

TERAPÊUTICA

REVISTA DE MEDICINA

SUMÁRIO

A biologia do envelhecimento

por Samuel Goldstein pág. 121

Problemas da clínica diária

Resultados «anormais» de rastreios laboratoriais . . . » 150

Revisões terapêuticas » 158

Sala _____

Est. _____

Tab. _____

N.º _____

NÚMERO CENTO E DEZANOVE ★ 1972

(N.º 4 de 1972)

NOVIDADE!

NAS ALTERAÇÕES DA
FLORA INTESTINAL

LIO-LEVEDURA

(SUPER-LEVEDURA VITÓRIA LIOFILIZADA)

Em embalagem contendo 20 cápsulas

Sala _____
Est. *Amizade*
Tab. *42*
N.º _____

TERAPÊUTICA

1972

ÍNDICE POR FASCÍCULOS

N.º 1

(N.º 116)

Rim e hiperuricemia, *por G. Lagrue e J. Ménard*

Anticorpos antinucleolares, sua frequência e associação diagnóstica, *por Robert F. Ritchie*

Problemas da clínica diária

Experiência de uma consulta psicossomática

Revisões terapêuticas

N.º 2

(N.º 117)

Contribuição dos conceitos imunológicos modernos para uma melhor compreensão das doenças da pele, *por J. L. Turk*

Problemas da clínica diária

O efeito do exercício físico na doença cardíaca isquêmica

Revisões terapêuticas



N.º 3

(N.º 118)

Conduta perante os portadores assintomáticos do antigénio Austrália associado a hepatite, *por Thomas C. Chalmers e Harvey J. Alter*

Problemas da clínica diária

Efeitos do exercício físico precoce e vigoroso na convalescência da hepatite infecciosa

Revisões terapêuticas

N.º 4

(N.º 119)

A biologia do envelhecimento, *por Samuel Goldstein*

Problemas da clínica diária

Resultados «anormais» de rastreios laboratoriais

Revisões terapêuticas

ÍNDICE POR ASSUNTOS

Revisões de conjunto e artigos de fundo

	Pág.	N.º
A biologia do envelhecimento.	121-149	119
Anticorpos antinucleolares, sua frequência e associação diagnóstica	9-21	116
Conduta perante os portadores assintomáticos do antigénio Austrália associado a hepatite .	81-93	118
Contribuição dos conceitos imunológicos modernos para uma melhor compreensão das doenças da pele.	41-57	117
Rim e hiperuricémia	1-8	116

Problemas da clínica diária

	Pág.	N.º
Efeitos do exercício físico precoce e vigoroso na convalescença da hepatite infecciosa . . .	94-103	118
Experiência de uma consulta psicossomática .	22-35	116
O efeito do exercício físico na doença cardíaca isquêmica	58-61	117
Resultados «anormais» de rastreios laboratoriais	150-157	119

Revisões terapêuticas

Ácido metiazínico: um novo anti-inflamatório de síntese não esteróidico	36-39	116
Progressos recentes na terapêutica por compo- nentes do sangue	62-80 104-120	117 118
Um angiодilatador antálgico particularmente activo na circulação cerebral	40	116
Um novo protector hepático	158-160	119

TERAPÊUTICA

REVISTA TRIMESTRAL DE MEDICINA

N.º 119

Director e Editor:

1972

Dr. Adolfo Coelho

Conselho de Redacção:

Drs. Hamilton Salgado, Fernando Namora, Artur Novais e José Pinto Veloso

Sede da Administração e Redacção: Laboratórios Vitória, S. A. R. L.

VENDA NOVA — AMADORA

Propriedade dos Laboratórios Vitória, S. A. R. L.

Composta e impressa na Tipografia Ocidental — Viseu

A doutrina exposta nos artigos é de inteira responsabilidade dos autores e, em virtude da índole desta revista, a colaboração é directamente solicitada

A BIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

SAMUEL GOLDSTEIN

O avanço da ciência médica aumentou a média de sobrevivência nos últimos anos, mas o máximo de sobrevivência permaneceu na mesma como na antiguidade (1). Pouco se sabe das origens da senescência, assim como existem discordâncias no que respeita à verdadeira natureza do envelhecimento. Não se pode hesitar em incluir nele situações tais como embranquecimento dos cabelos, enrugamento da pele e a arteriosclerose, enquanto se devem excluir a embriogénese, a puberdade e a maturação. Os dois grupos de fenómenos estão evidentemente dependentes do tempo. Contudo, a interface entre eles é muitas vezes pouco nítida. Para ilustrar este problema, o envelhecimento e a morte das células ocorre dentro do organismo durante o desenvolvimento normal, por exemplo na formação dos botões embrionários dos membros e dedos (2). Os órgãos evoluem de acordo com um horário específico (por exemplo, a placenta durante o período gestacional, os dentes

caducos e o timo durante a infância, e o ovário ao fim de cinco décadas em mulheres normais). De acordo com isto sabe-se que a cadeia da hemoglobina fetal envelhece porque os seus níveis diminuem antes do nascimento, atingindo valores baixos no recém-nascido. Talvez a melhor distinção que pode ser feita entre os mecanismos do desenvolvimento e do envelhecimento é de que neste último não existem proteínas, matrizes ou órgãos com novas estruturas ou funções essenciais (3). Contudo, o assunto permanece cheio de armadilhas e dificuldades semânticas.

Este trabalho não tenta catalogar o declínio dos vários factores associados com o envelhecimento nem perspectivar o vasto assunto da doença degenerativa. Antes examina especulativamente um vasto campo e, correlacionando estudos pertinentes no homem e nas formas inferiores, in vivo e in vitro, tenta desenvolver uma estrutura conceitual do envelhecimento. A seguinte definição do envelhecimento terá uma função orientadora (1, 4): Uma progressiva e desfavorável perda da adaptação e uma esperança de vida diminuída com o decorrer do tempo, que é expressa por medida, assim como diminuição da viabilidade e aumentada vulnerabilidade às forças normais da mortalidade.

Factores genéticos no envelhecimento

Ao contrário de muitas características genéticas, a avaliação do envelhecimento é complexa porque é resultante da soma de processos fisiológicos variáveis através da vida e correspondente com as modificações do meio ambiente. Consequentemente a duração da vida, mais do que o ritmo do envelhecimento, tem servido como critério conveniente mas limitado e, por razões óbvias, as formas inferiores de vida curta têm sido estudadas em detrimento do homem. O resultado é de que, além da mortalidade, existe relativamente pouca informação válida das variações do envelhecimento humano.

Cada espécie mostra uma média e um máximo de sobrevivência característicos (4), os quais claramente implicam factores genéticos. Foi sugerido que a explicação para este fenómeno reside em genomas quer com diferentes programas genéticos quer com ritmos específicos de mutabilidade. Estes conceitos são possibilidades interessantes, mas têm contribuído muito pouco para uma verdadeira compreensão em termos moleculares.

No homem a longevidade tem uma base genética (4, 5). Há uma correlação positiva entre a sobrevivência dos pais e sua descendência (4), e, além do mais, os gêmeos monozigóticos têm sobrevivências semelhantes em maior número de vezes do que os gêmeos dizigóticos, os quais por seu lado têm sobrevivências semelhantes em maior número de vezes do que os outros irmãos. Na verdade, as causas de morte nos gêmeos monozigóticos são semelhantes às dos gêmeos dizigóticos, mas em número duas vezes superior, mesmo em várias condições experimentais (5). As mulheres vivem durante mais tempo do que os homens, mas os genes ligados ao sexo não parecem estar envolvidos na determinação da longevidade (5).

Doenças hereditárias no homem com sobrevivência diminuída

Síndrome de Werner

Esta doença é transmitida por genes autosômicos recessivos (6). O quadro clínico completo inclui: diminuída estatura, embranquecimento e queda precoces do cabelo, cataratas juvenis, tendência para a diabetes, aterosclerose e calcificação dos vasos sanguíneos, osteoporose e uma elevada incidência de cancro (6). Embora vários factores sejam indubitavelmente comuns a ambos, algumas dúvidas existem sobre se o síndrome de Werner constitui ou não um modelo genuíno para o estudo do envelhecimento. O envolvimento dos vasos sanguíneos ocorre precocemente e com maior gravidade no síndrome de Werner do que no envelhecimento natural, sendo qualitativamente semelhante em características e distribuição. Por outro lado, a grande frequência de cataratas, atrofias das extremidades distais e das neoplasias, no síndrome de Werner, em contradição com o que se passa no envelhecimento, milita contra uma simples relação entre os dois. Por conseguinte Epstein e colaboradores consideraram o síndrome de Werner como sendo uma caricatura do envelhecimento, deduzindo que os vários tecidos do organismo humano têm somente um limitado número de reacções a processos degenerativos. Este argumento pode ser académico no estado actual dos nossos limitados conhecimentos e não pode dissuadir da investigação. Toda a doença que apresente um quadro tão semelhante ao envelhecimento, especialmente se provocada por um simples gene, merece um estudo intensivo.

Progeria

Esta situação parece também ser herdada de modo recessivo. Começa muito mais cedo que o síndrome de Werner e leva por isso a um acentuado atraso no crescimento. O facto mais importante consiste numa aterosclerose envolvendo todos os vasos maiores incluindo a aorta e as coronárias, mesmo em doentes autopsiados aos nove anos de idade (7). Estudos recentes em autópsias (8) mostraram fibrose miocárdica focal grave na ausência de doença das artérias coronárias, a qual pode reflectir morte celular primária independente da isquemia. Depósitos substanciais do pigmento lipofuscina foram encontrados dentro das células de muitos órgãos. A Progeria justifica um estudo intensivo pelas mesmas razões do síndrome de Werner.

Diabetes mellitus

Apesar do advento da terapêutica insulínica, os doentes diabéticos têm ainda uma reduzida esperança de longa sobrevivência (9). Por outro lado, a elevada incidência da diabetes nos indivíduos idosos é bem conhecida; a presença da hiperglicémia é tão comum no velho que, para evitar de rotular uma elevada proporção de indivíduos como diabéticos, Andres e colaboradores formularam um sistema de percentis, que classifica um indivíduo segundo o grupo de idade a que pertence. Mesmo nos que estão geneticamente predispostos à diabetes em regra, a doença só se desenvolve tardiamente (11). A origem de muitas dificuldades reside em que se baseiam diagnósticos de diabetes somente numa anomalia da tolerância à glicose, visto que este critério pode só estar relacionado indirectamente ao defeito (defeitos) da doença. A patogenia da hiperglicémia e as suas relações com outros distúrbios estruturais ou metabólicos da diabetes permanecem controversos. Não obstante, poucas dúvidas existem quanto aos efeitos adversos do envelhecimento na tolerância à glicose ou, dum todo transposto, a diminuição da sobrevivência associada à intolerância à glicose (12).

Conceitos gerais

A interferência com a sequência da informação celular em qualquer ponto da cadeia, do ADN para o ARN, para a síntese proteica e degradação, pode iniciar o declínio e levar ao envelhe-

cimento. A informação pode ser perdida de duas maneiras (as quais podem não ser exclusivas): via deterioração ao acaso, relacionada com erros ou danos, ou por intermédio de um programa relacionado com a diferenciação e o desenvolvimento (3). Nestas duas categorias encontra-se uma diversidade de conceitos muitas vezes contraditórios. Esta situação relaciona-se com uma série de factores em que se incluem muitos de natureza técnica, mas o envelhecimento deve ser considerado um processo heterogéneo com diferenças, não somente entre as espécies mas também dentro de uma dada espécie. Por outras palavras, um mecanismo molecular relativamente único pode ser responsável pelo envelhecimento em cada organismo.

Envelhecimento como uma deterioração previsível

Mutação somática

Szilard propôs que o envelhecimento é causado por eventos chamados «agentes de envelhecimento», os quais ocorrem com uma probabilidade constante por unidade de tempo através da vida (13). Como resultado, os genes nas células somáticas são inactivados, de tal modo que, certos agentes, por si só ou em combinação, se tornam potencialmente letais. A fracção sobrevivente das células somáticas atinge então um valor crítico, depois do qual a probabilidade de uma pessoa poder morrer dentro de um ano é muito elevada. De acordo com esta teoria está o aumento das roturas cromosómicas e a aneuploidia com a idade avançada (14). Além do mais, espécies de ratos com baixas sobrevivências apresentam aberrações cromosómicas aumentadas em comparação a ratos com longas sobrevivências (15). Contudo, a teoria devia prever que a sobrevivência de uma dada espécie fosse proporcional ao conteúdo em ADN do seu genoma. Isto não foi confirmado pela existência de espécies com grandes diferenças na sobrevivência; exemplo: rato e homem (16). Pela mesma lógica, as alterações humanas com um reduzido complemento cromosómico deviam apresentar uma senescência prematura, a qual de facto ocorre no síndrome de Turner (17). Contudo, os síndromes de Down e Klinefelter, situações associadas com cromosomas supernumerários, apresentam uma senescência prematura (18, 19).

Alternativamente, a teoria pode prever que para várias espécies com um conteúdo semelhante de ADN por célula (16), a

longevidade seria proporcional ao tamanho corporal. Em desacordo está o facto de que o homem vive duas vezes mais do que a vaca e o cavalo, mas somente metade da tartaruga (4). Seria mais significativa se a longevidade fosse comparada ao número de células corporais de cada espécie, mas não existem dados válidos disponíveis para este critério (20).

Interessante é a correcção da teoria de Szilard, correlacionando a estabilidade do ADN à longevidade de uma dada espécie (21). Burch comparou as sobrevivências médias do homem, rato e ratazana com as suas supostas taxas de mutação somática espontânea, tendo encontrado nas três espécies uma proporcionalidade grosseiramente similar.

Consequentemente, as alterações genéticas cumulativas em cada sobrevivência podem ser as mesmas em espécies de vida curta e de vida longa embora a taxa de mutação por gene possa ser muito mais alta nas espécies de curta sobrevivência. A dificuldade reside em que a teoria contém várias suposições que não são tratáveis por simples provas de ensaio. Talvez a maior objecção à teoria de um processo de morte determinado inteiramente pela soma de defeitos genéticos herdados e adquiridos é a de não levar em conta os processos patológicos. Por conseguinte, embora as causas de doença e morte se acumulem com o decorrer do tempo, não sustentam uma relação determinada com o número de mutações no corpo (22).

Neoplasia

Muitos tipos de cancro apresentam um aumento pronunciado de incidência com o decorrer do tempo, aproximadamente proporcional à quinta ou sexta potência da idade (23): quando a idade duplica a incidência aumenta cerca de 25 ou 26. Várias explicações não comprovadas são possíveis: o envelhecimento pode aumentar a susceptibilidade de certos tecidos, para a indução do cancro; os agentes carcinogénicos podem necessitar de um nível limiar para a indução cancerígena ou o processo carcinogénico pode necessitar de um longo período até estar completo. A opinião geral favorece a última devido ao período latente prolongado compreendido entre a aplicação do estímulo carcinogénico e o aparecimento da neoplasia. Em várias espécies de tumores, experimentais ou espontâneos, o período de latência ocupa usualmente a maior parte da sobrevivência (23).

Efeitos das radiações nas neoplasias e no envelhecimento

Os efeitos das radiações ionizantes nos animais devem ser valorizados em termos de muitas variáveis, as quais incluem a idade, o sexo, a temperatura ambiental, as diferenças genéticas e o fraccionamento das doses. Além do mais, três critérios devem ser satisfeitos para avaliar se as radiações ou qualquer outro estímulo aceleram o processo do envelhecimento (24): um aumento precoce na mortalidade, sem alteração na forma da curva de mortalidade; avanço proporcional no tempo de todas as doenças ou causas de morte, sem alterações de grau, sequência ou incidência absoluta, e sem indução da doença; e avanço no tempo proporcional a todas as manifestações morfológicas e fisiológicas do processo de envelhecimento. Neste contexto, a radiação não parece acelerar o envelhecimento, ainda que começando com doses relativamente pequenas, mas aumenta virtualmente a incidência do cancro em qualquer órgão, donde resulta a morte prematura (24).

Em sobreviventes das explosões atômicas de Hiroshima e Nagasaki a incidência de neoplasia era muito mais elevada que em grupos não expostos, com as mesmas características de idade e sexo, e estava directamente relacionada com a sua proximidade do local da explosão. Contudo, não foram encontradas diferenças na deterioração fisiológica entre qualquer dos grupos com idades semelhantes, avaliadas pelas medidas periódicas da pressão sanguínea sistólica e diastólica, capacidade vital, dimensões da silhueta cardíaca, acloridria gástrica, acuidade auditiva, elasticidade cutânea, embranquecimento capilar progressivo e uma bateria de testes imunológicos (25). A falência da radiação (um mutagénio potente) em acelerar o envelhecimento constitui uma inconsistência adicional à hipótese da mutação somática. Além disso, as substâncias radiomiméticas, como os agentes alquilantes monofuncionais e não citotóxicos, não encurtam o período de sobrevivência nem aceleram o envelhecimento relacionado com o processo patológico (26).

Auto-imunidade

Burnet emitiu duas estipulações para uma base auto-imune do envelhecimento (27): clones proibidos, capazes de um ataque menor numa variedade de tecidos, surgem com uma frequência muito maior nas idades avançadas; e os clones proibidos estão sujeitos a um controle parcial ou total que se torna menos efectivo com o

envelhecimento. Walford acatou estas estipulações e expôs uma teoria, cuja maior virtude é de correlacionar as mutações somáticas à patologia clínica (28); como uma consequência das alterações genéticas espontâneas durante a vida, as células sofrem um aumento da diversificação imunogenética; isto, por seu lado, conduz a reacções de histocompatibilidade prolongadas, semelhantes à doença das transplantações no seu grau-menor, as quais se correlacionam com a patogenia do envelhecimento. Por conseguinte, os ratos normais evidenciam uma reacção de hospedeiro-versus-enxerto, com o início da senescência, tal como acontece com os ratos que sofrem da doença das transplantações («runt») provocada por injecções de extractos de baço no locus H-2 (28). Sob este ponto de vista, a progeria tem sido considerada como sendo a forma humana da doença de «runt» causada pela transferência das células linfóides maternas através da barreira placentária (28).

A idade dos tecidos enxertados afecta a sua própria sobrevivência, de tal modo que os enxertos cutâneos de um rato velho morrem depois de um período inicial de um crescimento bem sucedido em hospedeiros jovens de uma dada espécie (29). Ao mesmo tempo a pele jovem é viável durante períodos mais longos, mesmo quando enxertada em ratos com pele velha. Por outro lado, enxertos de glândulas mamárias de fêmeas jovens e velhas mostram características de crescimento similares quando crescem num «ambiente» jovem (30). Hospedeiros idosos não suportam um crescimento comparavelmente activo do tecido mamário, independentemente da idade dos dadores donde as transplantações iniciais foram obtidas. As diferenças hormonais entre hospedeiros jovens e velhos, tal como a paridade do dador, devem ser consideradas na interpretação destes resultados. Mas, em todos os casos, as glândulas mamárias que eram transplantadas em série para receptores apropriados mostram uma diminuição do ritmo de crescimento progressiva e estão eventualmente perdidas (31). Em contraste, o crescimento das glândulas de ratos geneticamente predispostos para tumores mamários não está dependente do tempo; duas glândulas ainda estavam em vigoroso crescimento ao fim de mais de 30 transferências e 8 anos de passagem (31). Parece que o tecido mamário se aproxima de um estágio de crescimento potencialmente nulo, excepto quando sobrevém a neoplasia.

Anticorpos humorais: Nos ratos há um marcado aumento na capacidade de formar anticorpos durante o período neonatal e juvenil, seguida por um declínio gradual com o avanço da idade. Estas alterações estão relacionadas com o número de células proge-

mucopatias primárias mucopatias secundárias

Todas as afecções das vias aéreas se acompanham de profundas modificações do muco segregado.

As mucopatias podem ser primárias ou secundar uma lesão da vizinhança.

EM TODOS OS CASOS A MUCOPATIA CONDICIONA A EVOLUÇÃO

- facilitando a sobrinfeção
- alterando as reacções de defesa local
- lesando os cílios vibráteis
- isolando um segmento da árvore respiratória
- completando uma obstrução brônquica
- determinando as recidivas e a passagem à cronicidade

quando o perigo está no rolho mucoso
uma terapêutica mucolítica verdadeira
impõe-se

MUCORAL

s-carboxi-metil-cisteína
CÁPSULAS E XAROPE

é um verdadeiro mucolítico

ROVAMYCINE 500

Tendo em conta as doses correntemente utilizadas e as posologias por vezes elevadas num tratamento pelo antibiótico ROVAMYCINE (espiramicina), foi tomada a iniciativa de uma nova apresentação deste produto, em comprimidos doseados a 500 mg, após os respectivos ensaios e aprovação da Direcção-Geral de Saúde.

Assim, além das apresentações habituais, o mercado foi abastecido com embalagens de 20 comprimidos de

ROVAMYCINE 500

de molde a permitir uma redução do número de comprimidos a administrar por cada tomada, facilitando, deste modo, o manejo do produto, que é considerado dos antibióticos mais potentes, com um larguíssimo campo de indicações, que vão das infecções buco-faríngeas e respiratórias à dermato-venereologia.

nitoras competentes no baço (32). No homem, os níveis circulantes dos isoanticorpos específicos tendem a declinar com a idade, mas há um notável aumento espontâneo de auto-anticorpos em pessoas idosas clinicamente normais (28). Por conseguinte, aumentam com a idade os anticorpos reumatóides, antinucleares, antitiroideus e anticélulas parietais do estômago. A elevada prevalência dos mesmos factores nos soros de ratos timectomizados com doença de «runt» (28) indicam, no total, que o envelhecimento está associado aos problemas da auto-imunidade.

Reacções dos radicais livres

Os radicais livres são moléculas (com um ou mais electrões ímpares) que geralmente são instáveis e ubíquos nos sistemas vitais. As suas reacções com origem em sistemas enzimáticos e não enzimáticos conduzem a reacções oxidativas incertas e a uma multiplicidade de alterações nos sistemas biológicos. De nada surpreende, por esta ou aquela razão, que os radicais livres estejam implicados nos processos de envelhecimento, em termos não só de alterações cumulativas no material cromosómico, mas também noutras macromoléculas de longa vida, tais como o colagénio, a elastina, mucopolissacáridos e lípidos (33). Chio e colaboradores peroxidaram organelas subcelulares e produziram pigmentos aparentemente idênticos à lipofuscina (34). Além do mais, estas reacções podem ser quase completamente inibidas pelos antioxidantes. Embora estes estudos fortaleçam a associação entre os radicais livres e os pigmentos do envelhecimento, acentua-se que a lipofuscina não é específica do envelhecimento, visto aparecer em muitas situações, incluindo o fígado embrionário normal (35).

Conceitos moleculares

Os estudos a nível molecular devem ser interpretados com cuidado, visto serem ainda limitados os nossos conhecimentos dos mecanismos bio-sintéticos e das relações estrutura-função.

Réplica e transcrição

A interferência com a «readout» (expulsão) da informação codificada no genoma pode levar à diminuição ou à aberração da réplica e transcrição, seguidas por um declínio na viabilidade das

células. A estrutura cromatínica altera-se com o envelhecimento, devido ao aumento e firme ligação da histona ao ADN, sem um aumento no conteúdo da histona residual. As ligações-cruzadas covalentes entre as margens complementares do ADN não estão aparentemente envolvidas. Por conseguinte, a cromatina dos timos de vacas tem uma temperatura de desnaturação mais elevada e é menos efectiva do que a cromatina do timo de vitela, como um reservatório para a polimerase do ARN (37). Em muitos estudos foi empregada uma polimerase bacteriana que difere da dos mamíferos em várias propriedades. Tais considerações referem-se provavelmente às diferenças das espécies que têm sido referidas, em função da idade (38). Estas experiências devem ser repetidas com polimerase do ARN de mamíferos, de preferência apropriadas para as variedades de cromatina a serem ensaiadas.

Lesões no genoma que interferam com a normal «readout» (expulsão) podem levar a algumas alterações detectáveis no ARN ou no metabolismo das proteínas. Consequentemente, Wulff e colaboradores postularam que processos compensadores podem ocorrer numa tentativa de manter um complemento adequado das proteínas enzimáticas, aparecendo a senescência e morte quando surge a ineficácia deste processo (39). O ARN mensageiro «perde-se» pelo fígado dos ratos idosos (40), talvez em relação com um aumento da actividade da ribonuclease; isto leva pois a uma proporção aumentada dos ribosomas livres. Contudo, outros trabalhos sobre a capacidade de síntese nuclear do ARN do fígado e cérebro não revelaram diferenças entre as ratas adultas ou idosas (42). Estudos posteriores são necessários porque parece seguro prever-se que alguma forma de alteração na réplica e transcrição possa estar envolvida nos processos de envelhecimento.

Transferência

Enzimas: As aberrações ao nível das transferências fornecem também uma origem potencial de declínio celular. Orgel postulou que a herança ou desenvolvimento tardio de enzimas sintetizadores de proteínas, inadequados, tais como as aminoácido sintetases, pode ser tão desastrosa como a herança de um gene mutante (43). Se estes enzimas críticos perdessem a especificidade, aumentava a frequência de «erros», donde o resultado cumulativo pode ser uma «castástrofe». Assim, com o uso de aminoácidos semelhantes, introduzem-se erros em proteínas conduzindo à senescência precoce em fungos (44). Dum modo semelhante, quando as

larvas da *Drosófila* são tratadas com os mesmos compostos, o resultado é uma diminuição da sobrevivência durante a vida adulta (45). Mas se quando adultos, ao contrário de quando larvas, forem tratadas do mesmo modo não se vê uma diminuição da sobrevivência (46). Estes resultados parecem paradoxais, visto que nas larvas, em que as mitoses são mais activas, a selecção deveria operar em favor das células normais; pelo contrário, as células características dos adultos, de divisão lenta ou «fixas» no período pós-mitótico, ocasionariam uma selecção inoperante com efeitos deletérios no organismo. Nos mamíferos muita controvérsia existe quanto às alterações da síntese proteica durante o envelhecimento e, na verdade, uma recente revisão da literatura conclui que não têm sido observadas alterações consistentes (47).

Transferência do ARN: Uma mudança na população desta molécula transferencial chave foi demonstrada durante a diferenciação das células animais e no mesmo tipo celular aquando da síntese de diferentes proteínas (48). E por sinal a perda de certas espécies de transferência do ARN podiam restringir a capacidade celular em ler certos códigos genéticos respeitantes à síntese de componentes celulares essenciais, os quais podem ter efeitos deletérios na função celular a longo prazo. Bick e Strehler demonstraram que ocorrem alterações na transferência do ARN durante a senescência de cotilédones de sementes de soja (49), e semelhantes resultados foram referidos em mosquitos já idosos (50). Embora as provas definitivas de causalidade sejam difíceis de obter, devem estender-se estes estudos aos mamíferos para determinar se as alterações na transferência do ARN aparecem universalmente durante o envelhecimento biológico.

Tecido conjuntivo

Colagénio: Devido à sua extensa distribuição, às suas funções importantes como tecido de suporte e à sua progressiva alteração durante a vida, o colagénio tem sido incriminado como um factor causal no envelhecimento (51). A teoria fundamental consiste em que com a passagem do tempo, o tecido conjuntivo se torna progressivamente mais rígido, dificultando a manipulação mecânica própria e impedindo o livre trânsito de metabolitos no fluido intercelular. Têm sido demonstradas diferenças importantes entre as fibras de colagénio jovens e idosas, sobretudo no que diz respeito ao aumento de ligações cruzadas (52). Isto é expresso em termos

físico-químicos como um aumento na orientação cristalina, diminuição do conteúdo de água, aumento da rigidez e uma alteração no arranjo molecular que conduz a um aumento da termocontratibilidade e a uma diminuição da solubilidade. Acreditava-se antigamente que estas alterações eram devidas ao envelhecimento num sentido deteriorativo, mas pensa-se actualmente num processo maturativo contínuo (51, 52), talvez programado genéticamente. Além disso, e nesta conjuntura, não existem factos sugestivos para que se possa inculpar o colagénio como um agente primário na senescência.

Elastina: A compreensão da estrutura da elastina foi mais demorada do que a do colagénio (52). A elastina é muito estável uma vez que adquire ligações cruzadas e o seu «turnover» nos animais adultos é muito lento. A elastina sofre uma espécie de degradação em «remendos» nos animais senis com alterações concomitantes na composição dos aminoácidos. Uma variedade de pigmentos fluorescentes de origem indeterminada aparece também com efeitos desconhecidos no organismo (53).

Mucopolissacáridos: As alterações relacionadas com a idade são ainda pouco conhecidas neste grupo de compostos. Os estudos são complicados pelas diferenças entre as espécies, nos diferentes locais anatómicos adentro das espécies e entre os sexos. O ácido hialurónico parece predominar na pele embrionária, enquanto a pele adulta é fundamentalmente composta de sulfato B de condroitina em associação com grosseiras fibrilhas de colagénio.

Envelhecimento programado

In vivo

Os tecidos dos mamíferos seguem normalmente um código de crescimento definido (fig. 1). Durante a embriogénese todos os órgãos aumentam de tamanho por divisão celular. Na adolescência, o crescimento de todos os órgãos pára virtualmente, como se atingissem as proporções somáticas do adulto. Posteriormente, em regra, muito menor actividade mitótica é requerida para manter o «statu quo» (steady state). Depois de uma agressão ou sobrecarga, os tecidos respondem com uma divisão celular variável e hipertrofia, mas há uma transição gradual com o decorrer do tempo, de

PRAxILENE

(o mais potente anti-isquémico de todos os vasoactivos)

Além da sua acção hemodinâmica periférica e cerebral, intervém activamente no metabolismo da célula cerebral

PRAxILENE acelera de modo significativo a penetração da glucose através da barreira hemato-encefálica.

Como consequência, a injeção de 20 mg/kg/I. P. de PRAxILENE aumenta de 16% a concentração intracerebral de glucose.

PRAxILENE

Isquemias agudas: acidentes cerebrais e suas sequelas.

Perturbações circulatórias cerebrais crónicas.

Deterioração intelectual do indivíduo idoso.

Arteriopatias dos membros inferiores.

Síndromes vasomotores das extremidades.

Insuficiência circulatória periférica.

APRESENTAÇÃO

Caixas de 12 ampolas de 5 cm⁵ contendo 40 mg de Naftidrofuril.

Frascos de 50 e 100 cápsulas contendo 50 mg de Naftidrofuril.

Intensain 150

ACTIVADOR DA CIRCULAÇÃO CORONÁRIA

AGORA NUMA DOSAGEM MAIS ELEVADA

O INTENSAIN (carbocromeno) produz uma dilatação intensa e específica dos vasos coronários e estimula a formação da rede anastomótica. O longo período de acção do produto assegura um aumento regular na administração de oxigénio ao músculo cardíaco, pelo que intensifica a possibilidade de trabalho e de rendimento do coração. Mesmo com doses terapêuticas muito elevadas, não conduz a qualquer baixa tensional nem leva a sobrecarga circulatória.

Embalagens de 30 e 100 drageias a 150 mg

modo que muitos tecidos respondem com hipertrofia e relativamente com pequena divisão celular. As células dos mamíferos podem pois ser classificadas em três grupos de acordo com a sua capacidade mitótica nos adultos (55).

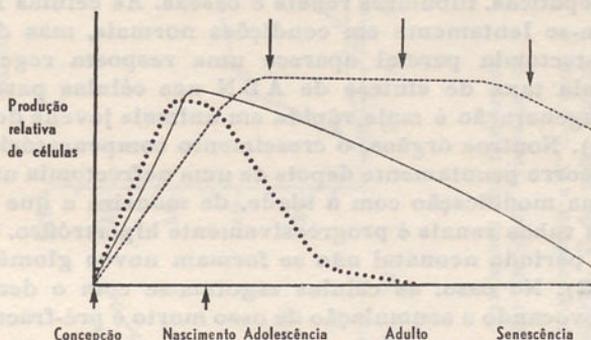


FIGURA 1— Capacidade mitótica das células durante a vida. As células são classificadas de acordo com a sua capacidade mitótica depois de cessar o crescimento somático: (.....) mitoses contínuas; (—) mitoses intermitentes; e (....) não existência de mitoses. As setas ascendentes indicam acontecimentos separados numa escala de tempos que constitui de outro modo uma sequência gradual e contínua. As setas descendentes indicam os estímulos para a divisão celular em vários estádios da sobrevivência.

Mitoses contínuas: As células do tracto gastrointestinal e do tecido hematopoiético dividem-se continuamente através da vida. A eritropoiese e a granulocitopoiese não manifestam sinais de insuficiência nas pessoas idosas, embora o volume total da medula óssea vermelha activa esteja reduzido (56). Nos ratos, depois da idade média da vida, quer o número de células quer o número de colónias celulares estão diminuídas. Em adição a capacidade funcional das colónias de células medulares declina quando são transplantadas em série para ratos irradiados (58). Estas observações sugerem uma capacidade proliferativa limitada, mas são necessários estudos posteriores para esclarecimento da cinética da hematopoiese durante a senescência. Dum modo semelhante, existe uma pobreza de dados sobre o tecido gastrointestinal. As criptas duodenais de ratos velhos apresentam uma diminuição pronunciada no seu número de células (59), ao passo que as células que sobre-

vivem dispendem muito tempo durante a divisão celular (60). Por conseguinte, mesmo em mitose contínua, parece haver tendência para o declínio tardiamente na sobrevivência.

Mitoses intermitentes: Este grupo compreende células, tais como as hepáticas, tubulares renais e ósseas. As células hepáticas transferem-se lentamente em condições normais, mas depois de uma hepatectomia parcial aparece uma resposta regenerativa. Medida pela taxa de síntese de ADN nas células parenquimatosas, a regeneração é mais rápida em animais jovens do que nos velhos (61). Noutros órgãos, o crescimento compensatório do rim restante ocorre prontamente depois de uma nefrectomia unilateral, mas há uma modificação com a idade, de maneira a que o crescimento dos tubos renais é progressivamente hipertrófico. Contudo, depois do período neonatal não se formam novos glomérulos ou néfrons (62). No osso, as células esgotam-se com o decorrer do tempo, provocando a acumulação de osso morto e pré-fracturas (63).

Não mitóticas: Durante a adolescência ou no período inicial da vida adulta, o tecido nervoso perde virtualmente toda a capacidade mitótica e esta perda reflecte-se clinicamente como uma recuperação lenta e incompleta depois de uma situação patológica. Igualmente bem conhecida é a fraca recuperação dos músculos cardíaco e esquelético. Em complemento, a resposta destes tecidos a uma sobrecarga reflecte-se somente numa hipertrofia (55).

In vitro

A capacidade de se iniciar o crescimento em culturas de tecidos diminuiu à medida que aumenta a idade do dador (fig. 2) (64). O tecido cerebral e cardíaco tem possibilidades de crescer somente quando retirado de animais jovens. O fígado, rim e baço crescem activamente em todas as idades, mas o potencial de crescimento diminui progressivamente. Por conseguinte, a capacidade de crescimento de vários tecidos in vitro corre paralela ao comportamento in vivo. Uma interpretação destes resultados consiste em que, com a evolução, in vivo, as substâncias intercelulares sofrem alterações que dificultam a migração das células in vitro. Foi demonstrado que durante o envelhecimento material rico em hidroxiprolina se acumula no espaço extracelular, cobrindo a superfície das células. Contudo, o tratamento com tripsina e colagenase não modifica a diferença de crescimento potencial entre as células velhas e as

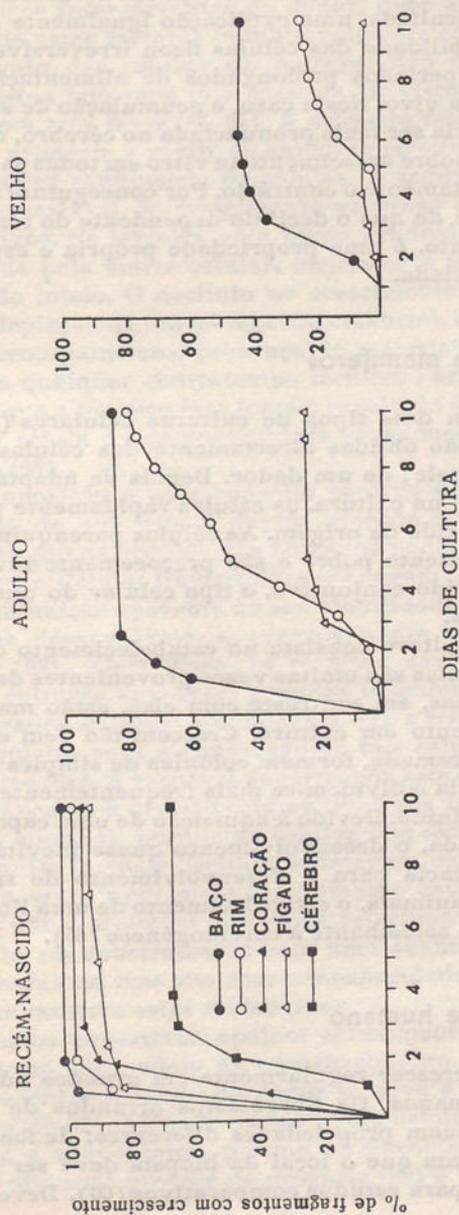


FIGURA 2 — Período latente do crescimento celular e crescimento dos fragmentos tissulares in vitro em % (percentagem) e em função da idade (Extraído de Soukupova e al.) (64).

Os fragmentos tissulares de ratos foram explantados em gota pendente a 57° C. e marcados diariamente pelo aparecimento de células migratórias. É de notar que os tecidos cerebral e cardíaco são somente activos quando extraídos de recém-nascidos.

novas (64). Embora isto aparentemente esteja em desacordo com o efeito da migração dificultada, uma explicação igualmente convincente é de que a viabilidade das células ficou irreversivelmente danificada depois de períodos prolongados de alimentação deficiente e inadequada in vivo. Neste caso, a acumulação de substâncias extracelulares devia ser mais pronunciada no cérebro, o tecido que apresenta o mais pobre crescimento in vitro em todas as idades, mas encontrou-se exactamente o contrário. Por conseguinte a explicação mais provável é de que o declínio dependente do tempo, no potencial de crescimento, é uma propriedade própria e específica de cada célula diferenciada.

Cultura de células de mamíferos

Em geral, existem dois tipos de culturas celulares (65). No primeiro as culturas são obtidas directamente das células somáticas (usualmente da pele) de um dador. Depois da adaptação ou selecção (ou de ambas) na cultura, as células rapidamente perdem as características do tecido de origem. As células parenquimatosas apresentam um crescimento pobre e são precocemente invadidas por fibroblastos do tecido conjuntivo, o tipo celular do qual derivam muitas variedades.

O outro tipo de cultura consiste no estabelecimento de uma linha celular. Estas células são muitas vezes provenientes de certas linhagens celulares, mas, em contraste com elas, estão mais bem adaptadas ao crescimento em cultura. Crescem tão bem em suspensão como em monocamada, formam colónias de simples células com uma grande eficácia e dividem-se mais frequentemente e com um curso de vida indefinido. Devido à aquisição de uma capacidade de crescimento ilimitada, o desenvolvimento quase inevitável da aneuploidia e a tendência para o desenvolvimento de tumores quando injectadas em animais, o estabelecimento de uma linhagem celular é notavelmente semelhante à carcinogénese (65).

O fibroblasto diplóide humano

Esta célula pode crescer regularmente em grandes números, de muitos tecidos humanos. Os fibroblastos oriundos de vários locais anatómicos possuem propriedades diferentes; de facto, trabalhos recentes acentuam que o local da biopsia deve ser rigidamente estandardizado para estudos comparativos (66). Deve ser-se

escrupuloso, levando em conta o fundo genético ou os estados patológicos intercorrentes do dador, quer sistêmicos quer locais, visto que estes factores indubitavelmente contribuem para o comportamento das células em cultura. Não obstante, em todos os fibroblastos humanos que crescem *in vitro* observa-se um fenómeno com três fases (65, 67). A primeira fase consiste no início da cultura primária a partir do explante terminando com a formação da primeira confluência de células. A segunda fase consiste num período variável de crescimento vigoroso que requer frequentes subcultivos. Na terceira uma perda gradual do potencial mitótico é seguida pela morte celular, usualmente no período de um ano a partir do início. O declínio no crescimento não está relacionado com a depleção de um metabolito essencial, ou com a contaminação por microorganismos, presença de materiais tóxicos ou possibilidade de qualquer contratempo técnico. Por estas razões, Hayflick propôs que a terceira fase fosse o resultado de propriedades intrínsecas à célula e por conseguinte relacionadas com a senescência *in vivo* (65).

A oposição a este conceito centrou-se principalmente na sugestão de que com a devida atenção aos meios nutritivos e à manipulação os fibroblastos humanos podiam ser mantidos indefinidamente. Células linfocitóides cresceram durante longos períodos sem diminuição aparente da sua viabilidade, mas em muitas destas culturas desenvolvem-se eventualmente alterações no cariotipo celular (68). Além disso, as técnicas usadas no estabelecimento destas culturas envolvem grandes inóculos e períodos de latência prolongados sugerem sólidamente que a transformação viral é um pré-requisito para a conversão de tais células em linhagens permanentes (66). É razoável sugerir, por esta ou aquela razão, de que quando ocorre a divisão celular ilimitada *in vitro* deve ser considerada anormal, porque as células não têm este potencial infinito *in vivo*. De facto, o declínio senescente das células quer *in vitro* quer *in vivo*, num meio inicialmente capaz de manter o crescimento, não é provável que esteja relacionado com um suprimento limitado em substratos ou com uma quantidade excessiva de produtos nefastos, mas sim com a incapacidade adquirida das células em manusearem estes metabolitos.

Factos sugestivos apoiam actualmente a validade deste sistema como um modelo do envelhecimento. Existe uma correlação inversa entre a idade do dador *in vivo* e a sobrevivência obtida *in vitro* (66, 67). Além do mais a idade fisiológica é mais importante do que a cronológica, porque os fibroblastos dos síndromes de envelhecimento precoce da progeria (69) e Werner (66) têm sobre-

vivências diminuídas em relação às idades controle. Em complemento, a passagem precoce de fibroblastos de dadores idosos apresenta as mesmas características de declínio no crescimento como as passagens tardias de células embrionárias (70). No total parece, pois, sugestivo que o fenotipo do envelhecimento é expresso in vivo e in vitro por uma contínua diminuição na viabilidade.

Diabetes mellitus: Trabalhos recentes demonstraram que o genotipo diabético é expresso em culturas celulares como uma diminuição do potencial de crescimento (67). Os fibroblastos de dadores em risco de desenvolverem diabetes (os progênios de diabéticos conjugais) formaram muito menos colônias a partir de células individuais que os controles normais. Além do mais, a diabetes foi um achado constante em quatro indivíduos com síndrome de Werner, dando todos origem a culturas celulares com sobrevivências muito restritas (66). A diminuição da capacidade de crescimento pode contribuir não somente para a hiperglicemia da diabetes, mas também para outras anomalias metabólicas e para o aumento da vulnerabilidade dos diabéticos. Este sistema experimental pode permitir conhecimentos recentes sobre a patogenia do estado diabético e a relação entre o envelhecimento e a diabetes.

Transformação dos fibroblastos diplóides em linhagens permanentes

Células de mamíferos inferiores apresentam taxas de crescimento aumentadas com a emergência de linhagens celulares aneuplóides permanentes. O início da aneuploidia pode ser retardado através do uso de células alimentares irradiadas ou de outras manipulações do meio, mas em todos os casos aparece eventualmente a transição (71). Os fibroblastos humanos não sofrem transformação espontânea, embora em repetidas subculturas haja uma frequência aumentada de aneuploidia e outras anomalias cromosômicas (72), similares às encontradas com o avanço da idade in vivo (14). Por outro lado, os fibroblastos de passagem tardia são mais susceptíveis à transformação pelas viroses oncogênicas (ADN) que os fibroblastos de passagem precoce (73) ou os dos tecidos letais (74). Além do mais, os fibroblastos de indivíduos com síndromes de «roturas» cromosômicas (tais como o síndrome de Bloom e a anemia de Franconi) e a trisomia (tal como o síndrome de Down e a trisomia E), são também mais susceptíveis à transformação

viral (75). Embora a base molecular para estas observações *in vitro* seja desconhecida, é intrigante notar que se correlacionam com os dados epidemiológicos, mostrando uma incidência marcadamente aumentada da doença neoplásica com o envelhecimento (23), nos síndromes de «roturas» cromosômicas e na trisomia (75).

Por razões ainda obscuras, o envelhecimento e a aneuploidia *in vitro* tendem a ocorrer concomitantemente com um controle diferenciado da expressão genética. Por exemplo, a actividade da cistationase E está presente nas linhagens permanentes com aberrações cromosômicas, mas não nas células diplóides (76). Certos enzimas com ciclos-ureia são utilizados nas linhagens aneuplóides, mas não nos fibroblastos diplóides (77). O equivalente *in vivo* parece ser nos carcinomas gastrointestinais, derivados da endoderme, o aparecimento de um antigénio imunologicamente idêntico ao presente nos tecidos embrionários normais e nos tecidos digestivos do feto (78). Isto sugere seguramente que a aneuploidia e a aquisição da «imortalidade» celular *in vitro* e *in vivo* esteja associada com alterações em certos genes. Um trabalho recente de Scolnick e colaboradores fornece uma alternativa (79): O envelhecimento pode desmascarar um vírus ARN transformador, que está presente de uma forma latente durante toda a vida. Estes investigadores purificaram parcialmente de células normais do homem e do rato uma ADN polimerase, ARN dependente, com propriedades semelhantes ao enzima do vírus da leucemia do rato. A relação entre as viroses ADN extrínsecas e as viroses ARN intrínsecas necessita ainda de ser elucidada, mas as implicações de um mecanismo geral da carcinogénese viral são revolucionárias. O progresso deste excitante trabalho é aguardado com interesse.

Modificações no ritmo de envelhecimento

Faltam-nos informações de como vários regimes alimentares possam afectar o envelhecimento humano. Numa tentativa de melhorar esta situação Comfort elaborou recentemente um teste para a medição a curto prazo do ritmo de envelhecimento humano (22). O teste permite a transferência de dados fundamentais da experiência sobre as alterações lentas do envelhecimento dos animais para o homem, proporcionando também informações importantes sobre as variáveis do envelhecimento, outras que não a mortalidade. O modelo do fibroblasto humano incluído no teste pode ser especialmente útil para estes propósitos.

Alimentação restrita

Em formas inferiores, são clássicos os estudos de McCay em subalimentados (80). Os ratos eram alimentados com dietas suficientes em tudo, excepto nas calorias totais. O crescimento era retardado durante o período da restrição, mas aumentando a ingestão de calorias num grupo, depois de um período superior a 1000 dias, o crescimento processava-se até ao tamanho do animal adulto. O grupo subalimentado tinha já excedido de longe a sobrevivência normal para esta espécie e ultimamente sobreviveram cerca de duas vezes a idade máxima atingida pelos desenvolvidos. É notável que o prolongamento da sobrevivência em ratos esteja associado com um início tardio de tumores e doenças crónicas relacionadas com a senescência. Além disso, o colagénio dos ratos subdesenvolvidos foi encontrado como sendo «jovem» pela resposta de «contração» ao calor (81). Estas observações são consistentes com a «teoria do ritmo da vida» de Pearl, segundo a qual a duração da vida é inversamente proporcional à taxa de energia gasta (82).

Arrefecimento

O peixe criado em ambientes de baixa temperatura tem paradoxalmente uma longevidade e um crescimento mais elevados (83). O aumento do crescimento pode ser explicado por um ritmo metabólico mais elevado em poiquilotérmicos aquáticos vivendo a baixas temperaturas como a mudança para diferentes vias metabólicas com uma conversão em energia mais eficiente. Uma longevidade aumentada como consequência de um aumento do crescimento e do metabolismo é claramente irreconciliável com a teoria de Pearl. Contudo, e contrariamente, os organismos homeotérmicos mantidos a baixas temperaturas ambientais têm uma considerável diminuição da duração da vida, devido a um aumento de todas as causas de morte, incluindo o cancro (84). Este efeito é melhor explicado pelo aumento do ritmo metabólico, como uma tentativa do organismo em manter a temperatura corporal. Ainda que pelo menos de momento a teoria de Pearl se mantenha, fica a advertência de que os estudos sobre a longevidade nos poiquilotérmicos não se podem extrapolar aos homeotérmicos.

Castração

A gonadectomia prolonga a sobrevivência do salmão quando executada antes do início do desenvolvimento gonadal (85), sugere-

rindo que os mecanismos que levam à maturação sexual provocam a degenerescência e a morte. Por outro lado, a castração dos mamíferos parece não afectar a sua sobrevivência (1) e de novo o aviso feito atrás conserva a sua verdade.

Antioxidantes

Captadores de radicais livres, tais como as vitaminas E e C, e o hidroxitolueno butilado, prolongam a sobrevivência de ratos, em pequena escala (33). Nalguns casos somente a média e a mediana aumentam sem uma alteração importante do máximo de sobrevivência.

São evidentemente necessárias observações de como estes agentes afectam o ritmo de envelhecimento, particularmente no homem. Devem ser feitos estudos pilotos em culturas de fibroblastos humanos, seguidos pela selecção de drogas prometedoras e atóxicas para ensaios clinicos limitados, usando a bateria de testes de Comfort.

Exercício

Tem sido difícil avaliar concretamente os efeitos do exercício. Estudos retrospectivos em estudantes universitários participam de um defeito comum, no qual os estudantes são classificados de acordo com a sua participação nos exercícios. Isto introduz o factor do tipo somático, por si mesmo associado a diferentes padrões de longevidade. Além do mais, o tipo de exercícios estabelecido numa dada universidade pode não persistir necessariamente. Assim, um trabalho indicou que os atletas universitários sofrem significativamente de poucas mortes por doença coronária prematura (86). Contrariamente, um trabalho mais recente mostrou que o mesmo grupo tende a ter as vidas mais curtas, ao passo que os atletas «menor» vivem durante mais tempo do que qualquer dos atletas «maior» ou que um grupo de não atletas (87).

Diversas

O relativamente pequeno prolongamento da sobrevivência produzido por vários meios (à parte o da subalimentação) indica que as causas primárias não foram afectadas. Exemplos posteriores

são as experiências, nas quais numa tentativa para afastar os mecanismos auto-ímmunes alimentaram-se ratos sem germes, donde resultou uma média de sobrevivência mais elevada (88), como a dos ratos que sofreram uma esplenectomia precocemente no decurso da vida (89).

Discussão

Parece razoável sugerir que o envelhecimento biológico é um processo fisiológico, um epílogo do desenvolvimento engendrado pelo genotipo e pela forma de adaptação das espécies (90, 91). A senescência é ainda consistente com a adaptação biológica superior no sentido evolutivo, visto que a adaptação implica somente a capacidade de reprodução.

A carga herdada fixa os limites do programa genético básico. No extremo, as mutações homozigóticas letais poderão por definição abortar precocemente todos os programas depois da concepção. Contudo, em média, cada pessoa é heterozigótica para mutações letais recessivas e deletérias segundo um número calculado de 0,06 a 0,15 por gameta e por geração que actua entre a concepção e o período pós-maturidade (92). Mesmo uma ligeira diminuição na viabilidade de indivíduos heterozigóticos para uma mutação letal teria um efeito de longe superior em termos de números populacionais ao da perda das homozigóticas letais. Sobrepostos a estes processos herdados parece haver a acumulação gradual de erros no ADN (93), os quais estão provavelmente relacionados com um declínio nos mecanismos normais de reparação (94). Embora se esteja longe de provar que a falência do ADN é factor causal no envelhecimento, é evidente que as alterações no ADN de uma relativa menor importância podem escapar à nossa detecção, mesmo na presença da normalidade dos mecanismos de reparação; na verdade, a capacidade de corrigir todos os erros poderia fazer perigar a própria evolução.

Torna-se agora evidente que cada membro de uma dada espécie é uma entidade química distinta, devido em larga medida a variantes subtis em muitos loci genéticos (95). Por conseguinte, certas pessoas são provavelmente não homozigóticas mas heterozigóticas em muitos alelos. Além do mais, várias destas variantes ou genes polimorfos podem actuar em conjunto para determinar o ritmo de envelhecimento numa feição multifactorial ou continuamente dividida.

De facto algumas combinações de genes podem conferir uma vantagem quanto à sobrevivência num dado ambiente e num estágio precoce, à custa de um envelhecimento prematuro noutra ambiente ou estágio mais tardio (96). O ponto mais importante consiste em que o genotipo é dinâmico, embora o genoma de todas as células seja presumivelmente idêntico; cada célula diferenciada estabelece uma única mas alterável função através da vida. Segue-se, pois, que o envelhecimento prossegue numa frente desigual, ocorrendo mais cedo em algumas células e mais tarde noutras, mesmo nos clones de um dado tipo celular.

As origens do envelhecimento permanecem altamente especulativas, mas os esboços conceituais agora aparentes são talvez melhor caracterizados pela analogia de Comfort que os compara a uma sonda espacial a caminho de Marte (97). É designada por selecção para passar por Marte, mas não recebe informações posteriores uma vez realizada a missão e nenhum dos componentes realizados permanece para além desse tempo.

Prossegue a viagem, mas o ritmo de falência nos mecanismos homeostáticos aumenta constantemente. Devido aos recentes progressos nas pesquisas biológicas, aguardam-se para breve informações concretas sobre o enigma do envelhecimento.

Bibliografia

- 1 — Comfort A: Ageing: The biology of senescence. London, Routledge and Kegan, 1964.
- 2 — Saunders JW Jr, Fallon JF: Cell death in morphogenesis, Major Problems in Developmental Biology. Edited by M Locke. New York, Academic Press, 1966, pp 289-314.
- 3 — Medvedev ZhA: Protein Biosynthesis and Problems of Heredity, Development, and Ageing. New York, Plenum Press, 1966, pp 469-530.
- 4 — Lansing AI: General biology of senescence, Handbook of Aging and the Individual: Psychological and biological aspects. Edited by JE Birren. Chicago, University of Chicago Press, 1959, pp 119-135.
- 5 — Kallmann FJ, Jarvik LF: Individual differences in constitution and genetic background, Handbook of Aging and the Individual: Psychological and biological aspects. Edited by JE Birren. Chicago, University of Chicago Press, 1959, pp 216-263.
- 6 — Epstein CJ, Martin GM, Schultz AI e al.: Werner's syndrome:

- a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)* 45:177-221, 1966.
- 7 — Atkins L: Progeria: report of a case with post-mortem findings. *N Engl J Med* 250:1065-1069, 1954.
 - 8 — Reichel W, Garcia-Bunuel R: Pathologic findings in progeria: myocardial fibrosis and lipofuscin pigment. *Am J Clin Pathol* 53:243-253, 1970.
 - 9 — Entmacher PS, Marks HH: Diabetes in 1964: a world survey. *Diabetes* 14:212-223, 1965.
 - 10 — Andres R, Pozefsky T, Swerdloff RS e al.: Effect of aging on carbohydrate metabolism, *Early Diabetes (Advances in Metabolic Disorders, Suppl 1)*. Edited by RA Camerini-Davalos, HS Cole. New York, Academic Press, 1970, pp 349-355.
 - 11 — Kahn CB, Soeldner JS, Gleason RE e al.: Clinical and chemical diabetes in offspring of diabetic couples. *N Engl J Med* 281:343-347, 1969.
 - 12 — Ipsen J, Clark TW, Elsom KO e al.: Diabetes and heart disease: periodic health examination programs. *Am J Public Health* 59:1595-1612, 1969.
 - 13 — Szilard L: On the nature of the aging process. *Proc Natl Acad Sci USA* 45:30-45, 1959.
 - 14 — Court Brown WM: *Human Population Cytogenetics*. Amsterdam. North-Holland Publishing Company, 1967.
 - 15 — Curtis HJ: Biological mechanisms underlying the aging process. *Science* 141:686-694, 1963.
 - 16 — Leslie I: The nucleic acid content of tissues and cells, *The Nucleic Acids: Chemistry and biology*. Vol 2. Edited by E Chargaff, JN Davidson. New York, Academic Press, 1955, pp 1-50.
 - 17 — Engél E, Forbes AP: Cytogenetic and clinical findings in 48 patients with congenitally defective or absent ovaries. *Medicine (Baltimore)* 44:135-164, 1965.
 - 18 — Jervis GA: Premature senility in Down's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 171:559-561, 1970.
 - 19 — Nielsen J, Johansen K, Yde H: Frequency of diabetes mellitus in patients with Klinefelter's syndrome of different chromosome constitution and the XYY syndrome: plasma insulin and growth hormone level after a glucose load. *J Clin Endocrinol Metab* 29:1062-1073, 1969.
 - 20 — Ycas M, Sugita M, Bensam A: A model of cell size regulation. *J Theor Biol* 9:444-470, 1965.
 - 21 — Burch PRJ: Nature's time-scale: degenerative disease in man. *Nature (Lond)* 216:298-299, 1967.

- 22 — Comfort A: Test-battery to measure ageing-rate in man. *Lancet* 2:1411-1415, 1969.
- 23 — Doll R: The age factor in the susceptibility of man and animals to radiation. II. Age differences in susceptibility to carcinogenesis in man. *Br J Radiol* 35:31-36, 1962.
- 24 — Rubin P, Casarett GW: *Clinical Radiation Pathology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1968, pp 881-893.
- 25 — Hollingworth JW, Bebe GW, Ishida M e al.: Medical findings on Atomic Bomb Survivors: The uses of vital and health statistics for genetic and radiation studies. New York, United Nations, 1962, p 77.
- 26 — Alexander P: The role of DNA lesions in the processes leading to ageing in mice, Aspects of the Biology of Ageing (Symposia of the Society for Experimental Biology, No 21). Edited by HW Woolhouse. New York, Academic Press, 1967, pp 29-50.
- 27 — Burnet M: Somatic mutation and chronic disease. *Br Med J* 1:338-342, 1965.
- 28 — Walford RL: *The Immunologic Theory of Aging*. Copenhagen, Ejnar Munksgaard, 1969.
- 29 — Krohn PL: Review lectures on senescence. II. Heterochronic transplantation in the study of ageing. *Proc R Soc Lond (Biol)* 157:128-147, 1962.
- 30 — Young LJT, Medina D, DeOme KB e al.: The influence of host and tissue age on life span and growth rate of serially transplanted mouse mammary gland. *Exp Gerontol* 6:49-56, 1971.
- 31 — Daniel CW, DeOme KB, Young JT e al.: The *in vivo* life span of normal and preneoplastic mouse mammary glands: a serial transplantation study. *Proc Natl Acad Sci USA* 61:53-60, 1968.
- 32 — Albright JF, Makinodan T: Growth and senescence of antibody-forming cells. *J Cell Physiol* 67: Suppl 1:185-206, 1966.
- 33 — Harman D: Prolongation of life: role of free radical reactions in aging. *J Am Geriatr Soc* 17:721-735, 1969.
- 34 — Chio KS, Reiss U, Fletcher B e al.: Peroxidation of subcellular organelles: formation of lipofuscinlike fluorescent pigments. *Science* 166:1535-1536, 1969.
- 35 — Goldfischer S, Bernstein J: Lipofuscin (aging) pigment granules of the newborn human liver. *J Cell Biol* 42:253-261, 1969.
- 36 — von Hahn HP: Age-related alterations in the structure of DNA II. The role of histones. *Gerontologia* 10:174-182, 1964-65.
- 37 — Pyhtilä MJ, Sherman FG: Studies on the histones and DNA of calf and old cow thymus. *J Gerontol* 23:450-453, 1968.
- 38 — Samis HV Jr, Wulff VJ: The template activity of rat liver chromatin. *Exp Gerontol* 4:111-117, 1969.

- 39 — Wulff VJ, Samis HV Jr, Falzone JA Jr: The metabolism of ribonucleic acid in young and old rodents. *Adv Gerontol Res* 2:37-76, 1967.
- 40 — Mainwaring WIP: The effect of age on protein synthesis in mouse liver. *Biochem J* 113:869-878, 1969.
- 41 — Srivastava U: Polyribosome concentration of mouse skeletal muscle as a function of age. *Arch Biochem Biophys* 130:129-139, 1969.
- 42 — Gibas MA, Harman D: Ribonucleic acid synthesis by nuclei isolated from rats of different ages. *J Gerontol* 25:105-107, 1970.
- 43 — Orgel LE: The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proc Natl Acad Sci USA* 49:517-521, 1963.
- 44 — Holliday R: Errors in protein synthesis and clonal senescence in fungi. *Nature (Lond)* 221:1224-1228, 1969.
- 45 — Harrison BJ, Holliday R: Senescence and the fidelity of protein synthesis in *Drosophila*. *Nature (Lond)* 213:990-992, 1967.
- 46 — Dingley F, Smith JM: Absence of a life-shortening effect of aminoacid analogues on adult *Drosophila*. *Exp Gerontol* 4:145-149, 1969.
- 47 — Barrows CH Jr: The effect of age on protein synthesis, Proceedings of the 8th International Congress of Gerontology. Washington, DC, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1969, pp 179-182.
- 48 — Sueoka N, Kano-Sueoka T: Transfer RNA and cell differentiation, *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, Vol 10. Edited by JN Davidson, WE Cohn. New York, Academic Press, 1970, pp 23-55.
- 49 — Bick MD, Strehler BL: Leucyl transfer RNA synthetase changes during soybean cotyledon senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:224-228, 1971.
- 50 — Hoffman JL: Transfer ribonucleic acid pools and aging in the mosquito *Aedes Aegypti*. Presented at the 23rd Annual meeting of the Gerontology Society, Toronto, Canada, October 21-24, 1970, p 28.
- 51 — Verzár F: Intrinsic and extrinsic factors of molecular ageing. *Exp Gerontol* 3:69-75, 1968.
- 52 — Piez KA: Cross-linking of collagen and elastin. *Annu Rev Biochem* 37:547-570, 1968.
- 53 — Partridge JM: Current status of elastin research, Proceedings of the 8th International Congress of Gerontology. Washington, DC, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1969, pp 364-368.

- 54 — Mathews MB: Macromolecular evolution of connective tissue. *Biol Rev* 42:499-551, 1967.
- 55 — Post J, Hoffman J: Cell renewal patterns. *N Engl J Med* 279:248-258, 1968.
- 56 — Henschen F: Morphological aspects on the process of aging. Cancer and aging (Thule International Symposia). Edited by A Engel, T Larsson. Stockholm, Nordiska Bokhandeln Förlag, 1968, pp 61-82.
- 57 — Yuhas JM, Storer JB: The effect of age on two modes of radiation death and on hematopoietic cell survival in the mouse. *Radiat Res* 32:596-605, 1967.
- 58 — Siminovitch L, Till JE, McCulloch EA: Decline in colony-forming ability of marrow cells subjected to serial transplantation into irradiated mice. *J Cell Comp Physiol* 64:23-31, 1964.
- 59 — Leshner S, Sacher GA: Effects of age on cell proliferation in mouse duodenal crypts. *Exp Gerontol* 3:211-217, 1968.
- 60 — Thrasher JD, Greulich RC: The duodenal progenitor population. I. Age related increase in the duration of the cryptal progenitor cycle. *J Exp Zool* 159:39-46, 1965.
- 61 — Bucher NLR: Experimental aspects of hepatic regeneration. *N Engl J Med* 277:686-696, 738-746, 1967.
- 62 — Malt RA: Compensatory growth of the kidney. *N Engl J Med* 280:1446-1459, 1969.
- 63 — Urist MR: Accelerated aging and premature death of bone cells in osteoporosis, *Dynamic Studies of Metabolic Bone Disease*. Edited by OH Pearson, GF Joplin. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1964, pp 127-160.
- 64 — Soukupová M, Holecková E, Hnevkovsky P: Changes of the latent period of explanted tissues during ontogenesis, *Aging in Cell and Tissue Culture*. Edited by E Holecková, VJ Cristofalo. New York, Plenum Press, 1970, pp 41-56.
- 65 — Hayflick L: The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 37:614-636, 1965.
- 66 — Martin GM, Sprague CA, Epstein CJ: Replicative life-span of cultivated human cells: effects of donor's age, tissue, and genotype. *Lab Invest* 23:86-92, 1970.
- 67 — Goldstein S, Littlefield JW, Soeldner JS: Diabetes mellitus and aging: diminished plating efficiency of cultured human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 64:155-160, 1969.
- 68 — Huang CC, Moore GE: Chromosomes of 14 hematopoietic cell lines derived from peripheral blood of persons with and without chromosome anomalies. *J Natl Cancer Inst* 43:1119-1128, 1969.

- 69—Goldstein S: Lifespan of cultured cells in progeria. *Lancet* 1:424, 1969.
- 70—Macieira-Coelho A, Pontén J: Analogy in growth between late passage human embryonic and early passage human adult fibroblasts. *J Cell Biol* 43:374-377, 1969.
- 71—Todaro GJ, Green H: Quantitative studies of the growth of mouse embryo cells in culture and their development into established lines. *J Cell Biol* 17:299-313, 1963.
- 72—Saksela E, Moorhead PS: Aneuploidy in the degenerative phase of serial cultivation of human cell strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 50:390-395, 1963.
- 73—Jensen F, Koprowski H, Pontén JA: Rapid transformation of human fibroblast cultures by simian virus 40. *Proc Natl Acad Sci USA* 50:343-348, 1963.
- 74—Todaro GJ, Aaronson SA: Human cell strains susceptible to focus formation by human adenovirus type 12. *Proc Natl Acad Sci USA* 61:1272-1278, 1968.
- 75—Miller RW, Todaro GJ: Viral transformation of cells from persons at high risk of cancer. *Lancet* 1:81-82, 1969.
- 76—Eagle H: The «transformation» of cultured mammalian cells, Carcinogenesis: a broad critique: A collection of papers presented at the Twentieth Annual Symposium on Fundamental Cancer research, 1966. Baltimore, Williams and Wilkins, 1967, pp 619-628.
- 77—Littlefield JW, Goldstein S, Shih VE: Somatic cell culture and birth defects. *Congenital Malformations (International Congress Series 204)*. Edited by FC Fraser, VA McKusick. Amsterdam, Excerpta Medica, 1970, pp 215-221.
- 78—Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 122:467-481, 1965.
- 79—Scolnick EM, Aaronson SA, Todaro GJ e al.: RNA dependent DNA polymerase activity in mammalian celles. *Nature (Lond)* 229:318-321, 1971.
- 80—McCay CM: Chemical aspects of aging and the effect of diet upon aging, *Problems of Aging*. Edited by AL Lansing. Baltimore, Williams and Wilkins, 1952, pp 139-202.
- 81—Chvapil M, Hruža Z: The influence of aging an undernutrition on chemical contractility and relaxation of collagen fibres in rats. *Gerontologia* 3:241-252, 1959.
- 82—Pearl R: *The Rate of Living: Being an account of some experimental studies on the biology of life duration*. New York, AA Knopf, 1928.
- 83—Liu RK, Walford RL: *Observations on the lifespans of several*

LIO-LEVEDURA

(super-levedura liofilizada Vitória)

A LIO-LEVEDURA é um produto resultante da liofilização de caldos de cultura especialmente obtidos, o qual contém, em elevada concentração, elementos activos de uma espécie «de levedura alta» do género Saccharomyces S. cerevisiæ, de características morfológicas e biológicas iguais a uma variedade por vezes designada por S. boulardii.

O produto destina-se à profilaxia e tratamento dos acidentes resultantes das alterações da flora intestinal, provocadas pelos antibióticos, tendo sido comprovado o seu efeito terapêutico em afecções intestinais diversas, furunculoses e colibaciloses.

Embalagens contendo 20 cápsulas

um novo passo no campo dos tranquilizantes

APLAKIL

Succinato de oxazepam e de sódio sob a forma original
de GRAGÉNULOS DE ACÇÃO CONTROLADA

- tranquilizante geral
- tranquilizante conciliador do sono
- inibidor das manifestações de ansiedade e sintomas associados em doentes com psicose
- normalizador dos síndromes psicossomáticas
- normalizador das alterações de personalidade e sintomas neu-róticos que complicam os transtornos orgânicos

A FORMA EM GRAGÉNULOS

estabelece uma acção distribuidora controlada do princípio activo

impede que o efeito medicamentoso seja afectado pelas variações do pH, pela actividade enzimática e pelo peristaltismo intestinal

consegue manter uma constância na velocidade de libertação que não havia sido possível obter até agora

obtém uma concentração hemática de nível terapêutico constante durante um período de 8-10 horas

APRESENTAÇÃO

embalagens de 20 e 50 cápsulas doseadas a 43 mg de succinato de oxazepam e de sódio equivalentes a 30 mg de oxazepam base

- species of anual fishes and of the world's smallest fishes. *Exp Gerontol* 5:241-246, 1970.
- 84 — Johnson HD, Kintner LD, Kibler HH: Effects of 48F (8,9C.) and 83F. (28.4C.) on longevity and pathology of male rats. *J Gerontol* 18:29-36, 1963.
- 85 — Robertson OH: Prolongation of the life span of kokanee salmon (*oncorhynchus nerka kennerlyi*) by castration before beginning of gonad development. *Proc Natl Acad Sci USA* 47:609-621, 1961.
- 86 — Paffenbarger RS Jr, Notkin J, Krueger DE e al. Chronic disease in former college students. II. Methods of study and observations on mortality from coronary heart disease. *Am J Public Health* 56:962-971, 1966.
- 87 — Polednak AP, Damon A: College athletics, longevity, and cause of death. *Hum Biol* 42:28-46, 1970.
- 88 — Gordon HA, Bruckner-Kardoss E, Wostmman BS: Aging in germfree mice: life tables and lesions observed at natural death. *J Gerontol* 21:380-387, 1966.
- 89 — Albright JF, Makinodan T, Dietzman JW: Presence of life-shortening factors in spleens of aged mice of long lifespan and extension of life expectancy by splenectomy. *Exp Gerontol* 4:267-276, 1969.
- 90 — Dobzhansky T: Genetics of homeostasis and of senility. *Ann NY Acad Sci* 71:1234-1241, 1958.
- 91 — Goldstein S. Lin, C-C: Rescue of senescent human fibroblasts by hybridization with cultured hamster cells. *J Clin Invest* 50:37a-38a, 1971.
- 92 — Morton NE, Crow JF, Muller HJ: An estimate of the mutational damage in man from data on consanguineous marriages. *Proc Natl Acad Sci USA* 42:855-863, 1956.
- 93 — Price GB, Modak SP, Makinodan T: Age-associated changes in the DNA of mouse tissue. *Science* 171:917-920, 1971.
- 94 — Goldstein S: The role of DNA repair in aging of cultured fibroblasts from xeroderma pigmentosum and normals. *Proc Soc Exp Biol Med* 137:730-734, 1971.
- 95 — Childs B, Der Kaloustian VM: Genetic heterogeneity. *N Engl J Med* 279:1205-1212, 1267-1274, 1968.
- 96 — Goldstein S: The pathogenesis of diabetes mellitus and its relationship to biological aging. *Humangenetik* 12:83-100, 1971.
- 97 — Comfort A: The prospects for living even longer. *Time*, August 3, 1970, p 44.



PROBLEMAS DA CLÍNICA DIÁRIA

RESULTADOS «ANORMAIS» DE RASTREIOS LABORATORIAIS

O seu efeito nos médicos e nos doentes

A crescente utilização de baterias de análises químicas laboratoriais põe actualmente um problema anteriormente raro: que atitude tomar perante resultados laboratoriais «anormais» inesperados. Para avaliar a atitude do médico perante valores laboratoriais que se afastam do padrão normal e qual o significado destes para o doente, revimos registos clínicos tratados pelo computador de 547 doentes observados no Stardford University Hospital Medical Clinic.

Verificámos que os médicos tendem a valorizar pouco os resultados «anormais» dos rastreios laboratoriais, que além do mais raramente conduzem a diagnósticos seguros durante o período de observação destes doentes.

O desvio dos valores normais tem significado tanto estatístico como clínico e pode resultar de grande número de factores, os quais deverão ser do conhecimento do médico para permitir apreciações razoáveis.

Antes da introdução de equipamento laboratorial que permite fazer simultâneamente múltiplas determinações bioquímicas, habitualmente, os médicos pediam testes isolados ou em pequenos grupos e frequentemente apenas para confirmar a impressão clínica inicial. Contudo, o avanço da técnica e o reconhecimento do valor do diagnóstico precoce e pré-sintomático têm conduzido os médicos a incluírem combinações múltiplas de estudos clínicos e químicos nos exames médicos de controle dos doentes. O aumento de informações que daí resulta é um estímulo constante para o médico, que deverá saber interpretar os valores aberrantes.

Neste estudo procurámos investigar qual a atitude do médico em presença de resultados laboratoriais «anormais» e inesperados e qual o significado destes achados para os doentes.

Métodos

Obtiveram-se informações de 547 doentes observados no General Medical Clinic of Stanford University Medical Center. Todos eles tinham sido submetidos a exames clínicos de estudo de novos doentes efectuados por estudantes de medicina evoluídos, supervisionados por internistas e foram seleccionados apenas pelo facto dos seus médicos terem decidido incluir um conjunto de análises químicas de rotina na apreciação da sua evolução clínica. Não se incluíram neste estudo informações de mais 20 doentes (menos de 4% do total), porque nestes o diagnóstico e os resultados laboratoriais anormais tinham já sido reconhecidos antes dos doentes serem enviados à Clínica. Assim, a população estudada difere da da clínica médica habitual e da população considerada normal, porque representa um grupo de doentes sintomáticos para cujos casos os médicos procuravam ajuda através da utilização do conjunto de testes bioquímicos de rotina.

Esta investigação utilizou um sistema de computador, que permite a recolha, recuperação e análise dos dados laboratoriais e a chave dos dados clínicos, assim como permite o acesso fácil à informação contida em arquivos manuscritos (1).

Os registos das observações clínicas dos doentes seleccionados foram obtidos através do computador, porque os seus valores de uma determinada avaliação química excederam dois desvios padrão da média, isto é, situaram-se fora do nível normal assinalado por uma zona cinzenta no impresso do rastreio laboratorial (Technicon SMA 12/30 incluindo sódio, potássio, cloro, anidrido carbónico, proteínas totais, albumina, cálcio, fosfatase alcalina, bilirrubina total, azoto ureico no sangue (BUN), glucose e transaminase glutâmico-oxal-acética (SGOT) ou SMA 12/60 incluindo cálcio, fósforo inorgânico, glucose, BUN, ácido úrico, colesterol, proteínas totais, albumina, bilirrubina total, fosfatase alcalina, dehidrogenase láctica e SGOT.

Depois da avaliação dos resultados destes testes decidimos investigar os seguintes valores: fosfatase alcalina superior a 12 U. de King-Armstrong/ml, bilirrubina acima de 1,0 mg/100 ml, SGOT acima de 50 unidades internacionais (IU)/ml, BUN acima de 20 mg e BUN abaixo de 10 mg/100 ml. Os registos clínicos de todos os

doentes com estes valores anormais foram cuidadosamente revistos no sentido de averiguar se o médico: 1) teve conhecimento por escrito destes resultados laboratoriais; 2) deu alguma interpretação a esse facto; 3) repetiu a análise e no caso afirmativo; 4) se a análise repetida teve ou não valores normais; 5) se esta «anormalidade» conduziu a um diagnóstico que não tinha sido reconhecido previamente.

Resultados

O quadro resume os resultados na revisão de todos os registos clínicos de doentes com as «anormalidades» laboratoriais já referidos. Na maioria dos casos os desvios dos valores normais não conduziram a diagnósticos específicos durante o período de observação e controle, compreendido entre 6 e 12 meses, destes doentes.

Resultados dos rastreios efectuados em 547 doentes*

	Fosfat. alcal. **	(>12 KA Units)	Bilirrubina	(>1,0 mg/100 ml)	SGOT	(>50 IU)	BUN	(>20 mg/100 ml)	BUN	(<20 mg/100 ml)
Total de testes «anormais»	53	(13-55)	20	(1,1-3,0)	7	(59-100)	51	(21-51)	28	(5-9)
Diagnóstico feito	7	(14-25)	5	(1,3-5,0)	5	(60-90)	6	(21-51)	0	—
Não diagnosticados	46	(13-51)	17	(1,1-1,7)	4	(59-100)	45	(21-51)	28	(5-9)
Interpretados como não tendo significado clínico	22	(13-55)	7	(1,1-1,7)	—	—	16	(21-28)	15	(5-9)
Sem interpretação	17	(13-27)	7	(1,2-1,3)	3	(60-100)	16	(21-27)	1	(6)
Não referido	7	(13-14)	5	(1,1-1,7)	1	(59)	15	(21-26)	12	(6-9)
Teste repetido tornou-se normal	5	(13-51)	3	(1,2-1,5)	2	(60-100)	5	(22-28)	—	—
Manteve-se anormal	1	(13-25)	1	(1,5)	—	—	3	(21-22)	—	—

* Variação de valores de cada categoria entre parêntesis.

** Fosfat. alcal. significa o nível de fosfatase alcalina; K. A., King-Armstrong; SGOT, Transaminase glutâmico oxalacética; IU, Unidades internacionais; BUN, Ureia sanguínea.

o processo digestivo torna-se fisiológico com

CINAR ENZIMÁTICO

cápsulas contendo cinarina, ácido nicotínico, pepsina, fermentos pancreáticos (lipase, amilase, protease), em embalagens de 20 e 60

CINAR ENZIMÁTICO

conduz à digestão normal

- * porque supre as carências secretórias ao nível gástrico, hepático e pancreático
- * porque melhora a utilização dos glucidos, dos protidos e dos lipidos
- * porque elimina as deficiências metabólicas devidas a uma incompleta digestão

CINAR ENZIMÁTICO

pela sua original apresentação em micrògrânulos de diferentes cores consegue uma perfeita especificidade dos seus componentes

CINAR ENZIMÁTICO

tem como principais indicações: alterações dispépticas das afecções hepáticas, situações de insuficiência biliar, alterações dispépticas de doentes colecistectomizados, aquilia e hipoaquilia gástricas, dispepsias de origem pancreática, de fermentação e putrefacção



LABORATÓRIOS VITÓRIA
VENDA NOVA / AMADORA

*um novo protector
e regulador hepático*

efer-hepático

*que pode ser considerado
o suporte fisiológico do fígado*

- **Normalização do metabolismo hepático**
- **Restabelecimento do equilíbrio proteico**
- **Melhoria do tónus psíquico**
- **Melhor tolerância aos alimentos**
- **Melhor digestão e absorção dos alimentos**
- **Aumento de peso**
- **Bom comportamento fisiológico gastro-intestinal**
- **Redução do período de tratamento**

*Embalagens de 20 comprimidos efervescentes
contendo 300 mg de orotato de carnitina e 1 g de sorbitol*

O maior ou menor grau de desvio da normalidade não se relacionou com a possibilidade de obter um diagnóstico específico, uma vez que valores situados no limite da normalidade, e outros francamente anormais, se observaram tanto associados a uma entidade clínica específica como também na ausência de doença.

Perante resultados laboratoriais que se afastavam do padrão normal os médicos tenderam a atribuir pouco valor a este facto e tanto o consideraram como não significativo do ponto de vista clínico, como não lhe deram qualquer interpretação. Esta última atitude foi mais frequente quando o valor estava apenas ligeiramente elevado. Os diagnósticos que foram feitos exclusivamente ou em grande parte como consequência dos resultados laboratoriais anormais foram prontamente estabelecidos e nenhuma doença oculta surgiu após o período de observação destes doentes.

Neste conjunto de doentes os seguintes novos diagnósticos foram postos perante níveis elevados de fosfatase alcalina: osteoartrite extensa das ancas, com activa regeneração óssea; hiperlipoproteïnemia com hepatomegalia, carcinoma da mama com metástases, tirotóxicose, alcoolismo crónico e reacção tóxica a medicamentos; valores elevados de SGOT: alcoolismo crónico (dois) e coronariopatias; valores elevados de bilirrubina: hiperlipoproteïnemia e congestão passiva crónica do fígado; níveis elevados do BUN: uropatia obstrutiva e nefropatia úrica, doença renal hipertensiva (três) e insuficiência cardíaca congestiva (dois).

Comentário

Ainda que o valor de análises múltiplas de rastreio bioquímico seja controverso, o seu uso, por muitas razões — algumas médicas e outras económicas — está indubitavelmente muito generalizado (2-9).

Assim, os médicos contemporâneos enfrentarão o sempre crescente problema da interpretação de «anormalidades» laboratoriais inesperadas. Por estão razão deverão ter a noção exacta do que se entende por «normal», uma vez que esta palavra é utilizada tanto pelos estatísticos como pelos clínicos com significados por vezes diferentes.

Em termos estatísticos a curva normal é uma curva na qual há distribuição simétrica dos valores quantitativos continuos, com um ponto máximo no meio, com dois ramos dispostos em direcções opostas e com uma forma definida por factores independentes da média e do desvio padrão. Sob a influência dos estatísticos (ainda

que não aceite por todos eles) a noção de «normal» tem-se aproximado da definição de quaisquer valores situados dentro dos limites de uma distância arbitrária compreendida entre dois desvios padrão da média. Contudo, há muitas diferenças importantes entre este conceito e o conceito de «normalidade» sob o ponto de vista clínico (10-14). De facto, as características de uma população humana não podem ser distribuídas segundo este tipo de curva simétrica.

A comparação de valores laboratoriais individuais com valores padrão de controle (obtidos habitualmente de doadores de sangue e de doentes que vão ser submetidos a intervenções cirúrgicas) apenas específica onde se situa o indivíduo em relação à população de controle, que, de facto, pode até não representar um grupo «ideal» de pessoas saudáveis.

Ainda que se aceitem como constantes os valores normais das análises laboratoriais, há diferenças bem conhecidas na população além das que estão naturalmente relacionadas com o sexo e com a idade. Acima de tudo, em termos clínicos a palavra «normal» não tem significado, a menos que esteja relacionada com os conceitos de morbidade e de mortalidade.

Se numa série de valores de uma determinada característica se aceitam como normais aqueles que se situam dentro dos limites de dois desvios padrão da média, teremos que esperar desvios do padrão normal ocorrendo aproximadamente uma vez em vinte, mesmo na própria população de controle.

Uma vez que se assiste ao aumento progressivo do aparecimento de «anormalidades» na população estudada, poder-se-á esperar também uma utilização cada vez mais frequente de rasteiros de análises clínicas.

Na interpretação dos valores divergentes dos testes laboratoriais deverão ser considerados a sensibilidade, a especificidade e a idoneidade desses mesmos testes. As variações podem ser provocadas por diversos factores como medicamentos, dieta, tempo e métodos de colheita, gravidez e erros do próprio laboratório (15, 16).

No que respeita à fosfatase alcalina o seu valor no soro pode aumentar pela acção de medicamentos vulgarmente utilizados como, por exemplo, androgéneos, eritromicina, indometacina, metildopa, oxacilina sódica, penicilamina, fenotiazinas e calciferol.

Um aumento ligeiro da fosfatase alcalina surge após armazenagem prolongada do soro. O máximo de actividade ocorre durante o primeiro mês de vida e desce para o nível do adulto na adolescência, geralmente acompanhando a ossificação.

Os homens têm valores significativamente mais altos do que

as mulheres. Contudo, a mulher grávida tem uma subida de actividade que acompanha a subida do nível de estrogéneos e uma variação semelhante que acompanha o ciclo ovulatório.

Podem também ocorrer elevações de bilirrubina como resultado do efeito de medicamentos, incluindo as substâncias já anteriormente citadas e mais comumente a isoniazida, meios de contraste radiopacos e a fitodiona. Uma vez mais, os indivíduos do sexo masculino têm valores mais altos que os das mulheres; as mulheres grávidas, contudo, no fim da gestação, têm aumento do nível de bilirrubina.

Muitos dos medicamentos já referidos também causam elevação de BUN, além de diuréticos como o ácido etacrínico, furosemida, tiazidas e antibióticos nefrotóxicos como o sulfato de kanamicina, sulfato de gentamicina e ácido nalidixico. Os níveis circulantes de ureia são nitidamente expressão da dieta, do metabolismo proteico e da função renal. Daí, os factores que influenciam estes três parâmetros irem afectar estas determinações químicas. A ingestão de grandes quantidades de proteínas facilmente absorvidas, por exemplo concentrados de carne, podem determinar subidas importantes no nível de BUN. Por outro lado, o BUN pode descer até níveis muito baixos durante a gravidez, só voltando ao valor normal após o parto.

As elevações dos valores de SGOT têm sido relacionadas com numerosos medicamentos, incluindo muitos dos já citados e além desses outros vulgares como a aspirina, opiáceos e sulfas. Também aqui os homens apresentam valores mais elevados que os das mulheres. No esforço violento e após exercício prolongado também se observam subidas importantes.

Assim, uma grande variedade de factores pode contribuir para o aparecimento de resultados inesperados das análises laboratoriais.

Neste estudo houve fraca evidência de que os médicos tentem de maneira sistemática interpretar estes resultados. Observação semelhante foi feita por Clark e colaboradores que verificaram «aceitação ou rejeição aparentemente arbitraria dos resultados laboratoriais por parte dos médicos» (17). Com base nos nossos resultados não podemos determinar com que frequência as variações laboratoriais foram artefactos.

Ainda que possamos esperar futuros progressos na sensibilidade, especificidade e idoneidade dos métodos laboratoriais podemos desde já denunciar possíveis causas de erro, sendo uma das mais importantes a expansão do arsenal farmacológico moderno. Outra conclusão importante na avaliação dos resultados laborato-

riais é de que a programação de rastreios não tem levado em linha de conta a incidência das doenças. Daí o teste laboratorial poder ser muito sensível, específico e digno de confiança e contudo dar origem a uma elevada percentagem de resultados falsamente positivos se a doença for muito rara. Finalmente, mesmo depois da situação ser definida a sua importância deve ser avaliada em termos de resultados práticos para o doente (é uma verdadeira doença?) e qual a vantagem da terapêutica (pode o doente ser ajudado?). Considerações desta ordem podem naturalmente originar controvérsia no que respeita ao benefício dos rastreios de análises laboratoriais de rotina, e estas dúvidas podem vir influenciar a atitude do clínico (18-21).

A avaliação da importância dos exames de rotina na promoção da saúde deverá começar pela avaliação do significado clínico das anormalidades verificadas nesse mesmo rastreio por meio de estudos prolongados comparando populações e investigando os factores relacionados com morbidade e mortalidade.

Entretanto os médicos terão de se familiarizar com as possíveis causas de erro que podem influenciar os resultados dos testes laboratoriais em ordem a uma avaliação razoável da situação, exercendo um juízo crítico e mantendo-se assim alertados para os diagnósticos possíveis.

Bibliografia

- 1 — Schneiderman LJ, Baylor St M: Computer-assisted research of medical records: A facilitated access file for physical examination, laboratory and diagnostic data. «Meth Inform Med» 9:171-176, 1970.
- 2 — Collen MF: Value of multiphasic health checkups. «New Eng J Med» 280:1072-1073, 1969.
- 3 — Who's for screening? «Lancet» 2:706-707, 1967.
- 4 — Screening and the practice of medicine. «Lancet» 2:83-84, 1967.
- 5 — Prescriptive screening. «Lancet» 2:1065-1066, 1968.
- 6 — Laboratory screening procedures and their clinical applications: A symposium. «Proc Roy Soc Med» 61:763-770, 1968.
- 7 — «Screening in Medical Care: Reviewing the Evidence». New York, Oxford University Press for the Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1968.
- 8 — Wilson JMG, Jungner G: Principles and practices of screening for disease. «WHO Public Health Pap» 34:1-163, 1968.
- 9 — Rardin TE: Laboratory profile screening in family practice. «JAMA» 214:1262-1268, 1970.

- 10 — McCall MG: Normality. «J Chronic Dis» 19:1127-1132, 1966.
- 11 — Murphy EA, Abbey H: The normal range: A common misuse. «J Chronic Dis» 20:79-88, 1967.
- 12 — Fils JB, Van Peenen HJ, Lindberg DAB: Use of «normal range» in multiphasic testing. «JAMA» 205:684-688, 1968.
- 13 — Elveback LR, Guillier CL, Keating FR Jr: Health, normality and the ghost of Gauss. «JAMA» 211:69-75, 1970.
- 14 — Feinstein AR: What kind of basic science for clinical medicine? «New Eng J Med» 283:847-852, 1970.
- 15 — Elking MP, Kabat HF: Drug induced modifications of laboratory test values. «Amer J Hosp Pharm» 25:485-519, 1968.
- 16 — Searcy RL: «Diagnostic Biochemistry». New York, McGraw-Hill Book Co Inc, 1969.
- 17 — Clark TW, Schor SS, Elsom KO e al: The periodic health examination: Evaluation of routine tests and procedures. «Ann Intern Med» 54:1209-1222, 1961.
- 18 — Collen MF, Kidd PH, Feldman R e al: Cost analysis of a multiphasic screening program. «New Eng J Med» 280:1043-1045, 1969.
- 19 — Ahlvin RC: Biochemical screening: A critique. «New Eng J Med» 283:1084-1086, 1970.
- 20 — Halberstam MJ: The silent debits of multiphasic screening. «New Eng J Med» 283:1114, 1970.
- 21 — Collen MF: Letter, «New Eng J Med» 283:1114-1115, 1970.

(*Extraído de Archives of Internal Medicine 129:88, 1972*).



REVISÕES TERAPÊUTICAS

Um novo protector hepático

O componente fundamental de EFER-HEPÁTICO é constituído pelo «Orotato de carnitina», substância original de síntese, a qual possui propriedades reguladoras do metabolismo proteico e enzimático, protectoras do hepatocito, lipotrópicas e antilipémicas.

Deve-se a Reichard e col. e a Schwietzer a demonstração das funções do Ácido orótico na síntese das proteínas, como precursor natural da Pirimidina e dos Ácidos ribo e desoxiribonucleicos, estimulando os fenómenos de crescimento, favorecendo a metabolização das proteínas e protegendo o fígado contra a acção experimental das substâncias hepatotóxicas. A salificação do Ácido orótico por um catião orgânico torna-se necessária para uma acção hepatoprotectora eficaz. O Hidróxido de d,l-(2-hidroxi-3-carboxi-propil)-trimetilamónio (carnitina) demonstrou nítido efeito no transporte e oxidação dos ácidos gordos, actuando como factor lipotrópico e antilipémico no organismo. Assim, actua não só como preventivo mas também como frenador da tendência, inerente ao Ácido orótico e alguns orotatos, a formar depósitos lipidicos no fígado, facilitando a degradação normal e a eliminação das gorduras depositadas. A Carnitina possui ainda uma acção antianorexígena, por estimulação das funções digestivas, sendo considerada como substância protectora da acumulação de acetona no organismo. A Carnitina actua como catião ideal, do ponto de vista farmacológico, na salificação do Ácido orótico.

O Orotato de carnitina, pelas suas condições de solubilidade, fornece ao organismo os seus constituintes, tornando-os mais activos em virtude da rápida e total absorção, na forma mais facilmente utilizável pelos hepatocitos.

Na composição de EFER-HEPÁTICO encontra-se ainda o Sorbitol, actuando fundamentalmente como estimulante do fluxo biliar.

O Orotato de carnitina foi objecto de aturados ensaios farmacológicos e toxicológicos, apresentando-se aqui os resumos dos respectivos trabalhos:

a) Efectuou-se um ensaio em 22 cães dos dois sexos, de diferentes idades e pesos, divididos em 5 lotes. A dois desses lotes (N.^{os} 1 e 2), foram administrados, diariamente, por via oral, 2 ml de Tetracloreto de carbono, quantidade suficiente para produzir uma hepatite tóxica que, com uma evolução normal, levaria ao estado de cirrose portal; a três dos animais do lote N.^o 2 foram administrados, por via oral, 600 mg de Orotato de carnitina e a dois animais do mesmo lote, 300 mg por via parentérica.

Os animais doutros dois lotes (N.^{os} 3 e 4) foram submetidos a uma dieta hipoproteica e hiperlipídica, administrando-se a dois dos animais do lote N.^o 4, 400 mg de Orotato de carnitina, por via oral, e a outros dois, 200 mg, por via parentérica. Os animais do lote N.^o 5 foram submetidos a uma dieta normal, administrando-se a dois 700 mg e a outros dois 350 mg de Orotato de carnitina, pelas vias oral e parentérica, respectivamente.

O tratamento foi efectuado durante 6 meses, fazendo-se extracções de sangue e punções, durante períodos intervalados de 15 dias a 1 mês, totalizando-se, em cada animal, 6 extracções para provas hepáticas e 6 biopsias.

Os exames sanguíneos efectuados foram os seguintes: Cefalina-colesterol, transaminases GPT e GOT, fosfatase alcalina, tempo de protrombina, colesterol, bilirrubina conjugada e não-conjugada. De cada biopsia, preparam-se inclusões em parafina, sendo os cortes corados pelas técnicas de Masson, hematoxilina-eosina, Perls (ferro), efectuando-se também preparações para o estudo citológico (Papanicolau, Giemsa, etc.). O total de exames efectuados foi de 800 determinações sanguíneas e de cerca de 450 preparações (102 biopsias).

Com a apresentação dos resultados, colheram-se as seguintes conclusões:

1.^o — Os valores médios de transaminases GPT, que, como se sabe, são muito mais abundantes no fígado que as GOT, foram, dentro da anormalidade, mais baixos no lote 2 que no lote 1.

2.^o — Durante os primeiros meses da experiência, enquanto a lesão hepática era relativamente discreta, a arquitectura hepática de todos os cães dos lotes 1 e 2 evoluiu de forma análoga, mas no último exame histológico, após seis meses de experiência, a arquitectura das lâminas celulares dos cães do 1.^o lote mostrava-se

anormal na sua totalidade, tendo-se verificado a morte de um dos animais, um mês antes do termo da experiência, por causa verosimilmente hepática (de acordo com a necrópsia efectuada); por outro lado, nos animais do 2.º lote, embora se verifique que no fígado de alguns animais desapareceu a estrutura, existem outros animais em que a arquitectura hepática permanece intacta; isto indicaria que, se bem que existam lesões inflamatórias infiltrativas, degenerescência gorda, etc., em todos os animais que constituem o lote N.º 2, a sua intensidade não foi suficiente para desorganizar a disposição laminar dos hepatocitos.

3.º — O lote N.º 4 apresentou valores médios de colesterol que, embora anormais, foram evidentemente mais baixos que os do lote N.º 3. A constância deste facto em todas as extracções permite falar de um efeito antilipémico do Orotato de carnitina.

Em resumo, pois, o Orotato de carnitina actua como hepatoprotector discreto, favorecendo a proteinogénese e a regeneração em lesões induzidas, não devendo esperar-se deste fármaco uma protecção absoluta, tal como acontece com outras medicações hepatoprotectoras de aplicação corrente nas mais diversas hepatopatias.

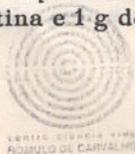
b) Giráldez e outros estudaram o Orotato de carnitina, do ponto de vista toxicológico em diversos animais e por diferentes vias de administração. A toxicidade aguda, no rato, por via intraperitoneal, corresponde a um valor de DL_{50} igual a 1500 mg/kg.

Por via oral, não foi possível determinar aquele valor, mas estabeleceu-se a DL_1 em 7500 mg/kg.

Efectuaram-se ensaios de toxicidade a longo prazo em cães tratados diariamente com 700 mg de Orotato de carnitina, por via oral, e 350 mg por via intramuscular. Durante o período de tratamento (6 meses) efectuaram-se quatro colheitas de sangue, determinando-se taxas de cefalina-colesterol, transaminases, fosfatase alcalina, tempo de protrombina, bilirrubina e colesterol. Os valores encontrados foram inteiramente normais. No final da experiência os animais foram sacrificados, efectuando-se a observação macroscópica do estado geral dos órgãos e a observação microscópica de cortes histológicos do fígado; a estrutura, organização, conteúdo em ferro e gorduras do parenquima hepático mostrou-se absolutamente normal.

Apresentação

Embalagens com 20 comprimidos efervescentes contendo 300 mg de Orotato de carnitina e 1 g de Sorbitol.



UM NOVO PROTECTOR E
TÓNICO REGULADOR HEPÁTICO

efer-hepático

orolato de carnitina

Acção hepatoprotectora excepcional,
permitindo a normalização
do metabolismo proteico

Em embalagem de 20 comprimidos efervescentes

