

Doenças Infecciosas, mobilidade populacional e globalização

Infectious diseases, population mobility and globalization

Candida Abreu

Coordenadora da Consulta do Viajante. Serviço de Doenças Infecciosas.
Hospital de S. João. Porto. Portugal.

Desde sempre a epidemiologia das doenças infecciosas tem sido condicionada pela mobilidade populacional, de forma indelével e amplamente reconhecida em muitas situações de surto e de pandemia. Os surtos de peste na Idade Média, a pandemia da gripe de 1918, e já neste século a síndrome respiratória aguda atípica (SARS) são só alguns dos exemplos. Nos nossos dias a nova estirpe de gripe A (H1N1)v é o paradigma em curso.

Também, de forma mais silenciosa e focalizada, a população móvel pode introduzir ou reintroduzir doenças infecciosas na população nativa e aumentar a incidência de determinadas patologias e, conseqüentemente, o risco de transmissão local, sempre que as condições de saúde são assimétricas entre os diversos locais. São exemplos a disseminação global da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) nos anos 80 do século XX e a reintrodução de sarampo na Europa em populações que receberam no seu seio migrantes com sarampo, provenientes de países do leste europeu ou africanos, com baixas taxas de vacinação; refiram-se também os casos de hepatite A importados na sequência de viagem para países de elevada incidência da doença e os casos de tuberculose que em países de baixa incidência da doença são maioritariamente diagnosticados na população imigrante, condicionando ambos o risco de casos secundários ou mesmo disseminação na população autóctone. Num estudo efectuado recentemente nos Estados Unidos da América mais de 60% dos casos de tuberculose clínica foram diagnosticados na população migrante.

Há que dizer que esta mobilidade das populações entre zonas de disparidade de doença é um processo bi-direcional: não é só a população que acolhe a mobilidade que está em risco, os que se deslocam também podem estar: por exemplo quem se desloca de zonas livres de malária para zonas endémicas da doença. Contudo mais raramente os problemas de saúde (sobretudo com repercussão na saúde pública) se colocam em relação ao viajante de curto prazo, em deslocação para países em desenvolvimento, que habitualmente permanece em hotéis com condições higieno-sanitárias muito superiores às da população autóctone.

Mas o que mudou de facto neste panorama nas últimas

décadas? Essencialmente a facilidade da deslocação, a velocidade da deslocação e o número crescente em deslocação, não só de pessoas mas também de mercadorias e de agentes vectores de doenças infecciosas, dando lugar ao conceito de aldeia global. A deslocação de vectores, facilitada pelo aquecimento global, tornou possível a transmissão de doenças em áreas onde habitualmente não existiam, em particular arboviroses (Dengue, Chikungunya). Quanto à população móvel ela é extremamente heterogénea em condições física, social, educacional, económica, médica e cultural o que acresce em complexidade. Esta diversidade populacional tem implicações sociais, políticas, ambientais e também de saúde. Os viajantes para países em desenvolvimento tem vindo cada vez mais a beneficiar de aconselhamento pré- viagem, nas consultas de Medicina de Viagem nos países de origem; os migrantes com frequentes deslocações aos países de onde são naturais escapam mais vezes a essa prevenção e constituem um grupo particularmente atreito a doenças infecciosas, mercê de terem habitualmente piores condições higieno-sanitárias no seu destino, um contacto mais estreito com a população autóctone e frequentemente um acesso mais limitado a cuidados médicos. Os refugiados constituem um grupo particular dos migrantes, muitas das vezes com um rastreio infeccioso pré e pós migração que não são facilmente executáveis nos restantes migrantes, em particular nos migrantes ilegais, uma população de difícil acesso.

De alguma forma podemos admitir que os riscos e benefícios de saúde se partilham neste mundo globalizado. Nada mais errado, porque este não é ainda um mundo de equidade, muito menos no domínio da saúde. As disparidades são grandes no campo da saúde e do acesso a cuidados médicos e a globalização ainda tende a aumentar estes "gaps" por diferentes condições de acesso à saúde e dificuldade de adaptação dos sistemas de controlo de saúde pública em países com elevado número de migrantes.

Das medidas tendentes a controlar a transmissibilidade de doenças entre grupos populacionais, particularmente as doenças de apresentação aguda e as que tem risco imediato de epidemia, o controlo sanitário fronteiriço foi uma

FICHA TÉCNICA: 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Parapres® Plus 32 mg/12,5 mg comprimidos. Parapres® Plus Forte 32 mg/25 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un comprimido de Parapres® Plus 32 mg/12,5 mg contiene 32 mg de candesartán cilexetilo y 12,5 mg de hidroclorotiazida. Cada comprimido de 32 mg/12,5 mg contiene 150,2 mg de lactosa monohidrato. Un comprimido de Parapres® Plus Forte 32 mg/25 mg contiene 32 mg de candesartán cilexetilo y 25 mg de hidroclorotiazida. Cada comprimido de 32 mg/25 mg contiene 137,7 mg de lactosa monohidrato. Para lista completa de excipientes, ver sección. 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos. Parapres® Plus 32 mg/12,5 mg son comprimidos de color amarillo pálido, ovalados, planos, ranurados y con el grabado 32/C1 en ambas caras. Parapres® Plus Forte 32 mg/25 mg son comprimidos de color rosa pálido, ovalados, planos, ranurados y con el grabado 32/C2 en ambas caras. La ranura permite partir el comprimido para facilitar su deglución y no para dividir los comprimidos en mitades equivalentes. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no esté controlada de forma adecuada con candesartán cilexetilo o hidroclorotiazida en monoterapia. **4.2. Posología y forma de administración. Uso oral.** Parapres® Plus debe tomarse una vez al día y puede tomarse con o sin alimentos. Cuando sea clínicamente conveniente, podrá considerarse la posibilidad de sustituir la monoterapia por Parapres® Plus. Cuando se realice un cambio desde un tratamiento con hidroclorotiazida en monoterapia, se recomienda realizar un ajuste de la dosis de candesartán cilexetilo. Se puede administrar Parapres® Plus 32 mg/12,5 mg o Parapres® Plus Forte 32 mg/25 mg a pacientes cuya presión arterial no está controlada de forma adecuada con candesartán cilexetilo 32 mg o dosis menores de Parapres® Plus. El efecto antihipertensivo máximo se alcanza normalmente dentro de las primeras cuatro semanas desde el inicio del tratamiento. *Uso en ancianos.* No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos. *Uso en pacientes con reducción del volumen intravascular.* Se recomienda ajustar las dosis en pacientes con riesgo de hipotensión, como en pacientes con una posible reducción del volumen intravascular (se puede considerar una dosis inicial de candesartán cilexetilo de 4 mg en estos pacientes). *Uso en pacientes con la función renal alterada.* En este tipo de pacientes se prefiere el uso de diuréticos de asa al uso de tiazidas. Se recomienda ajustar las dosis de candesartán cilexetilo en caso de pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina $\times 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ASC antes de pasar al tratamiento con Parapres® Plus (la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 4 mg en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada). Parapres® Plus no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ASC). *Uso en pacientes con la función hepática alterada.* Se recomienda ajustar las dosis de candesartán cilexetilo en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada antes de pasar al tratamiento con Parapres® Plus (la dosis inicial recomendada de candesartán cilexetilo es de 2 mg en estos pacientes). Parapres® Plus no debe ser administrado en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o colestasis. *Uso en niños y adolescentes.* La seguridad y eficacia de Parapres® Plus no han sido establecidas en niños y adolescentes (menores de 18 años). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes o a medicamentos derivados de la sulfonamida (hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida). Embarazo y lactancia (Ver sección 4.6. Embarazo y lactancia). Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ASC). Insuficiencia hepática grave y/o colestasis. Hipopotasemia e hipercalcemia refractarias. Gota. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Insuficiencia renal/Trasplante renal.** En estos pacientes se prefiere el uso de diuréticos de asa al uso de tiazidas. Cuando se emplea Parapres® Plus en pacientes con la función renal alterada, se recomienda una monitorización periódica de las concentraciones de potasio, creatinina y ácido úrico. No se tiene experiencia sobre la administración de Parapres® Plus en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal. **Estenosis de la arteria renal.** Otros medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina-aldosterona, por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), pueden aumentar la urea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral, o estenosis de la arteria de un riñón único. Un efecto similar podría producirse con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. **Reducción del volumen intravascular.** En pacientes con reducción del volumen intravascular y/o reducción de sodio sérico puede producirse hipotensión sintomática, tal como se ha descrito para otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Parapres® Plus hasta que esta situación haya sido corregida. **Anestesia y cirugía.** En los pacientes tratados con antagonistas de la angiotensina II, puede aparecer hipotensión durante la anestesia y la cirugía debido al bloqueo del sistema renina-angiotensina. Muy raramente, la hipotensión puede ser tan grave como para requerir la administración de fluidos intravenosos y/o vasopresores. **Insuficiencia hepática.** Los diuréticos tiazídicos deberán emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pueden producirse alteraciones menores del equilibrio hidro-electrolítico que pueden desencadenar un coma hepático. No se tiene experiencia sobre la administración de Parapres® Plus en pacientes con insuficiencia hepática. **Estenosis de las válvulas aórtica y mitral (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva).** Al igual que sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes que sufren alteraciones hemodinámicas relacionadas con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. **Hiperaldosteronismo primario.** Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responden generalmente al tratamiento con medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, no se recomienda el uso de Parapres® Plus. **Desequilibrio electrolítico.** Al igual que en todos los casos en que se recibe terapia diurética, deberán efectuarse determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos regulares. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, puede causar un desequilibrio hidroelectrolítico (hipercalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica). Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir la excreción de calcio en orina y pueden causar un aumento leve e intermitente de las concentraciones séricas de calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser un signo de un hiperparatiroidismo latente. Antes de realizar las pruebas para evaluar la función paratiroidea, deberá interrumpirse el tratamiento con medicamentos tiazídicos. Hidroclorotiazida incrementa de forma dosis-dependiente la excreción urinaria de potasio, lo cual puede resultar en hipopotasemia. Este efecto de hidroclorotiazida parece menos evidente cuando se administra en combinación con candesartán cilexetilo. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis excesiva, en pacientes con una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH). En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Parapres® Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden incrementar las concentraciones séricas de potasio (por ej. heparina sódica), puede producir un incremento de los niveles séricos de potasio. Aunque no se posee experiencia con el uso de Parapres® Plus, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, podría producir hipercalcemia, especialmente en presencia de una insuficiencia cardíaca y/o renal. Con el uso de medicamentos tiazídicos se ha observado un aumento de la excreción de magnesio en orina, que puede dar lugar a una hipomagnesemia. **Efectos metabólicos y endocrinos.** El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Durante el tratamiento con medicamentos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. La terapia con diuréticos tiazídicos se ha asociado a un aumento en los niveles. El tratamiento con un diurético tiazídico puede alterar la tolerancia a la glucosa. Podría ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Durante el tratamiento con medicamentos tiazídicos puede manifestarse una diabetes mellitus latente. La terapia con diuréticos tiazídicos se ha asociado a un aumento en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. A las dosis que contiene Parapres® Plus sólo se han observado efectos mínimos. Los diuréticos tiazídicos aumentan las concentraciones séricas de ácido úrico y pueden precipitar episodios de gota en pacientes susceptibles. **Control del dopaje.** El uso de la hidroclorotiazida puede producir un resultado positivo en el control analítico del dopaje. **Efectos generales.** En pacientes en los que el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedades renales subyacentes, incluyendo la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan dicho sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. No puede excluirse la posibilidad de que se produzcan efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o aterosclerosis cerebrovascular puede conducir a infarto de miocardio o accidente vascular cerebral. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin una historia de alergia o asma bronquial, aunque es más probable en pacientes con estas alteraciones. Con el uso de medicamentos tiazídicos se ha observado una exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico. Este medicamento contiene lactosa como excipiente y, por lo tanto, no se debe administrar a pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han identificado para candesartán cilexetilo interacciones medicamentosas clínicamente significativas. Los compuestos que han sido investigados en los estudios farmacocinéticos incluyen hidroclorotiazida, warfarina, digoxina, anticceptivos orales (como etinilestradiol/levonorgestrel), glibenclamida y nifedipino. La biodisponibilidad de candesartán no se afecta por los alimentos. El efecto antihipertensivo de Parapres® Plus puede ser potenciado por otros antihipertensivos. El efecto reductor de potasio de hidroclorotiazida puede ser potenciado por otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia (por ej. otros diuréticos caluréticos, laxantes, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, derivados del ácido salicílico). En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el uso concomitante de Parapres® Plus y diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal u otros medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio (por ej. heparina sódica), pueden producir incrementos del potasio sérico. La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por los diuréticos predispone a los La hipopotasemia e hipomagnesemia inducida por los diuréticos predispone a los potenciales efectos cardiotoxicos de los glucósidos digitálicos y antiarrítmicos. Se recomienda una monitorización periódica del potasio sérico cuando se administra Parapres® Plus con este tipo de medicamentos. Se han descrito incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio e inhibidores de ECA o hidroclorotiazida. Puede tener lugar un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, por tanto, se recomienda una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio, cuando se utilizan ambos medicamentos concomitantemente. Cuando se administran de forma concomitante medicamentos antagonistas de los receptores de la angiotensina II y antiinflamatorios no esteroideos (como inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico ($>3 \text{ g/día}$) y AINEs no selectivos) puede disminuir el efecto antihipertensivo. Al igual que ocurre con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y AINEs, puede provocar un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con alteración previa de la función renal. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se evaluará la necesidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de forma periódica. El efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de hidroclorotiazida es amortiguado por los AINEs. La absorción de hidroclorotiazida está reducida por colestipol o colestiramina. El efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por ej. tubocurarina) puede ser potenciado por hidroclorotiazida. Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una excreción disminuida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o Vitamina D, deberán monitorizarse las concentraciones de calcio séricas y ajustarse la dosis de acuerdo a esta monitorización. El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por los medicamentos tiazídicos. Los agentes anticolinérgicos (por ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico. Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas causadas por la amantadina. Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos (por ej. ciclofosfamida, metotrexato) y potenciar sus efectos mielosupresores. El riesgo de hipopotasemia puede aumentar durante el uso concomitante de esteroides y de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La hipotensión postural puede agravarse por la ingesta simultánea de alcohol, barbitúricos o anestésicos. El tratamiento con un diurético tiazídico puede afectar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos antidiabéticos, incluyendo la insulina. Hidroclorotiazida puede causar un descenso de la respuesta arterial a las aminas vasopresoras (por ej. adrenalina), pero no suficientemente para eliminar el efecto

das primeiras. Claramente neste controlo ficam de fora todas as doenças de período de incubação mais prolongado como hepatites, tuberculose, malária e infecção pelo VIH, em geral mais prevalentes nas comunidades migrantes do que nas populações autóctones. Contudo, mesmo para as doenças agudas a rapidez da deslocação das viagens aéreas permite que virtualmente se possa cruzar todo o globo durante o período de incubação de uma qualquer patologia infecciosa aguda. Por outro lado a tendencial dissipação das fronteiras, nomeadamente no território comunitário europeu, faz com que este controlo se torne cada vez mais difícil de exercer.

As medidas de quarentena, já no século XIV implementadas a propósito da peste e mesmo antes de serem conhecidos os agentes microbianos causadores de doença e os respectivos períodos de incubação, foram outra das formas de prevenir a disseminação de patologias infecciosas, ainda que de utilidade questionável. Já no século XX as “International Health Regulations” tiveram por objectivo, ao introduzir medidas para reduzir o risco de transmissibilidade de doenças infecciosas epidémicas (febre amarela, cólera, varíola), velar pela saúde pública a nível regional, nacional e internacional.

Mesmo que estudos vários tenham indicado que a transmissão secundária de patologia infecciosa da população migrante para a população autóctone pareça ser de pequena monta, à medida que aumentam as pessoas e bens em deslocação o risco pode aumentar em número e em diversidade de patologia.

A adaptação dos sistemas de saúde dos países hospedeiros exige um ajuste contínuo, de forma a atingir as diferentes comunidades migrantes, não só na fase de chegada aos países de acolhimento mas também no estabelecimento de acesso facilitado a cuidados médicos diferenciados. De facto, as doenças infecciosas de incubação prolongada e as consequências a longo prazo de alguma dessa patolo-

gia infecciosa (hepatocarcinoma associado aos vírus B e C da hepatite, carcinoma do colo uterino associado ao vírus papilomahumano, neoplasia gástrica associada ao *Helicobacter pylori*, etc) tornam premente, tal como para doenças crónicas não infecciosas, a manutenção de vigilância médica. A cultura, a língua, as dificuldades económicas e a mobilidade acentuada de algumas destas populações migrantes, são factores que constituem obstáculos a esse acesso. Por seu turno, é também importante divulgar e facilitar o aconselhamento médico pré-viagem nas deslocações para países em desenvolvimento de forma a prevenir e alertar para riscos de doença e contenção da mesma, se não foi possível evitá-la.

A formação de quem trabalha em saúde, actualizando conhecimentos relacionados com a epidemiologia internacional das doenças infecciosas, o planeamento de acções a implementar para conseguir prestar cuidados médicos a todos são tarefas a considerar para que a resposta possa ser global e para que possam ser atingidos padrões de qualidade dos sistemas de saúde.

Referências

1. Achkar JM, Sherpa T, Cohen HW, Holzman RS. Differences in Clinical Presentation among Persons with Pulmonary Tuberculosis: A Comparison of Documented and Undocumented Foreign-Born versus US-Born Persons. *Clinical Infectious Diseases* 2008 47:10, 1277-1283
2. Barnett ED, Walker PF. Role of Immigrants and Migrants in Emerging Infectious Diseases. *Med Clin N Am* 92 2008; 1447-58
3. Semenza JC, Menne B. Climate change and infectious diseases in Europe. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 365-75
4. El Aouad R, Diez M, Cherkaoui I. Impact of immigration on HIV and tuberculosis epidemiology in the Euro-Mediterranean area. *Euro Surveill*. 2009; 14 (15): pii = 19173. Available online:
5. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19173>
6. Gushulak BD, MacPherson DW. Population mobility and infectious diseases: The diminishing impact of classical infectious diseases and new approaches for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 776-80
7. Gushulak B. Population Mobility, Migration Infectious Disease Outcomes. Seminar on Health and Migration, 9-11 June 2004. Session II A – Globalization of communicable diseases.
8. Gushulak BD, MacPherson DW. Population Mobility and Health: An Overview of the Relationships Between Movement and Population Health. *J Travel Med* 2004; 11:171– 4.