ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI DIN ROMÂNIA

Membri de onoare: Gl.bg. prof. dr. Marian MACRI
Gl.div. (r) dr. Petru CHERTIC
Gl.mr. (r) acad.prof. dr. Victor VOICU
Gl.mr. (r) prof.dr. Mihai AUGUSTIN
Gl. bg.(r) dr. Viorel BÂTCĂ

CONSILIUL DIRECTOR – BIROUL EXECUTIV

Preşedinte: Gl. bg. dr. Mihai MUREŞAN – şeful Direcției medicale

Vicepreşedinți: Col. conf. dr. Vasile DANIEL – S.U.U.M.C.
Col. şef lucr. dr. Dragoş CUZINO – I. M. M.
Col. şef lucrări dr. Ovidiu NICODIM - S.U.U.M.C.

Secretar general: Mr. dr. Constantin ŞTEFANI – Direcția medicală

Trezorier: Cpt.ec. Adriana RADU – Direcția medicală

CONSILIUL CONSULTATIV

Membri: Col.dr. Ioan BARB – SMU Sibiu
Col.dr. Iulian PETRESCU – Direcția Logistică
Lt.col.dr. Eugen PREDA – SCUM Craiova
Lt.col.dr. Doina BĂLTARU – SMU Cluj
Lt.col. farm. Ovidiu KELER – SMU Cluj
Lt. col. dr. Traian CHIRIAC – SCMU Iaşi

Comisia de cenzori: Mr. jur. mil. Carmen IONESCU
Mr. farm. Cristian POPESCU

COLEGIUL DE REDACȚIE AL REVISTEI DE MEDICINĂ MILITARĂ

Redactor şef: Col. şef lucr. dr. Dragoş CUZINO
Redactori şefi adjuncți: Col. conf. dr.Daniel VASILE
Col. dr. Constantin GROZAVU
Lt.col. dr. Aurelian MORARU
Secretar general de redacție: Ing. Vasilica STRICHEA
Secretar adjunct de redacție şi consiliere editorială: Dumitru NICOLESCU
Procesare şi tehnoredactare: Cpt.ec. Adriana RADU

CONSILIUL ŞTIINȚIFIC AL REVISTEI DE MEDICINĂ MILITARĂ

Col. şef lucr. dr. **Aurelian RANETTI** (Boli endocrino-metabolice);
Col. şef lucr. dr. **Adrian NISTOR** (Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială);
Col. dr. **Paul OPREA** (Chirurgie Generală);
Col. dr. **Constantin GROZAVU** (Chirurgie toracică);
Col. dr. **Florentina RADU IONIȚĂ** (Medicină internă-gastroenterologie);
Col. dr. **Ştefan ION** (Boli Infecțioase);
Col. dr. **Adrian STAN** (Medicină operațională);
Col. dr. **Viorel TRIFU** (Dermatovenerologie);
Col. dr. **Răsvan-Nicolae HRISTEA** (Medicină Aerospațială);
Lt.col. prof. dr. **Dorin MERCUȚ** (Chirurgie generală);
Lt.col. dr. **Aurora COTEA** (Laborator Clinic);
Gl.bg. (r) prof. dr. **Ioan CODOREAN** (Imagistică Medicală);
Gl.bg. (r) prof. dr. **Adrian BARBILIAN** (Ortopedie-Traumatologie);
Gl. bg. (r) prof. dr. **Dan MISCHIANU** (Urologie);
Col.(r) conf. dr. **Viorel ARMAŞU** (Psihiatrie);

REDACȚIA: Str. Institutul Medico-Militar, nr. 3-5, sector 1, BUCUREŞTI, R – 010919, Tel./fax: 021/312.53.86
e-mail: **rev.medmil@gmail.com**
RMM este introdusă în Nomenclatorul Publicațiilor Medicale al CMR şi medicii abonați sunt creditați cu **5 credite**.
RMM este recunoscută de CNCSIS şi inclusă la Reviste categoria „C".

REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ

(REVISTA SANITARĂ MILITARĂ, FONDATĂ ÎN ANUL 1897)

Anul CXIII

Nr. 4

Octombrie - Decembrie 2010

EDITATĂ DE DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE ŞI ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI DIN ROMÂNIA

S U M A R

STUDII CLINICE

Manifestări digestive în lupusul eritematos sistemic
Florentina IONIȚĂ RADU, Mihai PĂTRĂŞESCU 3

REFERATE GENERALE

Influența statusului general asupra stării de sănătate orală la edentatul total
Elena PREOTEASA, Cristina T. PREOTEASA, Marina MELEŞCANU-IMRE, Laura IOSIF, Ana Maria TANCU, Sultan Ahmed NABIL 11

"Lecțiile de anatomie" ale lui Rembrandt
Dumitru NICOLESCU 18

STUDII CLINICE

Imagistica prin Rezonanță Magnetică în tromboza venoasă cerebrală
Dragoş CUZINO, Cătălin BLAJ, Oana BASTON, Ioan CODOREAN 19

Dicționar de psihiatrie – ALOGIA
Daniel VASILE, Octavian VASILIU 22

REFERATE GENERALE

Abordări psihofarmacologice în prevenția secundară a stresului posttraumatic
Daniel VASILE, Octavian VASILIU, Andrei Gabriel MANGALAGIU, Daniela UNGUREANU, Bogdan VASILE, Mihaela VASILE, Denisa Mihaela NĂSTASE 23

Tratamentul dependenței de tutun şi metode de stopare a fumatului
Constantin ŞTEFANI, Cristian DIDILESCU 33

Managementul situațiilor de risc nuclear (partea a doua)
Caius Bogdan TEUŞDEA,Tudor DUŞMANU 47

Cercetări privind obținerea unor noi agenți antimicrobieni din clasa tioureidelor acidului 2(2`-feniletil)-benzoic: sinteza, caracterizarea fizico-chimică şi screening-ul biologic
Viorel ORDEANU, Victor A. VOICU, Gheorghe ȚARĂLUNGĂ, Marius NECŞULESCU, Angela POŞTOARCĂ, Diana POPESCU, Lucia IONESCU, Simona BICHERU, Cristina SECARĂ, Bogdan PATRINICHI 56

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI 63
ANUNȚ ABONAMENTE Revista de Medicină Militară 66

REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ

NR. 4/2010

Kindly send the mail and the review
on an exchange basis to the following address:
REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
DIRECȚIA MEDICALĂ A MINISTERULUI APĂRĂRII NAȚIONALE
Str.Institutul Medico-Militar Nr.3-5 Sector 1
BUCUREȘTI, ROMÂNIA

C O N T E N T S

CLINICAL STUDIES

Digestive manifestations in systemic lupus eritematosus
Florentina IONIȚĂ RADU, Mihai PĂTRĂŞESCU 3

GENERAL UPDATES

Influence of general status on oral health in complete edentulous patients
Elena PREOTEASA, Cristina T. PREOTEASA, Marina MELEŞCANU-IMRE, Laura IOSIF, Ana Maria TANCU, Sultan Ahmed NABIL 11

Rembrant's antomy lessons
Dumitru NICOLESCU 18

CLINICAL STUDIES

Magnetic Resonance Imaging in cerebral venous thrombosis
Dragoş CUZINO, Cătălin BLAJ, Oana BASTON, Ioan CODOREAN 19

Psychiatry dictionary – ALOGIA
Daniel VASILE, Octavian VASILIU 22

GENERAL UPDATES

Psychopharmacological aproach of the stress post-traumatical secondary prevention
Daniel VASILE, Octavian VASILIU, Andrei Gabriel MANGALAGIU, Daniela UNGUREANU, Bogdan VASILE, Mihaela VASILE, Denisa Mihaela NĂSTASE 23

Tobacco dependence tratment and quit smoking methods
Constantin ŞTEFANI, Cristian DIDILESCU 33

Nuclear risk management situation (second part)
Caius Bogdan TEUŞDEA,Tudor DUŞMANU 47

Researches concerning new antimicrobial agents from the thiourea acyd 2(2 phenylethil) benzoic class: synthesis, phisico-chemical characterisation and biological screening
Viorel ORDEANU, Victor A. VOICU, Gheorghe ȚARĂLUNGĂ, Marius NECŞULESCU, Angela POŞTOARCĂ, Diana POPESCU, Lucia IONESCU, Simona BICHERU, Cristina SECARĂ, Bogdan PATRINICHI 56

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS 63
ANNOUNCEMENT FOR SUBSCRIPTIONS 66

Manifestări digestive în lupusul eritematos sistemic

Col. dr. Florentina IONIȚĂ RADU*, Cpt. dr. Mihai PĂTRĂŞESCU**

***Clinica Medicală II, **Ambulatoriul de specialitate**
Spitalul Universitar de Urgență Militar Central "Dr. Carol Davila"

Rezumat. **Lupusul eritematos sistemic (LES) poate interesa multiple organe şi sisteme. Poliartrita, ulcerele orale şi rash-ul cutanat reprezintă manifestări clinice întâlnite frecvent. Manifestările gastrointestinale sunt comun întâlnite fie ca urmare a evoluției naturale a LES, fie ca urmare a efectelor adverse ale medicației. Aproximativ jumătate din pacienții cu LES prezintă anorexie, greață, vărsături. În literatură, incidența manifestărilor gastrointestinale variază în limite largi: între 1 şi 27 %, şi se referă la: pancreatita lupică, enterita lupică, pneumatosis cystoides intestinalis, ulcere orale, pseudoobstrucția intestinală, gastropatia cu pierdere de proteine, ischemia mezenterică. Recunoaşterea posibilității interesării acestor organe în cursul evolutiv al LES este importantă din management diagnostic şi terapeutic optim.**

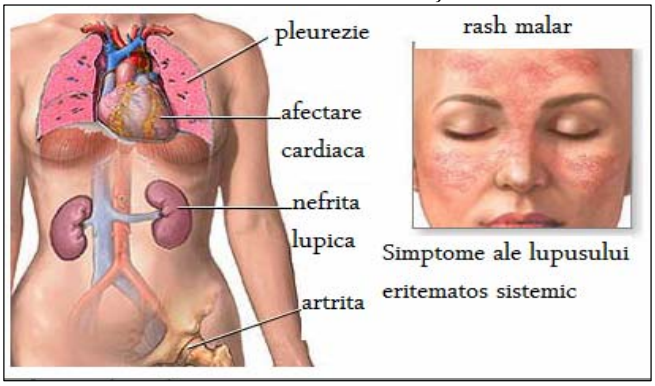
Key words: lupus, digestive, autoimmunity

Abstract. Systemic lupus eritematosus (SLE) may involve different viscera and systems. The most frequent clinical manifestation is represented by poliarthritis, oral ulcers, rash. Digestive manifestations are related to natural development of SLE or to side effects of medication. Almost half of SLE suffering patients complain of anorexia, nausea, vomiting. The incidence of digestive manifestations vary largely between 1 and 27% and consists of: lupus pancreatitis, lupus enteritis, pneumatosis cystoides intestinalis, oral ulcers, intestinal pseudoobstruction, protein loosing gastropathy, mesenteric ischemia. The aknowledgement of digestive involvement in SLE carries an important significance in relation to an optimal diagnostic and therapeutic management of the disease.

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună sistemică care cuprinde o gamă foarte largă de manifestări clinice. Se caracterizează printr-o dereglare funcțională imună care determină producerea de autoanticorpi îndreptați împotriva mai multor țesuturi. Morbiditatea şi mortalitatea acestei boli sunt semnificative(1).

Cursul clinic al bolii se caracterizează prin perioade de exacerbare, alternând cu perioade de remisie. Incidența LES variază de la 2 la 7,6 cazuri la 100 000 de indivizi pe an, prevalent identificându-se la populația afro-caraibiană, urmată de cea asiatică. Distribuția pe sexe este de 9:1 în favoarea sexului feminin. Debutul bolii este plasat între 15 şi 55 ani. Agregarea familială a LES este cunoscută de multă vreme, studii pe gemeni au demonstrate o rată mare de concordanță la gemenii monozigoți. În dezvoltarea bolii au fost implicate mai multe gene, în mod particular genele complexului major de histocompatibilitate HLA clasa II, şi anume: DR2 şi DR3. În plus față de această susceptibilitate genetică, la pacienții caucazieni şi africani s-a descris cu o frecvență semnificativă statistic şi cu implicații patogenice defectul de expresie a componentelor complementului (C1q, C4, C3)(2;3;4).

LES poate interesa multiple organe şi sisteme. Poliartrita, ulcerele orale şi rash-ul cutanat reprezintă cele mai frecvent întâlnite manifestări clinice. Afectarea organică cu prognosticul cel mai nefavorabil este la nivel renal şi cerebral. Manifestările hematologice (anemie hemolitică, trombocitopenie, limfopenie) sunt frecvent întâlnite. Adeseori debutul este marcat de manifestări clinice nespecifice, precum fatigabilitatea, febra, anorexia(5;6;7).



Simptome ale lupusului eritematos sistemic

Colegiul American de Reumatologie a publicat în 1982 un set de criterii de diagnostic ale LES cu largă utilizare în practica medicală curentă. Aceste criterii au fost ulterior revizuite pentru a include şi anticorpii antifosfolipidici (aPL), pornindu-

se de la observaţia prezenţei frecvente a acestora la pacienţii cu LES, cu implicaţii în patogenie.

Prognosticul pe termen lung al pacienţilor cu LES s-a îmbunătăţit de-a lungul anilor, ca urmare a unei combinaţii între diagnosticul precoce şi terapia eficientă.

Investigaţiile imunologice au contribuit semnificativ la ameliorarea înţelegerii LES în sensul unui diagnostic corect şi al descoperirii unor tratamente mai bine direcţionate către mecanismele patogenice ale bolii. Se cunoaşte astăzi că autoanticorpii anti ADN pot fi prezenţi, în medie, cu 2,7 ani anterior diagnosticului. Anticorpii antinucleari (ANA) pot apărea mai devreme decât anticorpii anti AND(6;7).

Manifestările gastrointestinale sunt comun întâlnite fie ca urmare a evoluţiei naturale a LES, fie ca urmare a efectelor adverse ale medicaţiei. Adeseori însă sunt trecute cu vederea, de cele mai multe ori datorită mascării simptomatologiei de semnele şi simptomele afectării renale sau cerebrale. Incidenţa manifestărilor gastrointestinale variază, în literatură, în limite largi: între 1 şi 27%. Par a fi mai frecvente la populaţia de origine asiatică decât la caucazieni. În continuare voi prezenta doar aceste manifestări(1;8;9).

Aproximativ jumătate din pacienţii cu LES prezintă anorexie, greaţă, vărsături. Aceste simptome pot fi determinate de boală per se, de uremia asociată insuficienţei renale, de tratamentul citostatic cu azatioprină, micofenolat mofetil, ciclofosfamidă.

Serozita este un criteriu important de diagnostic şi cuprinde pleurita, pericardita, ascita. Este prezentă la 10-12% dintre pacienţi şi, etiologic, poate fi diferenţiată într-o formă inflamatorie (serozita propriu-zisă) şi o formă non inflamatorie (determinată de hipoalbuminemie- sindrom nefrotic, ciroză hepatică, enteropatia cu pierdere de proteine).

Criterii de diagnostic ale Colegiului American de Reumatologie pentru lupusul eritematos sistemic*

Criterii
1. Rash malar
2. Rash discoid
3. Fotosensibilitate
4. Ulcere orale nedureroase
5. Artrită
6. Serozită
- pleurezie
-pericardită
7. Afectare renală
-proteinurie persistentă
-cilindri celulari
8. Afectare neurologică
-psihoze
-confuzii
9. Afectare hematologică
-anemie hemolitică
-leucopenie
-limfopenie
-trombocitopenie
10. Afectare imunologică
-anticorpi anti ADN
-anticorpi antiSm
-anticorpi antifosfolipidici
11. Anticorpi antinucleari

*Această clasificare cuprinde 11 criterii de diagnostic. Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare cel puţin 4 criterii, identificate simultan sau discontinuu în perioada de observaţie.

Ulcerele orale sunt frecvent întâlnite la pacienţii cu LES şi afectează între 6 şi 52% dintre aceştia. De obicei sunt nedureroase şi apar predominant la nivelul palatului dur, a cavităţii nazale şi a peretelui faringian. Faptul că majoritatea pacienţilor cu LES primeşte terapie imunosupresoare implică riscul unei cauze infecţioase pentru aceste ulcere. Candidoza, infecţia cu virusuri herpetice,

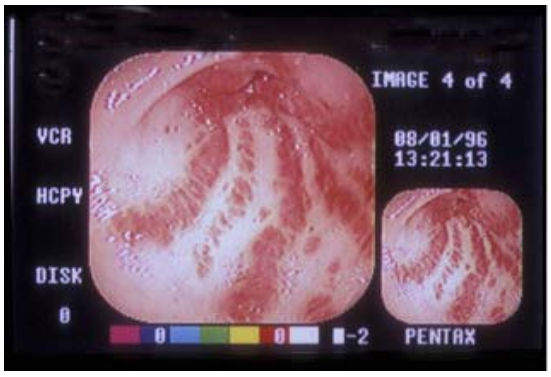
leucoplakia orală pot fi recunoscute după ulcerațiile orale sau leziunile albicioase sub formă de placarde(8;9;10;11).

Nu este rar întâlnit în LES nici sindromul sicca, care evoluează cu xerostomie şi xeroftalmie şi poate afecta până la 20% din toți pacienții la un moment dat, pe parcursul evoluției bolii. Xerostomia favorizează boala periodontală şi ulcerele aftoase, eritemul, hemoragia şi hipertrofia gingivală. De obicei, tratamentul cu ciclosporină A exacerbează hipertrofia gingivală. Biopsia tisulară poate pune în evidență modificări histopatologice specifice lupusului, similare cu cele cutanate. Acestea includ: infiltrat inflamator perivascular limfohistiocitar, spongioză, hipercheratoză, depozite de IgG, IgM, complement şi fibrinogen subepitelial. Aceste leziuni sunt, uneori, dificil de diferențiat de lichenul plan(12;13).

Tratamentul de elecție pentru leziunile orale este cu antimalarice de tipul clorochinei şi hidroxiclorochinei, dar şi corticosteroizii topici. Corticosteroizii sistemici şi/sau azatioprina sunt rezervați cazurilor foarte severe. Ciclosporina A este medicație de linia a doua în cazurile refractare la tratamentul de mai sus. Nu există, în momentul de față, studii care să permită recomandări bazate pe dovezi clare în ceea ce priveşte utilizarea tratamentului sistemic în ulcerele orale asociate LES. Guma de mestecat fără zahăr, saliva artificială, pilocarpina administrată sistemic sunt tot atâtea posibilități de tratament care suplinesc deficitul de salivă la pacienții cu sindrom Sjogren secundar(14;15).

Simptomele esofagiene la pacienții cu LES includ disfagia şi pirozisul. Este dificil însă să fie apreciată riguros contribuția relativă a bolii sau a medicației la tabloul clinic. La 2/3 dintre pacienți au fost raportate anomalii manometrice constând în hipoperistaltică la nivelul 1/3 superioare a esofagului, nu întotdeauna însă asociate cu simptome relevante clinic. Interesarea sfincterului esofagian inferior este rar întâlnită. Nu există o corelație foarte bună între rezultatele investigațiilor manometrice şi tabloul clinic. Tratamentul convențional simptomatic (inhibitori de pompă de protoni asociați meselor mici şi de volum redus) reprezintă o soluție terapeutică mai bună decât medicația antiinflamatorie. Dacă însă lupusul se află într-o perioadă evolutivă, documentată serologic şi bioptic, atunci tratamentul specific al acestuia trebuie început sau amplificat(14).

Afectarea gastrică este, cel mai adesea, rezultatul efectelor adverse ale medicației antiinflamatorii. Prin urmare, pacienții care urmează pentru perioade lungi de timp tratament cu antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) trebuie să asocieze un inhibitor de pompă de protoni. Gastrita cu citomegalovirus poate fi urmarea tratamentului de lungă durată cu imunosupresoare precum micofenolatul mofetil.



GAVE- aspect endoscopic

O malformație vasculară rară precum ectazia vasculară antrală gastrică (GAVE) se întâlneşte, uneori, la pacienții cu LES şi poate fi responsabilă de hemoragie digestivă superioară acută sau cronică şi, implicit, de anemie cronică sideropenică. Tratamentul recomandat este cu doze moderate de prednison sau, în formele mai severe, metode de endoscopie intervențională sau antrectomie.

Principalele sindroame gastrointestinale în LES

Durerea abdominală

Durerea abdominală este un simptom nespecific relativ frecvent întâlnit la pacienții cu lupus. Abdomenul acut reprezintă o provocare importantă diagnostică şi terapeutică şi poate avea mai multe cauze, aşa cum rezultă din tabelul de mai jos.

Tratamentul imunosupresiv şi cotricosteroizii pot masca semnele şi simptomele ischemiei sau perforației intestinale (principalele cauze de abdomen acut la pacienții cu LES).

Cauze de durere abdominală în LES

În relație cu LES	În relație cu tratamentul	Cauze non LES
Tromboză de venă renală	Gastrită, duodenită	Apendicită
Tromboză mezenterică	Pancreatită	Hepatită virală
Colecistită acalculoasă	Sepsis	Pancreatită biliară
Perforație intestinală	Ulcer peptic	Diverticulită
Vasculită	Perforație	Aderențe chirurgicale
Sarcină ectopică	Enterocolită	
Pancreatită	Infecție cu Salmonella	
Serozită		
Infarct splenic		
Boală ischemică intestinală		
Angioedem		

Durerea abdominală, cu grade variate de severitate, poate apărea pe parcursul tratamentului cu: AINS, azatioprină, ciclosporină, tacrolimus, micofenolat mofetil. Evaluarea activității bolii pe baza scorului SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) permite medicului curant o abordare terapeutică corectă. Este bine cunoscută asocierea dintre un scor SLEDAI mare şi vasculita intraabdominală şi tromboza mezenterică (două complicații abdominale severe ale LES). Pentru un diagnostic corect se impune examenul CT şi ecografia abdominală iar în cazurile cu tablou clinic foarte zgomotos, laparotomia exploratorie efectuată precoce poate fi preferată altor mijloace de investigare, datorită mortalității mari la acest subgrup de pacienți(18;19).

Suprapopularea bacteriană a intestinului subțire este frecvent cauză de durere abdominală nonchirurgicală la pacienții cu LES nespitalizați.

Insuficiența mezenterică sau aşa-numita angină intestinală reprezintă o problemă, uneori trecută cu vederea, la pacienții cu LES. Este ştiut faptul că aceşti pacienți au un risc mai mare decât populația generală pentru ateroscleroză cu instalare prematură, care afectează diverse teritorii: cerebral, coronarian dar şi splanhnic.

Afectarea arterială splanhnică determină un sindrom dureros abdominal cronic intermitent debutat, de obicei, post prandial şi care evoluează în episoade persistente de 1-3 ore. Datorită durerii, pacienții prezintă scădere ponderală şi teama de a se alimenta. Standardul de aur este angiografia convențională, deşi informații utile se pot obține şi din investigații imagistice mai puțin invazive, precum examenele CT sau RM cu angiografie.

Factorii identificați care favorizează dezvoltarea şi progresia aterosclerozei la pacienții cu LES sunt: evoluția de lungă durată a bolii, insuficiența renală, tratamentul de lungă durată cu corticosteroizi, prezența factorilor de risc cardiovascular (hipertensiune, fumat, hiperlipidemie, diabet zaharat). Managementul factorilor de risc cardiovascular la aceşti pacienți plus tratamentul cu statine pot reduce probabilitatea apariției şi evoluției aterosclerozei.

Opțiunile terapeutice pentru insuficiența mezenterică includ: revascularizare chirurgicală, angioplastie mezenterică transluminală percutană cu sau fără montare de stent. De asemenea, în schema de tratament trebuie inclusă şi medicația antiplachetară şi anticoagulantă, funcție de raționamentul clinic(20).

Enterita lupică

Enterita lupică, numită şi vasculita gastrointestinală, este una dintre cele mai severe complicaţii ale LES. Deşi unii autori cred că prezenţa anticorpilor antifosfolipidici (*aPL-antiphospholipid antibodies*) este asociată cu această complicaţie, cei mai mulţi sunt de părere că aceşti autoanticorpi sunt în relaţie cu evenimentele trombotice arteriale sau venoase şi nu cu fenomenele vasculitice. Astfel, există o legătură între tromboza mezenterică şi aPL dar nu şi între vasculita mezenterică şi aceşti anticorpi.

Enterita lupică este acompaniată de ischemia intestinală iar la examenul CT se pot observa anse intestinale dilatate, îngroşare difuză sau focală a peretelui intestinal, edem mezenteric şi ascită. Toate aceste semne sunt însă nespecifice.

Ariile anatomice cel mai frecvente implicate sunt jejunul şi ileonul. Rectul este relativ rar implicat, deşi este un teritoriu al tractului digestiv bine vascularizat.

Diagnosticul de vasculită intestinală care determină ischemie intestinală reversibilă poate fi susţinut şi de o probă terapeutică cu prednisolon în puls terapie (1 g pe zi intravenos timp de 3 zile). Uneori este necesar diagnosticul diferenţial cu bolile inflamatorii intestinale.

În tabloul clinic al pacientului cu enterită lupică, pe lângă durerea abdominală, apar şi elemente ce indică boala activă în alte organe, febra, hemoragii oculte în scaun sau chiar melenă. Tratamentul de elecţie este cel cu glucocorticosteroizi, singur sau în combinaţie cu agenţi imunosupresori de tipul ciclofosfamidei. Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile foarte severe(21;22).

Pseudoobstrucţia intestinală

Această entitate nosologică este o complicaţie gastrointestinală rară şi puţin înţeleasă a LES. Poate fi definită de prezenţa tabloului clinic sugestiv de obstrucţie intestinală, dar fără a se reuşi punerea în evidenţă a unei leziuni organice obstructive. Pseudoobstrucţia intestinală reflectă o disfuncţie a musculaturii netede a viscerelor sau a sistemului nervos autonom visceral. Nu numai intestinul este astfel afectat, ci şi alte organe cavitare: pacienţii pot prezenta ureterohidronefroză, pseudoobstrucţie de tract biliar. Această constatare susţine ideea unei implicări a tulburării de motilitate a musculaturii netede.

Aproape jumătate dintre pacienţii cu această complicaţie a LES sunt asiatici, ceea ce poate sugera existenţa unei componente genetice, deşi aceasta nu a fost încă identificată.

Tabloul clinic include durere abdominală, meteorism abdominal, încetinirea tranzitului intestinal. Abdomenul acut cu semne de iritaţie peritoneală este rareori întâlnit.

Pseudoobstrucţia intestinală (PI) poate fi prima manifestare a LES, dar de cele mai multe ori apare ca o complicaţie evolutivă a bolii. Mortalitatea în PI nu este în legătură directă cu aceasta, ci se datorează, mai degrabă, sepsisului indus de medicaţia imunosupresoare agresivă.

Majoritatea cazurilor evoluează cu atacuri recurente frecvente, cu interesarea cu predilecţie a intestinului subţire şi, mai rar, a colonului.

În cursul atacurilor, ecografia abdominală şi examenul CT cu substanţă de contrast evidenţiază adesea dilatare ureterală bilaterală cu reducerea volumului vezicii urinare.

În unele cazuri se poate identifica şi o cistită interstiţială cronică, boală asociată cu depunerea de complexe imune circulante, complicaţie evolutivă recunoscută a LES. Suspiciunea clinică de PI este, clasic, confirmată prin manometria antroduodenală şi esofagiană. Se poate, astfel, demonstra prezenţa aperistalticii esofagiene şi a hipomotilităţii intestinale (de natură neurogenică sau miogenică).

Un posibil mecanism patogenic, sugerat de fiziopatogeneza LES, poate fi cel prin vasculita mediată prin complexele imune circulante sau prin autoanticorpii îndreptaţi împotriva sistemului nervos autonom enteric sau musculaturii netede intestinale. Unele rapoarte histopatologice în PI identifică fibroză de perete intestinal, serozită şi vasculită mezenterică. Nu au fost identificaţi autoanticorpi specifici pentru PI dar majoritatea pacienţilor au anticorpi antinucleari şi anticorpi anti Ro.

Tratamentul de elecție al PI este cu doze mari de corticosteroizi administrați intravenos. Ca tratament inițial sau la nonresponderi se poate apela la: ciclosporina A, ciclofosfamidă sau azatioprină. În combinație cu tratamentul imunosupresor se mai utilizează antibioticele cu spectru larg (pentru a diminua suprapopularea bacteriană) şi medicamente prokinetice la nivelul intestinului subțire (de tipul eritromicinei, care are activitate prokinetică prin acțiune pe receptorii de motilină). În formele refractare sau deosebit de grave sunt citate ca opțiuni terapeutice: octreotidul (analog de somatostatină) şi rituximabul (anticorpi monoclonali anti CD20 - marker fenotipic de suprafață pentru limfocitele B). Se apreciează că este foarte importantă recunoaşterea precoce a acestei complicații gastrointestinale a LES datorită reversibilității bune a PI la medicația imunosupresivă. Tratamentul chirurgical trebuie evitat ori de câte ori este posibil(22;23;24).

Gastroenteropatia cu pierdere de proteine

Gastroenteropatia cu pierdere de proteine (GEPP) este un sindrom clinic caracterizat prin hipoalbuminemie datorată pierderilor proteice la nivelul tubului digestiv în absența unor astfel de pierderi la nivel renal sau malnutriției sau reducerii aportului proteic alimentar sau unei cauze hepatice. Prin urmare, diagnosticul de GEPP este, prin excelență, de excludere. Chiar şi alte suferințe gastrointestinale pot să evolueze cu pierdere de proteine (limfomul intestinal, limfangiectazia intestinală).

Tabloul clinic al GEPP include: edeme generalizate hipoproteice, durere abdominală (prin edem de perete intestinal, urmare a scăderii presiunii oncotice intravasculare), diaree severă.

GEPP poate fi prima manifestare a LES dar de cele mai multe ori apare tardiv şi rar în cursul evoluției bolii.GEPP (la fel ca şi PI) este mai frecvent întâlnită la pacienții de origine asiatică, deşi baza genetică a acestei predispoziții nu este încă identificată. Patogeneza acestei complicații a LES nu este bine cunoscută. Vasculita mezenterică poate, totuşi, juca un rol fiziopatogenic important. Nu au fost identificați autoanticorpi specific asociați cu această suferință dar s-a sugerat rolul complexelor imune circulante în creşterea permeabilității capilare la nivelul mucoasei digestive.

Diagnosticul de GEPP este suspectat clinic, dar trebuie confirmat prin investigații suplimentare. Standardul de aur este scintigrafia cu albumină serică umană marcată cu Tc 99m. Alte investigații utile diagnosticului sunt: endoscopia digestivă, examenul CT abdominal, testul de malabsorbție la D xyloză.

Majoritatea pacienților cu GEPP au un răspuns bun la tratamentul cu glucocorticosteroizi dar, în formele refractare, se poate apela la puls terapia cu ciclofosfamidă. Combinația prednisolon-azatioprină s-a dovedit eficientă în îmbunătățirea prognosticului(25;26;27).

Pneumatosis cystoides intestinalis

Pneumatosis cystoides intestinalis (PCI) este o complicație foarte rar întâlnită la pacienții cu LES, dar care prezintă importanță practică prin gravitatea ei. Se caracterizează prin prezența de gaz cu dispoziție lineară sau chistică în teritoriul submucos sau subseros al intestinului. Segmentele intestinale cel mai frecvent afectate sunt colonul stâng şi ileonul. Această entitate nosologică a fost citată şi în alte boli autoimune sistemice, în plus față de LES, şi anume : în sclerodermia sistemică, în dermatomiozită.

Au fost propuse mai multe mecanisme patogenice; cele mai frecvent citate sunt : microdilacerări ale mucoasei intestinale, infecții mucosale, ischemie prin vasculit. PCI evoluează, cel mai adesea, asimptomatic dar se poate prezenta şi ca pneumoperitoneu, aseptic, ce trebuie diferențiat de perforația intestinală. Relevanța descoperirii sale trebuie interpretată doar în context clinic. De cele mai multe ori, nu are nicio semnificație în managementul general al LES şi, prin urmare, nu impune nici un fel de intervenție terapeutică particulară. Examenul CT cu substanță de contrast a abdomenului contribuie la precizarea diagnosticului. Investigația bioptică nu este necesară după punerea în evidență radiologică a aspectului caracteristic al PCI.

Aspect endoscopic al PCI

Aspect CT al PCI

Tratamentul, în situația în care s-au exclus cauze potențial amenințătoare de viață, precum necroza intestinală sau perforația intestinală, include oxigenoterapia şi antibioticoterapia. Prognosticul este excelent(27;17).

Pancreatita lupică

Este o complicație rară a LES. În populația generală cele mai frecvent întâlnite cauze de pancreatită includ: coledocolitiaza, abuzul de alcool etilic, cauze medicamentoase. Pacienții cu lupus pot dezvolta pancreatită de origine neprecizată, posibil legată fiziopatogenic de boala autoimună per se. Cauzele enunțate pentru populația generală sunt valabile şi aici şi trebuie să facă obiectul unui diagnostic diferențial riguros.

Dintre medicamentele frecvent utilizate în tratamentul LES este cunoscut faptul că azatioprina şi glucocorticosteroizii pot determina pancreatită medicamentoasă, deşi relația de cauzalitate este dificil de demonstrat în fiecare caz în parte. De cele mai multe ori, pancreatita este o complicație a LES, de regulă în legătură cu gradul de activitate al bolii.

Mecanismele patogenice posibile propuse sunt: autoimunitatea per se, vasculita, tromboza asociată anticorpilor anti fosfolipide, sindromul sicca.

Tabloul clinic este cel clasic, cu durere abdominală severă, greață şi vărsături, dar mortalitatea pare să fie mai mare în cazul pacreatitei asociate LES.

Tratamentul include controlul fazei evolutive a LES şi mijloacele terapeutice standard suportive pentru pancreatită(28;3).

În concluzie, manifestările digestive din LES sunt variate şi pot reprezenta o adevărată provocare diagnostică şi terapeutică. Recunoaşterea lor permite optimizarea eforturilor medicului clinician în managementul corect al acestei suferințe.

Bibliografie

1. Alcocer-Gouyonnet, F., Chan-Nunez, C., Hernandez, J., et al. 2000. Acute abdomen and lupus enteritis: thrombocytopenia and pneumatosis intestinalis as indicators for surgery. Am. Surg. 66, 193–195.
2. Andonopoulos, A., Skopouli, F., Dimou, G., Drosos, A., Moutsopoulos, H. 1990. Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 17, 202–204.
3. Boerner, R.M., Fried, D.B., Warshauer, D.M., Isaacs, K. 1996. Pneumatosis intestinalis. Two case reports and a retrospective review of the literature from 1985 to 1995. Dig. Dis. Sci. 41, 2272–2285.
4. Cabrera, G.E., Scopelitis, E., Cuellar, M.L., Silveira, L.H., Mena, H., Espinoza, L.R. 1994. Pneumatosis cystoides intestinalis in systemic lupus erythematosus with intestinal vasculitis: treatment with high dose prednisone. Clin. Rheumatol. 13, 312–316.
5. D'Cruz, D.P., Khamashta, M.A., Hughes, G.R. 2007. Systemic lupus erythematosus. Lancet 369, 587–596.
6. Eberhard, A., Couper, R., Durie, P., Silverman, E. 1992. Exocrine pancreatic function in children with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 19, 964–967.
7. Grimbacher, B., Huber, M., von Kempis, J., et al. 1998. Successful treatment of gastrointestinal vasculitis due to systemic lupus erythematosus with intravenous pulse cyclophosphamide: a clinical case report and review of the literature. Br. J. Rheumatol. 37, 1023–1028.

8. Hallegua, D.S., Wallace, D.J. 2000. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Curr. Opin. Rheumatol. 12, 379–385.
9. Heng, Y., Schuffer, M.D., Haggitt, R.C., Rohrmann, C.A. 1995. Pneumatosis intestinalis: a review. Am. J. Gastroenterol. 90, 1747–1758.
10. Kim, H.J., Park, M.H. 1996. Obstructive uropathy due to interstitial cystitis in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin. Nephrol. 45, 205–208.
11. Kishimoto, M., Nasir, A., Mor, A., Belmont, H.M. 2007. Acute gastrointestinal distress syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 16, 137–141.
12. Ko, S.F., Lee, T.Y., Cheng, T.T., et al. 1997. CT findings at lupus mesenteric vasculitis. Acta Radiol. 38, 115–120.
13. Lee, C.-K., Ahn, M.S., Lee, E.Y., et al. 2002. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). Ann. Rheum. Dis. 61, 547–550.
14. Mathew, T.H. 1998. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental mycophenolate mofetil renal transplantation study group. Transplantation 65, 1450–1454.
15. Medina, F., Ayala, A., Jara, L.J., et al. 1997. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. Am. J. Med. 103, 100–105.
16. Meulders, Q., Michel, C., Marteau, P., et al. 1992. Association of chronic interstitial cystitis, protein-losing enteropathy and paralytic ileus with seronegative systemic lupus Clin. Nephrol. 37, 239–244.
17. Mok, C.C. 2005. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 19, 741–766.
18. Mok, C.C., Ying, K.Y., Mak, A., To, C.H., Szeto, M.L. 2006. Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. Rheumatology 45, 425–429.
19. Mok, M.Y., Wong, R.W.S., Lau, C.S. 2000. Intestinal pseudoobstruction in systemic lupus erythematosus: an uncommon but important clinical manifestation. Lupus 9, 11–18.
20. Narvaez, J., Perez-Vega, C., Castro-Bohorquez, F.J., et al. 2003. Intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus. Scan. J. Rheumatol. 32, 191–195.
21. Nesher, G., Breuer, G.S., Temprano, K., et al. 2006. Lupusassociated pancreatitis. Semin. Arthritis Rheum. 35, 260–267.
22. Nojima, Y., Mimura, T., Hamasaki, K., et al. 1996. Chronic intestinal pseudoobstruction associated with autoantibodies against proliferating cell nuclear antigen. Arthritis Rheum. 39, 877–879.
23. Pardos-Gea, J., Ordi-Ros, J., Selva, A., Perez-Lopez, J., Balada, E., Vilardell, M. 2005. Chronic intestinal pseudo-obstruction associated with biliary tract dilatation in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus 14, 328–330.
24. Pascual-Ramos, V., Duarte-Rojo, A., Villa, A.R., Hernandez- Cruz, B., Alarcon-Segovia, D., Alcocer-Varela, J., et al. 2004. Systemic lupus erythematosus as a cause and prognostic factor of acute pancreatitis. J. Rheumatol. 31, 707–712.
25. Richer, O., Ulinski, T., Lemelle, I., et al. 2007. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 66, 174–178.
26. Sawalha, A.H., Schmid, W.R., Binder, S.R., Bacino, D.K., Harley, J.B. 2004. Association between systemic lupus erythematosus and Helicobacter pylori seronegativity. J. Rheumatol. 31, 1546–1550.
27. Sultan, S.M., Ionnaou, Y., Isenberg, D.A. 1999. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatology 38, 917–932.
28. Yazici, Y., Erkan, D., Levine, D.M., et al. 2002. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: report of a severe, persistent case and review of pathophysiology. Lupus 11, 119–123.

Influenţa statusului general asupra stării de sănătate orală la edentatul total

Elena PREOTEASA*, Cristina T. PREOTEASA, Marina MELEŞCANU-IMRE*, Laura IOSIF*, Ana Maria TANCU*, Sultan Ahmed NABIL***

***Disciplina de Protezare totală, **Disciplina de Diagnostic oro-dentar**
UMF „Carol Davila", Medicină dentară

Rezumat. Edentaţia totală, în ciuda progreselor înregistrate în domeniile medical, tehnologic şi al biomaterialelor, continuă să rămână o stare clinică cu o frecvenţă mare la nivelul populaţiei în vârstă. Se constată o prevalenţă variabilă a afecţiunii în funcţie de regiunea geografică, vârsta şi statusul socio-economic. Prezenţa edentaţiei totale este asociată reducerii calităţii vieţii individului prin afectarea funcţiilor aparatului dento-maxilar, cu consecinţe negative asupra stărilor de sănătate orală şi generală, cu influenţarea negativă a percepţiei asupra propriei persoane şi diminuarea interacţiunilor sociale. Stările de sănătate generală şi orală sunt conectate prin posibilele interacţiuni reciproce şi prezenţa factorilor de risc comuni. La nivel oral, cele mai frecvente modificări prezente concomitent edentaţiei totale sunt: xerostomia, candidoza bucală, hiperplaziile mucoasei bucale, stomatodiniile şi cancerul oral. În condiţiile creşterii vârstei medii de viaţă, a numărului de pacienţi purtători de proteze mobile şi a utilizării vreme îndelungată a protezelor, se impune o nouă abordare a edentatului total la pacientul geriatric, în vederea folosirii optime a protezei şi, în consecinţă, a îmbunătăţirii calităţii vieţii.

Cuvinte cheie: edentat total, status general, xerostomie, candidoză

Abstract. Despite the advances present in medical care and biomaterials, edentulism still has a high frequency in elderly individuals. Prevalence is variable and depends on a number of factors including geographic region, age and socio-economic status. Edentulism is associated with reduced quality of life, due to oral functional involvement, with negative consequences on oral and general health, with negative influence on self-perception and social interactions. Oral and general health is connected by mutual interactions and common risk factors. The most frequent oral conditions present in edentulous patient are: xerostomia, candidosis, hyperplasia and oral cancer. With increasing life expectancy and numbers of complete edentulous patients, a new approach for treating the complete edentulous geriatric patient is necessary, in order to increase patient satisfaction with dentures and quality of life.

Introducere

Edentaţia totală este o situaţie clinică prezentă la pacienţi în societatea actuală, cu efecte negative asupra „stării de bine" a individului, element central al percepţiei actuale privind starea de sănătate. Ea este definită prin absenţa tuturor dinţilor naturali şi este caracteristică în special persoanelor în vârstă. Cauza edentaţiei este datorată în mod deosebit extracţiilor dentare, realizate cel mai frecvent consecutiv afectării odontale prin carie şi boala parodontală, afecţiuni cu o prevalenţă crescută în populaţie. Dintre persoanele a căror vârstă depăşeşte 65 de ani, 34% prezintă procese carioase şi 40% afecţiuni parodontale. Pierderea dinţilor are atât influenţe negative asupra sănătăţii orale şi generale, cât şi efecte sociale şi psihologice. Edentaţia totală este asociată cu reducerea calităţii vieţii individului prin afectarea funcţiilor orale (în primul rând scăderea capacităţii masticatorii), a esteticii faciale, cu influenţarea negativă a percepţiei asupra propriei persoane şi diminuarea interacţiunilor sociale.

DATE EPIDEMIOLOGICE

Prevalența edentației totale

Deşi edentația totală este întâlnită la aproape orice vârstă, prevalența este maximă la adultul în vârstă. Raportările Organizației Mondiale a Sănătății din 2004 indică valori crescute (maxim 78%) la populația a cărei vârstă depăşeşte 65 de ani, existând o mare variabilitate în funcție de regiunea unde s-a realizat ancheta epidemiologică (tabelul nr. 1). În România aproximativ 1 din 4 indivizi cu vârsta cuprinsă între 65 şi 74 ani prezintă edentație totală.

Tabelul 1. Raportări ale Organizației Mondiale a Sănătății privind edentația totală, 2004

ŢARA	persoane edentate (%)	grupa de vârstă (ani)
Canada	58	65+
Statele Unite ale Americii	26	65-69
Albania	69	65+
Austria	15	65-74
Bosnia şi Herzegovina	78	65+
Bulgaria	53	65+
Finlanda	41	65+
Ungaria	27	65-74
Italia	19	65-74
Polonia	25	65-74
România	26	65-74
Slovenia	16	65+
Anglia	46	65+

În țările dezvoltate, prin eforturile serviciilor de sănătate publică, s-a înregistrat o scădere a frecvenței edentației totale. De exemplu, în Statele Unite ale Americii prevalența edentației totale la persoanele cu vârsta peste 65 ani a scăzut de la 50% în 1950, la 42% în 1990 şi la 26% în 2004. Aceste constatări sugerează că edentația totală nu este o situație inevitabilă, o consecință obligatorie a procesului de îmbătrânire. O explicație pentru scăderea prevalenței acestei afecțiuni s-ar putea regăsi în măsurile preventive instituite şi susținute de serviciile de sănătate publică (cum sunt sigilările dentare, fluorizarea apei, folosirea apelor de gură şi pastelor de dinți cu fluor).

Previziunile actuale indică o frecvență crescută a edentației totale şi în viitor. Acest lucru este corelat cu o speranță de viață mai mare, element asociat creşterii segmentului populațional în vârstă, alături de scăderea natalității. Se preconizează că numărul persoanelor în vârstă va spori cu 10% la fiecare zece ani, edentația totală rămânând, cel mai probabil, o afectare destul de des întâlnită în rândul populației.

Prevalența edentației totale în funcție de vârstă

Conform raportărilor „National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion", SUA, 2002, există o corelație pozitivă între vârstă şi prezența edentației totale. În grupa de vârstă 25-44 ani prevalența edentației totale a fost de 2%, pentru adulții de 45-64 ani de 10% şi 25% în rândul celor cu vârsta mai mare de 65 ani. În general, se consideră că persoanele în etate sunt cele care prezintă riscul cel mai mare pentru această afecțiune, procentul crescând o dată cu vârsta. Există diferențe legate şi de sex, pentru perioada pre-postmenopauză numărul femeilor edentate total fiind de aproape trei ori mai mare decât al bărbaților. Totuşi, este important să subliniem că edentația totală, deşi frecventă în rândul populației, nu reprezint o consecință inevitabilă a procesului de îmbâtrânire.

Prevalența edentației totale în funcție de statusul socio-economic

Studiile epidemiologice au arătat că există o asociere clară între edentația totală şi statusul socio-economic. Persoanele cu un nivel de educație mai ridicat şi cu un venit mai mare prezintă un procent mai mic de edentați totali. Conform raportărilor „National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion" din 2002, în toate grupele de vârstă există o corelație negativă între prevalența edentației totale şi gradul de educație. La nivelul pacienților cu vârstă mai mare de 65 de ani, cei cu mai puțin de 12 clase prezintă o prevalență a edentației de 39%, cei cu 12 clase de 25%, iar cei cu mai mult de 12 clase de 13%. O explicație probabilă ar putea fi legată de interesul crescut față de sănătatea şi igiena orală, precum şi accesul mai mare la serviciile de sănătate al celor cu un grad de educație sporit şi un status socio-economic ridicat.

STATUSUL GENERAL AL PACIENTULUI EDENTAT TOTAL

Edentația totală, ca afecțiune caracteristică în primul rând adulților în vârstă, este necesar să fie integrată stării generale de sănătate, cu care stabileşte multiple interacțiuni. Odată cu înaintarea în vârstă creşte şi posibilitatea ca o persoană să sufere de una sau mai multe boli cronice. Afectările sistemice cu cea mai mare prevalență în rândul populației a cărei vârstă depăşeşte 65 ani sunt redate în tabelul nr.2. Existența lor este asociată cu prezența dizabilităților şi cu scăderea calității vieții.

Tabelul 2. Afecțiuni sistemice cu prevalență crescută în grupa de vârstă de peste 65 de ani

Cele mai frecvente afectări sistemice la adulții în vârstă	
Artrită	Alergii
Boli cardiovasculare	Diabet
Hipertensiune arterială	Afectări musculo-scheletale
Deficiențe senzoriale	Cancere
Afectarea auzului si vazului	Incontinență urinară
Boli psihice	Boli infecțioase

Un studiu privind statusul general - realizat în Clinica de Protetică Dentară din Bucuresti, pe un număr de 24 de edentați total, femei şi bărbați, cu vârsta cuprinsă între 50 şi 85 ani - a arătat că probleme legate de statusul general au fost reprezentate în special de hipertensiunea arterială, cu o frecvență egală la bărbați şi femei (33,33%), şi de osteoporoză, boală ce se manifestă exclusiv la femei - 41,67% (fig. 1). Pacienții au mai prezentat afecțiuni cardio-vasculare (16,67% la femei, 33,33% la bărbați), diabet (în procent egal, 16,67%, la femei şi bărbați), epilepsie (16,67% dintre bărbați) şi boli psihice (16,67% dintre femei).

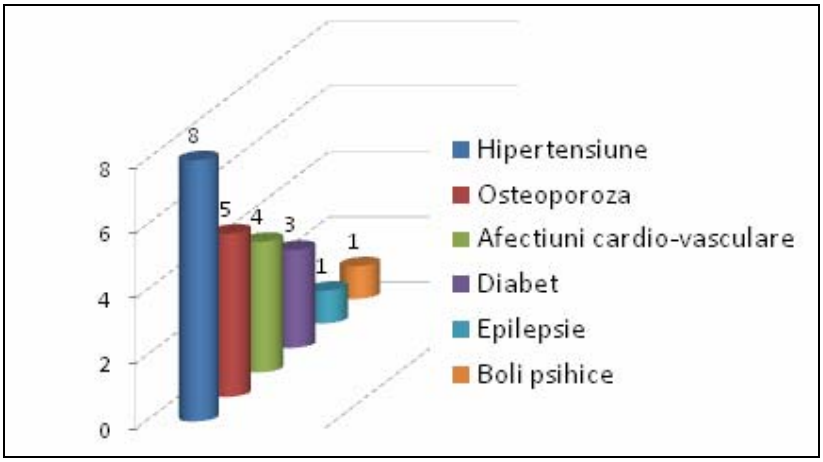


Fig. 1. Grafic privind statusul general la edentatul total

Stările de sănătate generală şi orală sunt interconectate prin posibilele interacţiuni reciproce. Altfel spus, între starea de sănătate a structurilor orale şi starea de sănătate generală există un proces de intercondiţionare reciprocă, fiind bine ca ele să fie percepute ca un întreg. Acest lucru a fost dovedit ştiinţific prin cercetările în domeniu. De exemplu, boala parodontală este asociată cu diabetul, insuficienţa cardiacă şi afecţiunile cronice ale aparatului respirator. Pierderea dinţilor a fost de asemenea asociată cu un risc crescut de accident vascular cerebral şi afecţiuni psihice. Prezenţa afecţiunilor reumatismale, afectarea văzului şi auzului la un edentat total pot fi asociate cu dificultăţi în înţelegerea planului de tratament, cu un acces mai dificil la serviciul medical şi cu scăderea capacităţii de a-şi igieniza protezele. Totodată, datorită scăderii sistemului imunitar, apare un risc crescut pentru infecţiile acute. La persoanele de gen feminin edentate total, se va avea în vedere că 30% dintre acestea suferă de osteoporoză, boală care predispune la resorbţia crestei după pierderea dinţilor şi creşte dificultăţile în tratamentul protetic pe implante.

Afectările stării de sănătate orală şi generală sunt interconectate şi prin prezenţa factorilor de risc comuni. Fumatul este un factor de risc în apariţia cancerului, afecţiunilor cardio-vasculare, accidentelor vasculare cerebrale, emfizemului, bronşitelor. La nivelul cavităţii bucale fumatul este asociat cancerului oral şi bolii parodontale. Totodată, anumite boli se pot caracteriza concomitent atât prin manifestări generale, cât şi orale (lichenul plan).

Un aspect care nu trebuie neglijat este legat de medicaţia pe care cei mai mulţi dintre pacienţii edentaţi total o urmează. Este cunoscut faptul că pot apărea modificări/efecte secundare manifestate la nivelul cavităţii orale. De exemplu, Aspirina poate creşte riscul de sângerare, iar Nifedipinul, Ciclosporinele, Fenitoina pot avea un rol în apariţia hiperplaziilor gingivale. Totodată, mai mult de jumătate dintre respectivii pacienţi iau cel puţin 4 tipuri de medicamente, existând posibilitatea ca între acestea să apară interacţiuni. Astfel de manifestări sunt posibile şi odată cu administrarea medicamentelor prescrise de medicul dentist (cel mai frecvent antibiotice, analgetice, sedative). Chiar dacă aceste interacţiuni sunt de cele mai multe ori nesemnificative, se recomandă ca ele să fie avute permanent în vedere.

În concluzie, realizarea unui plan de tratament corect, care să răspundă cerinţelor funcţionale, necesită înţelegerea stării de sănătate generală a pacientului şi a interrelaţiei afectare sistemică - afectare orală. Evaluarea stării generale a pacientului trebuie să preceadă atât examenul local, cât şi planul de tratament. Se impune totodată consemnarea afecţiunilor generale cu care pacientul este sau nu în evidenţa medicului de familie sau specialist, medicaţia administrată, eventualele alergii la medicamente sau anestezice.

MODIFICARI ALE STATUSULUI ORAL LA EDENTATUL TOTAL

Funcţionarea optimă a aparatului dento-maxilar este strâns legată de integritatea dentiţiei şi a structurilor orale. Variaţiile stării de sănătate orală la adulţii în vârstă rezultă din diferenţele culturale, particularităţile sociale, dietă, acces la serviciile de sănătate, gradul de educaţie şi altele. Dinţii sunt un simbol al statutului, autorităţii, puterii, percepţia variind în cadrul diferitelor culturi. Edentaţia totală este starea clinică cu cea mai profundă afectare a statusului oral, pe lângă modificările morfo-funcţionale loco-regionale ireversibile însoţindu-se de implicaţii generale, sociale şi comportamentale. De exemplu, un studiu realizat în Anglia privind impactul pierderii dinţilor asupra masticaţiei şi statusului nutriţional arată că edentatul total prezintă un consum redus de fibre, proteine, fructe, legume şi respectiv calciu. „Starea de bine" la edentatul total este legată atât de caracteristicile acestei stări particulare, cât şi de unele afecţiuni asociate (fenomene involutive, afecţiuni generale, medicaţia aferentă) şi de calitatea tratamentului instituit. Multe dintre schimbările fiziologice şi patologice sunt reflectate la nivelul mucoasei orale.

Protezarea convenţională a edentaţiei totale, cel mai utilizat remediu până la ora actuală, este un tratament cu o dificultate crescută, care nu întodeauna reuşeste să răspundă pe deplin cerinţelor pacienţilor. Într-un studiu privind satisfacţia în protezarea totală, realizat pe 907 bătrâni edentaţi total din Ontario (Canada), sunt raportate ca principale motive de nemulţumire: probleme legate de aspectul fizic şi socializare (22%), deficienţe masticatorii (14%) şi fonatorii (6%). Observaţiile

noastre au arătat că modificările estetice legate de edentația totală sunt de cele mai multe ori îmbunătățite prin protezare, dând pacientului un confort psihic (figurile 2,3).

Fig. 2. Aspectul facial al edentatului total neprotezat
a. normă laterală b. normă frontală

Figura 3. Aspectul facial al edentatului total protezat

Cele mai frecvente modificări orale, asociate edentației totale, prezente la persoanele în vârstă, purtătoare de proteze mobile, sunt: resorbțiile severe ale crestei alveolare ce creează mari dificultăți în protezare, stomatita protetică, candidozele, hiperplazii ale mucoasei, xerostomia, cancere etc. (figurile 4,5,6). Resorbția severă a crestei sau apariția crestei balante (fibroase) sunt legate de presiunile excesive asupra structurilor de suport. Astfel, cauza cea mai frecventă pentru producerea crestei balante în zona frontală la maxilar este reprezentată de „sindromul combinației" descris de KELLY (1972). Mecanismul etiologic este explicat prin presiunile mari exercitate de dinții antagoniști și deplasarea câmpului masticator în zona frontală, unde se exercită presiuni excesive ce conduc treptat la pierderea suportului osos.

Fig. 4. Resorbția severă a crestei

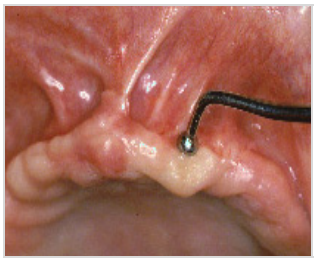


Fig. 5. Creasta fibroasă

Fig. 6. Hiperplazie papilară

Xerostomia

Xerostomia este definită ca senzația de gură uscată, diagnosticul pozitiv rezultând prin raportarea simptomatologiei de către pacient. Inițial, existența acestei manifestări a fost asociată cu scăderea cantitativă a fluxului salivar. Totuși cercetările în domeniu au arătat că nu există o corelație pozitivă între acestea. Într-un studiu realizat în Australia, pe o populație în vârstă, 20,5% prezentau xerostomie, 22,1% hiposalivație și doar 5% ambele afecțiuni. Se apreciază că pacienții acuză uscăciunea gurii atunci când fluxul salivar scade cu peste 50%.

Xerostomia are o frecvență crescută în rândul persoanelor în vârstă, raportările diverselor studii indicând o prevalență între 10 și 40%. Este mai des întâlnită la femei, în toate grupele de vârstă. Această afecțiune este mai frecventă la persoanele care sunt sub medicație (mai mult de 400 de agenți medicamentoși se presupune că au efecte secundare asupra funcției salivare). Prevalența xerostomiei crește odată cu sporirea numărului de medicamente luate concomitent.

Cauza xerostomiei nu este pe deplin elucidată. Se presupune că un rol important îl au afectările sistemice, efectele secundare și interacțiunile medicamentoase. Printre condițiile sistemice frecvent asociate xerostomiei sunt: alcoolismul cronic, boli autoimune, boala Parkinson, boli psihice, deshidratarea, iradieri ce interesează glandele salivare, diabetul, boala Sjogren, respirația orală. Printre medicamentele frecvent asociate xerostomiei se numără: sedativele, antipsihoticele,

antidepresivele, antihistaminicele, diureticele şi unele antihipertensive. Frecvenţa mai mare a xerostomiei la adulţii în vârstă nu este asociată hiposalivaţiei, ca parte a tabloului clinic al pacientului geriatric. Deşi la nivelul glandelor salivare apar modificări odată cu înaintarea în vârstă, la adulţii sănătoşi fluxul salivar nu este afectat de procesul de îmbătrânire.

În cazurile cu scăderea fluxului salivar, asociată sau nu xerostomiei, apar modificări importante locale şi generale. Funcţia salivară are un rol important în percepţia gustativă (corelată cu plăcerea alimentară), protecţia şi repararea părţilor moi, având şi proprietăţi antibacteriene. Hiposialia este asociată unor tulburări funcţionale, creşterii susceptibilităţii la infecţii (candidoza) şi deficienţelor nutritive (digestie, masticaţie, deglutiţie). Xerostomia e corelată cu apariţia unui grad de disconfort, tulburări de somn şi scăderii calităţii vieţii. La pacienţii purtători de proteze totale, modificările cantitative ale fluxului salivar pot avea consecinţe în direcţia adaptării cu protezele (disconfort, manifestări datorită absenţei efectului lubrifiant al salivei), menţinerea protezelor (prin scăderea adeziunii, prin reducerea tensiunii de suprafaţă) şi risc mai mare de apariţie a stomatitelor (frecvent candidoza).

Candidoza bucală

Candidoza bucală, cauzată în majoritatea cazurilor de Candida Albicans, afectează preferenţial bătrânii şi purtătorii de proteze dentare. Este cunoscut rolul pe care îl au în etiopatogenia bolii dezechilibrele florei bacteriene orale şi deficienţele imunitare. Diabetul zaharat, antibioterapia incorect condusă, corticoterapia sau chimioterapia neoplasmelor pot iniţia infecţia. Protezele oferă un mediu prielnic de multiplicare a ciupercilor, iar xerostomia (medicamentoasă, din sindromul Goujerot-Sjogren sau după iradiere) este legată de formele atrofice ale afecţiunii, cu variantele ei de stomatită de proteză şi cheilită angulară (perleşul). În stomatita de proteză este esenţială curăţirea mecanică urmată de dezinfectarea protezei cu soluţii antiseptice (clorhexidină 0,12%, hipoclorit de sodiu 1:50). Proteza poate fi un suport pentru unguentele antifungice, asigurând un contact intim şi de mai lungă durată cu mucoasa afectată.

Hiperplaziile mucoasei orale

Leziunile mucoasei bucale asociate cu purtarea protezelor pot fi reacţii acute sau cronice la acţiunea plăcii microbiene, la constituienţii materialului bazei protezei sau pot fi leziuni prin traumă mecanică. Interesarea mucoasei de către hiperplazie este o afectare cronică, se poate limita la ţesuturile din jurul marginilor protezei sau poate cuprinde mucoasa de sub proteză (în special de la nivelul bolţii palatine, în treimea anterioară).

Hiperplazia prezentă la nivelul bolţii palatine se caracterizează prin apariţia unor papile proeminente ce acoperă suprafeţe variabile ale mucoasei bolţii palatine, mai ales la nivelul porţiunii centrale, pe torus. Leziunile sunt în general nedureroase sau cauzează un uşor disconfort. Pe lângă acţiunea traumatică a protezei, este incriminat şi factorul microbian (Candida Albicans), întreţinut prin purtarea continuă a protezelor şi igienizarea lor deficitară.

Stomatodiniile (sindromul de gură arsă)

Stomatodiniile se caracterizează printr-o senzaţie de arsură la nivelul cavităţii bucale. Este relevantă o diferenţiere între senzaţia de gură uscată şi stomatodinii. În marea majoritate a cazurilor, stomatodinia apare la pacienţii care poartă proteza totală şi mai ales la femeile a căror vârstă depăşeşte 50 de ani, la care senzaţiile de arsură reprezintă simptome frecvente în perioada de după menopauză. De obicei, semnele clinice nu sunt evidente, dar simptomele apar des, de multe ori în asociere cu plasarea unei noi proteze. Ca o caracteristică, manifestările sunt prezente dimineaţa şi tind să se agraveze pe parcursul zilei. Calitatea durerii este dată de senzaţia de arsură asociată cu senzaţia de gură uscată şi senzaţii de modificare a gustului. Alte simptome posibile sunt durerile de cap, insomniile, iritabilitatea sau depresiile.

Cancerul oral la purtătorii de proteze

Cancerul este una dintre principalele cauze de mortalitate la ora actuală, prevalența cea mai crescută fiind în segmentul de vârstă de peste 60 ani. Principalii factori de risc în apariția cancerului oral sunt fumatul şi consumul de alcool. Alți factori asociați cu o frecvență mai mare a cancerului sunt sexul (bărbații prezintă o prevalență mai crescută a acestei afecțiuni, posibil în corelație cu consumul mai mare de tutun şi alcool) şi statutul socio-economic.

Cancerul oral este diagnosticat anual la mai mult de 30.000 de indivizi în SUA, luând 10.000 de vieți în fiecare an. Pentru 96% dintre cancerele orale, carcinomul scuamos este precedat de leziuni ale mucoasei bucale. Transformarea malignă, care este impredictibilă, are loc la 1-90% din leziuni în timp de 5 ani.

Legat de situația particulară de edentat total, acțiunea traumatică cronică a protezei asupra mucoasei este des prezentată ca un factor de risc în apariția leziunilor maligne la nivel oral. Această situație se constată mai ales atunci când protezele sunt realizate incorect şi uneori apare suprapunerea infecției cu Candida, teorie nesusținută încă prin studii clinice. Totuşi, existența unor leziuni ale mucoasei fără tendință la vindecare după corectarea protezei ridică suspiciunea de cancer şi necesită examene complementare pentru diagnosticul de certitudine.

CONCLUZII

- Îmbătrânirea populației, conform numeroaselor raportări, are consecințe socio-economice, dar şi asupra sănătății generale şi orale a acestor pacienți.
- Edentația totală, în ciuda progreselor înregistrate în domeniile medical (ştiințific şi al serviciilor de sănătate), tehnologic şi al biomaterialelor, continuă să rămână o stare clinică cu o frecvență mare la nivelul populației în vârstă.
- Evoluția îndelungată a edentației totale, cu modificări profunde loco-regionale, în prezența unor afecțiuni generale şi medicația specifică, face să crească dificultățile în protezarea totală a pacientului geriatric.
- În edentația totală şi protezarea ei trebuie să se ia în calcul aspectele de ordin general (fiziologice, de patologie generală, medicația) în interrelație cu aspectele locale şi implicațiile lor asupra statusului nutrițional şi general, precum şi asupra calității vieții.
- În condițiile creşterii vârstei medii de viață, a numărului de pacienți purtători de proteze mobile şi a utilizării vreme îndelungată a protezelor, se impune o nouă abordare a edentației totale la pacientul tânăr edentat, dar şi la cel geriatric.
-

Bibliografie

Iosif L, Preoteasa E, Murariu-Măgureanu C, Interrelația afecțiunilor generale cu stomatita protetică. Studiu de literatură, Revista de Medicina Militara. 2010; CXIII (1), 18-26.

Petersen PE, Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Community Dent Oral Epidemiol. 2005 Apr;33(2):81-92.

Preoteasa C, Preoteasa E, Meleşcanu-Imre M, Drăgoi R. Statusul general şi tratamentele dentare. Revista de Medicina Militara, 2009; CXII (4), 57-62.

Preoteasa E, Ionescu E, Băncescu G, Băncescu A, Preoteasa CT. Epidemiologic aspects of the edentulous mouth (II). General and local features of the totally edentulous mouth, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol. 2005 Jan-Jun;50 (1-2):27-34.

Preoteasa E, Băncescu G, Ionescu E, Băncescu A, Donciu D., Epidemiologic aspects of the totally edentulous mouth. (1) General aspects. Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol. 2004 Jul-Dec;49(3-4):115-20.

Preoteasa E, Melescanu-Imre M, Preoteasa CT, Marin M, Lerner H. Aspects of oral morphology as decision factors in mini-implant supported overdenture, Romanian Journal of Morphology and Embryology 2010, 51(2):309–314.

Sheiham A. Dietary effects on dental diseases. Public Health Nutritional. 2001 Apr; 4 (2B): 569-91.

Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Ketabi M. The occurrence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a population-based sample of older South Australians. Spec Care Dentist. 1999 Jan-Feb;19(1):20-3.

The Dental, Oral, and Craniofacial Data Resource Center, Oral Health, U.S. 2002 Annual Report.

WHO. The World Health Report 2003. Shaping the Future.

"Lecţiile de anatomie" ale lui Rembrandt

Rembrandt (Harmenszoon van Rijn Rembrandt) este unul dintre cei mai valoroşi artişti olandezi ai secolului al 17-lea. S-a născut în anul 1606, la Leiden, localitate situată în apropierea Rinului (de unde şi porecla „van Rijn"), şi era cel de-al nouălea copil al unui morar.

Prin opera sa, Rembrandt revoluţionează canoanele tradiţionale ale picturii, transpunând pe pânză într-un mod inconfundabil calităţile şi defectele, frumosul şi urâtul. A fost în egală măsură un iscusit gravor, un magician al culorilor, un colecţionar pasionat de picturi, sculpturi, gravuri şi antichităţi ce aparţineau marilor maeştri din trecut sau erau contemporani cu el , dar şi negustor de artă.

Veşnic atent la ceea ce se petrecea în jurul său, Rembrandt, în vârstă de 26 de ani, nu putea să rămână indiferent la un fenomen inedit care-i pasiona pe contemporanii săi: disecţiile publice, care se bucurau de o importanţă aparte în Olanda acelor vremuri. Aşa că în momentul când breasla medicilor chirurgi i-a cerut să imortalizeze pe pânză o astfel de şedinţă, pictorul a răspuns cu destul entuziasm. Tabloul avea să fie cunoscut peste timp sub numele de *Lecţia de anatomie a doctorului Tulp* şi va fi prima operă în care artistul va aborda domeniul portretului de grup din secolul al 17-lea olandez. Doctorul Nicolaes Pietersz(1593-1657), cunoscut sub numele Tulp, datorită însemnului familial reprezentat printr-o lalea, numit în 1628 profesor de anatomie (*prelector anatomiae*) de către Consiliul chirurgilor din Amsterdam, este înfăţişat în timpul prelegerii sale despre tedoanele care permit flexarea degetelor, el însuşi îndoindu-şi degetele într-un gest demonstrativ. Celebra pictură redă un grup de şapte persoane cu gulere albe care asistă extrem de atente la o lecţie de anatomie ţinută pe cadavrul unui criminal renumit şi spânzurat la Amsterdam în 1632 (este vorba de lecţia publică de anatomie ţinută în anul 1632 de către doctorul Nicolaes Tulp). Este o disecţie publică, la care numărul asistenţilor era limitat şi pentru care se plătea un bilet (la o astfel de lecţie a participat, în 1697, şi ţarul Petru I al Rusiei, în periplul său prin ţările Europei occidentale. Se spune că întrucât ceilalţi ruşi care îl însoţeau au refuzat să participe la manifestare, ţarul i-ar fi pus să guste cîte o bucăţică din cadavru, drept pedeapsă!). Disecţia se efectua în lunile răcoroase, pentru a evita răcirea artificială a cadavrului.

Dacă acest tablou este îndeobşte cunoscut, el figurând destul de des pe coperţile diverselor tratate de anatomie, mai puţin intrată în conştiinţa publică este o altă pictură a lui Rembrandt inspirată din acelaşi univers tematic - *Lecţia de anatomie a doctorului Joan Deyman*, realizată de artist în 1656 pentru acelaşi consiliu al medicilor. În anul 1653 doctorul Deyman îl înlocuieşte pe doctorul Tulp în funcţia de inspector al Colegiului Medicilor din Amsterdam. Din această funcţie, Deyman apelează la Rembrandt să picteze o disecţie rară, cerebrală, disecţie realizată pe cadavrul unui delincvent spânzurat la 28 ianuarie 1656 şi disecat în zilele de 29, 30 şi 31 ale aceleiaşi luni. Acest tablou fascinant este în prezent în Muzeul Regal din Amsterdam, însă dimensiunile lui sunt mult mai mici decât ale originalului, datorită deteriorărilor suferite într-un incendiu din 1723. În fragmentul salvat, doctorul Deyman apare în centrul tabloului, în spatele cadavrului, iar celelalte personaje sunt dispuse pe cele două laturi, stând jos sau în picioare.

Dincolo de valoarea artistică indubitabilă, cele două capodopere ale lui Rembrandt reprezintă o transpunere a unor scene dintr-un domeniu vital al vieţii ştiinţifice din Europa secolului al 17-lea, şi anume practica medicală.

Dumitru NICOLESCU

Imagistica prin Rezonanţă Magnetică în tromboza venoasă cerebrală

Col. dr. Dragoş CUZINO, Cpt. dr. Cătălin BLAJ, Dr. Oana BASTON,
Gl. bg.(r) prof. dr. Ioan CODOREAN

Clinica de Medicină Nucleară
Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „Dr. Carol Davila"

Rezumat. Comparativ cu infarctul de cauză arterială, infarctul venos apare mult mai rar dar recunoaşterea lui este foarte importantă deoarece permite instituirea unui tratament adecvat şi cât mai precoce. Simptomatologia în tromboza venoasă este frecvent nespecifică şi deseori pacientul prezintă migrenă şi leziuni ale nervilor cranieni. IRM permite o recunoaştere rapidă şi uşoară a trombului venos şi a leziunilor cerebrale. Tromboza venoasă se asociază de asemenea cu alte complicaţii ce necesită intervenţie terapeutică.

Key words: MRI, thrombus signal, MR venography

Abstract. Thrombosis of the venous system of the brain is an uncommon cause of cerebral infarction relative to arterial disease but is an important consideration because of its potential morbidity. The symptomatology in venous thrombosis is frecquently unspecific and may occur with headache and cranial nerve palsies. MRI permit easier and early recognition of venous sinus thrombosis, offering the opportunity for early therapeutic measures. Venous thrombosis also may be associated with other medical complications that require therapeutic intervention.

Scopul investigaţiei: diagnosticarea unei tromboze venoase cerebrale şi analiza consecinţelor sale asupra parenchimului cerebral în perioada iniţial următoare, precum şi în repermeabilizarea sinusului trombozat la distanţă (după circa o lună). Când este posibil, va fi realizată ca examen de primă intenţie. IRM aduce informaţii atât asupra sinusurilor venoase, cât şi asupra parenchimului cerebral. Majoritatea trombozelor venoase se produc la nivelul sinusului sagital superior şi al sinusurilor laterale. Trombozele izolate corticale sau profunde sunt dificil de evidenţiat. Boala veno-ocluzivă cerebrală este o afecţiune cu potenţial letal ridicat. Aspectul clinic este de multe ori nespecific, astfel încât IRM are un rol important în stabilirea cât mai rapidă a diagnosticului.

Fiziopatologie. Cunoaşterea anatomiei sistemului venos este esenţială pentru evaluarea pacienţilor cu tromboză venoasă. Infarctul cerebral apare atunci când este lezată o venă sau un sinus venos datorită congestiei sau obstrucţiei. Tromboza unui sinus lateral asociază clinic migrenă, iar extensia către bulbul venei jugulare produce sindromul de foramen jugular. În tromboza sinusului cavernos pot apărea şi leziuni ale nervilor cranieni. Leziunea se poate complica şi cu hemoragie cerebrală. Metaanaliza ne arată că raportul între numărul de infarcte venoase şi cele arteriale este de circa 1: 62,5, că mortalitatea este între 13,8 şi 48 % în cazurile netratate şi că între 25 şi 30 % dintre pacienţi prezintă restitutio ad integrum.

Clinic pacienţii pot prezenta crize de tip epileptic, alterarea nivelului de conştienţă până la comă, deficite neurologice focale în funcţie de zona afectată. Hemipareza şi deficite ale ambelor membre inferioare pot apărea în tromboza sinusului sagital superior. Afazia, ataxia, ameţeala şi

hemianopsia pot apărea împreună cu sindroamele afectării nervilor cranieni de tipul neuropatiei vestibulare, tinitusului pulsatil, tulburări de auz, vederea dublă. În cazul trombozei sinusului cavernos asociate cu cea a venei oftalmice poate apărea proptoza şi edemul periorbital ipsilateral. Pot fi prezente hemoragiile retieniene şi edemul papilar asociate cu leziuni ale mişcărilor extraoculare şi ptoză.

Protocolul. Secvenţele folosite de obicei sunt de tip sagital şi coronal T1 şi T2, orientate paralel sau perpendicular pe planul sinusurilor venoase şi cu secvenţe de tip SE sau GE, în funcţie de protocolul ales, realizând un raport optim între timpul de examinare şi numărul de secvenţe realizate. Injectarea produsului de contrast paramagnetic precum şi secvenţele de tip angiografic venos, cu flux lent sunt obligatorii pentru realizarea diagnosticului. Secvenţele cu protocol de rutină trebuie să completeze examenul pentru evaluarea corectă a leziunilor parenchimatoase cerebrale. Secvenţa FLAIR este sensibilă la prezenţa trombusului.

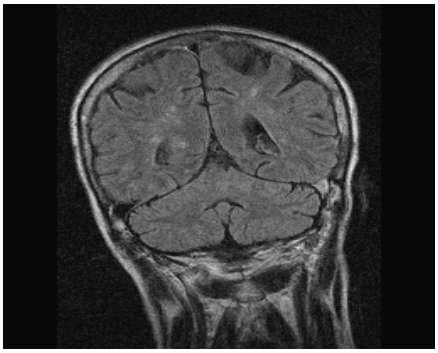


Fig.1. FLAIR coronal. Tulburare de flux în sinusul transvers de partea stângă

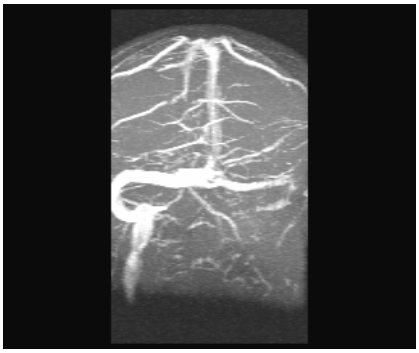


Fig.2. Flebografie RM. Reconstructia MIP evidenţiază diminuarea fluxului în sinusul transvers stâng

Rolul IRM constă în vizualizarea de semne directe, respectiv vizualizarea trombusului venos, şi indirecte, cum sunt leziunile parenchimatoase nesistematizate.

Venele cerebrale sunt avalvulare şi nu prezintă ţesut muscular parietal. Sistemul venos cerebral prezintă două părţi componente, una centrală iar cealaltă periferică. Sistemul venos periferic drenează în sinusul sagital superior, inferior şi în sinusurile transverse prin venele anastomotice sau cele de drenaj. Cele mai importante vene anastomotice sunt **vena cerebrală superficială mijlocie,** care drenează în sinusul cavernos, **vena anastomotică mare,** care drenează în sinusul superior sagital, şi **vena anastomotică posterioară,** care drenează în sinusul transvers.

Sistemul venos profund este format din marea venă Galen, venele cerebrale interne, vena bazală Rosenthal, afluenţii acestora, inclusiv cele transcerebrale şi subependimare.

Tromboza unei vene corticale este evocată atunci când se pune în evidenţă o imagine cu semnal hiperintens T1 şi FLAIR.

Injectarea substanţei de contrast regăseşte semnul delta descris şi CT, şi care constă în evidenţierea trombusului asociat cu priză de contrast periferică parietală.

- Semnalul trombusului venos se comportă la fel ca orice hematom intracerebral. Putem sistematiza evoluţia trombusului venos în două etape:

- înainte de primele 5 zile cu stadiul de oxi- şi dezoxihemoglobină cu aspect de izosemnal T1 şi izo- hipersemnal T2, între 5 şi 30 de zile stadiul de methemoglobină cu semnal hiperintens T1 şi T2;

-după 30 de zile, spre deosebire de hematomul intracerebral, fie apare o repermeabilizare a sinusului venos, evidenţiat prin lipsa de semnal (*flow void*), fie acesta se fibrozează, aspect vizibil prin apariţia unei prize de contrast la nivelul unui sinus venos la nivelul unei structuri cu semnal de fibroză - semnal intermediar T1 şi T2.

- Angiografia prin rezonanță magnetică evidențiază fie o lipsă de semnal la nivelul unui sinus venos în primele 5 zile în TOF (*time of flight*) sau PC(*phase contrast*) , fie după primele 5 zile un semnal slab ce atestă o diminuare a fluxului sanguin în TOF sau o lipsă de semnal în PC. Trebuie avut în vedere faptul că după primele 5 zile semnalul methemoglobinei hiperintens T1 şi T2 poate fi integrat în reconstrucțiile MIP (*maximum intensity projection*) ale sinusurilor venoase, ceea ce poate crea confuzii cu aspectul normal al fluxul venos.

- Semnele indirecte ale leziunilor parenchimatoase cerebrale sunt edemul vasogenic şi transformarea hemoragică mult mai frecventă în cazul infarctului venos față de cel arterial.

- La nivel meningeal putem evidenția priza de contrast anormală la nivel de dura-mater şi o stagnare sanguină intrameningee sau apariția unei circulații de colateralitate.

- IRM poate evidenția uneori şi cauza local declanşatoare sau favorizantă a trombozei.

- Modificările de flux evidențiate IRM sunt în principal datorate tromboflebitei cerebrale infecțioase asociată cu determinări septice cerebrale secundare sau trombozei aseptice.

-Procesele septice asociză simptomatologie clinică sugestivă şi provin în general din vecinătatea feței, meningitei septice sau unor procese septice generalizate.

- Tromboza aseptică apare secundar în cadrul sindromului paraneoplazic, unei deshidratări intense asociate sau nu cu alți factori de risc, cum sunt sarcina, afecțiunile cardiace congenitale sau dobândite, coagulopatiile, vasculita, chimioterapia, prezența tumorilor cerebrale.

-Venograma IRM are limite date de fenomenele de flux din anumite zone ce produc absența semnalului cu rezultat fals pozitiv de tromboză şi de variante constituționale cu diferențiere dificilă între hipoplazia sinusului transvers şi hipoplazia.

Bibliografie

1.Medel R, Monteith SJ, Crowley RW, Dumont AS. A review of therapeutic strategies for the management of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosurg Focus*. Nov 2009;27(5):E6.

2. Bruijn SF, Stam J, Vandenbroucke JP. Increased risk of cerebral venous sinus thrombosis with third- generation oral contraceptives. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *Lancet*. May 9 1998;351(9113):1404.

3. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet*. Sep 7 1991;338(8767):597-600.

4.Rahman M, Velat GJ, Hoh BL, Mocco J. Direct thrombolysis for cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosurg Focus*. Nov 2009;.

5.Filippidis A, Kapsalaki E, Patramani G, Fountas KN. Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment. *Neurosurg Focus*. Nov 2009;27(5):E3.

6.Alonso-Canovas A, Masjuan J, Gonzalez-Valcarcel J, et al. [Cerebral venous thrombosis: when etiology makes the difference.]. *Neurologia*. Sep 2009;24(7):439-45.

7.Leys D, Cordonnier C. Cerebral venous thrombosis: Update on clinical manifestations, diagnosis and management. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11:79-87. [Full Text].

8.Meyer-Lindenberg A, Quenzel EM, Bierhoff E, et al. Fatal cerebral venous sinus thrombosis in heparin-induced thrombotic thrombocytopenia. *Eur Neurol*. 1997;37(3):191-2. [Medline].

9.Zweifler RM. Management of acute stroke. *South Med J*. Apr 2003;96(4):380-5. [Medline].

Dicţionar de psihiatrie – ALOGIA

Col. conf. dr. Daniel VASILE, Mr. dr. Octavian VASILIU
Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central « Dr. Carol Davila », Bucureşti

Originea termenului se află în limba greacă, α- însemnând "fără", iar λόγος "vorbire", semnificaţia psihopatologică fiind aceea de reducere semnificativă a fluenţei discursului sau a productivităţii verbale. Alături de aplatizarea afectivă, reducerea gamei de emoţii trăite, avoliţia şi asocialitatea, alogia reprezintă unul dintre simptomele negative observate în schizofrenie [1]. Aceste simptome pot fi primare (intrinseci procesului schizofren) sau secundare (depresiei, anxietăţii, fenomenologiei pozitive, deprivării senzoriale, fenomenelor extrapiramidale etc). Manifestările negative se asociază cu spitalizări prelungite şi cu un impact negativ asupra funcţionării generale a individului. Alogia face parte şi din sindromul de deficit al schizofreniei, alături de restricţionarea afectului, scăderea gamei de emoţii şi incapacitatea de a trăi emoţii plăcute, reducerea sferei intereselor, diminuarea sentimentului că viaţa are un sens, reducerea dorinţei de interacţiune socială [2]. Poate fi întâlnită şi în episoadele depresive severe, delirium, demenţe (în cadrul afaziei) sau tulburările conversive. Mutismul electiv observat la copii este temporar şi selectiv, având o cauză psihologică.

La un pacient cu alogie poate fi remarcată reducerea vorbirii spontane, răspunsurile fiind monosilabice şi lipsite de orice detalii din partea pacientului. In extremis, se poate ajunge la mutism, situaţie în care contactul verbal cu subiectul nu poate fi stabilit. În cazul unui pacient cu alogie interviul directiv este deseori singura soluţie de obţinere a unor răspunsuri, în cazul unor întrebări deschise pacientul putând refuza să colaboreze.

O altă variantă a alogiei este cea în care subiectul, deşi stabileşte un contact psihoverbal şi are un debit verbal în limite normale, nu oferă informaţii relevante, având un discurs vag, circumstanţial, repetitiv, stereotip, excesiv de abstract sau concret. Pacienţii cu alogie pot avea o latenţă crescută a răspunsurilor, par detaşati şi preocupaţi de altceva decât de circumstanţele interviului.

Hipodopaminergia mezolimbică/mezocorticală a fost implicată în geneza simptomatologiei negative. De asemenea, dereglări ale sensibilităţii receptorilor glutamatergici NMDA, precum şi disfuncţii în mediaţia colinergică şi hipofuncţia sistemului noradrenergic pot contribui la apariţia şi menţinerea simptomelor negative. Rezultatele terapeutice în cazul simptomelor negative (deci inclusiv al alogiei) sunt modeste, chiar după introducerea antipsihoticelor atipice în arsenalul psihofarmacologiei. Modulatorii glutamatergici, de tipul agoniştilor NMDA glicină şi D-cicloserină au redus, în unele studii, simptomatolgia negativă, atunci când au fost adăugaţi la antipsihoticele atipice, cu excepţia clozapinei [3]. Augmentarea terapiei antipsihotice cu inhibitori de acetilcolinesterază a fost încercată, dar datele nu sunt, până în prezent, concludente [4].

1. Carpenter WT Jr, Kirkpatrick B. The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 1988;14:645-652.
2. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD et al. The Schedule for the Deficit Syndrome: An Instrument for Research in Schizophrenia. Psychiatry Research 1989; 30:119-123
3. Heresco-Levy U. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. Br J Psychiatry 1996; 169:5610–617
4. MacEwan GW, Ehmann TS, Khanbhai I, Wrixon C. Donepezil in schizophrenia—is it helpful? An experimental design case study. Acta Psychiatr Scand 2001; 104:6469–471

Abordări psihofarmacologice în prevenţia secundară a stresului posttraumatic[1]

Col. conf. dr. Daniel VASILE[1], Mr. dr. Octavian VASILIU[1], Lt. dr. Andrei Gabriel MANGALAGIU[1], Dr. Daniela UNGUREANU[2], Lt-col. dr. Bogdan VASILE[3], Dr. Mihaela VASILE [1], Dr. Denisa Mihaela NĂSTASE[1]

[1]Clinica Psihiatrie, Spitalul Universitar de Urgenţă Militar Central „Dr. Carol Davila", Bucureşti

[2]Ambulatoriul de Specialitate al SUUMC „Dr. Carol Davila", Bucureşti

[3]Secţia Psihiatrie, Spitalul Militar de Urgenţă Focşani

Rezumat. Pacienţii expuşi la evenimente traumatice au un risc crescut de a dezvolta o tulburare de stres posttraumatic (TSPT). Această analiză a literaturii de specialitate a avut ca obiectiv evaluarea gradului de susţinere a unor recomandări privind profilaxia secundară a TSPT prin metode psihofarmacologice. Populaţia ţintă a prezentei analize este constituită din pacienţi recent expuşi la un eveniment psihostresor sever, care au primit profilaxie secundară de tip farmacologic a TSPT. Aceşti pacienţi au fost ulterior reevaluaţi, pentru a se detecta procentul de apariţie a TSPT. Cele mai importante clase de substanţe, clasificate în funcţie de principalele sisteme de neurotransmiţători pe care acestea acţionează, au fost morfina, anticonvulsivantele, benzodiazepinele, antidepresivele serotoninergice, antipsihoticele, glucocorticoizii, beta-blocantele, alfa 2-agoniştii şi alfa 1-antagoniştii. Există diferenţe semnificative în privinţa numărului şi a calităţii studiilor care au evaluat aceste substanţe, iar majoritatea cercetărilor sunt realizate pe loturi restrânse sau reprezintă serii de cazuri. Până în prezent, cele mai bune rezultate au fost obţinute prin administrarea beta-blocantelor, urmate de glucocorticoizi şi morfină, acestea din urmă doar pe subpopulaţii bine definite.

Cuvinte cheie: tulburarea de stres posttraumatic, profilaxia secundară a TSPT, intervenţii precoce, profilaxie psiho-farmacologică

Abstract. Patients confronted with a traumatic event have a high risk for developing posttraumatic stress disorder (PTSD). This literature review was conducted in order to find the level of evidence for possible psychopharmacologic oriented recommendations in the secondary prophylaxis of PTSD. The target population of this review is represented by patients in the aftermath of a trauma, that received PTSD psychopharmacological prophylaxis and who were reevaluated at a follow-up visit. The main classes of drugs, matched to their neurobiological mediators, were morphine, anticonvulsants, benzodiazepines, serotoninergic antidepressants, antipsychotics, glucocorticoids, beta-blockers, alpha 2-agonists and alpha 1-antagonists. There are significant differences in the number and quality of clinical trials involving these drugs and the majority of data still comes from small scale studies and series of cases. It appears that beta-blockers have the most support from the literature, followed by glucocorticoids and morphine, but only in special subpopulations.

1.Introducere

Există raportări în literatura de specialitate cu privire la o perioadă definită de timp ("golden hours"), în care o intervenţie specifică ar putea preveni apariţia de sechele somatice sau cel puţin ar putea reduce amploarea consecinţelor negative ale unui factor traumatic. Primele luni după expunerea la o traumă sunt importante pentru prevenirea tulburării cronice de stres posttraumatic (TSPT cronic) [1].

Potrivit DSM IV – TR ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition- revised") diagnosticul de TSPT este stabilit dacă există simptome de hipervigilenţă, rememorări dureroase ale evenimentului traumatizant şi evitare a stimulilor legaţi de traumă, care

[1] Lucrare prezentată la simpozionul cu tema "Critical Incident Stress Management with Special Emphasis on Terrorist Events and Natural Disasters", desfăşurat în perioada 24-27 august 2010, în incinta Spitalului Universitar de Urgenţă Militar Central "Dr. Carol Davila" Bucureşti.

persistă mai mult de o lună [2]. Toate aceste simptome cauzează suferinţă clinic semnificativă sau deteriorare în funcţionarea socială, ocupaţională sau alte arii importante ale funcţionării individului.

TSPT este clasificată ca fiind acută (durată mai mică de 3 luni) sau cronică (durată mai mare de 3 luni), existând şi o formă de TSPT cu debut tardiv, în care simptomele apar după 6 luni de la evenimentul traumatizant. Pacienţii care au trăit un eveniment traumatizant şi care au simptome de hipervigilenţă, evitare şi reamintiri dureroase ale evenimentului care au dispărut în mai puţin de o lună după expunere sunt diagnosticaţi ca având reacţie acută de stres (RAS), conform DSM IV TR.

Cele mai multe studii care au evaluat eficacitatea profilaxiei secundare a TSPT sunt de mică amploare, nerandomizate, necontrolate placebo. Datele decelate din cazuri seriate, studii de caz şi studii deschise se constituie în majoritatea informaţiilor pe care le putem folosi pentru o analiză sistematică. Studiile clinice având această temă, sunt de obicei non-comparative, utilizează un singur medicament şi sunt realizate pe o perioadă scurtă de timp.

Un alt aspect important pentru a aprecia utilitatea abordărilor terapeutice este heterogenitatea populaţiei selectate. Cele mai multe studii clinice realizate pe populaţii de veterani, utilizând ca abordări terapeutice atât psihoterapia cât şi terapia medicamentoasă au arătat că tratamentul este mai puţin eficient decât la grupurile selectate din restul populaţiei. Există multe variabile care ar putea explica aceste diferenţe, începând cu natura traumei, expunerea repetitivă la aceasta, contextul profesional, atitudini diferite ale partenerilor de viaţă în populaţiile de militari faţă de cele de civili etc.

Din analiza literaturii rezultă că au fost investite mai multe resurse, cel puţin până acum, în cercetarea prevenţiei prin metode pshoterapeutice a TSPT decât prin intervenţie psihofarmacologică. Numărul studiilor care compară psihoterapia cu terapia medicamentoasă în populaţia cu expunere recentă la o traumă este de asemenea foarte redus. Pentru a fi eficientă, o intervenţie precoce după expunerea la un eveniment traumatizant ar trebui să aibă ca obiective: controlul rapid al manifestărilor neurovegetative comune reacţiei la stres, diminuarea suferinţei emoţionale, încurajarea întoarcerii la funcţionalitatea completă [1]. Utilizarea medicamentelor în această populaţie este dificilă datorită efectelor secundare care ar putea încetini reintegrarea în viaţa socială şi profesională, ar putea scădea calitatea vieţii şi interfera cu activităţile zilnice. De aceea, evaluarea balanţei între eficacitate şi tolerabilitate este importantă şi recomandarea bazată pe dovezi ar trebui să cântărească ambele aspecte ale urmărilor administrării de agenţi psihofarmacologici.

Bazele neurofiziologice ale genezei TSPT sunt încă incomplet elucidate, dar neurotransmiţătorii şi hormonii cel mai probabil implicaţi în această patologie par a fi norepinefrina, serotonina, glutamatul, acidul gama-amino-butiric (GABA), dopamina, neuropeptidul Y, opioidele endogene, glucocorticoizii şi factorul eliberator de corticotropină (CRF). O mare parte a cercetărilor axate pe fiziopatologie, neuroendocrinologie, farmacodinamică, neuroimagistică şi farmacologie clinică au detectat dovezi convingătoare pentru prezenţa hiperactivităţii sistemului noradrenergic la pacienţii cu TSPT [3]. Această hiperactivitate este observată ca răspuns la o multitudine de factori stresori, dar nu apare în condiţii bazale sau de odihnă. Alterarea activităţii neuronilor noradrenergici este asociată cu simptomele de hiperactivare şi retrăire caracteristice TSPT [4].

Serotonina joacă un rol important în reglarea activităţii cortexului prefrontal, amigdalei şi hipocampului, arii cerebrale implicate în fiziopatologia TSPT şi a altor tulburări anxioase [5]. De asemenea, serotonina interacţionează cu neurotransmisia noradrenergică şi modulează nivelul sinaptic al catecolaminelor prin heteroreceptorii presinaptici 5HT1A.

Glutamatul şi GABA sunt cei mai importanţi neurotransmiţători cu proprietăţi excitante şi, respectiv, inhibitorii. Expunerea la factori stresori şi la substanţe corticoide creşte eliberarea de glutamat la nivel cerebral, neurotransmiţător care este implicat în mecanismele de condiţionare şi în consolidarea memoriei. Plasticitatea pe termen lung glutamat-mediată este implicată în consolidarea amintirilor traumatice în TSPT [6]. GABA are efecte anxiolitice, iar stresul sever ar putea altera complexul receptoral GABA-A/BZD [7]. Tratamentul cu benzodiazepine, agonişti GABA şi inhibitori ai recaptării GABA scade simptomele anxioase în TSPT.

În TSPT s-a găsit o creştere în excreţia urinară a dopaminei şi a metabolitului ei principal, dopamina fiind cunoscută ca modulatoare a reacţiilor de condiţionare a fricii. Eliberarea excesivă de dopamină este importantă în hiperactivare, hipervigilenţă şi stările paranoide scurte din cadrul TSPT.

Neuropeptidul Y are proprietăţi anxiolitice şi de diminuare a stresului. O scădere a transmisiei neuropeptidului Y reduce adaptarea la stres şi se corelează cu hiperactivitatea noradrenergică în TSPT [8].

Endorfinele şi enkefalinele sunt neuropeptide endogene implicate în geneza unor simptome cum sunt paresteziile, analgezia şi disocierea din TSPT. Pacienţii suferind de această tulburare au niveluri crescute de beta-endorfine în lichidul cefalorahidian, de aceea o creştere a activării sistemului opioid endogen se crede a fi implicată în genezaTSPT [9].

Pacienţii cu TSPT au niveluri plasmatice şi urinare de cortizol scăzute comparativ cu grupurile de pacienţi care au alte diagnostice psihiatrice şi cu grupurile de control [10]. La datele amintite anterior se asociază creşterea concentraţiei CRF în LCR.

1. Formularea obiectivului cercetării

Scopul principal al acestei analize este de a găsi dovezi în sprijinul abordării psihofarmacologice în prevenţia secundară a TSPT. De asemenea, au fost evaluate datele care asociază medicamentele incluse în studiile clinice privind intervenţia precoce în TSPT cu neurotransmiţătorii sau sistemele hormonale prin care aceste medicamente acţionează. Datorită faptului că TSPT este o tulburare severă, incapacitantă, deseori rezistentă la tratament şi cu tendinţă la cronicizare, considerăm că este important să subliniem importanţa cercetărilor privind prevenţia bolii.

Deoarece abordările psihoterapeutice sunt mai dificil de standardizat şi datorită faptului că mai multe cercetări au fost efectuate în legătură cu abordările psihoterapeutice în profilaxia secundară a TSPT, incluzând două analize sistematice Cochrane (din 2009 şi 2010) [12,13], am analizat doar date referitoare la abordările psihofarmacologice.

2. Metodologie

Această cercetare este o analiză a literaturii care a inclus studii clinice, cazuri seriate şi studii de caz din bazele de date Pubmed, Medscape, Embase şi Cochrane, publicate între 1995 şi 2010. S-au căutat cercetări clinice după cuvintele cheie "TSPT", "tulburare de stres posttraumatic", "reacţie acută la stres", combinate cu "profilaxia secundară", "prevenţie", "intervenţie precoce" şi "farmacoterapie". De asemenea, am analizat Ghidurile de tratament al TPST, detectate prin căutarea în principalele baze de date psihiatrice (American Psychiatric Association, National Institute of Clinical Excellence, Australian Center for Posttraumatic Mental Health).

Toate studiile selectate au inclus populaţii adulte, civile sau militare (veterani ori personal activ) sau populaţii heterogene expuse la traume psihologice. Pacienţii au fost trataţi cu substanţe medicamentoase, dar am inclus şi studii care au implicat o formă de psihoterapie pentru comparaţia eficienţei. Rezultatele analizei literaturii au fost aliniate mecanismelor neurobiologice ale TSPT: fiecare factor neurobiologic implicat în geneza TSPT a fost alăturat medicamentului corespunzător (bazat pe mecanismele farmacodinamice de acţiune a medicamentelor).

3. Rezultate

Toţi cei 9 factori neurobiologici menţionaţi în introducere (norepinefrina, serotonina, glutamatul, GABA, dopamina, neuropeptidul Y, CRF, opioidele endogene şi glucocorticoizii) ca având rol în geneza TSPT au fost identificaţi prin cercetarea literaturii de specialitate. Toţi factorii

sunt asociaţi cu intervenţii farmacologice, deşi nu toţi agenţii terapeutici respectivi sunt întâlniţi în mod curent în practica clinică.

Tabelul 1. Criterii de includere şi excludere ale studiilor în/din analiza sistematică

Criterii	Includere	Excludere
Populaţia	Populaţie adultă, militari, civili sau populaţii amestecate expuse la traume psihologice. Studii, serii clinice sau raporturi de cazuri axate pe prevenţia secundară a TPST. Ghiduri Naţionale de tratament al TPST.	Studii care au inclus persoane cu comorbidităţi severe somatice sau psihiatrice. Studii neavând specificată vârsta populaţiei ţintă şi rezultate generale care nu ar fi permis formularea de concluzii pentru persoanele peste 18 ani.
Intervenţia	Studii care au evaluat farmaco-terapia sau farmacoterapia vs. psihoterapie în profilaxia secundară a TSPT; studii deschise, randomizate sau nerandomizate, cu sau fără control placebo.	Studii fără o formulare a intervenţiei folosite sau având insuficiente criterii pentru a recunoaşte metoda de tratament.
Locul intervenţiei	Spital, ambulatoriu, unităţi de îngrijire de zi	Lipsa precizării locului de desfăşurare.
Rezultate	Reducerea incidenţei sau diminuarea simptomelor TSPT la vizitele ulterioare (numărul simptomelor, severitatea, nivelul de disfuncţii asociate) evaluate de clinician sau autoevaluate.	Studii neavând ca rezultat primar reducerea incidenţei/simptomatologiei TSPT.

Unul dintre cele mai recente studii (ianuarie 2010) cu privire la prevenţia secundară a TSPT a fost publicat în *New England Journal of Medicine*, de Lisa Troy Holbrook şi colaboratorii [14] şi a implicat o populaţie de militari. Personalul rănit, aparţinând Marinei şi Infanteriei marine a Statelor Unite, dislocat în Irak, a fost tratat precoce (de obicei sub o oră) post-resuscitare şi post-traumatism, cu morfină pentru durere. Urmarea acestei abordări a fost un risc semnificativ mai mic de a dezvolta TSPT, observat la pacienţii care au primit morfină. Importanţa acestui studiu nu este dată numai de numărul mare de participanţi (n=696), ci şi de acurateţea metodologiei şi de omogenitatea populaţiei
studiate (extrase din *The Navy-Marine Corps Combat Trauma Registry Expeditionary Medical Encounter Database*). Dintre pacienţii care au dezvoltat TSPT, 61% au primit morfină; dintre pacienţii care nu au prezentat TSPT, 76% au primit morfină (O.R. 0.47; $p<0.001$). Asocierea a rămas semnificativă după ajustarea în funcţie de severitatea traumei, vârstă, prezenţa/absenţa amputaţiei, precum şi a altor factori clinici selectaţi legaţi de traumatism.

Datele de mai sus sunt susţinute de un alt studiu [15], care a evaluat pacienţi admişi în spital după apariţia unui traumatism fizic. Pentru aceşti subiecţi (n=155) au fost evaluate: existenţa tulburărilor psihice, durerea şi doza de morfină în săptămâna iniţială după apariţia traumei şi apoi la 3 luni post-eveniment (n=120). Subiecţii au fost reevaluaţi pentru a decela apariţia TSPT şi a altor tulburări psihice. Pacienţii care au îndeplinit criteriile pentru TSPT au primit semnificativ mai puţină morfină decât cei care nu au dezvoltat TSPT. Analiza statistică regresivă a indicat că severitatea TSPT la 3 luni a fost prezisă în mod semnificativ de durerea acută, leziunile cerebrale

traumatice uşoare şi doza de morfină în primele 48 de ore după traumă, în urma echilibrării variabilelor după severitatea traumei, sex, vârstă şi tipul traumatismului.

Deoarece rănirea fizică după o traumă (în special leziunile asociate cu dezvoltarea ulterioară a durerii severe) este un factor de risc pentru TSPT, asemenea rezultate sugerează ca potențială metodă de profilaxie reducerea rapidă şi eficientă, în zonele de acordare inițială a îngrijirilor, a durerii persoanelor traumatizate, atât în cazul personalului militar cât şi al populației civile.

Din punct de vedere neurobiologic, activarea adrenergică post-traumă ar putea fi blocată de morfină, prin acțiunea la nivelul receptorilor μ opioizi, localizați atât în amigdală cât şi în locus coeruleus (care găzduieşte cei mai mulți neuroni adrenergici ai sistemului nervos central). Durata tratamentului ar trebui să fie atent monitorizată deoarece riscul de instalare a dependenței de substanțe la pacienții cu TSPT este important.

Glutamatul joacă un rol crucial în răspunsul la stres la om şi în formarea amintirilor traumatice şi, de aceea, investigarea sa în profilaxia secundară a TSPT este justificată. Din nefericire, cele mai multe dintre cercetările referitoare la transmisia glutamatergică în TSPT sunt în stadiul preclinic. Importanța glutamatului în activarea amigdalei este susținută de cercetările de laborator. Agonistul parțial al receptorului NMDA D-cicloserina s-a dovedit a îmbunătăți extincția fricii la rozătoare, dar şi la pacienții cu fobii, cărora le-a fost aplicată terapia prin expunere [16,17]. D-cicloserina oferă oportunități de sporire a efectelor terapiei cognitiv-comportamentale în tulburările anxioase [18].

Anticonvulsivantele care acționează asupra glutamatului sunt posibile instrumente în prevenția secundară a TSPT. Valproatul, carbamazepina, lamotrigina, topiramatul, zonisamida, gabapentinul şi pregabalina acționează asupra neurotransmisiei glutamatergice, fie specific (stimulând eliberarea neurotransmițătorului sau activând receptorii N-metil-D-aspartat), fie nespecific. Există studii care sugerează eficacitatea topiramatului, lamotriginei şi acidului valproic în tratamentul TSPT [19], dar nu există niciun studiu privind profilaxia acestei patologii.

GABA este cunoscut a inhiba activarea indusă de stres a amigdalei, iar receptorii GABA aflați în aria bazolaterală a amigdalei diminuează excitația glutamatergică. Aceasta sugerează că benzodiazepinele sau anticonvulsiantele care potențează transmisia GABA-ergică ar putea fi utile pentru tratamentul acut posttraumatic.

Un studiu mai vechi , realizat de Gelpin et al. (1996) [20], a comparat două benzodiazepine cu potență înaltă în intervenția precoce pentru prevenția TSPT. Deşi la o lună şi la 6 luni nu a existat nicio diferență în scorurile pentru TSPT şi anxietate între cele două benzodiazepine sau între ele şi grupul de control, s-a evidențiat o mică reducere în expresia clinică a hiperactivării neurovegetative.

În al doilea studiu de mică amploare, realizat de Mellman et al. (1998) [21], pacienții tratați cu tetrazepam au avut doar o îmbunătățire a somnului din prima noapte, fără ca benzodiazepina să aibă un impact semnificativ asupra scăderii ratelor TSPT la 6 săptămâni.

"Ghidul Practic pentru Tratamentul Pacienților cu Tulburarea Acută de Stres Posttraumatic" (Asociația Psihiatrică Americană, 2004)[22] recomandă ca "benzodiazepinele să fie evitate la pacienții cu TSPT, pe cât posibil". Un alt ghid, "Managementul TSPT la Adulți şi Copii în Îngrjirea Primară şi Secundară" (Institutul Național pentru Excelență Clinică, Marea Britanie, 2005) [23], nu menționează benzodiazepinele ca o terapie validată pentru prevenția TSPT.

Sistemul serotoninergic are o rețea complexă de interacțiuni atât cu sistemele GABA-ergic, adrenergic, glutamatergic, dopaminergic, cât şi cu axa hipotalamo-hipofizară. De asemenea, s-a observat că administrarea pe termen lung a unui inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei (ISRS) ca paroxetina creşte volumul hipocampal la pacienții cu TSPT, având proprietăți de stimulare a neurogenezei [24].

Un studiu comparativ, de mare amploare, randomizat, care a inclus supraviețuitori adulți ai evenimentelor traumatice care au dezvoltat TSPT acută şi au beneficiat fie de terapie cognitiv-comportamentală, terapie prin expunere prelungită sau de terapie cu escitalopram, a arătat că ambele forme de psihoterapie au scăzut prevalența TSPT la 5 luni. Indivizii care au primit tratament

în faza acută cu escitalopram nu au diferit ca beneficiu de pacienţii trataţi cu placebo, sau de cei care s-au recuperat spontan (incluşi în listele de aşteptare) [25].

Tabelul 2. Studii clinice care au folosit benzodiazepine pentru profilaxia secundară a TSPT

Autori	**Număr de pacienţi. Design-ul studiului**	**Momentul intervenţiei post-traumă**	**Medicamente**	**Rezultate**
Gelpin E, Bonne O, Peri T, Brandes D, Shalev AY. [20]	Studiu prospectiv 13 supravieţui-tori ai unei traume	6.7 +/- 5.8 zile dupa traumă (interval, 2-18)	**clonazepam** (N = 10, 2.7 +/- 0.8 mg/zi) sau **alprazolam** (N = 3, 2.5 mg/dzi).	Subiecţii din grupul ce a primit benzodiazepine nu a diferit faţă de grupul de control în ceea ce priveşte scorurile la o lună şi 6 luni pentru TSPT şi anxietate.
Mellman, T. A., Bustamante, V., David, D., et al. [21]	Studiu mic descriptiv (n=4)	Nespecificat	30 mg **temazepam** zilnic pentru 5 zile, zilnic pentru 2 zile.	Fără diferenţe statistice în ratele TSPT la punctul de urmărire 6 săptămâni, deşi a fost găsită o tendinţă în grupul placebo(*k* = 1; *n* = 22; RR = 3.2; 95% CI 0.54–18.98). Grupul care a primit tetrazepam a avut o îmbunătăţire semnificativă a somnului din prima noapte după eveniment , dar nu au existat diferenţe semnificative între grupuri la următoarele vizite.

Având în vedere numeroasele tipuri de receptori de serotonină, o analiză a literaturii ştiinţifice sugerează că intervenţia precoce psihofarmacologică ar putea fi realizată mai ales cu agenţi care activează receptorii 5HT1A, cum ar fi ISRS-urile, venlafaxina, antidepresivele triciclice sau inhibitorii mnoamin-oxidazei. În plus, medicamentele care blochează receptorii 5HT2, cum ar fi nefazodona sau trazodona, ar putea fi de asemenea utile. Din păcate, nu există date la ora actuală care să susţină eficacitatea agenţilor serotoninergici în prevenţia secundară a TSPT. Există şi dezavantaje ale antidepresivelor serotoninergice: au o latenţă crescută a acţiunii teraputice, majoritatea studiilor clinice sugerând o perioadă de cel puţin două săptămâni până la apariţia efectului clinic; unele medicamente, cum ar fi ISRS-urile, ar putea exacerba anxietatea în prima săptămână de administrare, la pacienţii cu TSPT.

Dopamina este implicată în răspunsul la stres al amigdalei şi administrarea de antagonişti de dopamină cum ar fi antipsihotice atipice sau cele convenţionale ar putea să amelioreze reacţia acută la stres. Nu există, până în prezent, niciun studiu despre eficacitatea antipsihoticelor în prevenţia secundară a TSPT.

Neuropeptidul Y inhibă eliberarea atât de norepinefrină, cît şi de CRF, de aceea este implicat în fiziopatologia reacţiei de stres. Datele din cercetarea clinică şi preclinică sugerează că medicaţia care stimulează secreţia acestui neuropeptid ar putea ameliora RAS, TPST şi alte probleme induse de stres. Concentraţiile plasmatice ale neuropeptidului Y par să fie direct asociate cu recuperarea din TSPT, pentru că erau mult mai mari la veteranii de război care avuseseră TSPT decât la veteranii care aveau TSPT în momentul determinării sau la veteranii care nu au dezvoltat niciodată TSPT [26]. În prezent, în practica medicală nu există niciun drog care să acţioneze prin intermediul neuropeptidului Y.

Glucocorticoizii influenţează simptomele TSPT, cum ar fi coşmarurile cu tematică legată de traumă, flashback-urile, reamintirile din timpul zilei. Pacienţii care au fost trataţi într-o unitate de terapie intensivă (ATI), acuză adesea amintiri traumatice asociate cu dezvoltarea TSPT. Pacienţii grav bonavi din ATI prezintă de multe ori cantităţi scăzute de glucocorticoizi endogeni. Mai multe studii controlate efectuate pe pacienţi din ATI cu insuficienţă severă multiorgan, boli cronice

complicate, şoc septic sau status post-chirurgie cardiacă au arătat că administrarea de hidrocortizon determină o reducere semnificativă a simptomelor TSPT pe termen lung la supraviețuitori şi îmbunătățiri în calitatea vieții acestor pacienți [27]. Există motive întemeiate să presupunem că antagoniştii CRF ar putea avea efecte benefice asupra simptomelor TSPT. Aceşti agenți sunt în prezent utilizați în cercetări pe animale şi sunt în curs de dezvoltare de către companiile farmaceutice, fără a fi însă disponibili pentru uzul clinic.

Norepinefrina este implicată în consolidarea reminiscențelor memoriei traumatice după acțiunea unui stimul negativ puternic. Această reminiscență supraconsolidată este motivul pentru generarea TSPT. Scopul terapeutic urmărit de acțiunea asupra sistemului adrenergic este de a inhiba activarea excesivă a receptorilor alfa-1 şi beta adrenergici, precum şi de a augmenta influența inhibitorie a receptorilor alfa-2 adrenergici. Rezultatul unui asemenea tratament ar fi acela de a reduce activarea amigdalei, de a potența funcția PFC şi de a inhiba stimularea locus coeruleus sau activarea secundară a altor structuri corticale şi subcorticale.

Tabelul 3. Beta-blocantele în prevenția secundară a TSPT

Autori	**Nr. de pacienți. Design studiu**	**Momentul intervenției după traumă**	**Medicamente**	**Rezultate**
Vaiva G, Ducocq F, Jezequel K şi al. [28]	N=19	2 până la 20 de ore (media =9.5)	7 zile **propranolol** 40 mg de 3ori pe zi ;doza scade progresiv în 8-12 zile, voluntarii tratați (n=11) versus efectele lipsei tratamentului la cei care au refuzat medicația, dar au fost de acord să participe la studiu (n=8).	La 2 luni scorurile Scalei Rezulatului Tratamentului TSPT au fost mai mici la cei care au luat propranolol comparativ cu cei care nu au urmat tratamentul (p=0.037), la fel ratele TSPT (unul din 11 versus 3 din 8, p=0.012). 37,5 % din cei ce au refuzat propranololul au avut simptome de TSPT, în contrast cu 9% din cei care au acceptat medicația.
MB Stein, CKerridge, J.Dimsdele , DB Hoyt. [29]	n=48 dublu-orb	În primele 48 de ore de la traumă	14 zile cu betablocant **propranolol** (n=17), anticonvulsivantul anxiolitic **gabapentin** (n=14) sau **placebo**(n=17).	Niciunul dintre droguri nu a arătat beneficii semnificative față de placebo, pe simptomele depresive sau de stres posttraumatic la 1,4 şi 8 luni.
Pitman RK, SandersK B, Zusman RM [30]	N=41,pro -spectiv, controlat placebo	În primele 6 ore după eveniment	**propranolo**l 40 mg de 4 ori pe zi (n=18) versus placebo (n=23), 10 zile.	La 4 săptămâni simptomele tulburării au fost detectate la 30 % din subiectii care au primit placebo şi la 18 % din cei care au primit propranolol prin aplicarea Clinician-Administered TSPT Scale (CAPS) (p=0.15).
Krausenec T,Padberg F.Roozen-daal B[31]	N=108, observati-onal study	Nespecificat	**metoprolol**	La 6 luni femeile tratate cu metoprolol aveau un nivel semnificativ mai mic al memoriilor traumatice şi al scorurilor simptomelor TSPT decât femeile ce nu au primit beta-blocant (p=0.02).

Într-un studiu realizat de Vaiva et. al., administrarea precoce de propranolol a fost mai eficientă, semnificativ statistic, decât lipsa tratamentului, după 8 săptămâni, deoarece a redus ratele TSPT (9% vs. 37.5 %, p=0.012). Un studiu de mai mare amploare (n=108) a arătat rolul favorabil al metoprololului în prevenția TSPT , în cazul femeilor expuse la traumă [31].

Există, de asemenea, un studiu dublu orb care nu a arătat nicio diferență de evoluție la subiecții tratați cu propranolol sau gabapentin față de placebo [29]. Într-un alt studiu, deşi la 4 săptămâni nu erau diferențe semnificative între propranolol şi placebo, la 12 săptămâni pacienții tratați cu substanță activă au arătat scăderea responsivității fiziologice la probele de imagerie legată de evenimentul traumatic [30].

Kinzie şi Leung au descris unele beneficii ale utilizării clonidinei (agonist alfa-2) în managementul TSPT la refugiații sever răniți din Cambodgia, deşi profilul tolerabilității scăzute a acestui drog a contribuit la o lipsă a investigărilor suplimentare ale acestei abordări [32].

Prazosinul (alfa1- blocant) a scăzut incidența coşmarurilor la personalul militar diagnosticat cu TSPT [33], dar nu există studii în domeniul prevenției TSPT.

O prezentare sintetică a datelor din analiza noastră şi a nivelului de evidență este redată în tabelul următor.

Tabelul 4. Prezentare sintetică şi gradul de susținere a recomandărilor terapeutice

Sistemele de neurotransmițători	**Studii clinice (SC)**	**Nivelul de susținere (GRADE)**	**Recomandări**
Endorfine	2 SC (+), mai multe raportări de caz	C	Pacienți cu leziuni fizice, durere, discomfort somatic sever
Glutamatul, NPY, CRF, dopamina	Niciunul	-	Niciuna
GABA	2 SC (1+, 1-)	D	Temazepam, ca hipnotic
Serotonina	1 SC(-, escitalopram vs. psihoterapie)	D	Niciuna
Glucocorticoizi	1SC (+)	C	Hidrocortizon pentru populații selectate (ATI, şoc septic)
Norepinefrina	4 SC (2+, 1-, 1?) pentru beta-blocante	B	Beta-blocantele ar putea fi utile (propranolol, metoprolol), posibile diferențe legate de sex ale efectului

Gradul:

A: calitate înaltă - cercetări ulterioare este foarte puțin probabil să schimbe încrederea în estimările efectului;

B: calitate moderată - cercetările ulterioare este probabil să aibă un impact important în încrederea în estimarea efectului şi ar putea schimba estimarea;

C: calitate joasă - cercetările ulterioare este foarte probabil să aibă un efect important asupra încrederii în estimările efectului şi este probabil să schimbe estimarea;

D: calitate foarte joasă - orice estimare a efectului este foarte incertă.

5. Comentarii

Există anumite limitări ale acestei cercetări deoarece am inclus doar pacienți adulți, fără a include abordarea combinată psihoterapie şi psihofarmacologie. Numărul mic de studii (n=10) şi heterogenitatea metodologiei utilizate indică necesitatea explorării suplimentare în câmpul farmacoterapiei aplicate pentru prevenția secundară a TSPT.

Interesul pentru acest subiect este reflectat de numărul mare de studii clinice care sunt în desfăşurare. Nu mai puțin de 15 studii sunt listate pe cunoscutul site oficial de profil http://clinicaltrials.gov, implicând medicamente ca sertralina, escitalopramul, mifepristona, hidrocortizonul. Toate aceste studii au fost găsite după cuvintele cheie "TSPT" şi "prevenție", în urma excluderii cercetărilor axate pe abordări psihoterapeutice.

În timp ce neurobiologia TSPT a dezvoltat în continuu noi modele de înțelegere a acestei afecțiuni, cercetarea farmacologică pentru intervenția precoce în TSPT este încă la începuturile sale.

6. Concluzii

Căutarea unui medicament miraculos, care ar putea opri dezvoltarea TSPT în urma expunerii la un traumatism este, în mod evident, de mare importanță, deoarece această patologie este ridicată în rândul persoanelor expuse la incidente critice. Până acum, un număr important de medicamente au fost studiate în cercetări clinice de amploare mică şi medie, serii de cazuri şi studii de caz, dar aceste date nu sunt foarte convingătoare atunci când se pune problema formulării unor indicații terapeutice. Expectațiile din partea cercetării vizează descoperirea de noi medicamente, cu efecte secundare mai puține şi eficacitate mai mare, dar şi evaluarea în studii mari, randomizate, a medicamentelor existente.

Recomandarea bazată pe cele mai multe dovezi, privind profilaxia secundară a TSPT, este administrarea unui beta-blocant, deşi clinicianul ar trebui să țină cont de efectele adverse posibile ale acestei clase de medicamente.

Morfina este recomandată la pacienții cu traume fizice, pentru ameliorarea durerii şi evitarea consolidării amintirilor traumatice.

Medicamentele GABA-ergice, de tipul benzodiazepinelor, ar putea fi utilizate cu prudență pentru simptome ca insomnia, dar proprietățile profilactice privind TSPT ale acestor medicamente nu sunt susținute de dovezi. Hidrocortizonul este util pentru pacienții din ATI, cu şoc septic şi poate şi în alte condiții în care se decelează niveluri scăzute ale cortizolului endogen.

Agenții serotoninergici vor primi în continuare probabil mai multă atenție pentru prevenția secundară a TSPT, dar deocamdată nu există suficiente date pentru a formula o astfel de recomandare.

Bibliografie

[1] J. Zohar, R.Sonnino, A.S.Juven-Wetzler, H.Cohen. Can posttramatic disorder be prevented? *CNS Spectrum* 2009;12(Suppl.1):44-51.

[2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. Washington; APA, 2000.

[3] J.J.Vasterling, C.R. Brewin, Eds., "Neuropsychology of TSPT. Biological, Cognitive and Clinical Perspectives" , New York: Guilford Press, 2005.

[4] T.O'Donnell, K.M.Hegadoren, N.C.Coupland. Noradrenergic mechanisms in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder. Neuropsychobiology 2004;50:273-283.

[5] KJ Ressler, CB Nemeroff. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depr Anxiety*. 2000;12:2-19.

[6] HC Lin, SC Mao, CL Su, PW Gean. Alterations of excitatory transmission in the lateral amygdale during expression and extinction of fear memory. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010 Apr;13(3):335-345.

[7] E Geuze, BN van Berckel, AA Lammertsma, et al. Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13:74-83.

[8] AM Rasmusson, RL Hauger, CA Morgan, JD Bremner, DS Charney, SM Southwick. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related TSPT. *Biol Psychiatry*. 2000;47:526-539.

[9] DJ Newport, CB Nemeroff. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiology*. 2000;10:211-218.

[10] R Yehuda. Advances in understanding neuroendocrine alterations in TSPT and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1071:137-166.

[11] DG Baker, SA West, WE Nicholson, et al. Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156:585-588.

[12] NP Roberts, NJ Kitchiner, L Kenardy, JI Bisson. Early psychological intyerventions to treat acute traumatic stress symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Mar;3:CD007944

[13] NP Roberts, NJ Kitchiner, L Kenardy, JI Bisson. Multiple session early psychological interventions for the prevention of post-traumatic stress disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul;(3):CD006869

[14] T.L.Holbrook, M.R.Galameau, J.L.Dye, K.Quinn, A.L.Dougherty. Morphine Use after Combat Injury in Iraq and Post-Traumatic Stress Disorder. *N Engl J Med* 2010;362:110-117.

[15] RA Bryant, M.Creamer, M.O'Donnell, D.Silove, A.C.McFarlane. A study of the protective function of acute morphine administration on subsequent posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2009 Mar;65(5):438-40.

[16] SG Hofmann, AE Meuret, J Smits, NM Simon, MH Pollack, K Eisenmenger, et al. Augmentation of exposure therapy with D-cycloserine for social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63:298–304.

[17] DL Walker, KJ Ressler, KT Lu, M Davis. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration of intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *Journal of Neuroscience* 2002; 22:2343–2351.

[18] RA Bryant. Psychosocial approaches of acute stress reactions. CNS Spectrum 2005 Feb;10(2):116-122.

[19] M. Van Ameringen, C.Mancini, B.Patterson, C. Truong. Antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders: role in therapy. In "Antiepileptic drugs to treat psychiatric disorders", Mc Elroy S, Keck PE, Post RM (Eds), Informa Healtcare, NY, 2008:95-138.

[20] E. Gelpin, O.Bonne, T.Peri, D.Brandes, AY Shalev. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: A prospective study. *J Clin Psychiatry*, 1996 Sep;57(9):390-4.

[21] T.A. Mellman, V. Bustamante, D. David, D., A.I. Fins. Hypnotic medication in the aftermath of trauma. *Journal of Clinical Psychiatry 2002*, 63, 1183–1184.

[22] American Psychiatric Association. "Practice Guideline for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder". In "APA Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders. Compendium 2006". APA, Arlington, 2006

[23] National Institute for Clinical Excellence. "The Management of TSPT in Adults and Children in Primary and Secondary Care". London, UK, 2005. Accessed online at http://www.nice.org.uk/nicemedia /pdf/CG026publicinfo.pdf 27.08.2010 11.20.

[24] JD Bremner, B Elzinga, C Schmahl, E Vermetten. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. *Prog Brain Res*. 2008;167:171-86.

[25] A.Y. Shalev. Prevention of TSPT by Early Treatment: A Randomized Controlled Study. Preliminary Results from the Jerusalem Trauma Outreach and Prevention Study (J-TOP). *American College of Neuropsychopharmacology 46th Annual Meeting*, in Boca Raton, Florida, 2007. Accessed at http://www.medscape.com/viewarticle/567859 25.08.2010, 21.20

[26] R. Yehuda. Advances in understanding neuroendocrine alterations in TSPT and their therapeutic implications. Ann N Y Acad Sci 2006;1071:137-166.

[27] G Schelling, B Roozendaal, T Krauseneck et al. Efficacy of Hydrocortisone in Preventing Posttraumatic Stress Disorder following critical illness and major surgery. *Annals of the New York Academy of Science* 2006; 1071:46-53.

[28] G Vaiva, F Ducocq, K Jezequel et al. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* 2003, 54:947-949

[29] MB Stein, C Kerridge, JE Dimsdale, DB Hoyt. Pharmacotherapy to prevent TSPT: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of Traumatic Stress* 2007; 20(6):923-932.

[30] RK Pitman, KB Sanders, RM Zusman et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002, 51:189-192

[31] T Krauseneck, F Padberg, B Roozendaal et al. A beta adrenergic antagonist reduces traumatic memories and TSPT symptoms in female but not in male patients after cardiac surgery. *Psychological Medicine* 2010;40:861-869

[32] JD Kinzie, P Leung. Clonidine in Cambodgian patients with posttraumatic stress disorder. *J. Nerv. Ment. Dis*.1989; 177:546-550.

[33] HR Taylor, MK Freeman, ME Cates. Prazosin for treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Apr 15;65(8):716-22.

Tratamentul dependenței de tutun şi metode de stopare a fumatului

Constantin ŞTEFANI*, Prof. asoc. dr. Cristian DIDILESCU**

* Direcția medicală a Ministerului Apărării Naționale
** Universitatea de Medicină şi Farmacie Craiova

REZUMAT. Există o gamă variată de opțiuni de tratament care s-au dovedit eficiente, inclusiv terapiile comportamentale şi farmacologice. Niciuna dintre terapii nu poate fi utilizată în mod individual, excluzându-le pe celelalte, pentru că variază semnificativ eficacitatea acestora, accesibilitatea, eficiența şi costul individual. De exemplu, farmacoterapiile tind să solicite mai puțin timp de la indivizi şi sunt mai eficiente decât terapiile comportamentale, dar pot avea un cost mai crescut. Oricum, pentru anumiți indivizi (gravide, persoane cu boli cardiace) costurile se justifică datorită faptului că beneficiile renunțării sunt excelente. Intervențiile minimale ale personalului medical oferă nu doar o importantă abordare din punct de vedere al raportului cost-eficiență, ci ajută la schimbarea culturii într-una în care aceştia devin modele de nefumători. La baza varietății de metode demonstrate şi a nevoilor existente pe plan intern şi extern poate lua naştere principiul conform căruia țelul ideal ar fi maximizarea opțiunilor şi oportunităților intervențiilor de stopare, atât asupra întregii populații, cât şi asupra fiecărui individ.

Cuvinte cheie: nicotină dependență abstinență sevraj receptori nicotinici

ABSTRACT. There is a wide range ot treatment options that have been proved effective, including behavioural and pharmacological therapies. There is no single approach that should be emphasized to the exclusion of others because the therapies vary widely in their efficacy, their acceptability, their cost-effectiveness and their cost on an individual and population basis. For example, pharmacotherapies tend to require less human resource time to deliver and are more effective than many behavioural therapies, but can cost more in material resources. However, for some populations (pregnant women, and persons with heart disease) for whom there is an especially great benefit of cessation, the costs may be more readily justified. Minimal interventions by health professionals offer not only an important and cost-effective approach, such interventions can help to change the culture from one in witch the health professionals are models for non-smoking. On the basis of the variety of provern methods and variety of needs within and across coutries, it would appear that the ideal goal would be to work towards maximizing the options and occasions for smoking-cessation interventions, both population and individual based.

PREAMBUL

Terapia comportamentală şi farmaceutică împotriva dependenței de tutun şi în scopul renunțării la fumat poate contribui substanțial la îmbunătățirea stării de sănătate prin acceptarea ideii de stopare a fumatului. Chiar şi pentru persoanele care au încercat recent abținerea de la fumat, fără terapie, beneficiile pot fi însemnate dacă tratamentele le ajută să dobândescă abstinența mai devreme, pentru că riscul îmbolnăvirii este legat de perioada fumatului.

Sunt discutate mai multe concepte care să contribuie la importanța plasării terapiei în cadrul "triunghiului" de control: TUTUN-BOALĂ-EFORT. Primul concept pentru a înțelege dispoziția în tratarea unei boli este cauza bolii, iar anumiți factori pot împiedica eficacitatea şi utilizarea tratamentului. În cazul dependenței de tutun, sunt cel puțin 3 elemente importante de luat în considerație:

-primul element este considerat faptul că dependența de tutun este un puternic proces biologic şi social care impietează mult dobândirea şi menținerea renunțării la tutun;

-al doilea este acela că dependența de tutun este adesea însoțită de o teamă nerealistă în ceea ce priveşte tratamentul, în aceeaşi măsură în care se presupune că tratamentul nu este necesar. Acest lucru este tipic pentru procesele de dependență, uneori fiind asociat ca factor *"de negare"* sau *"rațional"* datorită tendinței persoanei dependente de a nega faptul că este cu adevărat dependentă, că are nevoie de ajutor, precum şi pentru considerentul că îşi imaginează că tratamentul este mai riscant decât boala în sine;

-al treilea element este acela că boala este promovată de către industria de tutun într-o manieră fără precedent, ceea ce angajează toate metodele de presiune economică, socială, politică şi de reglementare care să-i permită menținerea şi susținerea dependenței de tutun.

Tratamentul poate fi posibil, dar rareori uşor de realizat în implementarea renunţării la fumat. Întrucât produsele de tutun sunt comercializate pentru a obţine o maximă atractivitate din partea consumatorilor, medicamentele pentru tratarea dependenţei de tutun sunt produse în scopul siguranţei sănătăţii şi a eficacităţii, acordându-se atenţie deosebită şi asupra diminuării folosirii lor în mod repetat sau a apariţiei dependenţei. Acest lucru înseamnă că tratamentul este, prin concepţia sa, *"apelat"* în mai puţine rânduri decât tutunul şi, întrucât problema principală în ceea ce priveşte tutunul este permiterea şi susţinerea stopării consumului acestuia, un aspect important al majorităţii tratamentelor este acela de a favoriza respectarea şi folosirea adecvată în a dobândi şi a susţine abstinenţa de la tutun. Mai mult, industria de tutun oferă posibilitatea ca produsele sale să fie uşor de găsit, atractive şi foarte permisibile, în timp ce farmacoterapia este mai greu de accesat, adesea fiind disponibilă numai prin prescripţie medicală sau la puncte cu vânzare limitată şi, în plus, este mai scumpă, deoarece, în general, se găseşte în pachete care includ schema de tratament şi suficiente elemente care să descurajeze uzul ocazional, ca un susbstituent temporar pentru tutun.

Prin similitudine, terapia comportamentală nu este adesea uşor disponibilă, este consumatoare de resursă umană şi a fost apelată de sub-populaţii şi fumători.

Statistica, în ceea ce priveşte farmacoterapia, oferă multiple opţiuni indivizilor, importante pentru a se integra cu variatele preferinţe individuale. Acestea includ mai multe forme de terapie a înlocuirii nicotinei (gumă de mestecat, tabletă, plasture, spray nazal sau inhalant oral) şi bupropion.

Eficacitatea generală, dovedită, a medicamentelor este similară cu furnizarea unei dublări aproximative a probabilităţii pe termen lung a stopării fumatului. Tratamentul comportamental poate avea efect la propriu şi poate contribui la creşterea substanţială a succesului farmacoterapiei.

Tratamente eficiente şi extrem de scumpe au fost revizuite în multe ţări şi instituţii care pledează asupra necesităţii ca întreg personalul medical şi clinicienii să intervină în mod constant în scopul stopării fumatului la pacienţii lor.

Aria tratamentului comportamental, începând de la intervenţii scurte ale personalului medical specializat în a încuraja şi a menţine stoparea fumatului, până la programe cu o structură complexă privind încetarea fumatului, are ca domeniu eliminarea apetitului pentru tutun, precum şi recidiva folosirii acestuia.

Preocupări majore ale secolului XXI vizează tratamente relevante din punct de vedere cultural şi specializate pentru populaţie, adaptate fiecărui individ, cu un mare grad de accesibilitate, similar modalităţilor de obţinere a produselor de tutun. Tratamentul ar trebui oferit ca o componentă a conştientizării eforturilor societăţii de a controla consumul de tutun, ceea ce presupune: taxe crescute la ţigări, restricţii asupra fumatului în spaţiile publice, activităţi educative mult mai convingătoare asupra pericolului pe care-l reprezintă fumatul şi beneficiile renunţării la acest viciu, restricţii asupra comercializării produselor de tutun. Aceste elemente sunt hotărâtoare în cadrul eforturilor de stopare, a tratamentul utilizat şi în menţinerea abstinenţei faţă de tutun.

Terapia comportamentală

Eficacitatea terapiilor comportamentale în tratamentul dependenţei de tutun a fost revizuită, pe înţelesul tuturor, într-un ghid clinic practic, publicat în SUA, intitulat *"Tratarea fumatului şi a dependenţei"*, în rapoarte ale medicilor generalişti americani, din cadrul Departamentului de Sănătate şi Servicii Medicale din SUA (2000) şi englezi, de la Academia Medicală Regală a Marii Britanii, precum şi prin tratamente online.

O varietate de terapii comportamentale şi-a dovedit eficacitatea pentru mulţi fumători. Aria terapiilor comportamentale este complexă, de la simplul sfat oferit de un specialist, până la modalităţile extinse oferite de clinici specializate în consilierea stopării fumatului. În mod evident, odată cu nivelul de complexitate al terapiei creşte şi costul pe care fumătorul îl suportă, precum şi polița de asigurare, iar accesibilitatea terapiilor descreşte, în special în ţările în curs de dezvoltare.

1. Sfatul medicului specialist

Simplul sfat al unui specialist s-a dovedit util în creşterea ratei de abstinență cu până la 30%, în raport cu absența consilierii. Chiar dacă nu au existat studii sistematice de consiliere efectuate de către clinicieni, se constată o sporire similară a ratei de abstinență.

Ghidurile din SUA recomandă 5 abordări:

1. întreabă despre utilizarea tutunului;
2. sfătuieşte-i pe toți fumătorii să renunțe;
3. probează-i bunăvoința de a renunța rapid;
4. urmăreşte pacientul să renunțe;
5. pregăteşte contactul următor.

Întrucât efectul absolut al unui scurt sfat este relativ mic, această intervenție poate avea un impact considerabil atunci când numărul celor care apelează la medicii specialişti este mai mare. Medicii specialişti sunt de neînlocuit datorită abilității lor de a-i consilia în egală măsură pe pacienții care vor să renunțe, precum şi pe cei care nu au această intenție. Fumătorii care nu intenționează să renunțe la acest obicei pot primi informații mai documentate de la medici, fiind sensibilizați atât asupra efectelor nocive, cât şi a modalităților de stopare a fumatului, în mod special prin relevarea beneficiilor rezultate.

Pentru fumătorii care sunt nesiguri de abilitatea lor de a renunța, specialiştii pot utiliza strategii motivaționale, cum ar fi discutarea despre barierele asupra stopării fumatului şi soluțiile pentru depăşirea acestora. Beneficiile unor astfel de intervenții pot fi întărite cu elemente particulare, cum ar fi încurajarea pacientului de a selecta o anumită zi pentru a renunța la fumat şi personalizarea câştigului potențial.

Pentru fumătorii pregătiți să renunțe, specialistul poate oferi un suport motivațional puternic care să-i ajute să stabilească o dată calendaristică de renunțat, să le prescrie terapii farmaceutice pentru dependența de nicotină şi să le sugereze strategii comportamentale pentru a preveni recidiva.

2. Materiale de ajutor individual

Materialele universale de ajutor individual nu sunt mai utile decât consilierea oferită de specialist, dar sunt mai eficiente decât lipsa oricărei intervenții şi prezintă avantajul de a fi accesibile unui număr mare de persoane cu venituri modeste, datorită costului relativ scăzut. Prin urmare, ele pot avea o anumită valoare, chiar dacă nu prezintă aceeaşi eficacitate ca medicația. Materiale cu mesaj de încurajare a fumătorilor de a renunța la fumat şi de a-i ajuta în acest demers sunt în continuă creştere, fiind larg răspândite în țările dezvoltate.

În alegerea unor anumite materiale, spre furnizare sau recomandare către pacient, este important să se țină cont de accesibilitatea acestora. Este util ca ele să conțină un limbaj specific, adecvat unui anumit nivel de instruire şi acces cultural. De exemplu, în unele culturi trebuie să existe o corelație între beneficii, respectiv partea rațională asupra stopării fumatului, şi familie. Majoritatea materialelor sunt în mod obişnuit tipărite, iar aria lor de cuprindere poate fi de la o pagină, cu un scurt ghid şi trucuri, până la un manual structurat cu exerciții îndreptate spre o renunțare rapidă. Dintre resurse pot fi incluse casete audio, video, sau programe pe calculator, precum cele larg răspândite pe site-urile web disponibile. Accesibilitatea crescută a internetului poate crea oportunități pentru terapii de ajutor, structurate individual.

Modalități recente de abordare sunt concentrate pe executarea unor materiale de ajutor individual adecvate nevoilor proprii ale individului. Materialele individualizate se bazează pe răspunsul individual al fumătorului, în acest caz putând furniza persoanelor o reacție (autocontrol) interactivă, informații despre stadiul lor de schimbare, considerații privind balanța decizională pro sau contra renunțării la fumat, tentații care pot dezvolta, la majoritatea fumătorilor, situații şi tehnici specifice cu care aceştia se confruntă. Contactul telefonic este un mijloc economic care trebuie adăugat la lista materialelor de ajutor individual. Şase experiențe analizate de Cochrane cuprind beneficiile obținute în urma consilierii primite prin telefon.

3. Intervenţii la nivel comportamental şi psihologic

Suportul comportamental, incluzând numeroase şedinţe de consiliere individuală sau de grup, ajută la stoparea fumatului. Ambele terapii (individuală şi de grup) au contribuit la îmbunătăţirea ratei de renunţare, în comparaţie cu utilizarea materialelor de ajutor individual. Rata de renunţare este similară în cazul ambelor terapii folosite. În consecinţă, oricare terapie poate aduce beneficii.

De regulă, terapiile de grup sunt mai ieftine, dar utilitatea lor poate fi limitată de dificultăţile întâmpinate în recrutarea şi păstrarea participanţilor. Trei modalităţi de consiliere şi terapie comportamentală au demonstrat rate crescute de abstinenţă:

1) furnizând fumătorilor rezolvarea problemei/instruirea dobândirii acestor deprinderi (de exemplu: evitarea situaţiilor unde există fumători, identificând piedici pentru fumat);

2) acordând suport social, ca parte a tratamentului;

3) ajutând fumătorii să obţină suport social în afara tratamentului.

O altă componentă a terapiei comportamentale este fumatul care vindecă prin sublinierea efectelor nocive. Acest tip de terapie îi vizează pe pacienţii care fumează intensiv, adesea până la punctul de disconfort, greaţă sau vomă. Terapia de aversiune împleteşte stimulul plăcerii, obţinute prin fumat, cu stimulii dezagreabili. Obiectivul este eliminarea impulsului de a fuma. O astfel de terapie poate fi eficientă, dar necesită suport mai complex decât alte terapii comportamentale şi pare a nu fi pe deplin acceptată.

Un principiu de bază al terapiei de contact persoană-persoană îl constituie principiul *"mai mult este mai bine"*. Întrucât contactul minim (mai puţin de 3 minute), sau contactul cu un medic specialist, poate mări rata de abstinenţă până la 30%, comparativ cu lipsa oricărui contact, consilierea pe o durată mai lungă (peste 10 minute) poate dubla rata de abstinenţă.

4. Campanile de comunicare prin mass-media

Impactul mass-mediei a fost studiat intens în Australia, Canada, Finlanda şi SUA. Campaniile mass-media pot creşte conştientizarea în ceea ce priveşte efectele nocive ale fumatului asupra sănătăţii şi beneficiile care rezultă din stoparea acestuia. Acestea pot schimba şi întări atitudinea asupra stopării fumatului, furnizează indicaţii pentru o acţiune simplă şi influenţează comportamentul fumătorului.

5. Linii telefonice speciale sau servicii de internet pentru campania de renunţare la fumat

Liniile telefonice speciale au costuri reduse şi sunt uşor accesibile serviciului de stopare a fumatului. Acestea furnizează suport confidenţial şi anonim fumătorilor care doresc să renunţe. Pot fi disponibile toată ziua, inclusiv seara şi în weekend.

Liniile telefonice speciale folosesc două moduri de abordare: ***reactiv***, în care fumătorul poate apela direct, şi ***proactiv***, în care consilierii sună înapoi solicitanţii acordându-le suportul de care au nevoie.

Eficienţa şi preţul de cost ale consilierii telefonice proactive pentru stoparea fumatului sunt larg recunoscute.

Eficacitatea consilierii telefonice reactive este mai greu de demonstrat, datorită preluării şi controlului aleator al probelor ce conţin un serviciu reactiv. Oricum, este din ce în ce mai evident că alte metode de evaluare pot fi mai adecvate pentru serviciile reactive, deşi consilierea telefonică reactivă poate fi eficientă şi necostisitoare.

Liniile telefonice speciale destinate renunţării la fumat sunt populare şi uşor de accesat de către fumători. Spre exemplu, un studiu din Marea Britanie concluzionează că printr-o singură intervenţie s-a identificat 4,2% din totalul populaţiei adulte fumătoare din Anglia, ceea ce a reprezentat un succes important.

Liniile speciale pot fi apelate de către grupuri care au dificultăţi în accesarea serviciilor destinate stopării fumatului. Linia telefonică asiatică a Marii Britanii primeşte 20.000 de apeluri/an

şi identifică 10% dintre fumătorii din Asia de Sud. Pentru marea majoritate a apelanților, linia telefonică reprezintă primul lor contact cu orice formă de serviciu pentru stoparea fumatului.

Liniile telefonice speciale destinate renunțării la fumat intensifică dezvoltarea unei game de servicii de consiliere, de calitate, folosind internetul, care sunt integrate cu liniile telefonice de ajutor. Un număr de astfel de linii în țări europene ca Danemarca, Germania, Olanda şi Suedia dezvoltă servicii inovatoare construite şi adaptate la tendința generală a acestora.

În prezent există numeroase site-uri disponibile pe internet, capabile să ofere fumătorilor ajutor şi suport. Două dintre cele mai cunoscute sunt www.uitnet.org (care rulează în asociație cu Departamentul de Sănătate Publică a Universității din Boston) şi www.stop-tabac.ch (înființat de Universitatea din Geneva). Alt site este www.netdoctor.com.

În Marea Britanie fumatul este răspândit în special în rândul muncitorilor necalificați, aceştia având acces redus la internet (27%, față de 70% în rândul celor calificați). Oricum, odată cu apariția noii tehnologii, mai rapide, este evident că accesul la internet va fi în curând mult extins. Ca un mijloc de livrare a informării şi suportului de îngrijire a sănătății, internetul are potențialul de a identifica o arie răspândită de fumători şi consumatori de tutun. Internetul oferă potențial în găsirea unui număr mare de fumători, având costuri reduse, iar competiția constă în dezvoltarea unei arii de servicii web inovatoare şi eficiente pe care fumătorii să dorească să le folosească.

6. Competiții de renunțat cu succes la fumat de tipul "*renunță şi câştigă"*

Reprezintă o metodă, dovedită şi necostisitoare, de stopare a fumatului în rândul unei mari părți din populație, aceasta susținând tangențial şi controlul național al fumatului la locul de muncă. Campaniile *"renunță şi câştigă"* utilizează metode inovatoare de comunicare, parteneriate, organizații comunitare şi implicări în serviciul de sănătate din care să rezulte o rată de renunțare la fumat în jur de 20%.

Metodele conservatoare de evaluare a participanților, după 1 an, arată că între 10 şi 30% dintre participanți au rezistat fără nicio țigare în acest interval, folosind campaniile "*renunță şi câştigă"*.

"Renunță şi câştigă" este o campanie de stopare a fumatului în continuă creştere şi conține mesaje pozitive pentru fumători. Participanții se opresc din fumat pentru cel puțin o perioadă competitivă de 4 săptămâni şi, dacă reuşesc, câştigă premii. Organizatorii campaniilor *"renunță şi câştigă"* din diverse țări furnizează resursele financiare şi premiile pentru campanile locale, urmând un protocol internațional standard.

Au prioritate în concurs toți participanții care au folosit zilnic tutunul timp de cel puțin 1 an şi care au vârsta peste 18 ani.

Centrul internațional de coordonare *"Renunță şi câştigă"* de la Institutul Național de Sănătate Publică din Finlanda şi campaniile organizate sub acest titlu sunt în strânsă colaborare cu Organizația Mondială a Sănătății.

7. Locurile speciale pentru fumat

Spațiile speciale destinate fumatului la locul de muncă reprezintă, în domeniul sănătății publice, o modalitate eficientă ce încurajează pe termen lung motivația privind renunțarea la utilizarea tutunului. Mai mult, această măsură poate include un număr mare de indivizi la un cost minim. Lucrul individual cu fumătorii este un factor important, dar are un impact limitat dacă nu se iau în calcul şi factorii înconjurători care promovează şi susțin fumatul.

Amenajarea locurilor speciale pentru fumat, în special a amplasamentelor care conțin acest mesaj, reprezintă o componentă esențială a oricărei strategii care promovează stoparea fumatului.

SUA au o experiență de peste 20 de ani în încercarea de schimbare a politicii publice de promovare a locurilor speciale pentru fumat. Crearea politicilor publice şi private de restricționare a fumatului s-a dovedit a fi un mod de abordare extrem de eficace în promovarea stopării fumatului. Numeroase studii relevă efectele acestor restricții asupra comportamentului angajatului fumător, demonstrând o comprimare a consumului mediu zilnic de țigări şi o scădere a ratei globale de prevalență a fumatului.

Procentul fumătorilor care intenţionează să renunţe la fumat este mai mare acolo unde există astfel de amplasamente care, la rândul lor, par să promoveze renunţarea pe termen îndelungat. Documentele deţinute de industria de tutun dezvăluie faptul că restricţiile impuse celor care fumează au fost considerate o ameninţare majoră la profitul acesteia, din momentul în care s-a aflat că *"fumătorii care se confruntă cu restricţii la locul de muncă au o rată de renunţare mai mare cu 84% faţă de medie"* şi s-a aşteptat *"un declin al consumului de tutun cu 10%"* în cazul în care fumatul ar fi fost interzis peste tot la locul de muncă. Legislaţia care restricţionează fumatul în locuri publice este, de asemenea, o strategie eficace în susţinerea stopării fumatului, de când s-a constatat un beneficiu adiţional al acestei reglementări.

Legile privind purificarea aerului în încăperi sunt asociate cu o prevalenţă a fumatului mai redusă, proporţional cu creşteri ale numărului intenţiilor de renunţare la fumat.

Statele care impun numeroase restricţii privind monitorizarea fumatului alături de taxe crescute înregistrează cele mai scăzute rate de consum. Aceste corecţii nu se pot realiza doar printr-o lege sau prin stabilirea unor politici restrictive. Politica trebuie implementată cu grijă, alături de furnizarea serviciilor de susţinere a stopării fumatului şi întărirea procedurilor stabilite şi aplicate.

Terapia farmacologică

Numeroşi indivizi sunt capabili să renunţe cu succes la fumat cu forţe proprii, apelând la un ghid comportamental de ajutor individual. Oricum, cei mai mulţi fumători sunt dependenţi de nicotină şi ar putea beneficia în urma intervenţiilor privind aspectele psihologice, în special dereglările cauzate de dependenţa de tutun şi sevrajul, recunoscute de ICD 10 - Clasificaţia Internaţională a Bolilor.

Dezvoltarea farmacoterapiei în tratarea dependenţei de nicotină se concentrează pe alinarea simptomelor sevrajului. De exemplu, medicamentele cu nicotină reduc aceste simptome prin înlocuirea parţială a nicotinei acumulate prin fumat.

Antidepresivele, cum sunt bupropionul şi nortriptilina, pot fi eficace în stoparea fumatului datorită acţiunii lor asupra depresiei cauzate de renunţarea indusă, ceea ce este similar cu renunţarea la nicotină. Au fost experimentate încercări clinice de promovare a renunţării prin produse farmacologice, în scopul reducerii altor simptome de sevraj, ca anxietatea.

Eficacitatea produselor

În prezent, sunt două categorii de medicaţie disponibile în renunţarea la fumat: medicamente ce conţin nicotină şi medicaţia non-nicotină.

Printre medicamentele fără nicotină, bupropionul a fost acceptat (acreditat) în stoparea fumatului, în timp ce altele sunt considerate eficiente chiar dacă nu au fost acreditate de autorităţile în drept ca fiind produse pentru tratamentul renunţării la fumat. Bupropionul şi diversele produse folosite în terapia de înlocuire a nicotinei au fost vast studiate, iar concluzia acestor cercetări este că toate sunt eficiente, păstrându-se anumite limite şi condiţii, toate putând dubla rata abstinenţei, prin placebo.

Compararea eficienţei produselor este problematică, deoarece există foarte puţine studii interne privind compararea produselor în mod direct şi pentru că rata de succes a produselor variază destul de mult. Oricum, putem concluziona că produsele sunt eficiente în funcţie de compoziţia acestora, dar acest efect poate fi îmbunătăţit cu un suport comportamental intensificat.

Nu există un sistem validat de îmbinare perfectă între forma de tratament aplicată fumătorilor şi cel mai de succes efect. Indivizii variază în alegerea celei mai acceptabile forme de tratament, iar cei care au încercat să renunţe şi au eşuat cu un anumit produs potapela la alte produse mai eficiente. De aceea, este important să existe cât mai multe produse disponibile.

MEDICAMENTE DE LINIA I

1. Terapia de substituție nicotinică (TSN)

1.1. Plasturele transdermic

Diversitatea din sistemele cu plasturi este descrisă în tratate iar diferențele de farmacocinetică au fost ilustrate într-un experiment clinic *"față-n față"*. Pentru că este imposibil de previzionat care fumători răspund la acțiunea plasturilor, este util să se asigure accesul acestora la toate tipurile de plasturi. De exemplu, unii fumători pot apela la un plasture care eliberează niveluri crescute şi rapide ale nicotinei, în timp ce alții preferă plasturi care eliberează gradual cantități mai mici de nicotină.

Introduşi în uz din anul 1991, în prezent, pe piața farmaceutică mondială se găsesc trei tipuri de plasturi, care diferă între ei prin: concentrația de nicotină conținută şi eliberată (5,10,15 mg sau 7,14,21 mg), durata de aplicare (16 sau 24 de ore) şi nivelele de nicotină obținute în sânge.

Plasturii se adresează subiecților adulți de peste 18 ani, fumători a 10-15 țigări/zi, cu dependență moderată de nicotină.

Terapia cu plasturi nicotinici se recomandă pentru aproximativ 3 luni, se începe cu terapia maximă timp de o lună, apoi, în următoarea lună se continuă cu doza medie şi, în ultima lună, se administrează plasturi cu concentrația minimă.

Principalul avantaj al formulelor de plasturi acreditate este că au eficiență, chiar dacă pacientul îl utilizează dimineața sau în cursul zilei. Din acest motiv, complianța la terapia cu plasturi tinde să fie mai crescută decât pentru alte produse folosite în această terapie.

Plasturele eliberează nicotină mai lent decât schemele obişnuite de substituție ale nicotinei, deşi concentrațiile plasmatice ale nicotinei cresc în cursul zilei prin folosirea plasturelui, mai ales dacă pacientul nu apelează la produsele obişnuite de substituție a nicotinei de atâtea ori cât îi sunt recomandate în cursul unei zile.

Cele mai frecvente *reacții adverse* produse de folosirea plasturelui cu nicotină sunt de natură dermică, locale, întâlnite la peste 50% dintre utilizatori. Prin schimbarea zilnică a locului de aplicare a plasturelui, în conformitate cu instrucțiunile de utilizare, precum şi prin folosirea unguentelor de tip Triamcinolon, se reduce incidența acestor reacții dermice. Tulburări de somn au fost de asemenea întâlnite la folosirea plasturelui timp de 24 de ore, observându-se o rată mai mare la plasturii de 21 mg, față de cei de 7-14 mg. Medicii pot recomanda plasturi cu concentrații mai mici persoanelor care manifestă tulburări de somn, precum şi îndepărtarea acestora după 16 ore şi pe timpul cât dorm.

Alte reacții adverse: cefalee, vertij, vise anormale, grețuri, palpitații, stări care pot fi induse şi de sindromul de abstinență însuşi.

1.2. Guma cu nicotină

Prima terapie de substituție a nicotinei disponibilă consumatorilor a fost polacrilexul cu eliberare transmucosală de nicotină (guma cu nicotină). Inițial, acest produs a fost aprobat pentru a fi prescris în câteva țări europene, în Canada şi în SUA, la începutul anilor 1980, dar şi în multe alte țări la sfârşitul aceluiaşi deceniu.

În anii '90, multe țări au aprobat comercializarea gumei, fără prescripție medicală, chiar şi în farmacii, în alte țări fiind catalogată ca un produs nemedicamentos.

În compoziția gumei cu nicotină au fost introduse arome de mentă sau portocală, în efortul de a creşte complianța pacienților la utilizarea acesteia, mai ales că aroma inițială era neplăcută.

Au fost efectuate sute de cercetări, care au la bază studii clinice şi primare, în ceea ce priveşte siguranța şi eficacitatea produselor pentru abstinență şi în tratarea simptomelor de sevraj, inclusiv dorința puternică de a fuma.

Guma cu nicotină nu se mestecă ca o gumă obişnuită, ci intermitent, ținându-se în cavitatea bucală aproximativ 30 de minute, pentru a elibera nicotina.

Acest preparat se indică persoaneleor cu vârste de peste 18 ani, care fumează cel puțin 10 țigarete/zi, totalizând un scor Fagerstrom ≥ 4 şi care sunt motivate să oprească fumatul.

Este disponibilă în concentraţii de 2 şi 4 mg, fiecare dintre acestea eliberând aproximativ 50% din nicotină după o perioadă de 15-30 minute de la utilizare.

Folosirea gumei determină nivele medii sanguine ale nicotinei de 7-10 ng/ml, considerate suficiente pentru a stimula receptorii nicotinici din creier şi a reduce astfel intensitatea sindromului de sevraj. Timpul optim de consumare nu trebuie să fie mai mic de 30 de minute. Dacă guma este administrată corect, respectând toate aceste mici amănunte şi durata standard a curei terapeutice, ea este extrem de eficientă. Se mai impun precauţii în cazul consumului de băuturi acide, dovedite a interfera absorbţia nicotinei, motiv pentru care se indică evitarea ingestiei de sifon, apă minerală, sucuri acidulate, cola, cafea, bere, timp de aproximativ 15 minute înainte şi în timpul cât se mestecă guma cu nicotină. Astfel, atunci când cantitatea de gumă de mestecat administrată este stabilită la 10 bucăţi pe zi, fumătorul recepţionează aproximativ 10 sau 20 mg de nicotină zilnic, folosind gumă de concentraţie 2-4 mg. Absorbţia medie de nicotină din ţigări este de aproximativ 30 mg/zi. În acest fel, cei care utilizează guma nu ating nivelul zilnic de nicotină pe care l-ar obţine din ţigară. Mai mult, datorită absorbţiei lente a nicotinei din gumă, comparativ cu cea din fumat, dozele individuale nu produc niveluri arteriale crescute ale nicotinei, aşa cum se întâmplă în cazul fumatului. Fumătorii care folosesc mai puţine gume dobândesc concentraţii mai mici de nicotină, ceea ce poate reduce eficacitatea tratamentului.

Datorită importanţei substituirii nicotinei în cantităţile adecvate, succesul tratamentului pe bază de gumă cu nicotină depinde parţial de numărul de bucăţi pe care fumătorul le utilizează zilnic.

Fumătorii dependenţi şi-au crescut şansele de dobândire a abstinenţei la o doză de 4 mg, în loc de 2 mg. După câteva săptămâni sau luni, numărul dozelor zilnice se reduce gradual, până la eliminare. Această fază terapeutică durează câteva săptămâni, în cazul celor mai mulţi utilizatori, dar tratamentul va fi continuat cât va fi necesar, pentru a permite atât adaptarea graduală a organismului la nicotina redusă, cât şi pentru a împiedica reluarea fumatului.

Persoanele cărora li se recomandă folosirea gumei cu nicotină trebuie să fie capabile să-şi administreze corect medicamentul, pe principiul *"mestecă şi parchează",* şi este necesar să nu posede condiţii medicale coexistente din categoria: diabet insulino-dependent, afecţiuni coronariene, ulcer peptic, HTA, boli ale articulaţiei temporo-maxilare, sarcină, alăptare, afecţiuni dentare, care se pot agrava datorită mestecării gumei.

Per total, durata recomandată a tratamentului este în medie de 14 săptămâni, cu o limită inferioară de 8-10 săptămâni, pentru indivizii cu dependenţă redusă, şi cu o limită superioară de 3-6-12 luni, pentru cei sever şi foarte sever dependenţi.

1.3. Tableta orală cu nicotină

Tableta se prezintă în concentraţii de 1, 2 şi 4 mg, nu se mestecă şi nici nu se înghite. Instrucţiunile de folosire şi dozajul sunt similare cu cele ale gumei cu nicotină; se dizolvă în aproximativ 30 de minute, cu diverse variaţii, în funcţie de indivizi.

Ca şi la guma cu nicotină, nicotina din tabletă este absorbită lent prin mucoasa bucală şi eliberată în sistemul circulator. Tableta este o alternativă a gumei cu nicotină la indivizii care necesită o administrare intermitentă şi controlabilă a nicotinei, dar care nu agreează guma de mestecat.

Cantitatea de nicotină absorbită dintr-o tabletă pare a fi mai mare decât cea eliberată de gumă. Studiile privind administrarea în doză unică arată un nivel al concentraţiei plasmatice maxime cu 8-10% mai mare şi un nivel al concentraţiei medii a agentului terapeutic din organism cu 25-27% mai mare faţă de gumă, în concentraţiile de 2 şi 4 mg, acest lucru datorându-se retenţiei reziduale de nicotină în gumă.

Principala *contraindicaţie* o reprezintă infecţiile orofaringiene. Tableta orală cu nicotină este, de asemenea, contraindicată copiilor şi gravidelor şi impune aceleaşi precauţii cardiovasculare ca şi inhalerul nicotinic.

Cura durează 12 săptămâni şi nu se recomandă mai mult de 20 de tablete zilnic.

1.4. Tableta sublinguală

Un comprimat conține 2 mg de nicotină, fiind produs şi comercializat în numeroase țări europene. Produsul este conceput să fie administrat sublingual, unde se dizolvă în aproximativ 15-20 minute.

Ca şi tableta cu nicotină, tableta sublinguală are avantajul că nu se mestecă. Nivelurile de nicotină obținute prin folosirea unei tablete de concentrație 2 mg sunt similare cu cele rezultate de la o gumă care are aceeaşi concentrație.

Durata totală a tratamentului trebuie să fie ≥ cu 12 săptămâni, cu reducerea progresivă ulterioară, după caz.

Într-un experiment aleator, placebo dublu orb, cu tablete sublinguale de 2 mg, ratele de succes privind obținerea unei abstinențe totale în cazul activ, versus placebo, au fost 50% vs. 29% în 6 săptămâni, 42% vs. 23% în 3 luni, 33% vs. 18% în 6 luni. Rata de renunțare este dublă față de alte forme ale terapiei de substituție a nicotinei. În acest experiment, efectele adverse au fost minore şi tolerabile, cele mai comune fiind sub formă de iritații şi de inflamații în gât şi în gură.

Efecte adverse: dureri bucofaringine. Contraindicația principală fiind infecțiile cu aceeaşi localizare.

1.5. Inhalatorul cu nicotină

Inhalatorul cu nicotină constă într-un dispozitiv pentru cavitatea bucală şi un cartuş de plastic cu nicotină. A fost prima dată comercializat în SUA, în 1998, ca medicație prescrisă pentru stoparea fumatului, şi conceput astfel încât să satisfacă aspectele comportamentale ale fumatului numite *"ritual de ducere la gură a mâinii"*, cu eliberarea nicotinei în scopul reducerii simptomelor psihologice de sevraj.

Medicamentul este contraindicat femeilor gravide şi tinerilor sub 18 ani şi trebuie utilizat cu precauții la pacienții cardiaci, mai ales la cei care au avut IMA în ultimele 2-3 săptămâni, ca şi la cei care au aritmii severe sau angină pectorală instabilă.

Dozajul este de 6-16 cartuşe/zi, în condițiile în care un cartuş poate elibera 4 mg de nicotină.

Durata recomandată a terapiei este de 6 luni, cu mențiunea ca în ultimele 3 luni doza să fie ajustată treptat.

Este important de specificat că cea mai mare parte din nicotină este eliberată în cavitatea bucală (36%), în esofag şi în stomac (36%), foarte puțină ajungând până în plămâni (4%).

Deoarece absorbția se realizează mai întâi prin mucoasa bucală, rata de absorbție este similară cu aceea a gumei cu nicotină.

Fiecare cartuş din inhalant conține 10 mg de nicotină, din care peste 4 mg pot fi eliberate şi 2 mg pot fi absorbite prin *"ritual de pufăit"*.

Pacienții pot seta inhalantul la nivelul de nicotină de care au nevoie.

În experimentele clinice, majoritatea fumătorilor care au reuşit să devină abstinenți au folosit între 6-16 cartuşe pe zi.

Reacții adverse: iritație la locul administrării (gât şi cavitate orală), tuse iritativă, rinită.

Deocamndată produsul nu este comercializat în România.

1.6. Sprayul nazal cu nicotină

Sprayul nazal cu nicotină a fost conceput să elibereze fumătorilor cantități de nicotină mai rapid decât se realizează prin folosirea gumei sau a plasturelui.

Dispozitivul disponibil consumatorilor este o sticlă multi-doză cu un mecanism de pompare adaptat, care eliberează 0,5 mg de nicotină la un jet de 50 ml. Un recipient conține 100 de doze.

Doza uzuală este de 0,5 mg/narină, inițial 1-2 doze/oră, cu posibilitatea creşterii dozajului atât cât este necesar pentru îndepărtarea simptomelor de sevraj.

Cu o doză pe oră (1mg nicotină) timp de 10 ore se produc concentrații medii în plasmă de 8 ng/ml.

Limitele între care se situează dozarea zilnică sunt de 8-40 doze/zi, în total durata terapiei este de 3-6 luni.

Nicotina din spray este absorbită în sânge relativ rapid, comparativ cu cea din gumă sau plasture. Chiar dacă rata absorbției nicotinei în plasmă, cu ajutorul spray-ului, este apropiată celei din țigări şi inhalantul oral, magnitudinea creşterii concentrației de nicotină în plasmă este mai redusă.

Conform prospectului, dozele din sprayul nazal ar trebui individualizate pentru fiecare pacient în concordanță cu nivelul de nicotină de care acesta depinde, precum şi cu incidența simptomelor cauzate de excedentul de nicotină.

Nici acest substitut nicotinic nu este permis gravidelor şi tinerilor sub 18 ani, impunând aceleaşi precauții cardiovasculare ca şi tableta/inhalerul cu nicotină.

Reacții adverse: iritație nazală, congestie nazală, modificări tranzitorii de gust şi miros.

Nu se recomandă pacienților cu hiperreactivitate bronşică.

2. Bupropion SR

Una din simptomele renunțării la fumat este starea de dispoziție negativă, care poate fi luată în calcul la eşecurile apărute în procesul de renunțare sau de reluare a fumatului, după o perioadă de abstinență. Din acest motiv, numeroase antidepresive au fost testate în scopul sprijinirii stopării. În anul 1989 Ferry a deschis calea tratamentelor non-nicotinice ale dependenței nicotinice. El a observat că dintre fumătorii care urmau un tratament antidepresiv cu bupropion, un procent important îşi schimbă „opinia" despre fumat, găsindu-l neplăcut ori, pur şi simplu, nu mai simțeau nevoia de a fuma şi renunțau spontan la consumul de tutun.

Compania producătoare a **bupropionului a refuzat, inițial, să cerceteze fenomenul, nefiind convinsă că un astfel de abord ar fi util, astfel că Ferry şi-a finanțat un mic studiu pilot: 44 de fumători au primit bupropion ori placebo. Niciunul dintre cei care au primit placebo nu a re**nunțat să fumeze, în schimb, 50% dintre cei care au primit bupropion nu mai fumau la 3 luni. Cu acest studiu compania farmaceutică a fost convinsă să înceapă cercetările, astfel că, în anul 1997, este înregistrat primul tratament non-nicotinic cu bupropion.

Bupropionul SR (**Zyban**, GlaxoSmithKline) este un medicament antidepresiv omologat. Acesta este primul produs non-nicotină care a fost acreditat de FDA din SUA şi este menționat ca primă terapie în Ghidul practic clinic din SUA *"Tratarea fumatului şi a dependenței"*. Este cunoscut în lume din anul 1997, în România fiind disponibil din anul 2002.

Nivelul plasmatic sigur al bupropionului se instalează în aproximativ 5 zile, sau mai mult, motiv pentru care este indicat ca un fumător să înceapă utilizarea acestuia cu aproximativ o săptămână înainte de data de renunțare.

Primele trei zile se administrează câte un comprimat de 150 mg per os, apoi 150 mg x 2/zi, la intervale de cel puțin 8 ore pentru restul curei, în total o cură de 7- 9 - 12 săptămâni.

Cum poate combate un astfel de medicament un „obicei" precum fumatul? Răspunsul nu este cu certitudine desluşit, însă există destule studii care arată că acționează la nivelul receptorilor din sistemul nervos de care se leagă nicotina. Individul îşi administrează nicotină dar aceasta nu îşi mai face efectul la nivelul creierului. Rezultatul: persoana nu mai simte nici plăcerea şi nici nevoia de a fuma, rămânând doar nevoia de a face gestul, ritualul, tabietul cu care s-a obişnuit.

Rezultatul este spectaculos, mai ales la persoanele care fumează în exces, cu atât mai mult cu cât există şi un oarecare efect de scădere a apetitului alimentar. Chiar dacă este sigur (medicamentul trecând şi proba timpului, el fiind comercializat de mai bine de 25 de ani), utilizarea lui trebuie avizată de un medic specialist, deoarece face parte din clasa antidepresivelor şi, în plus, modul de administrare este special. Astfel, o singură tabletă nu are niciun efect, fiind necesare 5-7 zile până când medicamentul atinge concentrația sanguină eficientă. Din acest motiv, el nu se recomandă pentru tratarea imediată a simptomelor de sevraj.

Contraindicații: vârsta sub 18 ani, sarcina, alăptarea, hipersensibilizare la bupropion sau excipienți, tulburări convulsive sau antecedente, tumori cranio-cerebrale etc.

Reacții adverse: insomnia, cefaleea, gura uscată (cele mai frecvente).

Există statistici conform cărora prin folosirea bupropionului în combinație cu plasturele cu nicotină poate creşte eficacitatea față de utilizarea individuală a produselor. Oricum, în prezent nu

este menționată nicio recomandare pentru aplicarea lor combinată, iar metodele complexe de acreditare, alături de dificultățile în comercializare, o fac indezirabilă pentru producători.

3. Vareniclina

Este cel mai nou medicament de renunțare la fumat, disponibil în țara noastră, intrând în uz, în lume, cu aprobarea FDA, în anul 2006. Medicamentul este produs şi comercializat sub denumirea de **Champix** (în Europa), **Chantix** (în SUA).

Aprobarea intoducerii tratamentului cu Champix s-a bazat pe un vast program de studii clinice, ce a cuprins peste 4 000 de pacienți. Subiecții incluşi în studii fumaseră în medie 21 de țigări/zi, pe o perioadă medie de 25 ani. Rezultatele acestor studii au arătat că peste 44% dintre pacienți au renunțat la fumat la terminarea tratamentului.

Studiile clinice de fază 3 au inclus peste 2 000 de pacienți şi au evaluat eficiența în renunțarea la fumat a vareniclinei în doză de 1 mg de 2 ori pe zi, bupropion, 150 mg de 2 ori pe zi şi placebo. După 3 luni de tratament, ratele de abstinență continuă, sub tratamentul cu vareniclină, au fost semnificativ mai mari comparativ cu bupropion sau placebo: 44% vareniclina versus 30% bupropion, versus 18% placebo.

Stanley Mendon, Country Manager - Pfizer Romania spunea: *"Champix reprezintă un pas înainte în lupta împotriva dependenței de tutun, fiind rezultatul multor ani de cercetare şi dezvoltare. Pfizer aduce soluții inovative în multe dintre ariile terapeutice pentru care nu există încă tratamente. Champix este un medicament unic pentru toți cei care sunt hotărâți să renunțe la fumat. Din punct de vedere al procentului de fumători, România este astăzi în topul țărilor din Uniunea Europeană. Este pentru prima dată când un tratament inovator se lansează în România, practic în acelaşi timp cu celelalte state europene. Ne dorim să contribuim activ la sprijinirea tuturor celor implicați în lupa anti-fumat din România, prin sprijinirea programelor derulate de autorități, dar şi a proiectelor dezvoltate în sectorul privat"*.

Mecanismul de acțiune al vareniclinei presupune o activitate de agonist parțial, precum şi de antagonist al receptorilor nicotinici din creier, cu precădere la nivelul receptorului $\alpha 4 \beta 2$ – considerat ca principalul mediator care determină addicția de nicotină. El se leagă specific de receptorul de nicotină, blocând acțiunea nicotinei inhalată din țigară şi interferând astfel cu efectul de recompensă al fumatului: persoana fumează şi nu mai simte plăcerea, relaxarea, calmarea, „recompensa" adusă de tutun. În acelaşi timp, este un agonist parțial al receptorilor de nicotină, adică induce o eliberare de dopamină, la fel ca şi nicotina, dar în cantități mai mici (previne simptomele de sevraj).

Vareniclina se administrează pe cale orală, indiferent de ingestia de alimente, în două etape:

- **doza inițială:** 1 cpr. de 0,5 mg/zi, primele 3 zile de tratament, apoi 1 câte 1 cpr. de 0,5 mg x 2/zi, în zilele 4-7 de tratament, iar în zilele 8-14 câte 1 cpr. de 1 mg x 2/zi;
- **doza de continuare:** 1 cpr. de 1 mg x 2/zi zilnic, între sâptămânile 3-12.

Vareniclina este, în general, foarte bine tolerată.

Contraindicații: hipersensibilitate la substanța activă su excipienți, vârsta sub 18 ani, sarcină şi alăptare.

Cea mai frecventă *reacție adversă* sub tratamentul cu vareniclină este greața, dar rata întreruperii tratamentului din această cauză a fost sub 3%. Este urmată de dureri abdominale, constipație, balonări, precum şi de tulburări neuropsihice (insomnii, cefalee, vise anormale).

Creşterea în greutate, după 12 săptămâni, raportată sub tratamentul cu vareniclină, a fost de 2,4 -2,9 kg, similar cu placebo.

Fumătorii care nu pot tolera reacțiile adverse pot beneficia de reducerea temporară sau definitivă a dozei la 0,5 mg de 2 x pe zi.

MEDICAMENTE DE LINIA A II-a

1. Clonidina

Clonidina diminuează simptomele sevrajului la sedative şi alcool, putând fi utilă şi pentru micşorarea simptomelor de sevraj cauzat de tutun. Deşi neacreditată de FDA, studiile efectuate au acordat clonidinei un nivel "A", ca dovadă a elementelor pozitive aduse de folosirea acestei substanţe în cadrul unor multiple experimente clinice. Se poate administra zilnic în doze de 0,15-0,75 mg în forma orală şi 0,1- 0,2 mg în cea transdermică.

Este indicată începerea terapiei cu aproximativ 3 zile înaintea datei fixate pentru oprirea fumatului. Ea nu a fost aprobată de FDA în tratarea dependenţei de tutun.

2. Nortriptilina

Este un antidepresiv triciclic, eficace în renunţarea la fumat, ca medicaţie de linia a 2-a cu nivel de dovadă "A". Cunoscută în primul rând ca antidepresiv, nortriptilina nu a fost aprobată de FDA în terapia dependenţei nicotinice. Patru studii randomizate recomandă nortriptilina ca medicaţie eficace în sevrajul tabagic, de administrat sub supraveghere medicală, la un dozaj iniţial de 25 mg/zi, crescut progresiv până la doza ţintă de 75-100 mg/zi, cu o durată medie a curei de 12 săptămâni.

Tratamentul se va începe cu 10-28 zile înainte de data preconizată pentru oprirea fumatului.

Alte produse utilizate în tratamentul dependenţei nicotinice

1. Vaccinul antinicotinic este studiat şi el în ultimii 10 ani şi se pare că nu mai este mult până la obţinerea produsului final. Principiul este următorul: nicotina este o moleculă mică ce poate depăşi bariera hemato-encefalică, motiv pentru care apar atât de uşor efectele centrale (psihotrope şi dependenţă). Dacă se introduce o cantitate mică de nicotină modificată (vaccinul), se generează răspuns imun specific (producerea de anticorpi faţă de o anume porţiune a nicotinei). La introducerea ulterioară a nicotinei, se produce rapid o cantitate mare de anticorpi care se leagă specific de nicotină, astfel încât dimensiunile ei cresc şi nu mai poate traversa bariera hemato-encefalică. Consecinţa: persoana nu mai resimte efectele centrale, nervoase ale nicotinei (nici pe cele psihice, de recompensă, nici dependenţă) iar consumul de tutun îşi pierde sensul.

Implicaţiile sunt foarte complexe: vaccinul nu numai că este util pentru fumători în demersul lor de a renunţa mai uşor şi mai repede la acest obicei dăunător, dar îi ajută şi pe foştii fumători să nu mai reia fumatul şi pe nefumători să nu înceapă consumul de tutun. Mai mult, vaccinarea poate avea implicaţii şi pentru femeile însărcinate, prin blocarea efectelor nicotinei asupra fătului (chiar dacă mama nu fumează, în sângele ei există nicotină provenită de la fumătorii din jur).

Cercetările sunt foarte avansate iar specialiştii estimează că în 3-4 ani va fi disponibilă şi această metodă de tratament. Oricum, 3 companii îşi dispută întâietatea pe piaţă.

2. Rimonobant, molecula cu efect "anticanabis", antagonist al receptorilor din sistemul nervos central pentru acest drog, anulează apetitul alimentar crescut din perioada sevrajului tabagic şi produce o creştere de dopamină (cu efect în inducerea plăcerii sau dependenţei), având ca rezultat scăderea dorinţei de a fuma. Medicamentul a fost comercializat mai mult în Franţa, fiind apreciat pentru efectele sale benefice în privinţa obezităţii şi a reîngrăşării după curele de slăbire. Administrarea lui în renunţarea la fumat nu a fost însoţită de o creştere în greutate. Medicamentul nu se comercializează în România.

3. În ultimii ani s-au încercat şi *alte produse*, deja cunoscute (amitriptilina, bromocriptina, naltrexona, glucoza) sau noi (selegilina, reboxetina etc.), însă eficienţa lor nu a fost dovedită de studii. De asemenea, *terapia genică* este promiţătoare, dar, pentru a fi aplicată, trebuie să identificăm corect genele implicate. Progrese remarcabile s-au făcut în ultimii ani, însă până la dezvoltarea unui tratament eficient şi sigur mai este mult timp.

4. Metodele naturiste tip acupunctura, homeopatia, reflexoterapia, fitoterapia sunt foarte populare, mai ales în România, însă eficiența lor nu a fost dovedită ştiințific.

Cochrane a concluzionat, în anul 2004, după cercetarea studiilor publicate de-a lungul timpului, că sunt dovezi foarte puține şi neconcludente ale eficienței reale a acestor terapii. Cu siguranță există oameni care au beneficiat de pe urma uneia sau alteia dintre metode, însă nu se poate afirma, cu certitudine, că rezultatul se datorează metodei în sine sau faptului că fumătorul îşi vede terapeutul săptămânal, discută cu el, îi sunt îndreptate greşelile şi este încurajat. Atâta timp cât metoda nu îi afectează sănătatea ori bugetul, iar fumătorul crede în ea, singura reținere în a urma o astfel de terapie este ca fumătorul să nu se descurajeze, să nu-şi piardă încrederea în sine şi în reuşită.

Îmbunătățirea procesului de eliberare a nicotinei

1. Plasturi cu concentrații crescute

Folosirea plasturilor cu concentrații crescute ar fi indicată pentru a simula mai bine dozele de nicotină acumulate în timpul perioadei de fumat, în special printre fumătorii înverşunați.

În anul 1995 a fost realizat un studiu aleator, dublu-orb, printre 504 fumători care au primit plasturi de 22 sau de 44 mg, în condiții de prescripție diferită. Printre aceia care au primit un contact minim, doza de 44 mg a produs o abstinență mai mare în 4 săptămâni decât cea de 22 mg (68% față de 45%). De asemenea, s-a realizat un studiu aleator dublu-orb în care 1 039 de fumători au primit 0, 21, 35, 42 m/zi timp de 6 săptămâni, urmând ca, peste 10 săptămâni, procedeul să fie reluat. Ratele de abstinență la concentrații de 0, 21, 35, 42 mg au fost de 16%, 24%, 30%, 39% la sfârşitul tratamentului (12 săptămâni). Nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative între tratamentele active.

Un alt studiu deschis a fost efectuat printre 40 de fumători pentru a determina siguranța şi tolerabilitatea a 44mg/zi pentru stoparea fumatului. Subiecții au primit această cantitate timp de 4 săptămâni, urmate de alte 4 săptămâni în care s-au administrat 22 mg/zi. Rata de prevalență a renunțării la fumat, confirmată biochimic, a fost de 65 % şi 55% în săptămâna 4 şi, respectiv, în săptămâna 8 de terapie cu plasturi. Asamblate, rezultatele confirmă faptul că plasturii cu concentrații ridicate de nicotină pot îmbunătăți reuşita tratamentului pentru indivizii foarte dependenți.

2. Forme de combinare a plasturelui cu formele de administrare obişnuită

O strategie pentru îmbunătățirea pe viitor a eficacității terapiei de substituție a nicotinei constă în combinarea unei medicații care permite eliberarea pasivă a nicotinei (de exemplu, plasturele transdermic) cu o medicație care permite eliberarea nicotinei după dorința individului (de exemplu, guma, sprayul nazal, inhalantul). Rațiunea combinării este aceea că fumătorii ar putea avea nevoie atât de o eliberare lentă, pentru a acumula o concentrație constantă de nicotină şi a uşura simptomele de sevraj, cât şi de o reacție rapidă, care se poate administra la cerere. Această viteză de reacție a efectelor poate fi importantă în special dimineața, când simptomele de sevraj şi dorința de a fuma sunt în punctul culminant pentru cei mai mulți fumători.

Plasturele furnizează nicotină în mod regulat şi pasiv, în timp ce guma poate fi utilizată conform nevoilor utilizatorilor. Astfel, combinând plasturele cu nicotină, care poate preveni apariția sevrajului sever, cu guma, care poate conferi o stare de acalmie în contextul *„trigger-to-smoke”*, se obține un tratament excelent peste terapia în sine. Studii clinice demonstrează o creştere graduală a eficacității plasturelui combinat cu guma, comparativ cu orice alt produs utilizat în mod individual. Într-un studiu care compară eficacitatea inhalantului alături de plasturele cu nicotină, versus inhalant combinat cu plasturele placebo, în lupta împotriva fumatului, s-a descoperit o rată de abstinență mai crescută a celor care au folosit, pe parcursul unui an, pachetul combinat

Niciun studiu nu a analizat utilizarea combinată a plasturelui cu tableta cu nicotină, cu sprayul nazal sau cu inhalantul, deşi putea fi preconizată o creştere graduală a eficacității.

Neluând-se în calcul posibilitatea obţinerii unei eficacităţi crescute, actualele prospecte ce privesc terapia de substituţie dau un semnal de avertisment împotriva utilizării combinate. Fără a ignora aceste avertismente, strategiile de stopare vor fi mult limitate de către specialişti şi clinicieni. Gradul de complexitate privind obţinerea aprobării combinării medicaţiilor, alături de dificultatea comercializării combinate a produselor au încetinit încercările fabricanţilor de a câştiga acreditarea combinării terapiilor.

Gradul de protecţie şi toxicitate la nicotină

Deşi nicotina poate fi toxică, administrată în doze mari, în corelaţie cu dozele eliberate prin folosirea tutunului sau a medicaţiilor de substituţie, efectele toxice ale acesteia, rezultate prin fumat, sunt considerate modeste comparativ cu agenţii cancerigeni şi alte toxine prezente în tutun. De exemplu, nicotina nu este cancerigenă, iar substituţia acesteia nu este un factor riscant în apariţia cancerului. Cu toate acestea, nicotina eliberată de produsele de tutun nu este benignă. Ea poate produce o diversitate de efecte adverse potenţiale, în funcţie de concentraţia şi tipul de administrare. Astfel, fumatul în timpul sarcinii produce un risc mai crescut al efectelor datorate consumului mărit de nicotină şi a substanţelor adiţionale din fumat, ca monoxidul de carbon. La nicotina obţinută prin medicaţia de substituţie, efectele adverse ale acesteia în timpul sarcinii sunt mai puţine decât prin fumat. Deoarece apariţia riscurilor nu poate fi exclusă, este recomandată consultarea unui medic privitor la utilizarea medicaţiei în timpul sarcinii. În mod similar, nicotina se constituie într-un factor de risc pentru artrita coronariană, ceea ce duce la inscripţionarea pe prospectele medicaţiilor cu nicotină a avertizării indivizilor în privinţa consultării unui medic înainte de utilizarea produselor.

Bibliografie

1. Choi J, Dresler CM, Norton MR and Strahs KR. (2003). Pharmacokinetics of a nicotine polacrilex lozenge, *Nicotine and Tobacco Research*.

2. Emont SL, Choi WS, Novotny TE, Giovino GA (1993). Clean indoor air legislation, taxation and smoking behavior in the United States: an ecological analysis. *Tobacco Control, 1993.*

3. Fant RV, Henningfield JE, Shiffman S, Strahs KR, and Reitberg DP (2000). A pharmacokinetic crossover study to compare the absorption characteristics of three transdermal nicotine patches. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour.*

4. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et all (2000). *Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service.

5. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et all: *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update, Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.

6. Gilpin EA, Stillman FA, Hartman AM, Gibson JT, Pierce JP (2000). Index for US state tobacco control initial outcomes. *American Journal of Epidemiology, 2000.*

7. Hajek P, Stead LF (2000). Aversive smoking for smoking cessation. In: *Cochram Collaboration*. Cochran Library. Issue 2. Oxford: Update Software.

8. Henningfield JE, Fant RV, and Gopalan L (1998). Non-nicotine medications for smoking cessation. *The Journal of Respiratory Diseases.*

9. Jackson G, Bobak A, Chorlton I, Fowler G, Hall R, Kimji H, Matthews H, Stapleton J, Steele C, Stillman P, Sutherland G, Swanton RH (2001). Smoking cessation: a consensus statement with special reference to primary care.

10. Owen L. Impact of a Telephone Helpline for Smokers who Called During a Mass Media Campaign. *Tobacco control,* (2000). London – United Kingdom.

11. Prochaska JO, DiClemente CC, Velicer WF, Rossi JS (1993). Standardized, individualized, interactive and personalized self-help programs for smoking cessation. *Health Psychology.*

12. Stead LF, Lancaster T (2000). Group behavior therapy programmes for smoking cessation. In: *Cochram Collaboration*. Cochran Library. Issue 3. Oxford: Update Software.

13. Stephens T, et al. (2001). Comprehensive tobacco control policies and the smoking behavior of Canadian Adults. *Tobacco control, 2001.*

14. Trofor A, Mihălţan F. *Ghid practic de renunţare la fumat – pentru pacienţi*, Edit Dan, Iaşi, 2007.

15. Tofor A, Mihălţan F, Mihăicuţă Ş, Pop M, Todea D., *Noţiuni generale de tabacologie – supliment al ghidului GREFA,* Tehnopress Iaşi, 2008.

16. Tofor A, Mihălţan F, Mihăicuţă Ş, Pop M, Todea D, Anca F, Petriş O, Tănăsescu R, Vieriu V, Samoilă M. *Ghidul Societăţii Române de Pneumologie (GREFA*), Ediţia a 2-a revizuită şi adăugită, Tehnopress Iaşi, 2010.

17. **** Policy Recommendation fot Smoking Cessation and Treatment of Tobacco Dependence,* World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003.

Managementul situațiilor de risc nuclear
(partea a doua)

Lt.col. asist. univ.dr. Caius Bogdan TEUŞDEA*, Cpt.dr. Tudor DUŞMANU**

***Secția UPU – Spitalul Universitar de Urgență Militar Central „Dr. Carol Davila", Bucureşti**
****Institutul Medico-Militar, Bucureşti**

Rezumat. Arma nucleară are o capacitate de distrugere în masă, prin efectele sale determinând afectarea gravă a vieții sociale şi a sănătății populației dintr-o anumită zonă, atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung. Rezultatele acțiunii fenomenelor amintite constau în contaminarea radioactivă a zonei respective şi într-un număr foarte mare de victime într-un interval de timp foarte scurt, ceea ce impune intervenția rapidă a structurilor abilitate ale sistemului național de urgență. Managementul victimelor va începe cu aplicarea algoritmului ABC, urmat de triajul medical, decontaminarea şi respectiv tratarea acestora în unitățile medicale adecvate.

Cuvinte cheie: armă nucleară, decontaminare, triaj medical, leziuni de iradiere

Summary. The nuclear weapon is a mass destruction weapon which by its physical effects affects seriously the social life from a specific area; also it has short and long term health effects. The result of the physical effects is the radioactive contamination of that specific area and a great number of victims in a very short time which are in need of rapid intervention of the national emergency system. Victim's management shall start with the ABCs algorithm applying, followed by medical triage, decontamination and their treatment in the medical facilities.

MODUL DE RĂSPUNS LA UN DEZASTRU NUCLEAR

Factorii de identificat în cazul unui dezastru nuclear sunt: tipul radiației ionizante, doza de radiații în zona respectivă, cantitatea contaminării radioactive şi acumularea dozelor la victime şi salvatori.

1. Zona dezastrului (zona fierbinte). În această zonă trebuie identificate toate riscurile radioactive sau de altă natură (incendii, prăbuşirea clădirii, explozie secundară etc.). Se va identifica sursa radioactivă şi modul cum a fost eliberată – explozie, incendiu sau emisie gazoasă. Se va determina timpul scurs de la producerea accidentului/atentatului.

1.1. Siguranța personalului salvator. Personalul salvator va folosi echipamentul de protecție, va mânui orice material cu atenție, nu va mânca, nu va bea şi nu se va dezechipa în zona fierbinte sau înaintea decontaminării pentru niciun motiv. Întotdeauna se va considera oricine şi orice contaminat până la proba contrarie.

1.2. Zona cu radiații se va carantina obligatoriu, ținând seama de direcția vântului, de tipul materialului radioactiv (solid, lichid sau gaz), dar şi de prezența altor riscuri. Se vor stabili două linii în jurul sursei de radiații, una *internă* (în apropierea sursei) şi alta *externă* (zonă tampon între zona dezastrului şi zona neprotejată).

Linia internă de carantină. Se consideră că tot ce există între această linie şi sursă este contaminat. În interiorul acestei zone vor intra doar personalul şi echipamentul esențial pentru îngrijirea şi transportul pacienților. Personalul care va pătrunde în zonă va fi dotat cu echipament

protector şi cu dispozitive de monitorizare a radiaţiilor. De reţinut că tot materialul contaminat va rămâne în interiorul acestei linii.

Linia de carantină externă. Această zonă va funcţiona ca o zonă tampon pentru personalul de salvare, de siguranţă şi pentru cel de ordine publică între locul dezastrului şi public. Aici vor staţiona echipamentul şi restul personalului de salvare. În această zonă se va organiza punctul de control pentru monitorizarea radiologică, se vor realiza decontaminarea şi transferul pacienţilor.

1.3. Pregătirea facilităţilor medicale pentru primirea pacienţilor victime ale unui dezastru nuclear. După anunţarea dezastrului nuclear, fiecare unitate medicală implicată în răspunsul la dezastru trebuie să-şi activeze: planul intraspitalicesc, planul de control al radiaţiilor şi planul de protejare a personalului împotriva radiaţiilor.

Planul intraspitalicesc va conţine: modul de obţinere a dispozitivelor de control al radiaţiilor, modul de alertare a personalului, personalul adiţional de suport (personalul din departamentul de medicină nucleară, de oncologie, de la siguranţa radiaţiilor), locul zonei de triaj, locul zonei decontaminare pentru persoanele fără leziuni, precum şi instrucţiuni generale de protecţie a personalului.

Planul de control al radiaţiilor va conţine: locul de amplasare a containerelor pentru materiale contaminate, protejarea podelelor şi precauţiile universale.

Planul de protejare a personalului împotriva radiaţiilor se referă la supravegherea mâinilor şi hainelor personalului expus cu dispozitive de măsurare, înlocuirea mănuşilor şi a halatelor (dacă se contaminează şi de la un pacient la altul), menţinerea contaminării radioactive în interiorul zonelor de decontaminare şi de tratament. În comparaţie cu situaţia folosirii armelor chimice şi biologice, în cazul utilizării armelor nucleare salvatorii au posibilitatea de a detecta foarte uşor prezenţa radiaţiilor apelând la un contor Geiger-Mueller, care este foarte sensibil şi, totodată, permite alertarea personalului în cazul în care echipamentul pe care îl poartă este contaminat peste limita admisă, el putând fi schimbat sau decontaminat.

2. Evaluarea zonei dezastrului nuclear. Triajul medical al pacienţilor iradiaţi

2.1. Evaluarea zonei. În primul rând se va determina dacă există posibilitatea contaminării radioactive, iar dacă există vreo îndoială, se consideră zona ca fiind contaminată. Toate autovehiculele vor staţiona într-o zonă sigură, cu vântul în spate, la cel puţin 50 de metri de linia de carantină internă. Se va cere ajutorul iar spitalele din zonă vor fi anunţate de existenţa unui posibil dezastru radioactiv/nuclear.

Triajul iniţial se va face pentru a determina existenţa victimelor, numărul lor şi gravitatea leziunilor. Se vor evalua leziunile care ameninţă viaţa şi se va asigura suportul de bază al vieţii (SVB) dacă este posibil şi necesar. Cazurile care nu reprezintă urgenţă imediată trebuie întârziate până după evacuarea din zona fierbinte. Se vor muta, cât mai rapid posibil, toate victimele într-o zonă necontaminată, pentru a evita apariţia de noi leziuni. Pacienţii cu leziuni urgente (care ameninţă viaţa) vor fi transportaţi la spital, anunţând conducerea spitalului care îi primeşte despre posibilitatea contaminării radioactive, despre severitatea şi tipul leziunilor acestora. Pacienţii cu leziuni mai uşoare pot rămâne în zona tampon pentru decontaminare şi tratament medical obişnuit.

2.2. Triajul medical constituie prioritate cea mai înaltă, iar în condiţiile folosirii armei nucleare este diferit, deoarece leziunile de iradiere la pacienţii care supravieţuiesc *nu se manifestă înainte de câteva săptămâni de la expunere.* **Triajul medical iniţial** se bazează pe prezenţa: leziunilor convenţionale, a semnelor şi simptomelor (greaţă, vărsături, diaree, oboseală), istoric ale punerii la radiaţii (când şi cum?) şi supravegherea contaminării. De aceea aceste leziuni vor fi tratate primele, fără a fi omise modificările provocate de nivelul radiaţiilor. Pacienţii cu politrauma vor fi resuscitaţi şi stabilizaţi, iar pregătirea pre-operatorie va conţine şi o fază de decontaminare radioactivă. Se va pune şi un diagnostic preliminar de leziune prin iradiere doar pentru cei care au simptome de expunere (greaţă, vărsături, diaree, hipertermie, eritem, hipotensiune arterială, disfuncţie nervos centrală). În post-operator se va evalua expunerea radioactivă cu mai multă atenţie.

Categorii de triaj la pacienții iradiați:

- imediat (roşu) – T1: cei care necesită intervenție imediată pentru salvarea vieții. Se vor evacua primii;

- întârziat (galben) – T2: cazurile care au doar leziuni prin iradiere, fără simptome neurologice majore. Dacă coexistă şi trauma, intervențiile chirurgicale trebuie realizate în primele 36-48 ore de la expunere sau la 2 luni după traumatism;

- minim (verde) – T3: cazurile se decontaminează, plăgile se curăță şi se închid cu atenție;

- expectant (negru) – T4: leziunea pură prin iradiere nu amenință acut viața, doar dacă iradierea este masivă şi atunci pacientul este clasificat **negru - expectant**. Pacienții primesc tratament de susținere (paleativ) compatibil cu resursele existente. Se pot folosi doze mari de analgetice la nevoie.

Supraviețuirea individuală a pacienților iradiați este pusă sub semnul întrebării dacă**:**

- expunerea întregului corp depăşeşte 200 rad;

- expunerea unui segment major al corpului (capul, regiunea toracică etc.) este de ordinul a sutelor sau miilor de rad;

- există leziuni combinate – leziuni fizice (traumatice) grave şi respectiv de iradiere.

După ce pacienții au fost triați şi tratați în funcție de leziunile traumatice convenționale, triajul va fi făcut în funcție de gravitatea leziunilor de iradiere, pentru a putea realiza managementul cazurilor în condițiile unui dezastru de asemenea anvergură. Pentru aprecierea expunerii la radiații se pot utiliza *dozimetrele tactice*, care însă nu pot oferi personalului medical prea multe informații datorită expunerii diferite a trupelor la radiații. De aceea se poate folosi determinarea numărului de limfocite (în primele 24 de ore de la eveniment) ca *dozimetru biologic* la pacienții clasificați ca „leziune de iradiere posibilă" sau „leziune de iradiere probabilă", astfel:

- limfocite >1 500/mm^3 – nu necesită tratament;

- limfocite între 500-1 000/ mm^3 – iradiere severă care necesită spitalizare;

- limfocite >500/ mm^3 – iradiere care poate fi fatală, se spitalizează pentru complicațiile care pot apărea datorită pancitopeniei;

- limfocite aproape de zero – pacienții au fost iradiați supraletal, nu supraviețuiesc.

În aceste condiții este greu de pus un diagnostic precoce, de aceea pacienții care au doar leziuni de iradiere pot fi clasificați apelând la un sistem bazat pe trei categorii posibile determinate de prezența sau absența unor simptome asociate leziunilor de iradiere apărute în prima zi după expunere. Simptomele caracteristice produse de iradiere sunt: greața şi vărsăturile (apar la 6-12 ore după expunere, doză >100-200 cGy), hipertermia (este prezentă în primele ore, doză ≥200 cGy), eritemul (apare în prima zi, doză de 1 000-2 000 cGy), hipotensiunea arterială (asociată cu un prognostic prost, doză de sute de rad supraletală) şi disfuncția neurologică (dacă apare în prima oră de expunere doza este supraletală, deces în 48 de ore).

Categoriile de pacienți care au doar leziuni de iradiere şi care pot fi folosite pentru triaj sunt:

- leziune de iradiere improbabilă – nu are simptome de iradiere, se triază folosind leziunile convenționale;

- leziune de iradiere probabilă – are simptome prodromale (anorexie, greață, vărsături), se realizează algoritmul ABCDE, nu necesită tratament în primele zile, dacă nu are leziuni traumatice, se determină limfocitele repetat în primele 48 de ore;

- leziune de iradiere severă – pacientul este iradiat fatal, prezintă toate simptomele de iradiere, va primi tratament simptomatic şi se vor determina limfocitele repetat.

În situațiile cu aflux mare de cazuri, pentru a scădea presiunea asupra spitalelor specializate şi a centrelor trauma, unele dintre spitale se pot transforma în spitale de triaj şi respectiv spitale în care victimele vor fi reținute (spitale de ROL 2), acordându-se un tratament minimal. Victimele fac parte din următoarele categorii: arsuri minime, poli-trauma medie, leziuni chimice uşoare şi leziuni severe cu şanse scăzute de supraviețuire sau care au nevoie de măsuri suportive în aşteptarea posibilității de tratament adecvat.

3. Decontaminarea. Decontaminarea constă în utilizarea celor mai judicioase procedee pentru neutralizarea, eliminarea sau diminuarea efectelor armelor de distrugere în masă (N.B.C.) care au contaminat oamenii, animalele, echipamentele, terenul şi/sau apa.

3.1. Decontaminarea imediată individuală (D.I.I.). Decontaminarea imediată individuală constă în: îndepărtarea produşilor radioactivi de pe porţiunile descoperite ale corpului, de pe mucoase (ochi, nas şi gură), neutralizarea/îndepărtarea agenţilor toxici de luptă de pe porţiunile descoperite ale corpului şi respectiv distrugerea/îndepărtarea agenţilor biologici de pe porţiunile descoperite ale corpului. Operaţiunea se va executa cu ajutorul pachetelor de decontaminare individuală, fără a afecta îndeplinirea misiunii de luptă, astfel: în cazul contaminării radioactive şi biologice, de regulă, după ieşirea din raionul contaminat, imediat ce permite situaţia, iar în cazul contaminării chimice, imediat după producerea contaminării.

3.2. Decontaminarea operaţională (D.O.). Acest tip de decontaminare este activitatea executată de către indivizi şi/sau echipe, restrânsă la părţile operaţionale ale echipamentelor, materialelor şi/sau zonei de interes (de acţiune, de lucru), în vederea reducerii riscului de contaminare prin contact sau prin transfer, pentru a putea permite desfăşurarea acţiunilor militare. D.O. poate cuprinde decontaminarea individului după D.I.I., decontaminarea unor părţi ale subansamblurilor esenţiale ale tehnicii de luptă şi a porţiunii de teren necesare îndeplinirii misiunii. Această activitate se execută cu echipamentele de decontaminare din înzestrarea subunităţilor şi/sau unităţilor până la eşalonul batalion (similare) inclusiv.

3.3. Decontaminarea completă (totală) (D.C.) este activitatea executată de unităţi, cu sau fără sprijin extern, cu scopul de a reduce contaminarea personalului, echipamentelor, materialelor şi/sau raioanelor (zonelor) de interes la nivelul cel mai scăzut posibil.

Decontaminarea completă (totală) cuprinde: decontaminarea completă a personalului, a tehnicii de luptă, a echipamentului şi a altor materiale, iar în anumite situaţii, decontaminarea totală poate cuprinde şi decontaminarea terenului.

Decontaminarea completă a personalului se va executa în cel mai scurt timp, aceasta constând în: executarea D.I.I., spălarea întregului corp cu apă caldă şi săpun, schimbarea obligatorie a lenjeriei, iar la nevoie a întregului echipament.

Decontaminarea totală a personalului se execută în raioanele de decontaminare, dar şi prin folosirea echipamentelor, instalaţiilor şi a altor posibilităţi existente în zonă (băi publice special amenajate, ape curgătoare necontaminate etc.).

Zona (raionul) de decontaminare. În principiu se va crea o arie de decontaminare cu perimetru de siguranţă şi cu acces doar pentru persoanele autorizate; podelele şi pereţii se acoperă cu material antiderapant, se instalează filtre pentru aparatele de ventilaţie, iar echipamentul se acoperă. Zona va fi departe de trafic, cu intrare şi ieşire uşor de identificat, prevăzută cu materiale necesare pentru o decontaminare adecvată şi destul de mare pentru a permite o decontaminare de masă.

Personalul care deserveşte zona de decontaminare va avea echipament special cu dublu înveliş (mănuşi lungi, cizme etc.) care poate fi înlăturat la părăsirea acestei zone. Echipamentul se va schimba frecvent. În zonă se va afla un *ofiţer responsabil cu siguranţa radiaţiilor* (numit de şeful zonei) care va avea un dozimetru şi/sau un contor Geiger.

În afara zonei de decontaminare va exista şi un *ofiţer pentru supraveghere radiologică* care va controla atât personalul, cât şi echipamentul care vine din zona de decontaminare.

Decontaminarea pacienţilor cu expunere radioactivă. Personalul medical care acordă primul ajutor nu are de suferit dacă aplică algoritmul ABCDE unui pacient care provine dintr-un mediu contaminat nuclear, dacă acesta este decontaminat extern corect.

Decontaminarea va începe după stabilizarea pacientului, folosind o procedură pas cu pas. Nu întârziaţi intervenţii chirurgicale sau alte proceduri medicale necesare până la terminarea decontaminării! Îndepărtarea hainelor pacientului (dezbrăcarea acestuia) înlătură până la 90% din contaminarea radioactivă. În cadrul decontaminării de suprafaţă au prioritate plăgile deschise. Plăgile vor fi irigate abundent cu ser fiziologic, timp de câteva minute. Personalul medical va purta echipament chirurgical (măşti/scuturi faciale, mănuşi, şorţuri, protecţie pentru încălţăminte etc.),

pentru a reduce posibilitatea de contaminare inclusiv prin ingestia sau inhalarea particulelor radioactive. Se vor schimba mănuşile de la un pacient la altul, precum şi protecţia pentru încălţăminte la ieşirea din zona contaminată a UPU, se vor spăla frecvent mâinile şi braţele, iar la ieşirea din tură, echipamentul folosit va fi pus în saci speciali pentru a fi monitorizat din punct de vedere al radiațiilor. La 24 de ore de la contactul cu pacienții contaminați personalului medical i se vor recolta probe de urină şi hormoni tiroidieni în funcție de radionuclizii prezenți.

Proceduri de decontaminare externă. Se va realiza supravegherea primară notând zonele cu contaminare crescută, zonele descoperite şi plăgile. Se vor colecta probe din gură, nas şi plăgi, urina şi fecalele, inițial în zona de decontaminare, după care se va continua procedura şi în afara ei în primele 24 de ore. Se vor trata toate leziunile care amenință viața sau alte afecțiuni anterioare decontaminării. Se vor examina plăgile pacientului pentru a identifica prezența de materiale radioactive în sau pe plagă. Se vor îndepărta aceste materiale şi se vor depozita în containere speciale. Se vor decontamina întâi plăgile cu agenți obişnuiți şi se vor usca. Se va repeta procedura până când plăgile nu vor mai avea radiații detectabile, după care se vor acoperi cu pansamente impermeabile. Se va spăla întregul corp cu apă, bureți şi săpun (alți agenți de curățare). Se va freca uşor pielea pacientului şi se va clăti cu multă apă călduță până când nu mai rămâne nicio radiație detectabilă. Se va transfera pacientul din zona de decontaminare în zona de îngrijire după ce i se va schimba halatul folosit până în acel moment. De asemenea i se vor schimba şi pansamentele (compresele, feşile) deoarece în cazul plăgilor contaminate acestea absorb secrețiile contaminate radioactiv.

FORME DE AFECTARE A ORGANISMULUI UMAN

1. Iradierea externă. Iradierea externă reprezintă expunerea la radiații cu origine externă şi care de obicei nu este în contact cu suprafața corpului.

Tabelul nr.5. Iradierea penetrantă – doze, semne şi simptome, modul de conducere a cazurilor

Doză (rad)	Semne şi simptome	Măsuri
0 – 5	**Fără**	Se înregistrează pacienții.
5 – 25	**Fără. Examene speciale de laborator**	Se anunță organele ierarhic superioare în 24 de ore. Se înregistrează pacienții.
25 – 100	**Simptome tranzitorii > 2 ore (limfocitopenie după 1-4 zile)**	Se anunță organele ierarhic superioare în 24 de ore. Se înregistrează pacienții. Documentați expunerea, semnele, simptomele şi recuperarea.
100 – 200	**Simptome evidente (greață, vărsături, sindrom hematopoetic în ore/zile) < 2 h**	La fel ca mai sus. Scade performanța trupelor. Tratament simptomatic.
400	**Simptome persistente, severe (greață, vărsături etc.) < 1 oră**	La fel ca mai sus. Mortalitate 50% dacă nu se tratează. Tratament simptomatic.
600	**Simptome evidente persistente în 10-30 minute**	La fel ca mai sus. Mortalitate 100% dacă nu se tratează. Tratament simptomatic.
1 000	**Vărsături < 10 minute, diaree, hematemeză, melenă**	La fel ca mai sus. Mortalitate 100% chiar dacă se inițiază tratament.
5 000	**Semne şi simptome cardiovasculare şi SNC, vărsături < 10 minute**	La fel ca mai sus. Mortalitate 100% chiar dacă se inițiază tratament în mai puțin de 48 de ore.

2. Contaminarea externă. Contaminarea radioactivă înseamnă prezența unui material radioactiv într-un loc nepermis, de obicei amestecat cu praf sau reziduuri. Se consideră contaminată extern o suprafață a corpului dacă la măsurarea radiațiilor se descoperă la controlul direct cu contor Geiger > 450 picocurie de radiații beta – gamma sau 50 picocurie de radiații alfa.

Priorități în activitatea de decontaminare externă: 1) decontaminarea plăgilor; 2) începeți cu zonele cu contaminarea cea mai crescută; 3) protejarea plăgilor necontaminate; 4) spălarea (irigarea) şi curățarea uşoară cu un burete steril; 5) realizați debridarea plăgilor numai în cazuri excepționale; 6) schimbați frecvent pansamentul.

Obiectivul principal al decontaminării pielii este de a preveni contaminarea internă prin ingestie sau inhalare. De aceea, pentru a evita acest lucru zona contaminată trebuie acoperită cu o compresă etc. până când măsurătorile directe scad < 450 picocurie pentru emițătoriii de radiații beta – gamma sau < 50 picocurie pentru emițătorii de radiații alfa.

Un obiectiv secundar este de a minimaliza doza la nivelul pielii prin decontaminare urgentă.

Astfel, în cazurile de contaminare externă se vor rezolva întâi aspectele medicale acute, conform algoritmului ABCDE, după care se va evalua extinderea contaminării pielii. Se vor îndepărta hainele, bijuteriile, se vor lua probe din nas, gură urechi şi se vor depozita în saci de plastic sau cutii de sticlă pentru identificarea radionuclizilor şi analiză ulterioară. După aceşti primi paşi se va trece la decontaminarea zonei afectate, astfel:

- se extinde procesul de decontaminare, asigurând o balanță între riscul de a leza pielea pe parcursul activității şi posibilitatea de a fi lezată de pulberile radioactive. *Nu se va leza pielea!;*
- decontaminarea ochilor, urechilor, nasului şi a leziunilor va fi supravegheată de personalul medical;
- părul care este foarte contaminat şi este rezistent la acțiunea de decontaminare se îndepărtează cu foarfeca sau cu un aparat electric.

În continuare se va aplica bandă adezivă pe zona contaminată, pentru a îndepărta materialul radioactiv de pe piele. Este cea mai bună metodă de decontaminare în cazul contaminării cu pulberi radioactive. Nu se va aplica banda adezivă pe zonele acoperite cu păr mult sau pe pleoape sau pe alte țesuturi fragile. Se va evita banda adezivă foarte aderentă.

După îndepărtarea benzii adezive se va spăla zona cu săpun şi apă 1- 3 minute sau cu soluție de curățat mâinile care nu conține apă tot 1-3 minute, iar în cazurile în care contaminarea este excesivă, porțiunea respectivă se spală 1-3 minute folosind un abraziv uşor, săpun şi apă.

Tabelul nr. 6. Contaminarea externă (iradierea nepenetrantă) – doze, semne şi simptome, modul de conducere a cazurilor

Doză (rad)	Semne şi simptome	Măsuri
0 – 50	Fără	Se înregistrează pacienții expuşi.
50 – 250	Fără	Se anunță organele ierarhic superioare în 24 de ore. Se înregistrează pacienții expuşi.
250 – 400	Fără	Se procedează la fel ca mai sus.
400 – 800	Eritem tranzitor (aspect de arsură solară) la 1 – 3 zile de la expunere	Se procedează la fel ca mai sus.
800 – 1 500	Eritem rapid (8-24 de ore) cu / fără flictene, asemănătoare arsurilor solare severe.	Se procedează la fel ca mai sus. Tratament simptomatic.
≥1 500	Flictene severe, cu afectare tisulară care necesită timp îndelungat pentru vindecare	Se procedează la fel ca mai sus. Management dificil cu apariția de complicații pe termen lung.

***Dacă se suspectează contaminarea cu radioizotopi chimic activi se vor folosi metode şi tehnici de decontaminare mai agresive la nivelul zonei contaminate, astfel*:**

- se va utiliza o soluție de înălbitor comercial în diluție de 1/10-1/20 în apă (soluție 5-10 % de hipoclorit de Na) sau detergent combinat cu făină de porumb (în raport de 1:1, sub formă de pastă) în jurul feței, a plăgilor etc.;
- se va spăla zona 1-3 minute cu o soluție 1% de acid citric;
- se va spăla zona 1-3 minute cu o soluție 1% de EDTA / DTPA;
- se mai poate folosi rumeguş amestecat cu apă sau 65% Na_3PO_4/4,5 carboxilmetilceluloză combinat cu detergent, în apă (raportul amestec: apă 1/20)
- se mai poate folosi detergent 1,5% amestecat cu apă şi 30 de grame de diatomit (se livrează comercial sub denumirea de kisselgur (silice pulverulente) / de făină fosilă / tripoli.

Notă: Apa folosită în scopul decontaminării poate fi aruncată direct în sistemul de canalizare.

3. Contaminarea plăgilor. Decontaminarea plăgilor se consideră o urgență deoarece la acest nivel absorbția radionuclizilor se poate face foarte rapid. Se consideră o plagă contaminată

dacă materialul radioactiv prezent în interiorul sau la limita unei soluții de continuitate la nivelul pielii are un potențial mijloc de acces sau de reținere în organism.

Mod de acțiune:

-Se vor trata leziunile care amenință viața conform algoritmului ABCDE.

-Se vor monitoriza plăgile pentru prezența contaminării, astfel:

-monitorizare directă pentru radiații beta şi/sau gamma;

-comprese mici uscate sau bureți chirurgicali pentru particulele alfa;

-se va iriga plaga cu ser fiziologic sau apă sterilă până când contaminarea plăgii va fi îndepărtată sau nu se va mai nota nicio modificare în nivelul de contaminare. Se foloseşte pentru decontaminare soluția de Ca-DTPA/ Ca-EDTA asociată cu lidocaină 2% (10 ml) în 100 ml ser fiziologic.

De obicei, se absoarbe doar o mică parte din materialul radioactiv de la nivelul plăgilor. O escoriație sau o arsură contaminată poate fi curățată cu săpun şi apă şi cu anestezie topică dacă este necesară o curățare mai viguroasă.

Notați pe fişa de urgență care se întocmeşte la nivelul UPU regiunea afectată, tipul radionuclidului, forma chimică a radionuclidului, metoda de monitorizare, nivelele de contaminare şi metodele folosite pentru a decontamina plaga.

4. Contaminarea internă. Se consideră că o persoană este contaminată intern atunci când materialul radioactiv a intrat în organism prin inhalare, ingestie sau absorbție. Pentru a realiza o decontaminare eficientă, se vor avea în vedere următorii factori: absorbția, excreția, concentrația, T de ½ biologic şi T de ½ efectiv. Se pot folosi agenți chelatori care scad cantitatea încorporată şi creasc eliminarea, cum ar fi DTPA (acid dietilentriaminopentaacetic) sau KI (iodura de potasiu în cazul contaminării cu ^{131}I). Timpul de la expunere este critic şi tratamentul urgent, dacă un examen inițial al secrețiilor nazale şi al întregului corp arată o posibilă absorbție de radionuclizi.

Măsurile care se vor lua în aceste situații sunt asemănătoare cu cele adoptate în cazul contaminării externe. Astfel, leziunile care amenință viața se vor trata conform algoritmului ABCDE, se va determina şi se va controla contaminarea externă. În plus, se va estima nivelul contaminării în funcție de tipul contaminantului şi de poarta de intrare. Dacă se suspectează o contaminare internă, se vor recolta imediat probe nazale şi pacientul va fi programat pentru a i se recolta urina/24 de ore şi materiile fecale, pentru determinarea radionuclizilor.

Iodura de potasiu (KI) poate fi folosită pentru prevenirea încărcării tiroidei cu izotopi radioactivi după accidentele reactoarelor nucleare.

Agenții chelatori pot fi utilizați pentru a elimina metalele din circulația sanguină înainte ca acestea să se fixeze în organele țintă. Se pot folosi şi diuretice, pentru a creşte excreția contaminanților interni. Albastrul de Prusia este util pentru a îndepărta radionuclizii de tipul ^{137}Cs sau taliul (Tl) din patul capilar intestinal şi pentru a împiedica reabsorbția lor.

Tabelul nr.7. Substanțe folosite pentru decontaminarea internă

Medicament	**Radionuclid**	**Dozaj**	**Principiul de acțiune**
DTPA (Ca sau Zn)	Am, Cf, Co, Cm, Pu, Y	i.v. 1 g/zi sau infuzie 1g/250ml glucoză 5%	Chelare
KI	I	130 mg /zi oral	Blocare
Albastru de Prusia	Cs, Rb, Tl	1-3 g/zi oral	Adsorbție
Penicilamina	Metale grele	300-900 mg/8 h oral	Chelare
Fosfați de Al	Sr	100 ml gel oral	Adsorbție/demineralizare
Alginați	Sr	10 g oral apoi 4 g/zi	
NH_4Cl	Sr	1-2g la 6 h oral	

Dacă se suspectează un contaminant de tip emițător alfa (praf, ceață, fum), se vor obține probe nazale şi orale anterior decontaminării (duş sau spălare). Dacă aceste probe nu se pot recolta, contaminarea se va determina din materiile fecale.

Atunci când se suspectează o contaminare pulmonară şi/ sau gastro-intestinală se va face o contorizare Geiger parţială sau totală a întregului organism. Contaminarea externă trebuie îndepărtată anterior determinării pentru a evita o determinare fals pozitivă.

În situaţia în care se suspectează şi se detectează o contaminare gastro-intestinală şi doza aşteptată este > 15 rad, pentru a creşte eficienţa decontaminării se va minimaliza absorbţia prin administrarea de antiacide şi se va accelera evacuarea prin administrarea unui catartic.

În cazul în care se suspectează şi se detectează o contaminare pulmonară cu un agent cu tropism osos (Ra, Sr, Ac, Th, Pu etc.) se vor lua următoarele măsuri: se vor iriga nările uşor cu soluţie salină sau apă şi se va monitoriza sputa pacienţilor pentru a determina contaminarea.

În concluzie, primele ore de la expunerea la radionuclizi sunt esenţiale pentru a preveni absobţia acestora fie prin decontaminare locală, chelare, tratament fiziologic, fie prin limitarea absorbţiei.

5. Expunerea la arme cu neutroni. Expunerea la neutroni determină efecte diferite de expunerea la radiaţii gamma, deoarece neutronii au efecte biologice mai puternice. Ei activează mici cantităţi de material organic în organism determinând unele elemente să devină radioactive, uşurând punerea diagnosticului. Personalul medical va lua următoarele măsuri:

- va trata pacientul simptomatic, se va decontamina pielea;
- dacă expunerea a fost însoţită de o reacţie de fisiune nucleară, cu producerea de iod radioactiv ce dă o expunere de > 10 rad, se va administra KI (iodură de potasiu) pentru a bloca captarea iodului radioactiv în tiroidă;
- se vor recolta ~10 ml de sânge şi 100 ml de urină pentru o analiză spectrală pentru ^{24}Na (radioactiv);
- se va recolta ~ ½ g de păr pentru determinarea ^{32}P (radioactiv);
- se vor lua de la pacienţi obiectele de metal pentru a determina activarea radioactivă a respectivului obiect şi se va nota locul de unde a fost luat.

TRATAMENTUL LEZIUNILOR PROVOCATE DE ARMA NUCLEARĂ

1.Tratamentul de urgenţă. În cazurile de expunere la radiaţii victimele vor fi tratate aplicând algoritmul ATLS (ABCDE), cu realizarea manevrelor salvatoare de viaţă, inclusiv resuscitarea cardio-respiratorie şi cerebrală, chiar şi respiraţie gură la gură, posibilitatea de contaminare a salvatorului de la victimă fiind foarte mică.

Se vor evalua şi reevalua semnele vitale şi starea de conştienţă pe tot parcursul procesului de decontaminare. Este necesar ca personalul medical de urgenţă să fie pregătit pentru a interveni rapid în cazul în care apare o schimbare în starea pacientului. După realizarea supravegherii primare, a fazei de resuscitare (acolo unde este cazul) se va trece la supravegherea secundară, pentru evaluarea completă a tututor leziunilor. Pentru a realiza documentarea acestor leziuni se vor face toate investigaţiile radiologice care sunt necesare. La acest tip de pacient nu trebuie scăpat din vedere nivelul anxietăţii, existenţa sindromului de stres post-traumatic (PTSD), precum şi nevoia de intervenţie precoce a psihologului sau chiar a medicului psihiatru.

2. Tratamentul leziunilor de iradiere. Îngrijirea medicală semnificativă poate fi necesară la 3-5 săptămâni de la expunere pentru 10-50% din personal. Problemele pot include infecţii, hemoragii, febră, vărsături şi diaree.Tratamentul va conţine:

- fluide şi electroliţi pentru pierderile gastro-intestinale (GI);
- citokine pentru pacienţii cu imunosupresie, care au < 300-500 leucocite/ml sau cei cărora le scade numărul de leucocite. Anterior administrării tratamentului se va repeta hemograma;
- reducerea orelor de program. Se va interzice expunerea la radiaţii, intervenţiile chirurgicale elective şi traumele.

De reţinut că dacă pacientul are > 1 700 leucocite/ml la 48 de ore de la expunere, este puţin probabilă expunerea la radiaţii fatale. Pacienţiii asimptomatici care au primit doze letale de radiaţii vor fi în serviciu de zi până când devin simptomatici.

Amputaţia trebuie luată în considerare atunci când contaminarea radioactivă este foarte mare şi există posibilitatea de a apărea radionecroza.

3. Tratamentul leziunilor combinate. Clasic, plăgile de luptă sunt lăsate deschise pentru a se vindeca per secundam, dar în cazul pacienţilor iradiaţi, aceastea vor servi ca focare de infecţie. Aceste plăgi vor fi debridate şi închise la 36-48 de ore, după ce vor fi explorate chirurgical din nou. Leziunile radiologice cresc morbiditatea şi mortalitatea datorită compromiterii răspunsului normal hematopoetic şi imun. Intervenţiile chirurgicale elective trebuie întârziate pe timpul suprimării răspunsului imun, dacă acest lucru este posibil.

Evacuarea pacientului la eşaloanele medicale superioare va fi întârziată până când acesta va fi stabil din toate punctele de vedere.

Tratamentul leziunilor care ameninţă viaţa se va face anterior procedurilor de decontaminare, de estimare a dozelor de iradiere şi respectiv anterior tratamentului simptomelor de iradiere.

Nu uitaţi! Trataţi pacienţii conform algoritmului trauma ATLS şi anume ABCDE anterior măsurilor de decontaminare!

Bibliografie selectivă

1. AFRRI. "Medical Management of radiological casualties". McLean, VA: International Medical Publishing< Armed Forces Radiobiology Research Institute; 2003.

2. Bisanzo M, Bhatia K, Filbin M*: Emergency Management of the Trauma Patient: Cases, Algorithms, Evidence*, ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

3. Bushberg JT, Miller KL: Chapter 25 „Hospital Responses to Radiation Casualties", *http://*www.medicalphysics.org/apps/.../HPS04CH25.pdf

4. Ciottone G, *Nuclear Disaster Response*, Curs Master European în Medicină de Dezastru, Novara, 2006.

5. Debacker M, *Triage*, Curs Master European în Medicină de Dezastru, San Marino-Novara, 2000, 2006.

6. *Emergency War Surgery NATO Handbook*: Part I: Types of Wounds and Injuries: Chapter VII: Mass Casualties in Thermonuclear Warfare, http://www.vnh.org/EWSurg/ch07/07General.html, University of Iowa. 1997-2001.

7. Marinescu Ş, Teuşdea B, *Sindroame clinice cu evoluţie gravă*, Ed. Sylvi, Bucureşti, 2002.

8. Mănăstireanu D, Teuşdea B, *Curs de Medicină de Urgenţă şi Dezastru*, vol. 1, 2 şi 3, Editura M.P.M. Edit Consult, Bucureşti, 2003-2004.

9. Mettler FA: *Hospital preparation for radiation incidents*, în: Gusev IA, Guskova AK; Mettler, eds. *Medical Management of radioation accidents*, 2nd ed. Boca rRaton, FL: CRC Press; 2001: 425-435.

10. Michael W. Hubble, Johnsie Page Hubble, *Principles of Advanced Trauma Care*, Editura Delmar Thomson Learning Inc., USA, 2002.

11. National Council of Radiation Protection and Measurements. Management of persons accidentally contaminated with radionuclides. Bethesda , MD: NRCPPublications; NRCP Report No.65; 1979.

12. Peitzman AB, Rhodes M, et al: *The Trauma Manual: Trauma and Acute Care Surgery*, 3rd edition, ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

13. Shah K, Mason C, *Essential Emergency Procedures*, ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

14. Stapczynski JS, *Blast injuries*, Ann Emerg Med., 1983; 11(12):687.

15. Teuşdea B: *Ordine în haos – Managementul medical al dezastrelor*, „Revista de Medicină Militară" nr.2 /2003, Bucureşti.

16. Teuşdea B, Purcaru F: *Evaluarea şi tratamentul politraumatismelor în condiţii de extremă urgenţă***,** „Revista de Medicină Militară" nr. 4 /2005, anul CVIII, pag.315-323, Bucureşti.

17. Teuşdea B, Purcaru F: *Propunerea unui nou scor pentru evaluarea politraumei la nivelul Unităţii de Primire Urgenţe prin asocierea criteriilor fiziologice, anatomice şi a mecanismului de apariţie a leziunilor*, „Revista de Medicină Militară" nr. 1 /2006, anul CIX, pag. 61-69, Bucureşti.

18. Teuşdea B, Purcaru F: *Studiu clinic pentru obţinerea unui nou scor şi a unei fişe de evaluare a poli-traumatismelor în prespital/ la nivelul UPU*, „RMM" nr. 4 /2007, anul CX, pag. 35-56, Bucureşti.

19. Teuşdea B: *Principii de triaj şi evacuare la spitalele de campanie (ROLE 1 şi ROLE 2),* „Revista de Medicină Militară" nr. 4 /2009, anul CXII, pag. 23-38, Bucureşti.

20. Teuşdea B: *Ghid Medical pentru Situaţiile de Urgenţă - poliglot*, Editura Niculescu şi Editura Axa, Buc., 2003.

21.The Medical Algorithms Project, Chapter 29 – „Trauma and Emergency Medicine", http://www.medal.org./xdocs/docs_ch29.

22. *** Doctrina Operaţională a Forţelor Terestre, în Revista Forţelor Terestre, nr. 3-4/1999.

23. *** Doctrina Apărării N.B.C. a Forţelor Terestre (provizoriu), Câmpulung Muscel, 1999.

24. *** Standard Militar Operaţional, nr. 50007/1999.

Cercetări privind obținerea unor noi agenți antimicrobieni din clasa tioureidelor acidului 2(2`-feniletil)-benzoic: sinteza, caracterizarea fizico-chimică şi screening-ul biologic

Col. (r) dr. Viorel ORDEANU, General-maior (r) acad. prof. dr. Victor A. VOICU, Col. (r) farm.prof.dr. Gheorghe ȚARĂLUNGĂ, Dr.vet. Marius NECŞULESCU, Dr.bioch. Angela POŞTOARCĂ, Biol. Diana POPESCU, Biol. Lucia IONESCU, Biol. Simona BICHERU, Dr. Cristina SECARĂ, Mr. dr. Bogdan PATRINICHI

Centrul de Cercetări Ştiințifice Medico-Militare, Bucureşti

Rezumat. Lucrarea este o sinteză selectivă a unui Proiect de cercetare pentru studiul unor noi compuşi din clasa tioureidelor acidului 2-(2'-feniletil)-benzoic. A fost efectuat screening, conform normelor europene în vigoare, pe bacterii aerobe, bacterii anaerobe, virusuri, fungi, levuri, spori şi toxine. A fost efectuata si testarea toxicologică acută pe animale de laborator.

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic, în vederea evaluarii comparative a efectelor precum şi pentru încadrarea în grupe farmacologice. La testarea efectului antimicrobian al compuşilor, prin diluții succesive în mediu de cultură lichid, conform normelor pentru dezinfectante, compuşii nu evidențiază activitate antibacteriană. Majoritatea tioureidelor testate cu această tehnică au prezentat efect antibacterian, inegal, de la foarte slab la slab. Efectul obținut a fost mai bun pe bacteriile gram-pozitive decât pe cele gram-negative. Prin metoda de testare screening a efectului antibacterian al compuşilor, prin metoda difuzimetrică pe mediu de cultură solid, compuşii nu prezintă activitate antibacteriană. Compuşii testați nu relevă efect antifungic, antiviral, sporicid sau antitoxinic. La testarea prin metoda antibiogramei difuzimetrice, adaptată de noi în acest scop, unii compuşi prezintă efect antibacterian, ceea ce ne conduce la concluzia că aceste cercetări trebuie să fie continuate şi aprofundate. Metoda de testare screening a efectului toxic al compuşilor, prin tehnica injectării intraperitoneale la şoareci, demonstrează toxicitate acută normală pentru substanțele farmacologic active, fapt confirmat prin testarea farmacotoxicologică. Inexistența unui efect antimicrobian evident *in vitro* nu înseamnă că substanțele nu pot avea alte efecte farmacologice.

Cuvinte cheie: agenți antimicrobieni, sensibilitate microbiană, terapie antiinfecțioasă, tioureide

Abstract. The study presents a concise selection of applicative research of pharmaceutical microbiology for the purpose of testing the biological activity of certain new thioureides having potentially anti-infectious effects.

Objectives: the synthesis, physical-chemical analysis and biological testing of the thioureides (3 series), screening on aerobic bacteria, anaerobic bacteria, viruses, fungi, yeasts, spores and toxins, testing the antimicrobial effect according to the European norms in force, acute toxicological testing on laboratory animals, comparing the results and statistical processing for the classification in pharmacological groups.

The majority of the thioureides tested presented antibacterial effect; however, this was unequal, varying from very weak to very good; we deemed very weak the average effect occurring by the inhibition area having a different diameter. We registered substances having a very weak effect, weak, good and with very good effect. The effect is better on the Gram-positive bacteria, rather than on the Gram-negative ones, almost double, which could lead us to conclude that the effect would take place via the alteration of the bacterial wall structure, probably through the inhibition of the peptidoglycan synthesis. On average, the value of the diameter of the inhibition area of some thioureides as weighed against the standard bacteria tested, as compared with the mean for the phenol standard. The compounds tested do no indicate antifungi, antiviral, sporicidal or antitoxin effect.

Lucrarea este o sinteză selectivă a Proiectului de cercetare intitulat "Cercetări privind obținerea unor noi agenți antimicrobieni din clasa tioureidelor: sinteză, caracterizarea fizico-chimică şi screening biologic" ANTIMIC, Contract nr. P3 61-046 /2007 (2007 – 2010) cu Centrul Național de Management Programe (CNMP), Unitatea de Management Programe (UMP): domeniul 6 Biotehnologii, coordonator de proiect Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti, care a efectuat sinteza şi analiza fizico-chimică a noilor compuşi, la Catedra de Chimie Farmaceutică din Facultatea de Farmacie. Centrul de Cercetări Ştiințifice Medico-Militare, în calitate de partener al proiectului, a efectuat testarea biologică a tioureidelor acidului 2-(2'-feniletil)-benzoic (3 serii). Obiective**:** Screening pe bacterii aerobe, bacterii anaerobe, virusuri, fungi, levuri, spori şi toxine; testarea efectului antimicrobian conform normelor europene în vigoare;. testarea toxicologică acută pe animale de laborator; compararea rezultatelor şi prelucrarea statistică pentru încadrarea în grupe farmacologice.

BAZA TEORETICĂ ŞI ORGANIZAREA TESTĂRILOR. Dezinfecția este acțiunea de distrugere şi îndepărtare a marii majorități a microorganismelor de pe suprafețe şi obiecte, din aer, apă, alimente etc., cu mențiunea expresă că în urma acestui demers pot rămâne anumite microorganisme, mai ales spori, care însă, în condițiile date, nu pun în pericol starea de sănătate a pacienților. Metoda se adresează celei de a doua verigi a procesului epidemiologic, căilor şi mecanismelor de transmitere ale infecției. Dezinfecția foloseşte un complex de metode şi mijloace (mecanice, fizice,

chimice) menite să îndepărteze sau să distrugă agenţii patogeni sau condiţionat patogeni existenţi în mediu şi capabili să genereze infecţii.

Dezinfecţia poate fi *profilactică,* atunci când se urmăreşte îndepărtarea unor eventuali germeni (potabilizarea apei, pasteurizarea laptelui, prelucrarea alimentelor, dezinfecţia în unităţile sanitare, colectivităţi etc.), sau în *"în focar"*, când acţiunea este îndreptată împotriva unor germeni cunoscuţi, care sunt eliminaţi în mediu de către bolnavi sau de către purtătorii de germeni.

Eficacitatea dezinfecţiei este influenţată de numeroşi factori: felul şi nivelul contaminării microbiene, timpul de expunere la dezinfectant şi concentraţia utilizată, temperatura ambiantă, interreacţia dintre dezinfectant şi suportul material pe care se aplică etc.

Centers for Diseases Control (CDC) din Atlanta, SUA, a definit mai multe nivele de dezinfecţie: *dezinfecţia de nivel înalt*: distrugerea tuturor microorganismelor, cu excepţia sporilor unor microorganisme; *dezinfecţia de nivel mediu (intermediar):* se inactivează majoritatea germenilor, inclusiv *Mycobacterium tuberculosis,* unele virusuri şi unii fungi, fără afectarea sporilor; *dezinfecţia de nivel scăzut,* care poate distruge marea majoritate a bacteriilor, virusuri şi fungi dar nu are acţiune pe unii germeni rezistenţi în mediu, cum ar fi bacilul Koch; *curăţarea* reprezintă îndepărtarea diferitelor substanţe (praf, pământ, substanţe organice) de pe suprafeţe; se obţine, de regulă, utilizând apă, detergenţi, factori mecanici. Are rolul de a favoriza acţiunea substanţelor dezinfectante. **Antisepticele** sunt acele substanţe cu acţiune antimicrobiană astfel condiţionate încât să poată fi folosite prin aplicare externă pe piele sau ţesuturi. Din punct de vedere structural, dezinfectantele sunt extrem de variate. Pentru dezinfecţie sunt utilizaţi: alcooli, halogeni şi compuşi halogenaţi, aldehide, fenoli, compuşi cuaternari de amoniu, peroxidul de hidrogen etc.

ASPECTE DETERMINANTE ÎN STABILIREA STRATEGIEI DE CERCETARE

Rezistenţa microbiană la antibiotice poate fi definită ca abilitatea germenilor patogeni de a supravieţui şi de a se multiplica în prezenţa uneia sau mai multor substanţe antimicrobiene. Germenii rezistenţi sunt sau devin "toleranţi" la antibiotice, sustrăgându-se prin variate modalităţi efectului antibacterian scontat, după administrarea de doze terapeutice, netoxice pentru organism. Se descriu: *rezistenţa naturală, de specie*, la antibiotice, care este caracteristică unor specii bacteriene şi *rezistenţa dobândită la antibiotice*, definită ca fenomen adaptativ al speciilor microbiene faţă de mediul extern nefavorabil şi care se realizează prin mecanisme diverse, determinate în final de specia microbiană implicată şi de tipul de substanţă antimicrobiană utilizată.

Antibiograma, atât prin procedeul clasic, difuzimetric, cât şi prin mijloace moderne, automatizate, prin metode calitative sau cantitative, reprezintă modalitatea cea mai simplă de a evalua acţiunea substanţelor antimicrobiene asupra germenilor. În acelaşi timp, antibiograma, cu toate varietăţile şi modernizările ei, cum ar, de exemplu, E-testul, oferă indicaţii valoroase asupra tratamentului antimicrobian ce trebuie aplicat în cazul unei infecţii. În acelaşi timp, antibiograma va fi interpretată doar ca un „ghid în alegerea terapiei antimicrobiene" şi nu ca un „ordin de prescriere" (M. Voiculescu), ea fiind un instrument util atât timp cât „nu i se cere mai mult decât poate oferi" (M. Balş). Ca urmare, este necesar să se efectueze permanent cercetări pentru sinteza şi testarea unor noi substanţe potenţial antimicrobiene, pentru a contracara această competiţie dintre microbi şi chimioterapicele antimicrobiene.

MATERIAL ŞI METODĂ

Experimentarea unor tehnici de lucru pentru stabilirea procedurilor de operare standard. Testările au fost efectuate conform recomandărilor din „Metode şi tehnici uzuale în laboratorul clinic", lucrare editată de Ministerul Sănătăţii şi Academia de Ştiinţe Medicale, şi Standardele „Antiseptiques et desinfectants" AFNOR.

PROTOCOL DE TESTARE. Tulpini bacteriene utilizate: *Escherichia coli* CIP54 127 (1) (ATCC 10 536); *Pseudomonas aeruginosa* CIP A 22 (1); *Staphylococcus aureus Oxford* CIP 53 154 (1) (ATCC 9 144); *Bacillus anthracis 34F2 Sterne,* forma vegetativă şi spori. Tulpinile bacteriene listate au fost cultivate în bulion peptonat, cultură statică în tuburi de 16/160 mm, respectând următori parametri: temperatură de incubare 37°C; timp de cultivare 24 h; aerare lipsă; agitare lipsă. La sfârşitul cultivării, din fiecare tulpină bacteriană au fost efectuate frotiuri (coloraţie Gram) care au fost examinate la microscop în vederea evaluării purităţii bacteriene şi a sterilităţii fungice. Culturile pure au fost utilizate la testarea activităţii bactericide a produsului la diluţiile 1/1, 1/2; 1/4 şi 1/8 după 5, 10 şi 15 minute de contact (cultură + dezinfectant). Din fiecare diluţie, după 5 - 15 minute de contact, au fost efectuate însămânţări cu ansa în plăci Petri cu agar nutritiv. Plăcile au fost incubate 48 h, fiind examinate la 24 şi 48 h pentru evaluarea creşterii bacteriene. Evaluarea dezvoltării culturilor bacteriene a fost făcută după următoarea schemă: + Creştere (cultură) abundentă pe linia de însămânţare; ± Creştere (cultură) slabă sub formă de colonii rare; - Lipsa creştere culturii; * - Cultura de 24 h. A fost selecţionat un set de tulpini microbiene standard pentru testarea efectului bactericid, virulicid, fungicid şi sporicid; a fost adaptată metoda de testare a efectului antimicrobian a compuşilor, prin diluţii succesive şi, comparativ, prin tehnica antibiogramei difuzimetrice; a fost aplicată procedura de operare standard pe o grupă de clorigeni şi pe una de oxidanţi; a fost pregătită baza materială specifică pentru testarea activităţii antimicrobiene; a fost antrenat personalul implicat în testare; raportul preliminar de experimentare constituie o bază pentru etapele următoare.

TESTAREA TIOUREIDELOR METIL DIN CELE TREI SERII

Testare ca substanțe dezinfectante. Au fost testate trei loturi a câte cinci substanțe, cu codurile de sinteză: M1 la M78 (aleator). Testarea efectuată a urmărit trei direcții, şi anume: proprietăți fizico-chimice; pulberi grosiere de culoare albă, greu solubile în apă, uşor solubile în DMSO; efectul bactericid *in vitro* pe medii de cultură al substanțelor față de un set de bacterii aerobe gram-pozitive şi gram-negative, anaerobe şi spori bacterieni; toxicitatea acută pe şoareci, prin injectare intraperitoneală.

Tehnica de lucru. Medii de cultură utilizate: bulion nutritiv, geloză nutritivă, Agar Mueller-Hinton. Tulpini bacteriene utilizate: *Escherichia coli* CIP54 127 (1) (ATCC 10 536); *Pseudomonas aeruginosa* CIP A 22 (1); *Staphylococcus aureus* Oxford CIP 53 154 (1) (ATCC 9 144); *Bacillus subtilis; Bacillus cereus; Bacillus anthracis 34F2 Sterne; Clostridium botulinum* (anaerob strict). Tulpinile bacteriene aerobe au fost cultivate în bulion nutritiv, cultură statică în tuburi de 16/160, respectând următorii parametri: temperatura de incubare 37°C, timp de cultivare 24 şi 48 h. Tulpina anaerobă de *Cl. botulinum* a fost cultivată în bulionVF 72 h. La sfârşitul cultivării, din fiecare tulpină bacteriană au fost efectuate frotiuri (colorație Gram), care au fost examinate la microscop în vederea evaluării purității bacteriene şi sterilității fungice. Culturile de 24 h pure au fost utilizate la testarea activității bactericide a tioureidelor cercetate la diluțiile 1/10; 1/50; 1/100; 1/200; 1/400; şi 1/800, după 5 şi 10 minute de contact (cultură + dezinfectant). De notat că din cele 6 substanțe, două sunt solubile în apă la 1/10, două sunt greu solubile în apă la 1/10, iar alte două se solubilizează doar parțial, dând soluții suprasaturate cu care nu s-a putut lucra la această concentrație. Din fiecare diluție, după 5 şi 10 minute de contact, au fost efectuate însămânțări cu ansa în plăci Petri cu agar nutritiv. Plăcile au fost incubate 48 de ore, fiind examinate la 24 şi 48 h pentru evaluarea creşterii bacteriene. Evaluarea dezvoltării culturilor bacteriene a fost făcută după următoarea schemă: + Creştere (cultură) pe linia de însămânțare = 0 puncte, ± Creştere (cultură) sub formă de colonii rare = 1 punct, L - Lipsă creştere cultură = activitate bactericidă eficientă = 2 puncte. Pentru comparare am aplicat un indice global, respectiv suma şi media aritmetică a efectului antimicrobian observat.

REZULTATE ŞI DISCUȚII

Datorită faptului că testările în aceste condiții au arătat rezultate slabe şi coroborând cu faptul că nu testăm substanțe dezinfectante certificate, ci facem numai un screening al unor noi substanțe potențial antimicrobiene, am aplicat şi alte tehnici de testare, pe care le-am considerat adecvate.

Proprietăți fizico-chimice. Pulberi grosiere de culoare albă, greu solubile în apă la diluțiile 1/10 – 1/100, chiar sub încălzire (la temperatură de 40-45C° şi agitare). Solubile în dimetilsulfoxid (DMSO).

Testare efect bactericid - prezentăm un exemplu în tabelele nr. 1 şi nr. 2.

Tabel nr. 1. Testare efect bactericid M71 – timp de contact 5 min

Nr. crt	Tulpina	Diluții				
		1/50	1/100	1/200	1/400	1/800
1	*E. coli*	+	+	+	+	+
2	*P. aeruginosa*	+	+	+	+	+
3	*S. aureus*	+	+	+	+	+
4	*B. anthracis*	+	+	+	+	+
5	*B.ant.(spori)*	+	+	+	+	+
6	*Cl. bot.*	+	+	+	+	+
	SUMA	0	0	0	0	0
	MEDIA	0	0	0	0	0
	Observații					

Tabel nr. 2. Testare efect bactericid M71 - timp de contact 10 min

Nr. crt	Tulpina	Diluții				
		1/50	1/100	1/200	1/400	1/800
1	*E. coli*	+	+	+	+	+
2	*P. aeruginosa*	+	+	+	+	+
3	*S. aureus*	+	+	+	+	+
4	*B. anthracis*	+/-	+/-	+	+	+
5	*B.ant.(spori)*	+	+	+	+	+
6	*Cl. bot.*	+	+	+	+	+
	SUMA	0	0	0	0	0
	MEDIA	0	0	0	0	0
	Observații					

Testarea pe animale. La diluția 1/10, șoarecii inoculați cu 0,5 ml intraperitoneal soluție de concentrație 10% au murit în câteva minute, prezentând semne de neurotoxicitate; oferim câteva exemple în tabelul nr. 3. La examenul necropsic au fost remarcate în cavitatea peritoneală leziuni hemoragice discrete: congestie și hemoragii pe suprafața intestinelor. Aceleași rezultate se obțin la toate substanțele din cele trei serii.

Tabel nr. 3. Efectul toxic al tioureidelor din seria 3, aplicate ca soluție 10% în DMSO câte 0,5ml (echivalent 50 mg s.a.), injectat i.p. la șoareci

Nr.crt.	Cod subst.	Mortalitate imediată	1 zi	2 zile	3 zile	Total	Media	Observații
1	FBT 71	+						f.toxic
2	FBT 72	+						f.toxic
3	FBT 73	+						f.toxic
4	FBT 77	+						f.toxic
5	FBT 78	+						f.toxic
M1 pozitiv	Fenol 5%	+						f.toxic
M2 negativ	AD							netoxic
M3 solvent	DMSO							netoxic

Deoarece efectul antibacterian este slab, am adaptat metoda antibiogramei difuzimetrice pentru testare. Astfel, în plăci Petri de 15 cm cu mediu pentru antibiograme Mueller-Hinton însămânțate cu următoarele tulpini de referință INCDMI Cantacuzino: *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* și *Bacillus anthracis* (forma vegetativă și sporulată), am format 4 serii de testare. Am poziționat cu șablonul câte 19 substanțe în fiecare placă (3 plăci pe serie), cu o microspatulă a circa 10 mg substanță pură. După incubare aerobă la 37°C, plăcile au fost examinate macroscopic la 24 și 48 h și nu au fost observate zone de inhibiție a creșterii bacteriene. Deoarece este posibil ca efectul să nu se manifeste, întrucât substanțele sunt greu solubile, deci difuzează doar parțial în mediul de cultură (care conține 96% apă), am realizat soluții apoase, dar substanțele nu s-au solubilizat. Având în vedere faptul că substanțele testate sunt greu solubile, am considerat că ar fi posibil să avem concentrații reale mai mici decât cele estimate și am efectuat o nouă serie de teste, în care solventul folosit a fost dimetilsulfoxidul (DMSO). În acest solvent solubilizarea a fost rapidă și completă și am repetat testarea în aceleași condiții. Am poziționat cu pipeta automată de 50µl soluție din fiecare substanță de testat circa 5%, echivalentul a 2,5 mg substanță activă, pentru compararea directă cu etalonul clasic, fenol 5% în apă distilată, ca martor pozitiv. Am utilizat ca martori apa distilată și DMSO, folosind aceeași tehnica (placă, mediu, cultură, șablon, incubare, citire) și nu s-au observat zone de inhibiție. Deoarece toate testele de screening efectuate de noi, cu diferite metode și tehnici de lucru, nu au evidențiat un efect antibacterian cert, nu am continuat testările pentru CMI, CMB etc.

Tabel nr. 4. Rezultatele testării cu pulberi 10 mg exprimate în diametrele zonei de inhibiție în milimetri

Nr.crt.	Cod subst.	*Staf.a.**	*B.cereus***	*E.coli**	*Ps.aer.**	Suma	Media	Observații
1.	FBT 71	0	0	0	0	0	0	f.slab
2.	FBT 72	0	0	0	0	0	0	f.slab
3.	FBT 73	0	0	0	0	0	0	f.slab
4.	FBT 77	7,5	0	0	7,5	15	3,75	slab
5.	FBT 78	8	0	0	0	8	2	slab
	Total mm	15,5	0	0	7,5	23	5,75	
	Media mm	3,1	0	0	1,5	4,6	1,15	slab
M1	Fenol 5%	21	13	18	18	70	17,5	bun
M2	AD	0	0	0	0	0	0	
M3	DMSO	0	0	0	0	0	0	
Blank		0	0	0	0	0	0	

- *tulpină standard, colecția națională INCDMI Cantacuzino
- **tulpină colecția laboratorului

Tabel nr.5. Rezultatele testării cu soluţie 5% DMSO 50µl exprimate în diametrele zonei de inhibiţie în milimetri

Nr.crt.	Cod subst.	*Staf.a.**	*B.cereus***	*E.coli**	*Ps.aer.**	Suma	Media	Observaţii
1	FBT 71	0	0	0	0	0	0	f.slab
2	FBT 72	0	0	0	9	0	0	f.slab
3	FBT 73	0	0	0	0	0	0	f.slab
4	FBT 77	10	0	0	12	22	5,5	slab
5	FBT 78	0	0	0	0	8	2	slab
	Total mm	10	0	0	21	31	7,75	
	Media mm	2	0	0	4,2	6,2	1,55	slab
M1	Fenol 5%	21	13	18	18	70	17,5	bun
M2	AD	0	0	0	0	0	0	
M3	DMSO	0	0	0	0	0	0	
Blank		0	0	0	0	0	0	

- *tulpină standard, colecţia naţională INCDMI Cantacuzino
- **tulpină din colecţia laboratorului

COMENTARIU. Tioureidele testate au prezentat caracteristici fizico-chimice similare, fiind pulberi, de diferite dimensiuni, de culoare albă; toate sunt greu solubile în apa distilată, dar solubile în dimetilsulfoxid; nici una nu prezintă activitate antibacteriană certă; animalele inoculate cu doza 0,5 ml i.p., la diluţia 1/10 au murit la câteva minute dupa inoculare, deci prezintă toxicitate mare, de altfel caracteristică majorităţii substanţelor farmacologic active; este necesară testarea efectului antibacterian şi în alte condiţii decât cele standardizate pentru dezinfectante; majoritatea tioureidelor testate cu această tehnică au prezentat efect antibacterian, inegal, de la foarte slab la slab; am considerat foarte slab efectul mediu manifestat prin zona de inhibiţie cu diametrul mai mic sau egal cu 6 mm (cât zona de aplicare a substanţei), slab între 6 şi 10 mm, bun între 10 şi 17,5 mm (echivalentul etalonului) şi foarte bun peste această valoare; efectul este mai bun pe bacteriile gram-pozitive decât pe cele gram-negative, de unde s-ar putea concluziona că mecanismul de acţiune ar fi prin alterarea structurii peretelui bacterian, probabil prin inhibarea sintezei de mureină; având în vedere efectul în general slab, nu am continuat testările.

EFECTUL ANTIFUNGIC. Testarea efectului inhibitor al soluţiilor asupra dezvoltării fungice la *Aspergillus parasiticus*. Experimentul s-a realizat pe plăci Petri cu ϕ = 10 cm, cu mediul solid Czapek-Dox. Soluţiile de testat, cu concentraţia 10%, au fost adăugate în condiţii de sterilitate în volume de 0,5 şi 1 ml/placă. După absorbţia soluţiilor s-a adăugat suspensia fungică de conidii = 1 ml/placă, acelaşi volum şi densitate sporală ca şi în placa Martor, urmărindu-se dezvoltarea culturilor fungice, după o incubare la 26^0 C, pe parcursul a 7 zile. Aceste observaţii sunt valabile pentru toate soluţiile testate. Putem concluziona că soluţiile nu afectează dezvoltatea fungilor din genul *Aspergillus* (tabel nr. 6).

Tabel nr. 6. Testare micologica pe *Aspergillus parasiticus* aflatoxigen (exemplu)

Soluţia de testat (ml/placă)	Caracteristici micologice macroscopice la 7 zile de la incubare
Cultura Martor *A. parasiticus*	Pânza miceliană compactă, densă, sporulată, pigmentat verde închis.
M71	Se constată o dezvoltare miceliană normală, tipică genului *Aspergillus*, fără modificări sau alterări ale procesului de sporulare sau pigmentare a miceliului.

EFECT SPORICID. S-au folosit culturi sporulate de *Aspergillus parasiticus,* pentru a se testa efectul soluţiilor asupra viabilităţii sporilor. Soluţiile testate, cu concentraţia 10%, au fost aplicate pe o cultură fungică sporulată de *Aspergillus parasiticus*, permiţându-se contactul direct între fung şi soluţia de testat 5 şi respectiv 20 de minute. Suspensia de spori fungici a fost folosită ca inocul pentru cultivare pe mediul solid Czapek Dox, urmărindu-se dezvoltarea tulpinilor pe o perioada de 7 zile. Cultivările s-au realizat pe plăci Petri cu ϕ = 8 cm, aplicându-se câte 3 ml din soluţia de testat pe fiecare placă. Incubarea culturilor s-a realizat la 26^0 C, timp de 7 zile.

S-au constatat următoarele aspecte: culturile fungice provenite din 12 suspensii sporale tratate, 5, respectiv 20 de minute cu soluţiile 10%, prezintă aceleaşi caracteristici morfologice macroscopice ca şi cultura Martor provenită din suspensie sporală netratată.

Putem afirma că soluţiile 10% nu au efect sporicid. Aceleaşi rezultate se obţin şi la celelalte substanţe, fără excepţie.

EFECT DETOXIFIANT. Determinarea efectului soluţiilor 10% asupra aflatoxinelor. În acest scop s-a folosit o soluţie de aflatoxină brută extrasă dintr-o cultură fungică aflatoxigenă. Soluţia de aflatoxină cu concentraţia de 4,1 mg%

a fost pusă în contact direct cu soluţiile 1 ml aflatoxină + 1ml soluţie de testat. Verificarea efectului detoxifiant s-a realizat după 24 de ore, folosind metoda cromatografiei în strat subţire. Aplicarea probelor pe cromatoplacă s-a realizat automat cu aplicatorul Linomat IV în volume fixe (10 µl/ bandă). Condiţiile de cromatografie au fost: Suport cromatografic -Silicagel 60 F 254 Merck HPTLC, 10/20 cm; Developant Cloroform: acetonă: apă(140:20:0,3); Migrare unidimensională ascendentă; Vizualizare (estimare calitativă a benzilor fluorescente) UV 254-366 nm; Tracurile 1-6 prezintă probele de aflatoxină tratate cu soluţiile iar tracul 7 reprezintă proba de aflatoxină netratată. Se evidenţiază foarte bine cele două benzi fluorescente reprezentate de AFB1 şi AFG1 prezente în amestecul aflatoxinic de pe trac, rămase nealterate în cazul probelor tratate cu soluţiile de testat. Aceleaşi rezultate se obţin şi la celelalte substanţe.

EFECT ANTIVIRAL. Efectul antiviral a fost pus în evidenţă prin acţiunea pe care o manifestă aceste substanţe asupra virionilor: virusul West Nile (WNV), virusul encefalitei de căpuşă (TBE) şi virusul hepatitei B (HBV), cultivate pe culturi celulare.

Efectul citopatic este prezent îndeosebi în culturile care provin de la păsări şi mamifere. Se manifestă în 24 h - 7 zile, prin rotunjirea celulelor, monostratul prezentând arii largi de desprinderi celulare. Leziunile celulare constau în alteraţii mitocondriale, vacuolizarea citoplasmei şi, caracteristic, hipertrofia membranelor reticulului endoplasmatic, în care se acumulează particule virale. În celulele de ţânţar, efectul citopatic poate fi minim sau absent (deşi virusul este sintetizat în concentraţii mari) ori de tip sinciţial. La examenul ultramicroscopic se constată hipertrofia membranelor interne celulare, ca şi la celulele de mamifere. Până în prezent nu s-a reuşit cultivarea virusului HB în culturi celulare. S-au făcut numeroase încercări, utilizându-se: culturi primare de hepatocite umane adulte sau fetale şi linii stabilizate de hepatom celular. Celulele infectate nu prezintă alterări tipice sau efect citopatic, iar nivelurile de virus sunt minime.

TESTAREA PE ARBOVIRUSURI. Pentru cultivarea flavivirusurilor am folosit linia celulară Vero. Din linia celulară Vero 186 (1:3) am efectuat subculturi în kolle de 25 ml. Pentru desprinderea monostratului am utilizat tripsină Versen, iar pentru cultivare, mediul Eagle îmbogăţit cu ser fetal de viţel 5%. Kollele au fost incubate la 37^0C, timp de 24 h, iar a doua zi au fost examinate la microscopul inversat, pentru a observa formarea monostratului. Culturile au fost urmărite din punct de vedere morfologic la 24, 48 şi 72 h. Am obţinut următoarele rezultate (tabel nr. 7).

Tabel nr. 7. Testarea virusologică pe compuşi (exemple)

Proba	Efectele apărute după intervalul de timp:		
	24 h	48 h	72 h
M	Aspect normal, monostrat celular complet.	Aspect normal, monostrat celular complet.	Aspect normal, monostrat celular complet.
P	Desprindere celule 95%, celule rotunde translucide plutesc libere în mediu, decolorarea mediului de cultură.	Desprindere celule 100%, celule rotunde translucide plutesc libere în mediu, decolorarea mediului de cultură.	Desprindere celule 100%, celule rotunde translucide plutesc libere în mediu, decolorarea mediului de cultură.

Rezultatele obţinute au fost concludente. Atât virusurile, cât şi cele trei substanţe dezinfectante au distrus monostratul celular, iar prin punerea lor în comun se presupune că efectele s-au însumat. De aceea am efectuat un alt test, imunoenzimatic, în care am folosit suspensii virale (WN şi TBE) şi suspensie din creier normal. Rezultatele obţinute demonstrează că substanţele dezinfectante nu au acţiune certă asupra suspensiilor virale WN şi TBE, godeurile care conţineau amestecurile de suspensii şi dezinfectanţi având reacţie de culoare.

TESTAREA PE HBV. Pentru virusul HB am folosit kit-ul BioELISA HBsAg, care pune în evidenţă prezenţa antigenului HBs în diferite probe. Controlul pozitiv din trusă a fost pus în contact cu cele trei substanţe dezinfectante. Am folosit o probă pozitivă de hepatită B (diluată în alcool), care a fost şi ea amestecată cu cele trei substanţe dezinfectante. În urma acestei testări am ajuns la concluzia că substanţele testate ca dezinfectante nu acţionează asupra AgHBs.

TESTAREA FARMACOTOXICOLOGICĂ. **Obiectivul studiului:** evaluarea toxicităţii acute (prin injectare i.v. la şobolani) a unui compus farmacologic activ selectat din cele trei serii de compuşi tioureide metil cu posibilă acţiune antimicrobiană, în scopul introducerii în practica medicală. Având în vedere că niciunul dintre compuşi nu s-a calificat ca potenţial dezinfectant, nu am mai efectuat acest test laborios decât la unul dintre compuşi, respectiv la M78. Conform cu Raportul farmacotoxicologic, substanţa are toxicitate mare (foarte toxic), dar acest fapt este comun majorităţii substanţelor farmacologic active. Rezultatele concordă cu testarea screening pe şoareci.

DISCUŢII. A fost aplicată mmetoda de testare screening a efectului antibacterian al compuşilor, prin metoda difuzimetrică pe mediu de cultură solid; toţi compuşii nu prezintă activitate antibacteriană. A fost aplicată metoda de testare screening a efectului toxic al compuşilor, prin metoda injectării intraperitoneale la şoareci; toţi compuşii prezintă toxicitate acută, ceea ce este normal pentru substanţele farmacologic active. A fost aplicată metoda de testare a efectului antimicrobian al compuşilor, prin diluţii succesive în mediu de cultură lichid, conform normelor pentru dezinfectante, toţi compuşii nu prezintă activitate antibacteriană. Majoritatea tioureidelor testate cu această tehnică au prezentat efect antibacterian, inegal, de la foarte slab la slab. Efectul este mai bun pe bacteriile gram-pozitive decât pe cele gram-negative. Compuşii testaţi nu

prezintă efect antifungic, antiviral, sporicid sau antitoxinic. La testarea prin metoda antibiogramei difuzimetrice, adaptată de noi în acest scop, unii compuşi prezintă efect antibacterian, ceea ce ne conduce la concluzia că aceste cercetări trebuie să fie continuate şi aprofundate. Oricum, faptul că nu există un efect antimicrobian marcat *in vitro* nu înseamnă că substanțele nu pot avea şi alte efecte farmacologice.

Concluzii

La testarea efectului antimicrobian a compuşilor, prin diluții succesive în mediu de cultură lichid, conform normelor pentru dezinfectante, compuşii nu prezintă activitate antibacteriană. Majoritatea tioureidelor testate cu această tehnică au prezentat efect antibacterian, inegal, de la foarte slab la slab. Efectul este mai bun pe bacteriile gram-pozitive decât pe cele gram-negative.

Prin metoda de testare screening a efectului antibacterian a compuşilor, prin metoda difuzimetrică pe mediu de cultură solid, compuşii nu prezintă activitate antibacteriană certă.

Compuşii testați nu prezintă efect antifungic, antiviral, sporicid sau antitoxinic.

La testarea prin metoda antibiogramei difuzimetrice, adaptată de noi în acest scop, unii compuşi prezintă efect antibacterian, ceea ce ne conduce la concluzia că aceste cercetări trebuie să fie continuate şi aprofundate.

Metoda de testare screening a efectului toxic a compuşilor, prin injectare intraperitoneală la şoareci, demonstrează că prezintă toxicitate acută, ceea ce este normal pentru substanțele farmacologic active, fapt confirmat de testarea farmacotoxicologică.

Inexistența unui efect antimicrobian evident şi superior etalonului fenolic *in vitro* nu exclude posibilitatea ca substanțele să poată avea efect antiinfecțios ori alte efecte farmacologice, ceea ce se poate verifica prin cercetări ulterioare.

Bibliografie

1.Angelescu M., *Terapia cu antibiotice*, Editura Medicală, Bucureşti, 1998.

2.Bonhoeffer S., Lipsitch M., Levin B.R, *Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance.* Proc.Natl.Acad.Sci.USA. 94:12106-12111, 1997.

3.Bouru P., *Les infections nosocomiales*, Nouv. Press Med. 31:1436, 1989.

4.Cardo D. M., Soule B.M., *Hospital infection prevention and control: A global perspective*. Am.J. Infect. Control 27(3):1, 1999.

5.Centers for Disease Control, *Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings*. MMWR 36(2S):1S-18S, 1987.

6.Centers for Disease Control*, Public health focus: surveillance, prevention and control of nosocomial infections*. MMWR, 41:783-787, 1992.

7.Centers for Diseases Control, *Monitoring Hospital Acquired Infection to Promote Patient Safety – United States 1990-1999,* M.M.W.R. 49(08):149-153, 2000.

8.Codiță I., Dorobăț O., *Aspecte actuale privind rezistența la antibiotice a stafilococilor*. Rev. Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol. 43 (1-2): 69-77, 1998.

9.Deac L. M., *Infecțiile nosocomiale o permanentă realitate medicală*, Editura Dacia, Cluj-Napoca. 1997.

10.Nechifor M., *Progrese în farmacologia antibioticelor beta-lactamice*, în Nechifor M., Diaconu E., *Actualități în chimioterapia antibacteriană*, Editura Timpul, Iaşi, p.113-148. 1999.

11.Ordeanu V., Ionică M*., Computerized study of pathogens germs resistance dynamics*, First Congres of Balkan Military Medicine, 1996, Istambul, Turcia, Abstract Book, p. 118, 1996.

12.Ordeanu V., Paul F., Ionică M., Cârciumaru B., Ordeanu A*., Studiu statistic de microbiologie clinică privind betalactaminele de uz terapeutic.* Al VIII-lea Congres Național de Boli Infecțioase, volum rezumate p. 260, 2000.

13.Ordeanu V., Paul F., Voicu V.A., Ionică M., *Sensibilitatea celor mai frecvente bacterii patogene față de principalele grupe de antibiotice.* Prima Conferință Națională de Chimioterapie Antibacteriană, Antivirală şi Antifungică, Iaşi. Volum de rezumate, p. 129, 1999.

14.Ordeanu V., Voicu V.A., Paul F., Ionică M., *Studii statistice de microbiologie clinică pentru optimizarea terapiei antimicrobiene,* Poster, al V-lea Congres Național de Microbiologie, Bucureşti, volum rezumate, p. 71, 1999.

15.Voicu V., Cârlig V., Georgescu C.C., Tica A.A., *Antibiotice şi chimioterapice,* în Cârlig V., Voicu V., Bărbulescu F., *Farmacologie*, vol II, Editura Aius, Craiova, 1998.

16.Voicu V., Ordeanu V., Ionică M*., Sistem computerizat pentru evidențierea sensibilității germenilor patogeni la substanțe antimicrobiene*, Revista Sanitară Militară, 2:91-97, 1994.

17.World Antibiotic Resistance Network, 1998. Data Bank, 1WARN, www.warn.cas. cz/ 1998.htm.

18.World Health Organization, 1998. The Current Status of Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe. http:www.who.org.

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Revista de Medicină Militară este o publicație de prestigiu, cu o vechime de peste 100 de ani. În scopul integrării revistei în circuitul internațional al publicațiilor ştiinţifice, autorii sunt rugați să respecte *Cerințele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi: *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal*, 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992, 1/4, 1996, 5/1).

Revista de Medicină Militară este creditată de Colegiul Medicilor din România ca publicație ştiinţifică (2,5 credite pentru abonament), creditarea autorilor făcându-se la solicitarea acestora după prezentarea reprintului obținut ca dovadă a editării lucrării (solicitările vor fi adresate personal de autori Colegiului Medicilor din România – Bulevardul Timişoara nr. 15, sector 6, Bucureşti)

TRIMITEREA MANUSCRISELOR

Manuscrisele vor fi trimise redacției pe adresa: *Revista de Medicină Militară* – Direcția Medicală, Str.Institutul Medico-Militar Nr. 3-5, sector 1, Bucureşti, tel. 021.319.60.06.

Manuscrisele vor fi însoțite de o *scrisoare* în care se menționează poziția şi calificarea tuturor autorilor, semnată de toți autorii şi conținând următoarele declarații:

1. Lucrarea este originală, nu a mai fost acceptată pentru publicare, nu este în prezent în atenția vreunei alte reviste pentru publicare şi nu va fi publicată în altă parte fără permisiunea redacției.

2. În cazul articolelor cu mai mulți autori, trebuie menționat că toți au contribuit în mod direct la programarea, executarea sau analiza lucrării raportate, sau la redactarea acesteia. Autorii sunt rugați să facă aceste declarații cu multă grijă şi responsabilitate. Publicarea precedentă sub formă de rezumat va fi, de asemenea, menționată.

Studiile pe pacienți umani sau studiile experimentale trebuie să respecte reglementările internaționale de etică. Sursele de finanțare sau suportul financiar se vor menționa cu mulțumirile de rigoare.

În caz de litigiu este util ca autorii să menționeze numele şi adresa a *doi experți* pe care îi recomandă pentru a evalua manuscrisul respectiv.

Lucrările vor fi examinate de către doi revizori de specialitate din comitetul editorial. Dacă opiniile lor diferă, articolul este analizat de un alt revizor. Evaluarea articolelor se face fără ca revizorii să cunoască numele autorilor lucrării.

Comitetul editorial poate solicita autorilor să modifice manuscrisul, în funcție de recomandările revizorilor. Comitetul editorial are dreptul să editeze (modifice) manuscrisele.

Autorii poartă întreaga responsabilitate pentru conținutul ştiinţific al lucrărilor lor.

Articolele neconforme cu stilul revistei sunt returnate autorilor fără a fi analizate de comitetul editorial.

Timpul de editare va fi cât mai scurt posibil, în funcție de necesitățile ştiinţifice şi editoriale ale revistei.

Manuscrisele trimise spre publicare nu pot fi returnate. Când se primeşte un manuscris, autorii vor fi informați în scris, într-un interval de cinci-şase săptămâni, cu privire la acceptarea, nevoia de revizuire sau respingerea articolului.

După publicare materialele devin proprietatea revistei.

După publicare, primul autor va primi zece reprinturi ale articolului, în mod gratuit, pentru a fi distribuite celorlalți autori.

FORMATUL MANUSCRISULUI

Manuscrisul trebuie redactat în conformitate cu *Cerințele uniforme pentru manuscrisele trimise jurnalelor biomedicale* (stilul Vancouver de prezentare) (vezi *New England Journal of Medicine* 1991, 324 : 424 – 428; *British Medical Journal,* 1991, 302; *Romanian Journal of Gastroenterology* 1992,1/4, 1996, 5/1).

Articolele se redactează în Microsoft Word, Normal+Justf., Times New Roman, Font Size – 16 Bold pentru titlu, Font Size – 12 pentru text, iar rezumatul Font Size – 10 Bold. Pagina trebuie setată din Page setup la 2cm marginile, format letter.

Autorii sunt rugați să trimită articolul pe dischetă şi două exemplare listate de manuscris (inclusiv pentru tabele şi figuri), *rezumatul fiind*

scris atât în limba română, cât şi în engleză, pe adresa Redacţiei, tipărite pe o singură faţă a hârtiei A4, la un rând (inclusiv pentru tabele şi referinţe bibliografice), cu margini largi. Pentru textul editat în limba română vă rugăm utilizaţi setarea de limbă („*Romanian"*) pentru tastatură (în „*Control Panel* "din *Windows*) şi să nu utilizaţi alte tipuri de caractere româneşti. **Nu trimiteţi manuscrisul în limba română fără caracterele specifice româneşti** (diacritice). Toate paginile trebuie numerotate consecutiv, începând cu pagina de titlu, jos pe centrul paginii.

MANUSCRISUL VA FI PREGĂTIT ASTFEL:

1. **PAGINĂ DE TITLU**

- Titlul lucrării (nu mai mult de 100 de caractere cu spaţii), fără abrevieri;
- Prenumele, iniţiala celui de al doilea prenume, numele de familie al autorilor
- Numele complet al locului de muncă (instituţie şi departament) pentru fiecare autor;
- Adresa de corespondenţă (cu detalii: grade ştiinţifice didactice şi militare, persoana de legătură, telefon, fax, e-mail etc.)

2. **PAGINĂ DE REZUMAT**

- Rezumatul trebuie să aibă 150, până la 250 de cuvinte şi să cuprindă: obiectivul studiului, material şi metodă, rezultatele fără interpretarea datelor şi concluzii.
- Cuvintele-cheie: 3-4 cuvinte-cheie, după *Index Medicus.*

3. **ARTICOLUL PROPRIU-ZIS**

a. **Articol original** – cel mult 800-1 000 de cuvinte (4 pagini).

b. **Prezentare caz –** cel mult 600-800 de cuvinte (2 pagini).

c. **Referat general –** cel mult 2 000 de cuvinte (10 pagini).

- **INTRODUCERE**: prezentarea problemei, plasarea în context, scopul şi obiectivele studiului, ipoteza de lucru.
- **MATERIALE ŞI METODE**: pacienţi, procedee, echipament (inclusiv indicaţii cu privire la producător), metoda de lucru, analiză statistică, tehnici operatorii, medicamente etc. (în funcţie de specificul articolului), toate acestea fiind descrise în detalii suficient de amănunţite pentru a permite reproducerea studiului de către alţi investigatori. În tot textul trebuie folosite aceleaşi nume pentru produse (cu specificarea numelui de marcă între paranteze la prima utilizare). Nu se recomandă numele pacienţilor.

- **REZULTATE**: fără interpretări.

- **DISCUŢII**:

1 – analiza rezultatelor prin prisma obiectivelor propuse ale studiului cu comentarii cu privire la aspectele lămurite (pozitive sau negative) sau nelămurite prin acest studiu;

2 – comparaţie între rezultatele obţinute de autori şi alte studii din literatură, cu explicaţii, eventual ipoteze cu privire la diferenţele observate, accentuând asupra progresului pe care cercetarea de faţă îl aduce;

3 – comentarii privind importanţa studiului de faţă, precum şi o punere la punct a situaţiei actuale a subiectului investigat atât în literatură, cât şi în practică; eventual se vor prezenta aici cele mai importante studii sau aspecte din domeniu;

4 – probleme nerezolvate, întrebări la care nu s-a răspuns şi care rămân deschise în viitor pentru studiile ce vor urma, eventuale direcţii propuse pentru investigare în domeniul respectiv.

CONCLUZII

La nevoie, capitolele mari pot fi împărţite în subcapitole, după necesităţi.

Se recomandă utilizarea precaută a *abrevierilor* şi menţionarea numelui complet la prima apariţie în text a abrevierii respective. Toate referinţele bibliografice vor fi citate în text cu cifre arabe, la exponent, fără paranteze, în ordinea apariţiei (de exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Toate figurile şi tabelele vor fi citate în text în locul în care ele urmează să apară (de exemplu: *Fig. 3*, *Tab. 2*). Datele care apar în tabele, legendele tabelelor şi figurilor trebuie să fie rezumate, nu duplicate în text.

4. TABELELE

Tabelele trebuie să fie procesate la două rânduri, pe o pagină separată, *numerotate* consecutiv (cu referire în text în locul unde ele trebuie să apară) şi *cu un titlu* (exemplu: *Tabelul 1*. Distribuţia pe vârste şi sex a pacienţilor). Capetele de tabel se scriu cu caractere *italice.* Nu trimiteţi fotografii sau imagini ale tabelelor. Utilizaţi tasta „Tab" pentru a separa coloanele (nu bara de spaţiu) şi utilizaţi tasta „Enter" la terminarea liniei. Toate căsuţele goale din tabel trebuie să aibă o liniuţă. Dacă este nevoie, pentru cuvintele sau frazele lungi din căsuţe se vor utiliza abrevieri, însă cu explicarea acestora în subsolul tabelului. Asiguraţi-vă că toate tabelele sunt citate în text.

5. FIGURILE

Toate figurile (ilustraţiile), fie fotografii, diagrame sau grafice, trebuie să fie de calitate. Ele se *numerotează* în ordinea apariţiei în text (cu referire în text la numărul figurii în locul în care aceasta ar trebui să apară) şi *vor purta un titlu* (de exemplu: *Figura 1***.** Distribuţia pe vârste şi sexe a pacienţilor).

Pe această pagină referitoare la figuri, se va face o *listă* a tuturor numelor figurilor, în ordine numerică (la nevoie, cu legende explicative; identificaţi, în această legendă, orice literă sau săgeată utilizată pe figură).

Toate figurile vor purta pe verso o *etichetă*, pe care se vor regăsi numele figurii, numele primului autor şi o săgeată care indică marginea de sus a imaginii. Nu scrieţi direct pe spatele fotografiilor. Nu îndoiţi, nu ştergeţi, nu lipiţi, nu prindeţi cu agrafe şi nu mototoliţi ilustraţiile. Fotografiile preparatelor histologice trebuie să aibă menţionate mărimea şi coloraţia. Ilustraţiile preluate din alte publicaţii vor fi însoţite de permisiunea autorului. Ilustraţiile color nu pot fi reproduse color decât cu susţinere financiară din partea autorului.

PAGINA DE BIBLIOGRAFIE

Referinţele bibliografice se numerotează consecutiv, în ordinea în care ele sunt menţionate pentru prima oară în text şi se vor redacta cu Font Size – 10. Asiguraţi-vă că aţi identificat toate referirile bibliografice în text, tabelele sau legendele tabelelor ori figurilor prin cifre arabe scrise la exponent (exemplu: Un alt studiu[18] arată...). Numele prescurtate ale jurnalelor sunt cele conforme cu *Index Medicus.* Pentru articolele obişnuite de jurnale medicale, veţi menţiona toţi autorii atunci când sunt şase sau mai puţini. Atunci când sunt mai mulţi de şase veţi menţiona trei, urmaţi de et al. Stilul în care vă rugăm să faceţi referirile bibliografice rezultă din exemplul de mai jos. Pentru articole din reviste:

4. Blann D.W., Prien S. D.: *Estemation of fetal*...., Am J of Obst and Gynec, 2000, 182 (5): 1117-1120.

ATENŢIE: Referinţele bibliografice vor fi proporţionale ca număr cu mărimea articolului.

ANUNȚ ABONAMENTE

ROMÂNIA
MINISTERUL APĂRĂRII NAȚIONALE
DIRECȚIA MEDICALĂ
ASOCIAȚIA MEDICILOR ŞI FARMACIŞTILOR MILITARI

Revista de Medicină Militară
Direcția Medicală a Ministerului Apărării Naționale
Str. Institutul Medico - Militar, Nr.3-5, Bucureşti, sector 1, cod 010919

Abonamentul la **REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ** pentru anul 2010 este de 25 RON exemplarul/trimestru.

Un abonament anual costă 100 RON (4 x 25 RON).

Abonamentele se vor face pentru toate cele 4 numere ale revistei şi la depunerea banilor în contul de mai jos se va specifica: abonament la RMM/2010.

Pentru abonare se va proceda astfel: sumele se vor depune în contul Asociației Medicilor şi Farmaciştilor Militari din România:

RO52ARBL200000101314RO01
ANGLO-ROMANIAN BANK LIMITED, Bucureşti.

Codul fiscal al AMFMR este: **18375607**

După virarea banilor, **se vor trimite adrese la redacția Revistei de Medicină Militară** în care se va specifica numărul de abonamente, anexându-se obligatoriu în copie şi documentul care să ateste virarea banilor în contul de mai sus (chitanță F 16, ordin sau dispoziție de plată).

Revista de
Medicină
Militară
CERTIFICAT
DE CREDITARE
Prezentul certificat atestă calitatea
de abonat la REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ
pentru anul 2007
a dnei/dnului
Conform normelor Colegiului Medicilor din România din cadrul Programului pentru Educație Medicală Continuă, abonamentul este creditat cu 5 credite CMR
5
CMR