

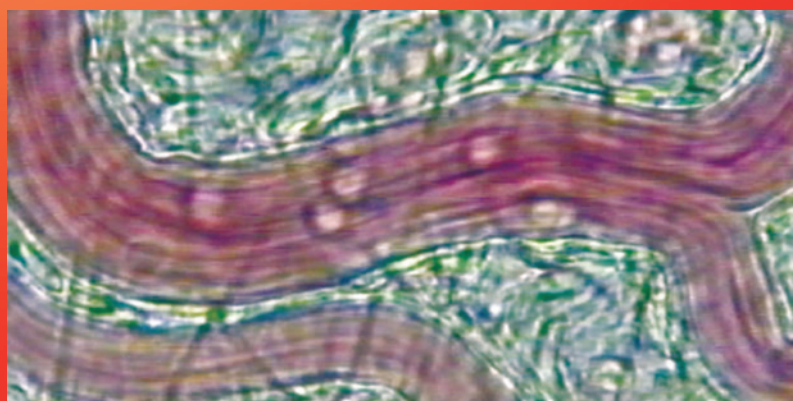


publicação semestral

Janeiro-Junho

vol. 33 n.º 1 2018

**BSPHM**



[www.hemorreologia.com](http://www.hemorreologia.com)

# Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

*Bulletin of the Portuguese Society of Hemorheology and Microcirculation*



# BOLETIM

Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

Bulletin of the Portuguese Society of Hemorheology and Microcirculation

**Editor Principal/Editor-in-Chief:** Carlota Saldanha **Editor Associado/Associated Editor:** Henrique Luz Rodrigues **Conselho Editorial Internacional/International Editorial Board:** PORTUGAL: José Pereira Albino, J. M. Braz Nogueira, Victor Oliveira, Luís Mendes Pedro, Fausto J. Pinto, João Martins e Silva | OUTROS PAÍSES: Jean-Frederic Brun (França), Greet Schmid-Schoenbein (Estados Unidos), Nadia Antonova (Bulgária), Yukihide Isogai (Japão). **Coordenador Editorial:** João Martins e Silva.

Vol. 33 n.º 1 Janeiro-Junho 2018

Sumário / Summary

## NOTA DE ABERTURA/EDITORIAL

*Carlota Saldanha*

3

## ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

- Função plaquetária – Métodos laboratoriais e aplicações clínicas 5
- Platelet function – laboratory methods and clinical applications

*Ana Cristina Camacho, Andreia Oliveira Baptista,  
Maria José Marques, Maria Manuel Campos*

## EDUCAÇÃO MÉDICA

- Literatura e Medicina – Quando os médicos são escritores e quando os escritores escrevem sobre a medicina 13

*Luís Afonso Dutschmann*

## ATUALIZAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS/ARCHIVE

- Exercise in patients with hypertension and chronic kidney disease: a randomized controlled trial 17
- Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability 18

**Política Editorial:** O “Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação” fica a deter o direito de propriedade sobre todo o material publicado e difundido (artigos ou vídeos), após concordância expressa, por escrito, dos respetivos autores. O material eventualmente recusado não será devolvido.

**Publication Policy of Material Presented:** The “Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação” has the copyright ownership of all published and diffused material (articles or videos) conveyed, upon expressed and signed agreement of their Authors. The material eventually rejected will not be returned.

# Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

**Presidente Honorário:** Prof. Doutor João Alcindo Martins e Silva

## ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPHM / BOARDS (2017-2019)

Direção / Executive Committee	Assembleia Geral / General Assembly	Conselho Fiscal / Finance and Audit Committee
<i>Presidente</i> Prof. <sup>a</sup> Doutora Maria Carlota Saldanha Lopes	<i>Presidente</i> Prof. Doutor J. M. Braz Nogueira	<i>Presidente</i> Dr. Carlos Manuel dos Santos Moreira
<i>Vice-Presidente</i> Dr. José António Pereira Albino	<i>1.º Secretário</i> Prof. Doutor Luís Mendes Pedro	<i>1.º Vogal</i> Dr. <sup>a</sup> Maria Helena Baptista Manso Ribeiro
<i>Secretário-Geral</i> Prof. Doutor Flávio Reis	<i>2.º Secretário</i> Prof. Doutor Henrique Sobral do Rosário	<i>2.º Vogal</i> Dr. Paulo Farber
<i>Tesoureira</i> Dr. <sup>a</sup> Ana Santos Silva Herdade	<i>1.º Secretário Suplente</i> Dr. <sup>a</sup> Sandra Maria Maurício Hilário Pires	<b>Comissão de Delegados / Committee of Delegates</b>
<i>Secretários-Adjuntos</i> Prof. <sup>a</sup> Doutora Alice Santos Silva Dr. Mário Manuel M. G. Marques Dr. Luís Sargento	<i>2.º Secretário Suplente</i> Dr. Paulo Ferreira da Silva	<i>Delegado da Região Norte</i> – Dr. Manuel Campos <i>Delegado da Região Centro</i> – Dr. João Moraes <i>Delegado da Região Sul e Regiões Autónomas</i> – Dr. Mário Marques

## MEMBROS CONSULTIVOS, HONORÁRIOS E CORRESPONDENTES / / CONSULTIVE, HONORARY AND CORRESPONDENT MEMBERSHIP

### Conselho Científico / / Scientific Council

Axel Pries (Alemanha)  
David Lominadze (Estados Unidos)  
Friedrich Jung (Alemanha)  
Gregório Caimi (Itália)  
J. Braz Nogueira (Portugal)  
J. Fernandes e Fernandes (Portugal)  
Jean Frederic Brun (França)  
Jerard Nash (Reino Unido)  
João Moraes (Portugal)  
José M. Ferro (Portugal)  
Nadia Antonova (Bulgária)  
Sayon Roy (Estados Unidos)

### Individualidades / / Distinguished Members

A. Diniz da Gama (Portugal)  
A. M. Ehrly (Alemanha)  
Carlos Ribeiro (Portugal)  
Fernando Lacerda Nobre (Portugal)  
Helbert J. Meiselman (Estados Unidos)  
Helena Saldanha Oliveira (Portugal)  
J. Esperança Pina (Portugal)  
J.M.G. Toscano Rico (Portugal)  
Jean François Stoltz (França)  
Joaquim Silva Carvalho (Portugal)  
John A. Dormandy (Grã-Bretanha)  
John Edward Tooke (Grã-Bretanha)

Luís Providência (Portugal)  
Luís Teixeira Diniz (Portugal)  
M. Freitas e Costa (Portugal)  
Manuel Carrageta (Portugal)  
Mário Andreia (Portugal)  
Michel Boisseau (França)  
Políbio Serra e Silva (Portugal)  
Rafael Ferreira (Portugal)  
Ricardo Seabra Gomes (Portugal)  
Sandro Forconi (Itália)  
Sayon Roy (Estados Unidos)  
Yukihide Isogai (Japão)

## FILIAÇÃO INTERNACIONAL

EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL HEMORHEOLOGY  
EUROPEAN SOCIETY FOR MICROCIRCULATION

**Referência da capa:** Vénula pós-capilar (diâmetro aproximado: 30 mm) de rede microvascular em mesentério de rato (*Rattus norvegicus*), observada por microscopia intravital de transluminação. No interior do vaso sanguíneo visualizam-se leucócitos a interagir com a parede vascular. Imagem obtida por Henrique Sobral do Rosário (Instituto de Biopatologia Química – Prof.<sup>a</sup> Doutora Carlota Saldanha, Faculdade de Medicina de Lisboa; Unidade de Biopatologia Vascular, Instituto de Medicina Molecular)

Esta publicação **NÃO É SUBSIDIADA EM 2018 POR:**

**FCI: Fundação para a Ciência e Tecnologia** (Ministério da Educação e Ciência – Portugal),  
ao abrigo do: **Apoio do Programa Operacional Ciência, Tecnologia, Inovação do Quadro Comunitário de Apoio III.**

O **Boletim (ISSN 2182-6005)** é publicado semestralmente pela Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação. **Depósito Legal** 30 525/89. **Tiragem** 100 exemplares **Distribuição** sócios, sociedades científicas afins, entidades oficiais e privadas de âmbito médico e áreas de educação da ciência. Todos os direitos estão reservados. **Preço de cada número avulso:** 5 €, a que acresce 2,5 € para portes de correio. **Editor, Proprietário, Administração e Secretariado:** Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação, a/c Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. **Endereço do Secretariado:** Apartado 4098, 1501-001 Lisboa, Portugal. **Telefone** 217 985 136; **Fax:** 217 999 447 **Execução Gráfica:** Publicações Ciência e Vida, Lda. **Telef.:** 214 787 850; **Fax:** 214 020 750. **E-mail:** pub@cienciaevida.pt

Bem-vindos caros leitores!

Este primeiro editorial do ano noticia dois encontros multidisciplinares sobre a hemorreologia e a microcirculação, em que a nossa Sociedade participou. Este boletim inclui também uma breve explicação sobre a introdução de uma nova rubrica, que pretende abrir uma janela na Educação Médica.

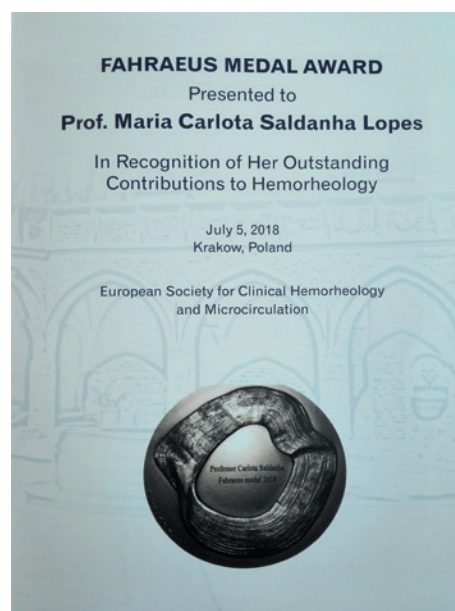
Refira-se que decorreu de 22 a 26 de abril deste ano, em Tbilisi, a *4th International Multidisciplinary Conference on Rheology*, organizada por Maia Mantskava, presidente da NPNCLE Society of Rheology, Tbilisi, Geórgia, com a coparticipação da LEPL Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia e da LEPL Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine. Participaram preletores das Universidades Médicas de: Queensland (Austrália), Perm (Rússia), Kuopio (Finlândia), Catholique de Louvain (Bélgica), Tbilisi (Geórgia) e a FMUL (Portugal). Participaram ainda Centros de Investigação associados dos mesmos países, de salientar: Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes, FMUL (Portugal), Institute of Mechanics, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia (Bulgária), Debrecen (Hungria), Center of Experimental Biomedicine Tbilisi (Geórgia), Département de Physique, Laboratoire de la Matière et des Systèmes Complexes (França) e a Strategic Initiatives Agency Tbilisi (Georgia). Saliente-se que foram dias de aprendizagem, de formação e de reflexão de estratégias para o desenvolvimento sustentado da investigação científica. Nem só de ciência se falou, a confraternização proporcionou-se de modo muito afável num ambiente de salutar amizade entre cientistas de várias gerações.

Decorreu, também, de 2 a 6 de julho, em Cracóvia (Polónia), *The Joint Conference of Three Societies*, constituída pelas Sociedades The European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, The International Society of Clinical Hemorheology e The International Society of Biorheology (ESCHM-ISCH-*ISB*). A Presidente da Sociedade de Hemorreologia da Polónia, Professora Maria Fornal, está de parabéns pela perfeita e exemplar organização que permitiu partilhar e usufruir num ambiente científico e social de qualidade. Esta ideia de um congresso único, aglutinador de três Sociedades, na prática resultou num êxito a repetir. O Presidente da ESCHM, Professor Jean Frederic Brun, referiu com satisfação estar impressionado com a evolução e expansão da integração dos mecanismos subjacentes à hemorreologia e microcirculação com outros inerentes, à inflamação e macrocirculação.

Foi atribuída a Poiseuille Gold Medal Award (ISB) a Axel Pries, que apresentou a lição *Microvascular Hemodynamics: Systems Properties*, após ter sido introduzido por Herbert Lipowsky. A ISCH Medal Award foi atribuída a Brian Cooke e o seu percurso científico apresentado por Kalman Toth.

A Fahraeus Gold Medal Award foi idealizada por Alfred Lewin Copley (1910-1992), considerado o primeiro cientista, em 1952, a definir o conceito de hemorreologia. A medalha apresenta numa das faces o retrato de Robin Fahraeus (1888-1968), reconhecido como o “pai” da hemorreologia moderna. Na outra face configura um vaso sanguíneo, dentro do qual está um glóbulo vermelho. Este prémio é atribuído como reconhecimento da valiosa contribuição a quem se distinguiu no domínio da hemorreologia. O cientista vencedor resulta da votação secreta efetuada pelos representantes das Sociedades de hemorreologia nacionais dos países membros da ESCHM. O primeiro a receber foi Shu Chien, em 1981. Em intervalos de dois a três anos, aquando da realização das Conferências da ESCHM, outros cientistas receberam o galardão, nomeadamente John Dormandi (1983), Holger Schmid-Schonbein (1985), Jean Francois Stoltz (1987), Tullio di Perri (1989), John Stuart (1991), Herbert Meiselman (1993), Albrecht Ehrly (1995), Siegfried Witte (1997), Gustav Born (2000), Sandro Forconi (2003), Michel Boisseau (2005), Michael Rampling (2007), Friedrich Jung (2011), Gerard Nash (2013) e Nadia Antonova (2016).

Congratulo-me e sinto-me honrada por me ter sido atribuída, este ano, a Fahraeus Gold Medal Award. Nadia Antonova fez a introdução do meu CV, após a qual apresentei a lição intitulada *Multifunctional Life of Erythrocyte*. Dediquei-a como tributo e agradecimento ao Professor Paulo de Souza Ramalho, com quem tive o privilégio de trabalhar e de quem recebi muitos honrosos convites para participar como preletora em reuniões temáticas de oftalmologia. Foi a primeira vez que dediquei uma lição de homenagem. O Professor Souza Ramalho foi pioneiro em Portugal nos estudos da microcirculação com caracterização do grau de retinopatia em doentes de diferentes patologias, tais como diabetes, hipertensão, enfarte do miocárdio, doenças autoimunes e patologia ocular. A avaliação dos parâmetros hemorreológicos e bioquímicos avaliados permitem estabelecer associações com os marcadores obtidos na macrocirculação e na microcirculação. Foram incluídos na lição os estudos efetuados na microcirculação sublingual, por António Messias, e os desenvolvidos por Ana Santos Silva-Herdade em experimentação animal de modelos de inflamação, utilizando microscopia intravital. Os parâmetros hemodinâmicos e vasculares resultantes servem de base à modelação matemática, que permitem melhor compreensão dos mecanismos biomoleculares, e biomecânicos ocorrentes na inflamação aguda.



Em 2016, Herbert Meiselman sugeriu que a ESCHM poderia atribuir a Oguz Baskurt, a título póstumo, a Fahraeus Gold Medal Award na 18th CESCHM, decorrida em Lisboa e organizada pela SPHM. Contribuiria monetariamente, mas tal não foi possível porque era necessário modificar os estatutos da ESCHM. A atribuição ocorreu este ano e os cientistas que foram tutorados por Osguz Baskurt receberam-na, em cerimónia própria, e cada um proferiu uma lição dos temas em que se tinham doutorado sob a orientação de Oguz Baskurt.

Foi uma oportunidade para homenagear aquele que dedicou a sua brilhante carreira científica com avanços valiosos para a hemorreologia

A *Joint Conference of Three Societies* proporcionou vivências de prestigiado conteúdo científico, repartido por 32 simpósios, 8 sessões de comunicações livres e 36 apresentações em forma de posters.

Houve uma magnífica cerimónia de abertura, onde Jean-Frederic Brun, Presidente da ESCHM, prestou homenagem a Sandro Forconi e a Holger Schmid-Schönbein, pelos seus contributos valiosos à ciência hemorreológica.

Quanto ao artigo sobre Educação Médica, da autoria de Luís Dutschmann, vem ao encontro de um dos objetivos da SPHM, que é o da partilha com a sociedade civil e com áreas da pré e da formação contínua. É um incentivo à leitura de testemunhos da humanização da arte médica. O artigo segue o provérbio chinês “não dê o peixe, mas ensine a pescar”. Espera-se que quem aceder ao site [www.hemorreologia.com](http://www.hemorreologia.com) e tiver oportunidade de o ler o divulgue.

Deixo para o fim uma má notícia: a informação que a FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, enviou sobre o financiamento estatal anual à SPHM, sociedade científica sem fins lucrativos. Refere que não há justificação para apoio em 2018, porque a análise do balanço financeiro demonstrou ser suficiente para a vida da SPHM durante este ano. Comentários para quê?...

Desejo-vos boas férias.

*Carlota Saldanha*  
Presidente da SPHM

**FUNÇÃO PLAQUETÁRIA – MÉTODOS LABORATORIAIS E APLICAÇÕES CLÍNICAS****PLATELET FUNCTION – LABORATORY METHODS AND CLINICAL APPLICATIONS**

Ana Cristina Camacho<sup>1</sup>, Andreia Oliveira Baptista<sup>2</sup>, Maria José Marques<sup>3</sup>, Maria Manuel Campos<sup>4</sup>

**RESUMO**

Os métodos para estudo da agregação plaquetária têm como objetivo a medição quantitativa dessa agregação após exposição das plaquetas a diferentes agonistas. Entidades clínicas distintas apresentam padrões de agregação característicos, sendo a agregometria fundamental para o diagnóstico e atitude terapêutica subsequente.

Este artigo começa por rever a hemostase primária, principais alterações da função plaquetária e aborda as principais técnicas utilizadas na sua avaliação, as suas aplicações práticas, vantagens e limitações.

A Agregometria por Transmissão de Luz, foco principal deste trabalho, mede a transmissão da luz através de uma amostra de plasma rico em plaquetas após adição de determinados agonistas, sendo atualmente o *gold standard*. Nesta revisão, apresentamos gráficos ilustrativos deste método, resultados reais de doentes do Centro Hospitalar Lisboa Central.

**Termos-chave:** Função plaquetária, hemostase primária, agonistas, agregometria por transmissão da luz

**ABSTRACT**

The main goal of the platelet function tests is to measure platelet aggregation after addition of different agonists. Clinical entities show different aggregation patterns, being essential to the diagnosis and subsequent patient treatment.

This article reviews primary hemostasis, platelet function disorders and techniques used in their evaluation, including practical use, advantages and drawbacks.

Light Transmission Aggregometry, the main focus of this paper, measures light transmission through a sample of platelet rich plasma, after the addition of agonists. This method is currently the gold standard. In this review, we present illustrative graphics of this method, real results of patients from Centro Hospitalar Lisboa Central.

**Keywords:** Platelet function, primary hemostasis, agonists, light transmission aggregometry

<sup>1</sup> Médica Interna da Especialidade de Imuno-hemoterapia do Serviço de Imuno-hemoterapia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

<sup>2</sup> Médica Interna da Especialidade de Imuno-hemoterapia do Serviço de Imuno-hemoterapia do Centro Hospitalar de Setúbal

<sup>3</sup> Técnica de Análises Clínicas e Saúde Pública de 2ª Classe do Serviço de Imuno-hemoterapia do Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Imuno-hemoterapia do Serviço de Imuno-hemoterapia do Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

Endereço postal e eletrónico da autora para correspondência:

Ana Cristina Camacho

Serviço de Imuno-hemoterapia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

Rua Professor Lima Basto, 1099-023 Lisboa; acamacho@ipolisboa.min-saude.pt

## INTRODUÇÃO

As plaquetas têm um papel fundamental na hemostase, através de quatro mecanismos principais: adesão, agregação, secreção e expressão de atividade procoagulante<sup>1</sup>.

Normalmente, as plaquetas em repouso circulam sem interagir. Só quando ativadas, quer por exposição ao subendotélio, quer por agonistas libertados por outras plaquetas, é que se tornam reativas<sup>3</sup>.

Após lesão endotelial, ocorre interação entre as plaquetas e componentes expostos da matriz extracelular – macromoléculas de adesão, incluindo diversos tipos de colagénio, fator de von Willebrand (FvW), fibronectina, laminina, fibulina, trombospondina. Quando a tensão de cisalhamento do fluxo sanguíneo é favorável, ocorre ligação das plaquetas ao FvW imobilizado no endotélio, iniciando-se a adesão plaquetária, através da glicoproteína (GP) Ib<sup>3</sup>.

Posteriormente segue-se a ativação plaquetária, com libertação do conteúdo de grânulos alfa e densos, levando ao recrutamento de outras plaquetas. O fibrinogénio é um ligando bivalente, permitindo

a interação entre duas plaquetas, o que promove a agregação plaquetária. O FvW e a sua ligação a GPIb também conduzem à agregação<sup>2</sup>. As plaquetas apresentam igualmente ativadores secundários, que consistem na sua maioria em moléculas libertadas pelos grânulos plaquetários. Destes, os mais importantes são P2Y<sub>1</sub> e P2Y<sub>12</sub> – recetores da Adenosina Difosfato (ADP), PAR1 e PAR4 – recetores da trombina, acoplados à proteína G e TXA<sub>2</sub> – recetor do tromboxano<sup>3</sup>.

A atividade plaquetária é regulada por diversos mecanismos. O óxido nítrico, o tromboxano e as prostaglandinas são reguladores endógenos de grande importância<sup>4</sup>.

A Figura 1 representa a hemostase primária de forma simplificada<sup>5</sup>.

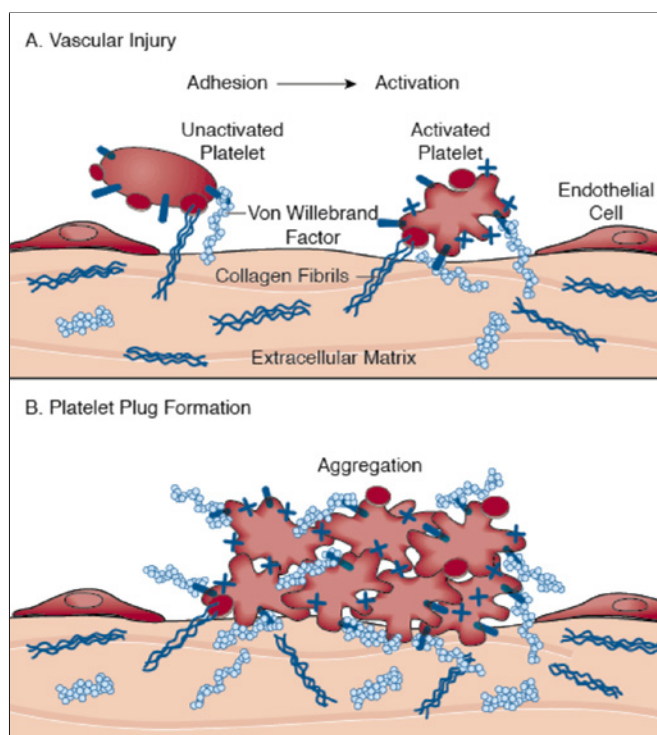
## DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

A função plaquetária pode estar alterada por patologias congénitas ou adquiridas ou por ação de fármacos/ alimentos<sup>1</sup>.

Dentro dos distúrbios da função plaquetária hereditários destacam-se: 1) defeitos dos recetores de membrana, como a Trombastenia de Glanzmann (TG), Doença de von Willebrand (DvW) do tipo plaquetário/ Pseudo-vW e Síndrome de Bernard-Soulier (SBS); 2) defeitos do FvW, a DvW do tipo 2B e 3) defeitos de armazenamento de grânulos plaquetários – *storage pool disease* (SPD)<sup>1</sup>.

A TG é uma doença genética rara, autossómica recessiva, caracterizada por contagem plaquetária normal, mas compromisso da agregação plaquetária e discrasia hemorrágica grave. O doente apresenta um quadro de hemorragias mucocutâneas como púrpura, epistaxis, menorragias e gengivorragias. Esta patologia deve-se a mutações a nível dos genes da GPIIb/IIIa e classifica-se de acordo com a quantidade de GPIIb/IIIa. A agregação plaquetária nesta patologia dá-se apenas com a Ristocetina<sup>1</sup>.

A DvW do tipo plaquetário/ Pseudo-vW é caracterizada por uma mutação a nível do recetor plaquetário para o FvW, glicoproteína Ib  $\alpha$  (GP1BA), o que leva a um aumento da afinidade do recetor para o FvW. A função hemostática do FvW está diminuída



**Figura 1.** Esquema representativo da Hemostase Primária (Rudolph, C., Rudolph A.M., Lister, G.E., First L.R., Gershon A.A. *Rudolph's Pediatrics, 22nd Edition*, 2011, The McGraw-Hill Companies, Inc.)



pela rápida remoção dos multímeros de alto peso molecular da circulação<sup>6</sup>.

A SBS é uma doença genética rara, autossômica recessiva, caracterizada por tempo de hemorragia prolongado, plaquetas de grandes dimensões e trombocitopenia. O defeito consiste na não adesão das plaquetas ao FvW, consequência da deficiência do complexo GPIb-IX-V<sup>1</sup>.

A DvW do tipo 2B é uma doença autossômica dominante, resultante de uma mutação no gene do FvW, o que leva à formação de uma molécula de FvW anormal, com maior afinidade para a GP-Ib plaquetária. Tal como na Pseudo-DvW, leva a um aumento da agregação e remoção dos multímeros de elevado peso molecular do FvW<sup>7</sup>.

A SPD pode ser por ausência, déficit ou incapacidade de libertação dos grânulos para a circulação<sup>1,2</sup>.

A deficiência de grânulos alfa é uma doença rara que causa hemorragia mucocutânea ligeira a moderada<sup>1,2</sup>.

O déficit de grânulos densos é a doença mais comum de secreção plaquetária e leva a agregação plaquetária anormal. O tempo de hemorragia é por norma prolongado e a resposta a agonistas fracos, como ADP

e epinefrina, está diminuída, mas pode ocorrer com agonistas mais fortes<sup>1,2</sup>.

Os distúrbios plaquetários adquiridos são os mais frequentes e podem surgir devido a medicação, procedimentos ou doença subjacente<sup>8,9</sup>.

Mais de 100 fármacos, alimentos e suplementos foram associados à inibição da função plaquetária, apesar da sua ação clínica não estar ainda definida. Muitos fármacos afetam a função plaquetária e consequentemente os métodos de agregação, alguns pelo seu mecanismo de ação e outros como efeito secundário (ver Tabela 1)<sup>8,9</sup>.

Nos insuficientes renais, uma função plaquetária anormal foi implicada como causa de hemorragia, apesar dos estudos serem inconsistentes<sup>9</sup>.

Também estados vasculares patológicos, como a doença valvular, *bypass* cardiopulmonar e a oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO), podem resultar num risco hemorrágico aumentado, por Síndrome vW adquirida (SvWa)<sup>9</sup>.

Em doentes com mielodisplasia, apesar da principal causa de hemorragia ser a trombocitopenia, este estado pode também levar a trombopoiese anormal e consequentemente a plaquetas disfuncionais<sup>9</sup>.

Tabela 1. Fármacos e Alimentos associados à inibição da função plaquetária (Adaptado de Sharf, Drugs that Affect Platelet Function, 2012)

<b>Anti-inflamatórios não esteróides</b>	Diclofenac, Ibuprofeno, Naproxeno
<b>Beta-lactâmicos</b>	Penicilinas e Cefalosporinas
<b>Outros antibióticos</b>	Nitrofurantoína
<b>Anti-fúngicos</b>	Miconazol
<b>Nitratos</b>	Nitroglicerina, Dinitrato de Isossorbida
<b>Beta-bloqueantes</b>	Propranolol, Nebivolol, Metoprolol, Atenolol
<b>Bloqueadores dos canais de Ca<sup>2+</sup></b>	Verapamil, Nifedipina, Diltiazem, Diidropiridinas
<b>Inibidores da enzima conversora da angiotensina</b>	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril
<b>Antagonistas dos recetores da aldosterona</b>	Valsartan, Losartan, Olmesartan
<b>Anti-arrítmicos</b>	Quinidina
<b>Estatinas</b>	Atorvastatina, Pitavastatina, Rosuvastatina, Pravastatina
<b>Fibratos</b>	Clofibrato, Etofibrato
<b>Anticoagulantes, Fibrinolíticos e antifibrinolíticos</b>	Heparinas, Estreptoquinase, Uroquinase, Ácido Aminocapróico
<b>Anti-histamínicos</b>	Clorfeniramina, Difenidramina
<b>Antidepressivos</b>	Amitriptilina, Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina
<b>Anestésicos e Narcóticos</b>	Lidocaína, Cocaína, Benzocaína, Heroína, Procaína
<b>Outros</b>	Expansores de plasma, Agentes de contraste radiológico, Quimioterapia
<b>Alimentos, especiarias e vitaminas</b>	Gengibre, Cebola, Vitamina E, Cominhos, Gingko-biloba, Chá verde, Alho, Óleos de peixe, Sumo de arando

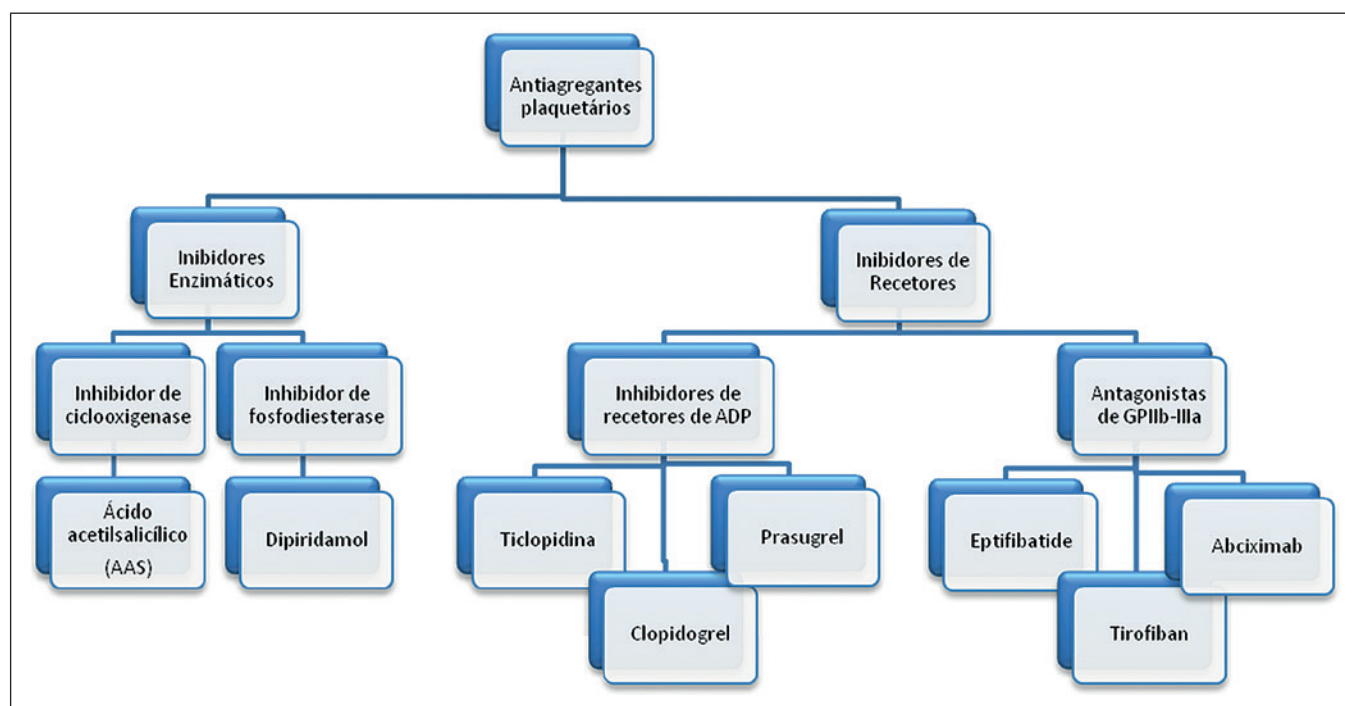


Figura 2. Classificação de Antiagregantes Plaquetários.

Também na trombocitopénia imune os anticorpos, normalmente dirigidos contra os recetores GPIIb/IIIa ou GPIb-IX, podem levar à disfunção plaquetária<sup>9</sup>.

Uma das principais aplicações práticas da avaliação da agregação plaquetária, na atualidade, devido ao grande número de doentes sob antiagregantes plaquetários, a nível mundial, é a monitorização desta terapêutica.

Os antiagregantes plaquetários apresentam mecanismos de ação distintos, estando divididos em inibidores enzimáticos e inibidores de recetores (ver Figura 2)<sup>4</sup>.

## MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

Os testes de avaliação plaquetária têm diversas aplicações práticas, como o diagnóstico de distúrbios plaquetários hereditários ou adquiridos e a monitorização da terapêutica com antiagregantes plaquetários. Estes testes têm por base a adição de agonistas promotores da agregação plaquetária e posterior medição da mesma. A medição da agregação com determinado agonista permite aferir sobre o diagnóstico ou terapêutica do doente (ver Tabela 2)<sup>4,10</sup>.

### – Analisador de Função Plaquetária (PFA)

Determina a ativação plaquetária induzida por agonistas ADP e Epinefrina por medição do tempo de oclusão da membrana de colagénio. Método simples, rápido, que requer apenas pequenos volumes de sangue total. Utilizado na avaliação de risco hemorrágico, monitorização da antiagregação plaquetária, deteção de disfunções plaquetárias graves e DvW. Os níveis de FvW e de hematócrito interferem com os resultados<sup>4,5,11</sup>.

### – Agregometria por impedância com múltiplos elétrodos

Descrita pela 1.<sup>a</sup> vez em 1980, é realizada a partir de uma amostra de sangue total. É sensível ao aumento da impedância elétrica causado pela formação de agregados plaquetários em elétrodos de platina, após adição de agonista. O colagénio, a trombina, o ADP, o AA e a ristocetina, são os principais agonistas utilizados. Consiste num teste de rastreio para doentes com tendência hemorrágica, para diagnóstico de defeitos plaquetários e para monitorização de antiagregação plaquetária. A técnica é mais simples e rápida que a agregometria por transmissão de luz (ATL), no entanto não avalia o estado basal das plaquetas, alte-

Tabela 2. Agonistas da função plaquetária, sua ação e sensibilidade

Agonista (teste)	Ativação	Sensível	Não sensível
<b>Colagénio</b>	Ativa as plaquetas e inicia a libertação de AA, a partir da membrana plaquetária, que é convertido a TXA2 pela ciclo-oxigenase	– Inibidores da ciclo-oxigenase (AAS) – Antagonistas da GPIIb/IIIa – Deficiência dos recetores da GPIIb/IIIa e GPVI – TG – SPD	DvW
<b>TRAP-6/ Trombina</b>	É um potente agonista que mimetiza a ação ativadora das plaquetas, pela trombina	– Antagonistas da GPIIb/IIIa – Deficiência dos recetores GPIIb/IIIa – TG – SPD	DvW
<b>ADP</b>	Liga-se aos recetores das plaquetas	– Antagonistas do recetor de ADP – Antagonistas da GPIIb/IIIa – Deficiência dos recetores GPIIb/IIIa – Clopidogrel – TG – SPD	DvW
<b>Ácido Araquidónico (AA)</b>	Convertido em TXA2 pela ciclo-oxigenase	– Inibidores da ciclo-oxigenase (AAS) – Antagonistas da GPIIb/IIIa – Deficiência dos recetores GPIIb/IIIa – TG	DvW Clopidogrel
<b>Ristocetina</b>	Ativação plaquetária dependente do FvW via receptor da GP1b	– DvW grave – DvW tipo 2B/ tipo plaquetário – SBS – AAS	DvW ligeira
<b>Prostaglandina E1</b>	É um inibidor natural e aumenta a sensibilidade do ensaio para o clopidogrel	– Clopidogrel e ticlopidina – Antagonistas da GPIIb/IIIa	DvW AAS
<b>Epinefrina</b>	Induz expressão do recetor plaquetário do fibrinogénio	– TG – SPD	

rações da forma plaquetária ou reversibilidade dos agregados (característico de alguns defeitos plaquetários). É menos precisa do que a ATL na deteção de disfunções plaquetárias ligeiras e é afetada pela contagem plaquetária e hematócrito<sup>4,11</sup>.

#### – Ensaio Rápido de Função Plaquetária (VerifyNow)

Método simples, rápido e pode ser feito à cabeceira do doente. Mede a aglutinação de esferas, revestidas de fibrinogénio, por plaquetas, que por sua vez são estimuladas por um agonista, em amostra de sangue total. Os agonistas mais usados são TRAP, AA, ADP e PGE1. Inicialmente foi desenvolvido para medir os efeitos antiplaquetários de antagonistas da GPIIb-IIIa, mas atualmente também é usado para monitorizar a antiagregação em doentes sob aspirina ou clopidogrel. A sua maior aplicabilidade é em con-

texto cirúrgico para prever a tendência hemorrágica pós-operatória. Trata-se de um método caro e que sofre interferência dos níveis de hematócrito e contagem plaquetária<sup>4,11,12</sup>.

#### – Citometria de Fluxo

O método consiste na utilização de anticorpos monoclonais marcados com fluorocromos, capazes de se ligar a proteínas específicas plaquetárias. As plaquetas passam posteriormente através de um citómetro de fluxo, onde são atravessadas por um ou mais *lasers* com dispersão da luz. Através da intensidade do sinal é possível medir as plaquetas marcadas com contagem celular e deteção de ativação plaquetária. Os agonistas usados para a agregação são, entre outros: Trombina, PAR1-AP, PAR4-AP, ADP, CRP-XL, Epinefrina, U46619, Serotonina, AA, Ristocetina. Este método é utilizado no diagnóstico de disfunções he-

morrágicas ligeiras, avaliação da qualidade plaquetária *in vitro*, monitorização da antiagregação plaquetária, avaliação do risco trombótico. Tem maior utilidade na Pediatria, já que não requer grandes quantidades de amostra de sangue, e nos doentes com trombocitopenia moderada a grave. Como limitações, podem apontar-se a necessidade de processamento da amostra e a leitura por um operador qualificado<sup>4,12,13</sup>.

#### – Tromboelastometria rotacional (ROTEM)

Mede as mudanças viscoelásticas ao longo de todo o processo da coagulação (via intrínseca e extrínseca). Através da avaliação seletiva da via extrínseca, permite determinar o papel das plaquetas na formação do coágulo. O sistema plaquetário do ROTEM baseia-se na impedância, em amostra de sangue total. Avalia globalmente a hemostase, fornecendo informação sobre a função e agregação plaquetárias. O hematócrito e contagem plaquetária interferem na avaliação; escassos estudos clínicos acabam também por ser uma limitação deste método<sup>4,14</sup>.

#### – Lumiagregometria

Mede a libertação de ATP pelas plaquetas ativadas e a agregação plaquetária com diferentes agonistas, usando técnica de luminescência. Utiliza plasma rico em plaquetas (PRP). Os agonistas mais utilizados são: epinefrina, AA, trombina e colagénio. Deteta défices específicos no número ou conteúdo dos grânulos densos (defeitos de armazenamento ou na desgranulação). Pode ser utilizada em conjugação com a ATL, para rastreio de doentes com suspeita de defeitos da função plaquetária<sup>4,11</sup>.

#### – ATL

Mede a transmissão de luz através de uma amostra de PRP, plaquetas lavadas ou plaquetas filtradas em gel. A suspensão plaquetária é estimulada pela adição de agonistas plaquetários e há aumento da transmissão de luz aquando da agregação. Os principais agonistas utilizados nesta técnica são: o colagénio, a trombina, o AA, a ristocetina, a prostaglandina E1 e a epinefrina.

O teste é moroso e requer preparação das amostras em plasma pobre em plaquetas (PPP) e PRP. No entanto, uma vantagem deste método é que, desde que o valor das plaquetas esteja entre  $150-600 \times 10^9/L$ , não é afetado por alterações na contagem. Sofre interferência

de AINEs, tabaco, antiagregantes plaquetários, caféina e gorduras, mas atualmente é o *gold standard*<sup>4,12</sup>.

Fatores que influenciam a ATL:

- 1) Trombocitopenia: O estudo por ATL de doentes com trombocitopenia poderá tornar-se difícil, uma vez que na preparação do PRP as plaquetas maiores e mais densas são perdidas na centrifugação. Como na maioria das trombocitopenias hereditárias e imunes as plaquetas são maiores e mais densas que o normal, esta perda é ainda mais significativa. Os resultados de ATL não são afetados pela contagem plaquetária, desde que se encontre no intervalo de referência ( $150-600 \times 10^9/L$ ). No entanto, a função plaquetária pode ser subestimada se valores plaquetários no PRP  $<100-150 \times 10^9/L$ <sup>12</sup>.
- 2) Trombocitose: Anteriormente procedia-se à diminuição da contagem plaquetária do PRP, através de diluição, com PPP autólogo, para se obter um termo de comparação entre os diferentes doentes. No entanto, verificou-se que a agregação do PRP não diluído, em doentes com trombocitose essencial, era comparável à de doentes com plaquetas normais. Pelo contrário, em amostras de PRP diluídas, esta encontrava-se francamente alterada, particularmente em situações em que eram utilizadas baixas doses de agonistas fracos. Por este motivo, atualmente não se ajusta a contagem plaquetária do PRP, pois os valores de ATL não são influenciados por valores de plaquetas  $>150 \times 10^9/L$  e a associação de PPP e PRP pode inibir a função plaquetária<sup>12</sup>.
- 3) Monitorização da antiagregação plaquetária: Como referido, uma das principais aplicações da ATL é a monitorização da resposta à terapêutica antiplaquetária. Esta é feita através da medição da atividade plaquetária residual, após adição de agonistas, nomeadamente AA que permite monitorizar a ação do AAS, e do ADP que permite monitorizar a ação do Clopidogrel<sup>4,12</sup>.

No Centro Hospitalar Lisboa Central (CHLC), introduziu-se recentemente esta técnica, em substituição da agregometria por impedância com múltiplos elétrodos. Este método tem sido utilizado para monitorização terapêutica e diagnóstico de alterações da função plaquetária, com bons resultados.

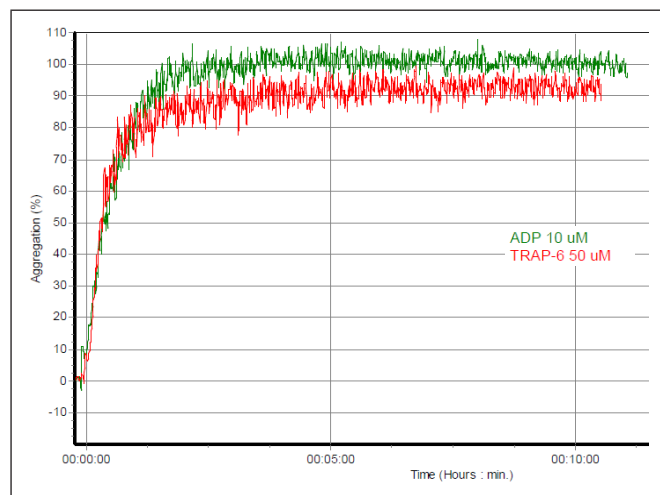


Figura 3. Função plaquetária normal com ADP e TRAP

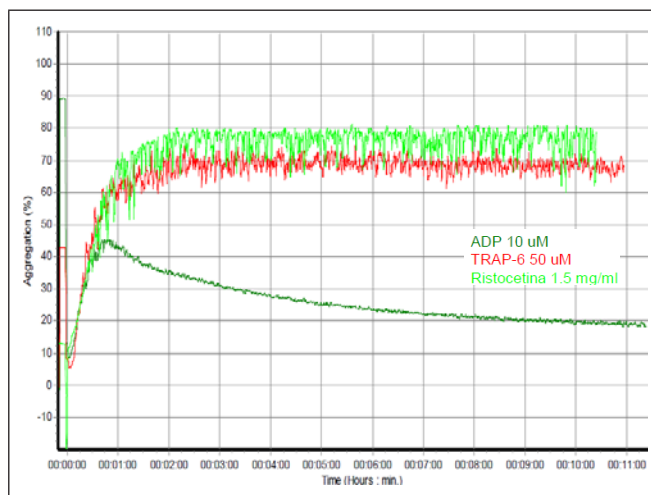


Figura 6. Função Plaquetária alterada com ADP

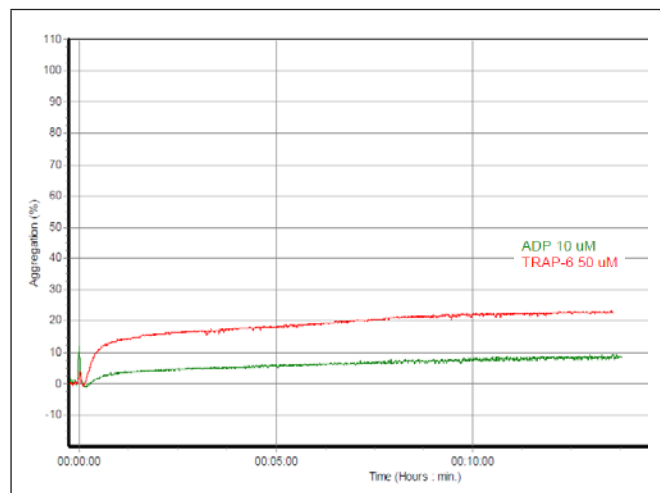


Figura 4. Função Plaquetária diminuída com ADP e TRAP em doente com Trombastenia de Glanzmann

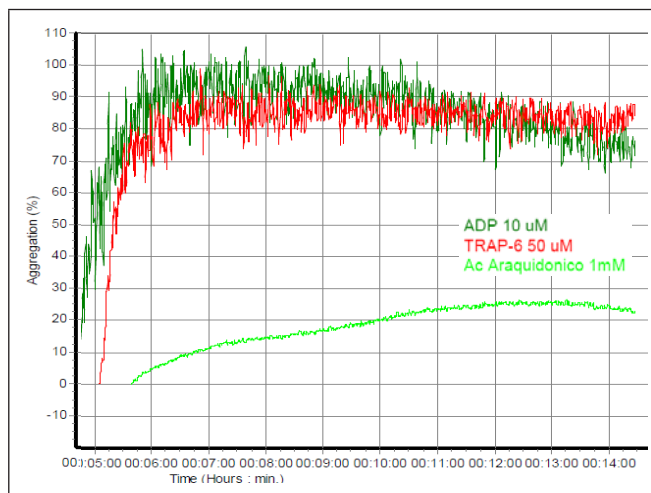


Figura 7. Função Plaquetária de doente sob AAS

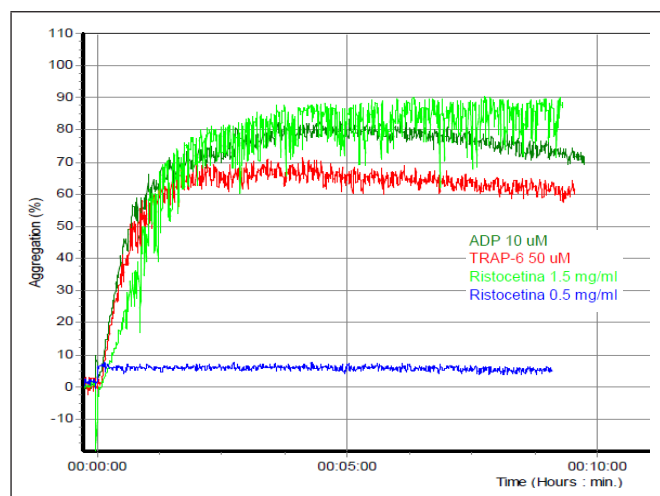


Figura 5. Função Plaquetária evidenciando o protocolo RIPA

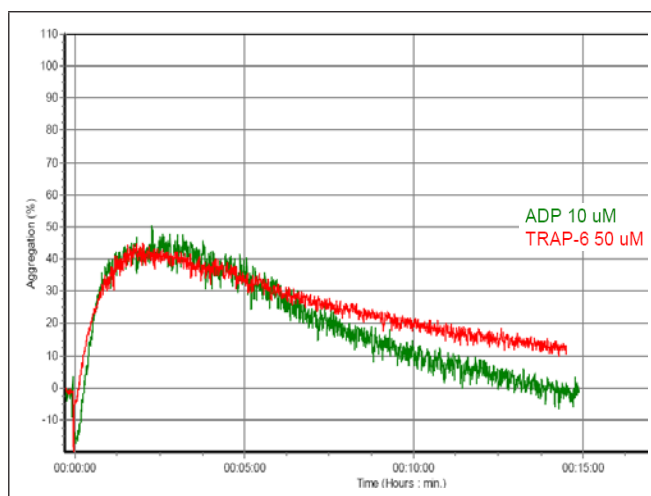


Figura 8. Função Plaquetária alterada com ADP e TRAP

As figuras 3 a 8 representam os gráficos com os resultados obtidos pela técnica ATL, de doentes do CHLC. A figura 3 é de um doente sem alterações da agregação plaquetária e sem terapêutica antiagregante. A figura 4 é referente a um doente com TG. Na figura 5 está representado o protocolo de agregação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA), que não apresenta alterações. A figura 6 evidencia uma diminuição da agregação com ADP, que ocorre, por exemplo, sob efeito do clopidogrel; a figura 7 é relativa a um doente sob AAS. Na figura 8 encontra-se evidenciada uma diminuição da agregação com ADP e TRAP.

## CONCLUSÃO

Nos últimos anos têm surgido vários métodos de avaliação da função plaquetária. Atualmente, devido à sua elevada sensibilidade e especificidade, o ATL é o *gold standard* neste âmbito. No entanto, é um teste com algumas limitações, nomeadamente o maior volume e preparação da amostra comparativamente a outras técnicas, bem como o tempo global de execução. Algumas modificações da rotina podem agilizar o ATL para uma resposta mais rápida e eficaz.

Uma vez que existem muitos doentes sob antiagregação plaquetária, é fundamental existir um método de avaliação preciso e bem implementado, para uma correta decisão clínica.

Na investigação da diátese hemorrágica, interessa um método para diagnóstico diferencial, com informação sobre interações plaquetárias, alterações conformacionais, desgranulação e reversibilidade dos agregados.

O método mais completo disponível atualmente é o ATL, no entanto, a abordagem ideal passa também pela complementaridade entre métodos<sup>4</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. D'Andrea G., Chetta M., Margaglione M. Inherited platelet disorders: thrombocytopenias and thrombocytopathies. *Blood Transfusion*, 2009;278-292. doi:10.2450/2009.0078-08.
2. Marder V.J., Aird W.C., Bennett J.S. et al. Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2013.
3. Clemetson, K.J. Platelets and Primary Haemostasis. *Thromb Res*, Volume 129, Issue 3, 2012;220-224. doi:10.1016/j.thromres.2011.11.036.
4. Gesele P., Kleiman N.S., Lopez J.A., Page C.P. Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders. Springer. Houston, 2017.
5. Rudolph, A.M., Lister G.E., First L.R., Gershon A.A. Rudolph's Pediatrics 22nd Edition. The McGraw-Hill Companies Inc. New York, 2011.
6. McGinnis E., Vercauteren S.M. von Willebrand disease type 2B. *Blood*, 2017;129:538. doi.org/10.1182/blood-2016-09-729434
7. Othoman, M. Platelet-type von Willebrand disease and type 2B von Willebrand disease: a story of nonidentical twins when two different genetic abnormalities evolve into similar phenotypes. *Semin Thromb Hemost*, 2007;33(8):780-6. doi:10.1055/s-2007-1000368.
8. Scharf, R.E. Drugs that Affect Platelet Function. *Semin Thromb Hemost*, 2012;38:865-883. doi:10.1055/s-0032-1328881.
9. Konkle, B.A. Acquired Disorders of Platelet Function. HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160063>" \o "Hematology. American Society of Hematology. Education Program." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;391-396. doi:10.1182/asheducation-2011.1.391.
10. <https://www.nodia.be/site/platelet-function-agonists/>.
11. Paniccia R., Priora R., Liotta A.A., Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733843>" \o "Vascular health and risk management." *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:133-148. doi:10.2147/VHRM.S44469.
12. Podda G., Scavone M., Femia E.A., Cattaneo M. Aggregometry in the settings of thrombocytopenia, thrombocytosis and antiplatelet therapy. *Platelets*, 2018;14:1-6. doi: 10.1080/09537104.2018.1445843.
13. Ramström S., Södergren A.L., Tynngård N., Lindahl T.L. Platelet Function Determined by Flow Cytometry: New Perspectives? HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886398>" \o "Seminars in thrombosis and hemostasis." *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(3):268-281. doi: 10.1055/s-0035-1570082.
14. Koltai K., Kesmarky G., Feher G., Tibold A., Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28820484>" \o "International journal of molecular sciences." *Int J Mol Sci*. 2017;18(8). doi:10.3390/ijms18081803.

## LITERATURA E MEDICINA – QUANDO OS MÉDICOS SÃO ESCRITORES E QUANDO OS ESCRITORES ESCREVEM SOBRE A MEDICINA

*Luís Afonso Dutschmann<sup>1</sup>*

Aos 15 anos de idade, após ter completado o 2.º Ciclo Liceal (atual 9.º) fui obrigado a escolher a alínea que me permitiria seguir o Curso de Económicas e Financeiras. Durante a frequência do 6.º ano, talvez influenciado por dois livros: “Corpos e Almas de Maxence Van Der Mersch (1907-1951) e “Médico e Só Médico” – “Not as a Stranger” de Morton Thompson (1907-1953), tomei a decisão de mudar para a alínea F com o fim de escolher Medicina.

Existe uma relação estreita entre as artes e a medicina. É do conhecimento geral que muitos médicos praticam, para além da sua profissão, diferentes atividades artísticas, como: literatura, investigação histórica, poesia, escultura, pintura, canto e a interpretação musical (com os mais variados instrumentos). A literatura e poesia ressaltam dentro destas múltiplas facetas artísticas.

Desde a antiguidade clássica que os médicos se dedicam à literatura e para se ter essa noção é suficiente refletir sobre os textos de diversos autores: Hipócrates (460-377 AC) “Aforismos” ou “Sobre o Riso e a loucura”<sup>1,4</sup>; Ambroise Paré (1510-1590) nos seus livros versando a cirurgia<sup>3,4</sup>; William Harvey (1578-1657) que escreveu uma obra de divulgação científica “De Motu Cordis”<sup>3,4</sup>; Garcia de Orta (1500-1568) nos “Colóquios”<sup>5</sup> e Amatus Lusitano (1511-1568) nas “Centúrias”<sup>6</sup>.

Podemos considerar os médicos que foram escritores e os escritores, não médicos, que abordaram os temas relacionados com a medicina.

No mundo ocidental existiram e existem numerosos médicos que se tornaram escritores cito apenas os que atingiram grande celebridade: Friedrich Schiller (1759-1805), Georg Büchner (1813-1837) e Alfred Döblin (1878-1957) – na Alemanha; Anton Tchekov

(1860-1909) na Rússia; Arthur Conan Doyle (1859-1930), Somerset Maugham (1874-1965), Archibald J. Cronin (1896-1981) – na Grã-Bretanha; Robin Cook (1940) nos Estados Unidos; Axel Munthe (1847-1949) – na Suécia; François Rabelais (1483-1533), Georges Duhamel (1884-1966), Louis Aragon (1897-1982), em França. Portugal não foi exceção, e a exemplo disso temos: Silva Gaio (António Oliveira Silva Gaio [1830-1870]); Júlio Dinis (Joaquim Guilherme Gomes Coelho) (1839-1871); Marcelino Mesquita (1856-1919); Fialho de Almeida (1857-1911); Júlio Dantas (1876-1962), Jaime Cortesão (1864-1960), Miguel Torga (Adolfo Rocha, 1907-1995), Fernando Namora (1919-1989), Bento Gonçalves da Cruz (1925), Bernardo Santareno (António Martinho do Rosário -1924-1980) e António Lobo Antunes (1942)<sup>7</sup>.

Considerarei os médicos escritores que enveredaram pela ficção e que atingiram literariamente grande relevo e prestígio. Deste conjunto, poucos abordaram na sua obra temas médicos. Somerset Maugham na “Servidão Humana” retrata a vida do médico Philip Carey, com “pé boto”, que tem uma relação complexa com Mildred uma mulher que o humilha, embora em outros livros aborde temas como lepra “Um Gosto e seis vinténs” e a cólera “O Véu Pintado”<sup>8</sup>. Archibald J. Cronin na “Cidadela” narra a vida árdua de um clínico geral a praticar numa aldeia mineira do País de Gales. Revela vários tipos de médicos que vão desde os arrogantes, com indiferença pelos que sofrem, aos compassivos de dedicação extrema pelos seus doentes. Descreve a forma miserável como vivem os mineiros e a escassa proteção que auferem<sup>9</sup>. Robin Cook, embora especialista em oftalmologia, tem nos seus múltiplos romances, do tipo policial um

<sup>1</sup> Médico

ponto comum a Medicina Legal. Silva Gaio, médico e professor de Higiene na Faculdade de Medicina de Coimbra, morreu cedo, vítima de tuberculose. No romance “Mário”, que relata as lutas liberais, conta a vida de um médico neste período conturbado<sup>10</sup>. Júlio Dinis, professor da Faculdade de Medicina do Porto, nas “Pupilas do Senhor Reitor” cria o velho médico rural João Semana, personagem que, embora aparentasse ser um homem endurecido, era na verdade um homem bondoso e abnegado, sempre ao serviço dos outros<sup>11</sup>. Fernando Namora no romance “Retalhos da Vida de um Médico” menciona as dificuldades do médico rural perante a doença e o confronto deste com a hostilidade e inveja dos colegas<sup>12</sup>. No livro “Deuses e Demónios da Medicina” fez uma biografia romancada de personalidades que considera importantes na História da Medicina<sup>13</sup>. António Lobo Antunes nos seguintes romances: “Explicação dos Pássaros”, “Conhecimento do Inferno” e “Auto dos Danados” vale-se da sua experiência de médico psiquiatra<sup>14-16</sup>.

Achei interessante ver como alguns grandes escritores, não médicos, encararam a medicina. A imagem dos médicos nem sempre foi tratada com deferência e muitas vezes foi satirizada como “Le Malade Imaginaire” de Molière (1622-1673), onde as diferenças do médico e do charlatão são difíceis de perceber<sup>17</sup>. Heinrich Heine (1797-1836), encontrando-se em Paris, no ano de 1832, registou os efeitos iniciais da cólera que matou 18.600 pessoas, descreve ainda o esforço das autoridades sanitárias para conter a epidemia e a revolta dos *chiffonniers* (trapeiros) que se opunham às mesmas<sup>3</sup>. Nicolau Gogol (1809-1852) no seu conto “Diário de Um Louco” narra evolução de uma demência que atinge um indivíduo e o conduz a grande alienação<sup>18</sup>. Fedor M. Dostoievski explana de uma forma clínica a epilepsia. Sofredor desta doença, Dostoievski consegue descrevê-la com uma precisão invejável, relatos esses que antecedem as descrições dos clínicos. Alerta-nos para as Auras com alucinações auditivas, visuais e outras, o “grito do epilético”, para as convulsões, estado pós crítico e crises temporais. Podemos encontra-las nas suas personagens: Mychkin no “Idiota”, Raskolnikov no “Crime e Castigo”, Smerdiakov nos “Irmãos Karamazov” e Kirilov nos “Demónios”<sup>19</sup>. Katherine Mansfield (1889-1923) atingida por tuberculose pulmonar, que apesar dos esforços médicos a vem a vitimar aos 34 anos, de uma

forma subtil vai referindo a evolução da sua doença em que ressaltam a tosse, febre, expetoração hemoptoica, fadiga progressiva, balanceando entre a esperança e a desilusão de que o “Clínico Célebre”, com novas terapêuticas, cure a sua doença<sup>20</sup>. Thomas Mann (1875-1955) na Montanha Mágica dá-nos a vivência de um sanatório para a tuberculose<sup>21</sup>. Roger Martin du Gard (1881-1958) no seu romance Thibault revela-nos Antoine, médico dos hospitais de Paris, conservador, que é confrontado por duas vezes com a Morte. Primeiro durante a agonia do Pai, cujos tratamentos, de então, só aumentavam o seu sofrimento, pelo que é levado a abreviar-lhe a morte. A segunda passa-se com o próprio clínico, com sequelas dos gases de guerra, perante uma morte igualmente com grande sofrimento decide abreviar a própria vida<sup>22</sup>. Aleksander Soljenítsyn (1908-2008), no seu livro o Pavilhão dos Cancerosos, narra de forma fidedigna a vivência de um Hospital que trata doentes com cancro e as terapêuticas a que eles são sujeitos, naturalmente reportando-se aos anos 60 do século passado<sup>23</sup>.

Considero notáveis os testemunhos de dois grandes escritores portugueses da segunda metade do século XIX: Camilo Castelo Branco e Eça de Queiroz. Seguem-se dois textos exemplificativos.

*...Roberto ia readquirindo força moral, mas a corporal descia sem intermissão. Extenuavam-no as hemorragias pela boca, precedidas de pontadas no coração. O clínico da aldeia após o auscultar diagnosticou aquela anormalidade funcional e não orgânica do coração, de reflexos simpáticos da dispépsia. Receituário: Comer, distrair-se, banhos de mar e vinho do Porto de 1815. Logo ao primeiro banho, em Espinho, sentiu-se abafado e ofegante, um estontamento com zumbidos no ouvido. Consultou outro médico da cidade, muito em dia com os avanços da medicina francesa, e que tinha feito milagres com leite de vaca e conhaque no curativo das tuberculoses... Este sábio aplicou-lhe à região torácica o estoscópio, e capitulou de nevropatia a doença. Que continuasse os banhos de choque, uma só onda, meia chávena de café na barraca e uma colher de conhaque, brometo de potássio três vezes ao dia. Agravaram-se as dores, a asfixia e as ânsias. As palpitações ouviam-se e contavam-se a distância pelo arfar da camisa. Novo médico, vindo de Coimbra, classificou*



*mentalmente de burros os seus colegas, e que retirasse da beira-mar. Receitou-lhe digitálicos, comer pouco, caldos, ovos, uma asa de franga e nada de álcool. O doente morreu, após um esgar de suprema angústia. Pelas comissuras dos lábios espumjava gromos de sangue estriado de pus.*

*Balbina, a mulher de Roberto e após a morte deste foi atingida pela loucura.*

*Veio um médico do Porto. Esse sem a interrogar, depois de ouvir a exposição do colega, disse que a mandassem para Rilhafoles, onde ela iria receber sangrias, alguns cáusticos na nuca, emborcações frias à cabeça, uma camisola-de-força e algumas chicotadas se não estivesse quieta. Camilo Castelo Branco [“A Brasileira de Prazins”] <sup>24</sup>.*

Neste romance de Camilo podemos ter a noção como era a Medicina do século XIX, nomeadamente a terapêutica da insuficiência cardíaca e/ou broncopneumonia e da loucura.

*...Sentia-se fraca, e com uma pontinha de febre. ... Queixava-se ainda vagamente de peso na cabeça, mal-estar...Luísa, no entanto, passava pior: tinha de repente, sem razão febres efêmeras; emagrecia... Um dia Luísa de repente, sem razão, desmaiou; e quando voltou a si ficou muito fraca, com o pulso sumido, os olhos cavados.*

*Luísa passou a noite às voltas, com febre. Jorge ficou assustado com a frequência do seu pulso e do calor seco da pele .... Pela manhã, Luísa não se pode levantar...Luísa parecia adormecida agora, imóvel, branca como cera, as mãos pousadas sobre a colcha...Fizeram-lhe respirar mais éter; despertou... Aqui! – Disse ela, e levava as mãos à cabeça... O médico receitou sinapismos de mostarda nos pés.... Os olhos dilatados tinham um reluzir metálico.... Começava agora a murmurar sons cansados, e a voltar-se com movimentos bruscos que lhe arrancavam gritos. Tinham-lhe envolvido as pernas num longo sinapismo; mas não sentia. Por volta das 9 horas começou a delirar; a língua tornara-se branca e dura, como gesso sujo. O médico fez-lhe aplicar na cabeça compressas de água frias. Mas o delírio exacerbava-se. ...O médico determinou que se rapasse o cabelo... Vai-se por um cáustico na nuca...o cáustico foi inútil. Chamaram o Dr. Caminha que tratara Luísa*

*de pneumonia no segundo ano de casada. Assistiu-se a um confronto entre um médico experiente e um acadêmico.... Tomou o pulso de Luísa, sentiu-o fugir sob os dedos, como a vibração expirante de uma corda. [Eça de Queiroz “O Primo Basílio”] <sup>25</sup>.*

Eça conta de forma magistral a evolução da doença de Luísa, mulher de um engenheiro de Minas, que é sujeita a uma chantagem violenta após a descoberta pela criada Juliana do adultério com o primo Basílio. Tinha como antecedentes, após dois anos de casamento, uma pneumonia (eventualmente tratada com sucesso). Num período de tensão começa a sofrer com pequenas temperaturas que se vão tornando persistentes, acompanhadas de palidez, emagrecimento, cefaleias e mau estar geral. Evolui para convulsões, prostração e coma diagnosticando-se “Febre cerebral”. O tratamento aplicado hoje em dia é obsoleto. Muito possivelmente teve uma meningite tuberculosa.

Existem três livros que considero de leitura obrigatória para os médicos, enfermeiros, estudantes de medicina, estudantes de enfermagem e assistentes sociais. “O Homem Sorri à Morte – com meia cara” de José Rodrigues Miguéis (1901-1980), “De Profundis, Valsa Lenta” de José Cardoso Pires (1925-1998) e A Morte de Ivan Ilitch de Lev Tolstói (1826-1910).

Os dois primeiros têm de comum a experiência do próprio escritor perante a doença e que por coincidência ambas afetaram o cérebro. Por outro lado, Tolstói descreve a adversidade de uma figura importante da sociedade local perante uma doença grave e evolutiva.

José Rodrigues Miguéis, escritor português, aut-exilado nos Estados Unidos, no pequeno livro “Um Homem sorri á morte” narra com bastante pormenor a sua vivência como doente, em dois internamentos hospitalares. O primeiro no Hospital Beth Israel motivado por peritonite, provavelmente secundária a perfuração intestinal, e o segundo, no Hospital Público Bellevue. O segundo internamento foi motivado por um quadro clínico muito grave, se tivermos em conta que aconteceu no ano de 1945, causado por um abscesso cerebral. Descreve com pormenor, quase clínico, quer a sintomatologia, quer a semiologia praticada pelos diferentes especialistas que dele cuidaram. Ao mesmo tempo revela o que se passa com os outros doentes internados na enfermaria. Queixa-se da hostilidade de algumas enfermeiras em contraponto com

a dedicação e bondade de outras. Refere as diferenças de abordagem dos diferentes clínicos, consoante o seu grau de diferenciação, citando o carinho de uns e a agressividade de outros, temperando estes acontecimentos com a invasão da enfermaria pelas “andorinhas brancas”, isto é as estudantes de enfermagem que enchiam a enfermaria de juventude, fresca e animação<sup>26</sup>.

José Cardoso Pires, no pequeno romance “De Profundis, valsa lenta”, narra a recuperação mental lenta, após um acidente cérebro vascular. Quando acorda tudo lhe parece distorcido, compara as suas sensações com uma metáfora sobre o Quarteto em dó maior KV 465 de W. A. Mozart, denominado Dissonância. Realmente, os primeiros compassos aparentemente dissonantes dão lugar a uma música fluida, compreensível e bela. A compreensão do escritor e o domínio da palavra foram lentas e progressivas, permitindo escrever esta obra. Este pequeno romance é enriquecido por um texto excelente de João Lobo Antunes<sup>27</sup>.

Finalmente, Lev Tolstói no seu romance “A Morte de Ivan Ilitch” traduz o crescendo de uma doença que mina o Juiz Ivan Ilitch, personalidade importante, respeitada e temida no seu meio. O afastamento dos amigos e família instala-se com a progressão do sofrimento, aliado à ignorância e indiferença dos médicos que não conseguem diagnosticar e debelar o mal, indiferença dos subordinados que percebem que o poder do juiz vai acabar, alheamento da família, contribuindo para o maior solidão e padecimento do doente<sup>28</sup>.

Luís Afonso Dutschmann  
Médico  
Lisboa, 2 de Julho de 2018

Este artigo, apesar de revisto, corrigido e sofrendo algumas modificações, foi publicado na Revista de Medicina Interna do Hospital Prof. Fernando Fonseca em 2014

## BIBLIOGRAFIA

- Hippocrate. De l'Art Médical. Livre de Poche. Bibliothèque Classique. Librairie Générale de Française. 1994
- Hippocrate. Sur l'ire et la folie. Rivages Poche. 1989
- Carmichael A.G and Ratzan RR. Medicine in Literature and Art. Ed. Koenemann, High Levin Associates, Inc. 1991
- Walker Kenneth. Histoire de La Médecine. Marabout Université. 1962
- Conde de Ficalho. Colóquio dos Simples e Drogas e Cousas Medicinais da Índia. De Garcia de Orta. Lisboa 1891-1895.
- Amato Lusitano. Centúrias de Curas Medicinais. Universidade Nova de Lisboa. FCM. 1980.
- Armando Moreno. Médicos Artistas portugueses do século XX. Lisboa, 2000
- Somerset Maugham. Servidão Humana. Livros do Brasil. Portugal; Um Gosto e seis vinténs. Livros do Brasil. Coleção Minerva Vêu Pintado. Livros do Brasil. Coleção Minerva
- Archibald Cronin. As Chaves do Reino. Ulisseia/Unibolso
- Silva Gaio. Mário. Biblioteca de Autores Portugueses. Círculo de leitores. 1991
- Júlio Dinis. As Pupilas do Senhor Reitor. Obras Completas de Júlio Dinis. Círculo de Leitores
- Fernando Namora Retalhos de Vida de Um Médico. Publicações Europa-América
- Fernando Namora. Deuses e Demónios da Medicina. Publicações Europa-América.
- António Lobo Antunes. Conhecimento do Inferno. Vega. 1980
- António Lobo Antunes. A Explicação dos Pássaros. D. Quixote. 9.ª edição. 1988
- António Lobo Antunes. O Auto dos Danados. D. Quixote. 7.ª Edição. 1986
- Molière. Le Malade Imaginaire. Livre de Poche. Le Théâtre de Poche. 2012
- Nicolau Gogol – Contos de S. Petersburgo. Biblioteca Editores Independentes. 2007
- Dostoiévski, FM – O Idiota – Círculo de Leitores  
– Crime e Castigo – Círculo de Leitores  
– Irmãos Karamazov – Círculo de Leitores  
– Demónios – Presença, 2008
- Katherine Mansfield. Cartas. Portugália Editora
- Thomas Mann. A Montanha Mágica. Livros do Brasil. Portugal
- Roger Martin Du Gard. Os Thibault. Livros do Brasil Portugal
- Aleksander Soljenítsin. O Pavilhão dos Cancerosos. Círculo dos Leitores. 1975
- Camilo Castelo Branco. A Brasileira de Prazins. Obras Escolhidas de Camilo Castelo Branco, organizado por Alexandre Cabral. Círculo de Leitores.
- Eça de Queiroz. O Primo Basílio. Lello e Irmãos editores. Porto
- José Rodrigues Miguéis. Um Homem sorri à morte – com meia cara. Editorial Estampa. 4.ª Edição. 1989.
- José Cardoso Pires. De Profundis, Valsa Lenta. Dom Quixote. 1.ª Edição. 1997.
- Lev Tolstói. A Morte de Ivan Ilitch. Leya SA. 1.ª Edição. 2008

## EXERCISE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Franklin C. Barcellos, Fabricio Boscolo Del Vecchio, Annelise Reges, Gregore Mielke, Iná S. Santos, Daniel Umpierre, Maristela Bohlke & Pedro C. Hallal

### Abstract

Hypertension and chronic kidney disease (CKD) are global public health problems, both associated with higher risk of cardiovascular (CV) and renal events. This trial randomized non-diabetic adult patients with hypertension and CKD stages 2–4 to 16 weeks of aerobic and resistance training or usual care. The primary outcome was the change in estimated glomerular filtration rate (eGFR). Secondary outcomes included changes in systolic and diastolic blood pressure (BP), body weight, fasting blood glucose, lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and functional capacity. The analysis was performed by intention-to-treat, using linear mixed-effects models for repeated measures over time. A hundred fifty patients were included in the intervention (76) or control (74) groups. No difference was found in eGFR, BP, body weight, or lipid profile changes between the groups. However, there were significant decreases in hs-CRP [−6.7(−11.7 to −1.8)mg/L] and fasting blood glucose [−11.3(−20.0 to −1.8)mg/dL], and an increase in functional capacity [2' Step Test 33.9 (17.7–50.0); 30" Stand Test 2.3 (0.9–3.7)] in exercise group compared with control group. The results of this RCT show that combined aerobic and resistance training could reduce inflammation and insulin resistance in hypertensive patients with earlier stages of CKD, without a significant effect on kidney disease progression. Clinical trials.gov NCT01155128. [**Journal of Human Hypertension 2018 32:397-407**]

## CANCER-RELATED INFLAMMATION, THE SEVENTH HALLMARK OF CANCER: LINKS TO GENETIC INSTABILITY

Francesco Colotta<sup>1</sup>, Paola Allavena<sup>2</sup>, Antonio Sica<sup>2,3</sup>, Cecilia Garlanda<sup>2</sup>, Alberto Mantovani<sup>2,4</sup>

### Abstract

Inflammatory conditions in selected organs increase the risk of cancer. An inflammatory component is present also in the microenvironment of tumors that are not epidemiologically related to inflammation. Recent studies have begun to unravel molecular pathways linking inflammation and cancer. In the tumor microenvironment, smoldering inflammation contributes to proliferation and survival of malignant cells, angiogenesis, metastasis, subversion of adaptive immunity, reduced response to hormones and chemotherapeutic agents. Recent data suggest that an additional mechanism involved in cancer-related inflammation (CRI) is induction of genetic instability by inflammatory mediators, leading to accumulation of random genetic alterations in cancer cells. In a seminal contribution, Hanahan and Weinberg [(2000) *Cell*, 100, 57–70] identified the six hallmarks of cancer. We surmise that CRI represents the seventh hallmark. [***Carcinogenesis* 2009;30(7):1073-81**]

---

<sup>1</sup> Nerviano Medical Sciences, Nerviano, 20014 Nerviano, Milan, Italy.

<sup>2</sup> Department of Immunology and Inflammation, Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Via Manzoni 56, 20089 Rozzano, Milan, Italy.

<sup>3</sup> Institute of Pathology, University of Piemonte Orientale, 28100 Novara, Italy.

<sup>4</sup> Department of Translational Medicine, University of Milan, 20121 Milan, Italy To whom correspondence should be addressed. Tel: þ39 02 8224 2445; Fax: þ39 02 8224 5101; Email: alberto.mantovani@humanitas.it