunidade europeia bem sucedida. **Rev Port Nutr** 4 (3): 3

Amorim Cruz J. A., Martins Ilda, Mano M. C., Dantas M. A., Airoso M. L., Rombo M. M., Oliveira P., Filipe M. (1993) Nutrição e saúde dos idosos de Vila Franca de Xira. Parte V: saúde e capacidade funcional. **Rev Port Nutr** 5 (2): 5-12.

Amorim Cruz J. A. (1993) Dificuldades na quantificação das «porções» de alimentos. **Rev Port Nutr** 5 (2): 3-4.

Amorim Cruz J. A. (1993) Rotulagem dos alimentos e educação alimentar da população. **Rev Port Nutr** 5 (3): 3-4.

Guiomar S. L., Almeida M. D. V. (1993) Rotulagem alimentar e nutricional: um imquerito aos consumidores. **Rev Port Nutr** 5 (2): 15-31.

Martins I., Amorim Cruz J. A. (1993) Yield factors in cooking foods and dishes: theory and practice. **Report of the third annual meeting - FLAIR Eurofoods: Infant Project** 10-12 Nov.: 92-101.

Perdigão A. L., Martins A. S., (1992) Estudo do comportamento de gorduras vegetais utilizadas para fritura profunda de alimentos. **Rev Port Nutr** 4 (4): 31-44.

Seidell J. C., Amorim Cruz J. A., et al. (1992) Fat distribution in European men: a comparison of anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk factors. **Int J Obes** 16: 17-22.

Silveira D., Amorim Cruz J. A. (1993) Novo quadro legal aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial. **Rev. Port Nutr** 5 (3): 41-50.

Química dos Alimentos

Camacho M. Antonieta, Amaral C. C. Eugénia, Teixeira M. Manuel (1993) Determinação da taurina em alimentos especiais infantis: fórmulas para lactentes e formulas de transição. **Rev Port Pediatr** 24 (6): 377-380.

Paramiloidose

Almeida M. R., Ferlini A., Farabosco A., Gawiniwicz M. A., Costa P. P., Salvi F., Plasmati R., Tassinari C. A., Altland K., Saraiva M. J. M. (1992) Two

transthyretin variants (TTR Ala-49 and TTR Gln-89) in two Sicilian kindreds with hereditary amyloidosis. **Hum Mutat** 1: 211-215.

Almeida M. R., Lopez-Andreu F., Munar-Quès M., Costa P. P., Saraiva M. J. M. (1993) Transthyretin Ala 71: a new transthyretin variant in a Spanish family with familial amyloidotic polyneuropathy. **Hum Mutat** 2: 420-421.

Alves I. L., Almeida M. R., Skare J., Skinner M., Kurose K., Sakaki Y., Costa P. P., Saraiva M. J. M. (1992) Amyloidogenic and non-amyloidogenic transthyretin Asn 90 variants. **Clin Genet** 42: 27-30.

Alves I. L., Divino C., Schussler G., Altland K., Almeida M. R., Palha J. A., Coelho T., Costa P. P., Saraiva M. J. M. (1993) Thyroxine binding in a TTR Met 119 kindred. **J Clin Endoc Metab** 77: 484-488.

Bonifacio M. J., Ezzeddine D., Sakaki Y., O'Breakfield X., Saraiva M. J. M. (1993) Retro-virus mediated gene transfer of transthyretin and transthyretin Met 30: a potential tool for study of amyloidogenesis. **Neuromusc Disord** 3: 275-282.

Costa P. M. P., Teixeira A., Saraiva M. J. M., Costa P. P. (1993) Immunoassay for TTR variants associated with amyloid neuropathy. **Scand J. Imunol** 38: 177-182.

Drugge U., Andersson R., Chizari., Danielsson M., Holmgren G., Sandgren O., Sousa A. (1993) Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: a pedigree analysis. **J Med Genet** 30: 388-392.

Hesse A., Altland K., Linke R. P., Almeida M. R., Saraiva M. J. M., Steinmetz A., Maisch B. (1993) Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. **Br Heart J** 70: 111-115.

Lopez Andreu F., Munar-Quès M., Parrilla P., Escribano Soriano J. B., Costa P. P., Costa P. M. P., Almeida M. R., Pons J. A., Robles R., Sánchez-Bueno F., Ramirez P., Acosta F., Vicente Ibanez J. (1993) Transplante hepático para tratamento de la polineuropatia amiloidotica familiar tipo I. **Med Clin (Barc)** 101: 581-583.

Regnault V., Costa P. M. P., Teixeira A., Saraiva M. J. M., Stoltz J. F., Costa P. P., Rivat C. (1992) Specific removal of transthyretin from plasma of patients with familial amyloidotic polyneuropathy:

optimization of an immunoadsorption procedure. **Intern J Artif Organs** 15: 153-159.

Ranlov I., Alves I. L., Ranlov P. J., Husby G., Costa P. P., Saraiva M. J. M. (1992) A Danish kindred with familial amyloidotic cardiomyopathy revisited: identification of a mutant transthyretin-methionine 111 in serum from patients and carriers. **Am J Med** 93: 3-8.

Saraiva M. J. M., Almeida M. R., Sherman W., Gawinowicz M., Costa P. M. P., Costa P. P., Goodman D. S. (1992) A new transthyretin mutation associated with amyloid cardiomyopathy. **Am J Hum Gent** 50: 1027-1030.

Saraiva M. J. M., Costa P. P., Goodman D. W. (1993) Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. In: The molecular and genetic basis of neurological disease, p. 889. Eds.: Rosenberg R. N., Prusiner S. B.; DiMauro S., Barchi R. L., Kunkel L. M. Butterworth-Hinemann, London.

Sousa A., Andersson R., Drugge U., Holmgren G., Sandgren O. (1993) Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: geographical distribution age of onset and prevalence. **Hum Hered** 43: 288-294.

Terry C. J., Damas A. M., Oliveira P., Saraiva M. J. M., Alves I. L., Costa P. P., Matias P. M., Sakaki Y., Blake C. C. F. (1993) Structure of MET 30 variant of transthyretin and its amyloidogenic implications. **EMBO J** 12: 735-741.

ARQUIVOS
DO INSTITUTO
NACIONAL
DE SAÚDE



VOL. XIX 1993