

temas de
MEDICINA

— **ATEROSCLEROSE** —

temas de
MEDICINA

Director: JOSÉ CONDE

Edição e Propriedade:
Laboratórios Atral

Redacção:
Av. Gomes Pereira, 49, 2.º
Lisboa



EMPRESA S. G. S. VIVA
FUNDADA POR CARVALHO

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL

ÍNDICE

Aterosclerose — Prof. A. Ducla Soares	7
Sistema nervoso central e metabolismo dos lípidos — Norton D. Bogdonoff	51
O papel da parede arterial na patogenia da Aterosclerose H. Haimovici e N. Maier	57
A mortalidade por doenças cardiovasculares e o progresso sanitário J. T. Montalvão Machado	67
Etiologia	75
A taxa de colesterol do sangue em homens normais ou sofrendo de doença das coronárias	75
Efeito da altitude sobre os coelhos alimentados com elevado teor de colesterol	76
Lipoproteínas e a patogenia da arteriosclerose	76
Experimentação	77
Arteriosclerose experimental e anastomose porto-cava	77
A redução do colesterol do soro pela tiroxina dextrógira no homem com doença coronária	78
Efeito dos ácidos biliares sobre o colesterol plasmático	80
Anatomia patológica	80
Os pequenos vasos na arteriosclerose	80
Lípidos da parede da aorta	81
Metabolismo	82
Redução dos níveis de lípidos do soro	82
Antibióticos e colesterol plasmático	83
Efeito do jejum sobre os níveis dos ácidos gordos não esterificados no plasma	85
Vitamina B ₆ no metabolismo do colesterol	85
Acção de hormonas e das gorduras no colesterol transaminase e cobre do soro dos porcos	86
Fisiologia patológica	88
Acção do probenecid sobre os lípidos sanguíneos	88
Ácido linoleico e piridoxina na hipercolesterolemia	88

ÍNDICE

Hipocolesterolémia experimental devida ao triparanol	89
Valor semiológico da colessterolémia	90
Doseamento rápido directo da colessterolémia	91
Dieta e nutrição	92
Efeito do colesterol da dieta sobre os lípidos	92
Ester linoleico e colesterol	94
Efeito de provas alimentares sobre os lípidos do plasma	94
Tratamento	96
Acção biológica e terapêutica do triparanol	96
Estudo clínico do triparanol	97
Acção do triparanol em indivíduos com ou sem doença coronária	97
Acção hipocolesterolizante do ácido tetraiodotirofórmico na doença das coronárias	98
Acção hipocolesterolemizante do triparanol no homem	100
Aterosclerose e β -Glucuronidase	101
Bibliografia médica portuguesa sobre Aterosclerose	103

ATEROSCLEROSE

Visão panorâmica do problema

Prof. A. Ducla Soares *

Um dos problemas médicos mais importantes do nosso tempo diz respeito às lesões vasculares arteriais que costumam denominar-se arteriosclerose.

A importância deste capítulo resulta, de facto, de múltiplas razões das quais merecem especial menção, em primeiro lugar, a frequência com que se responsabilizam tais lesões por quadros da patologia humana que conduzem não raras vezes à morte e, em segundo lugar, o grau notável de ignorância e confusão acerca da fisiopatologia de tais situações o que determina um labor científico de investigação que quase abarca todos os campos das perspectivas médicas. Talvez que o factor mais importante na criação deste estado nebuloso dos conhecimentos seja a dificuldade notória na definição anátomo-clínica do processo que Lobstein epigrafou há quase século e meio com expressão tão pouco precisa pois que ao significar unicamente «endurecimento» ou «esclerose» permitiu a inclusão na mesma denominação genérica de uma gama de processos muito diferentes na origem mas conducentes todos ao mesmo «endurecimento» parietal. Em muitas circunstâncias só o clínico pôde indicar a causa remota da «arteriosclerose» presente quando lhe foi possível acompanhar a evolução do seu doente até ao momento de se verificar a alteração característica.

Estas considerações são, inclusivamente, aplicáveis algumas vezes a tipos de doença arterial bem caracterizados como certas formas de

* Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa.

arteriopatias inflamatórias que se definem claramente pelos factores etiológicos.

De acordo com Schettler e com a Comissão de Nomenclatura da Sociedade Americana para a Investigação da Arteriosclerose podemos considerar a seguinte sistemática resumida das doenças arteriais:

I — *Arteriopatias degenerativas*

- 1 — *Aterosclerose* — caracterizada pela existência de ateroma da íntima o que leva à limitação do lume vascular e, com frequência, se complica de obstrução por trombose;
- 2 — *Mediosclerose* — caracterizada por alterações degenerativas primárias da média;
- 3 — *Arterionecrose*
 - a) idiopática ou não específica
 - b) arterionecrose quística de Erdheim
 - c) arterionecrose tóxica

II — *Arteriopatias produtivas e / ou hiperplásticas* — lesões arteriais exibindo hiperplasia da íntima e / ou da média com simultânea alteração da distribuição do tecido elástico. A este grupo pertencem as alterações vasculares da hipertensão;

III — *Arteriopatias inflamatórias*

- 1 — *Arterites* — de etiologias variadas:
 - a) infecciosa
 - b) hipersensibilidade (alérgicas)
 - c) químicas
 - d) por reacção a agentes físicos como luz, temperatura, raios X ou outros
 - e) traumatismos mecânicos.
- 2 — *Tromboangeíte obliterante (Doença de Bürger)*

IV — *Arteriopatias mistas* — resultantes da combinação de tipos acima mencionados.

Um relance sobre este quadro resumido confirma claramente o que dizíamos acerca das múltiplas vias possíveis de esclerogénese arterial. Contudo, no conceito moderno de arteriosclerose que, naturalmente, vai conduzir a nossa exposição, é evidente que há que

incluir sobretudo os quadros etio-patogénicos da primeira alínea (aterosclerose).

De resto a definição segura de arteriosclerose só pode fazer-se à luz de um conceito anatómico capaz de segregar esta entidade da grupo das arteriopatias em geral. É que, em oposição a tantos quadros clínicos em que falta um substrato morfológico característico e que por isso há que individualizar através das consequências funcionais, a arteriosclerose é exactamente, e na essência, uma alteração anatómica bem caracterizada à qual falta, pelo contrário, uma explicação fisiopatológica definitivamente aceite.

Por estas razões deve-se acentuar a importância das investigações sobre a natureza da alteração das características físicas da parede vascular normal no sentido do aumento de espessura e endurecimento, investigações cujos frutos mais notáveis foram colhidos nos últimos anos, especialmente nas últimas três décadas. É de tal maneira profusa e intensa esta investigação que se torna não só muito difícil abarcar a literatura sobre o tema como necessário penetrar noutros sectores científicos como a química, a física e a biologia.

Exactamente estes três ramos fundamentais do conhecimento representam as principais vias até hoje seguidas para a resolução das incógnitas da arteriosclerose. Graças aos estudos químicos e histoquímicos foi possível determinar a presença de várias substâncias nas paredes vasculares doentes e, até certo ponto, correlacioná-las com as alterações estruturais; recorde-se a este respeito as aquisições recentes sobre o metabolismo lipídico, proteico, do ácido condroitinosulfúrico, etc, e os largos horizontes abertos à clínica e à terapêutica. No traço de união entre a química e a biologia avultam pela importância a série de estudos sobre a «fisiologia» do envelhecimento dos quais resultou uma mais correcta avaliação dos fenómenos da nutrição parietal, nóculo complexo que inclui toda a gama de investigações sobre a química dos fermentos e sobre as trocas metabólicas que se passam na parede arterial. É este o grande capítulo da «fisiosclerose».

Por outro lado, a análise física da acção dos factores hemodinâmicos tem sido levada a tais limites que podemos afirmar a sua importância como factores patogénicos da arteriosclerose humana.

Contudo, é preciso acentuar que apesar dos notáveis progressos alcançados nos domínios científicos a que nos referimos não tem sido fácil definir de maneira sintética o processo arteriosclerótico mesmo só do ponto de vista anátomo-patológico. Basta para tal compreender,

o recordar que já os elementos macroscópios apontados por Lobstein, como o endurecimento, o aumento de espessura e a alteração do aspecto da parede arterial embora típicos não são patognomónicos e que também os subtractos fisico-químicos daquelas características se sabe não terem valor eliminatório na classificação dos processos arteriais.

Isto pode afirmar-se em relação aos depósitos de sais de cálcio, lipoides, fibrina, etc. o que permitiu a Staemmler a criação da epífrase «arteriose» para estes quadros inespecíficos de deposição parietal de substâncias anormais. É bem verdade que se julgou ter apreendido a intimidade do fenómeno quando se começaram a reconhecer determinadas alterações metabólicas mas todas as esperanças se desvaneceram ao verificar-se que noutros processos arteriais diferentes da arteriosclerose também estavam presentes. É possível que estas alterações metabólicas quando sucedendo em certa ordem definam a doença que nos ocupa mas até hoje não tem sido possível fazer esta afirmação de maneira irrefutável.

Uma definição actualizada de arteriosclerose tem de admitir estas dificuldades e deve tornar evidente a natureza polietiológica do processo e a importância dos vários aspectos morfológicos graças aos quais é possível uma diagnose anatómica segura. Como diz Bredt, «a definição da doença arteriosclerose com uma frase simples é impossível». Pelo contrário o entrecruzar de certos elementos anátomo-patológicos permite uma limitação de conceito relativamente correcta. Os elementos fundamentais de este conjunto podem resumir-se da seguinte forma.

1 — *A arteriosclerose é uma doença da íntima e que conduz ao seu espessamento.* Este facto é o que torna a situação tão importante do ponto de vista clínico. Na realidade a doença da íntima leva à entrada e deposição de substâncias várias na parede vascular como água e electrolitos, lipo-proteínas, mucopolissacáridos, etc., donde a diminuição do calibre do lume arterial. É a gravidade maior ou menor desta alteração que condiciona não só a sintomatologia como o prognóstico de cada caso clínico.

2 — *A arteriosclerose é fundamentalmente uma doença focal.*

Pode a incidência de focos ser mais ou menos acentuada e chegar-se até à confluência dos mesmos. Mas, na essência, o processo

caracteriza-se pelo aparecimento das placas da íntima em áreas isoladas embora possam predominar em certos territórios por razões compreensíveis ou não. Nestas condições se explica o aparecimento isolado de quadros de insuficiência circulatória visceral nomeadamente da esclerose coronária, cerebral, dos membros etc.

Algumas destas localizações explicam-se por acções físicas sobre a parede como o predomínio das lesões nos pontos de bifurcação arterial ou nos submetidos a mais altas variações tensionais.

Recorde-se a este propósito a raridade da arteriosclerose da pulmonar nos indivíduos normais e a frequência nos casos de hiper tensão da pequena circulação.

3 — *A arteriosclerose é também uma doença com evolução cíclica no tempo.* Bredt quer significar com este conceito que o processo evolui por fases a que chama: de início, de progressão e de repouso; e considera que é possível morfológicamente assinalar os diferentes períodos de desenvolvimento do processo.

É claro que durante a vida do indivíduo não é fácil demonstrar de maneira indiscutível esta evolução, mas há factos de observação suficientes para a admitirmos. Este tipo de evolução cíclica permite-nos compreender porque razão esta doença não conduz sempre fatalmente às mais graves alterações circulatórias de um território atingido. É evidente que se durante a fase de progressão não se reduziu até limites graves o calibre do vaso atingido não só não terá havido síndrome com expressão clínica como é improvável que este apareça mais tarde a menos que um novo ciclo fisiopatológico local determine o necessário cerceamente circulatório.

Dadas estas premissas torna-se inteligível que a arteriosclerose possa provocar graves lesões focais sem expressão clínica aparente.

4 — *A arteriosclerose está intimamente ligada com fenómenos metabólicos locais e gerais.*

Como é sabido, esta epígrafe abarca, provávelmente, um dos problemas mais importantes e mais complexos da patologia vascular. Por um lado, é necessário pensar nas alterações metabólicas, locais, focais, que permitem a formação da placa arteriosclerótica o que deve estar em relação imediata com a fisiopatologia da barreira hematocidial. Por outro lado, são conhecidas as formas particulares de

evolução lesional em especial quando presentes outras doenças como a diabetes, o hipotiroidismo, a hipertensão, etc. Além disso não se deve esquecer a influência de factores como a hereditariedade, o sexo, a idade, etc. factores que nos obrigam a pensar na possível intervenção de perturbações metabólicas gerais com eles correlacionadas.

Histogénese

Graças aos trabalhos de investigação morfológica, sobretudo de microscopia electrónica, e de angioquímica estática e dinâmica, é hoje possível ter uma ideia relativamente concreta das *fases de histogénese* aterosclerótica. Nos últimos 5 ou 6 anos assentou-se em novos conceitos de estrutura vascular sendo de acentuar, muito em particular, as verificações que provam que o chamado cimento intercelular do endotélio não existe nas estruturas humanas, em oposição ao que Chambers e colaboradores haviam demonstrado nos animais. Sabe-se que o revestimento endotelial é contínuo e não possui poros ou quaisquer orifícios pré-formados e que as células que o constituem entram em contacto directo entre si engrenando-se umas nas outras graças a prolongamentos cónicos ou arredondados que as fixam sólidamente. A superfície celular emite pequenas vesículas que fazem procedência no lume vascular e, por outro lado, apresenta também pequenas reentrâncias ou bolsas para dentro do corpo celular.

O transporte de estes conhecimentos para as deduções fisiológicas implica uma completa revisão dos conceitos até hoje admitidos. Na realidade torna-se necessário, antes de mais, refundir a noção de difusão através do cimento intercelular e aceitar a passagem das substâncias nutritivas através das próprias células endoteliais fenómeno para o qual Moore e Ruska propuseram a designação de «citopempsis» e no qual parece terem intervenção as bolsas a que há pouco fizemos referência. Contudo e apesar dos notáveis esforços dos investigadores na última década — Pollak (1953) Bruns (1959) etc. — não tem sido possível dar estrutura definitiva a uma teoria de qualquer natureza — anatómica, física ou química — que satisfaça os espíritos e se adapte aos dados de observação.

De qualquer maneira, deve haver uma passagem de líquidos através do endotélio visto que as alterações iniciais da aterosclerose têm lugar na íntima e consistem em *edema da substância funda-*

mental. Imagina-se que se trata de um fenómeno metabólico que está nos limites da normalidade sendo a marca do patológico a irreversibilidade e a entrada, no foco de edema, de proteínas e lipoides sob a forma de complexos lipoproteicos que, com frequência, se dissociam nos dois componentes do que resulta a possibilidade histológica de demonstração de cada elemento.

É pois a metamorfose ulterior do edema que marca o estágio inicial da placa aterosclerótica, metamorfose assinalada pela lipoidofanerose de um complexo lipoproteico provávelmente de origem plasmática a acreditar nos trabalhos de espectrofotometria de Meyer-Arendt e Rall nos quais se julga ter identificado as proteínas presentes no edema com as do plasma do animal de experiência.

Na fase seguinte assiste-se à marcha para a cicatrização do processo o que se assinala pelo aparecimento do edema mucoide consecutivo à embebição do foco por proteínas e mucopolissacáridos ácidos e, depois, pela transformação do foco numa área fibrillar rica em fibras colagêneas.

Histoquimicamente este período caracteriza-se pela metacromasia crescente como consequência da polimerização dos mucopolissacáridos ácidos.

Com o que acabamos de descrever fecha-se um ciclo de evolução morfológica da aterosclerose que esquematicamente pode representar-se assim

**Normal → Edema irreversível → Hialinização
do foco → fase da cicatrização ou de repouso**

No entanto a experiência no animal de laboratório e a anatomia patológica humana mostram que esta fase de repouso pode não persistir indefinidamente se se repetirem as condições genéticas iniciais. Convém chamar a atenção para o facto de que o aparente equilíbrio morfo-metabólico representado pela cicatriz pode romper-se bruscamente com aparecimento de novo surto de edema da placa aterosclerótica graças a nova «disidrose» que permite a entrada de líquido do lume para a parede vascular. Pensa-se que este «encharcamento» parietal pode ser tão rápido e intenso que conduza à obstrução arterial súbita como acontece nas crises agudas de insuficiência coronária com obstrução e morte em poucos minutos.

Ao microscópio esta nova fase de edema reconhece-se pelo aspecto mais transparente da zona da cicatriz atingida, transparência

rodeada das fibras que lá estavam presentes e aparecem agora como que comprimidas pela força expansiva do edema, não sendo raro que as fibras se apresentem como que afastadas em leque o que é bastante característico.

Em certos casos a nova zona de embebição é extensa e atinge a quase totalidade da anterior placa mas outras vezes há antes múltiplos pequenos focos disseminados ou mais ou menos confluentes. Nestas zonas os exames histoquímicos demonstram a falta da metacromasia o que faz supor que o processo determina uma despolimerização dos mucopolissacáridos ácidos e em especial do ácido condroitinosulfúrico.

De acordo com os trabalhos recentes de vários autores e em especial de Rotter (1959) é provável que uma das causas do aparecimento do edema esteja em relação com a hipoxidose local pois parece demonstrado que, de uma maneira geral e em certos tipos de tecido, o edema é uma manifestação obrigatória daquela alteração. Tratar-se-ia de uma lei biológica geral de aplicação a certos tecidos braditóficos como as paredes vasculares.

Algumas vezes a formação do edema é tão intensa que conduz à *histólise completa* sendo exactamente nestes casos que se torna mais evidente a embebição lipoproteica e em que são mais nítidas as reacções para os lipoides o que pressupõe o desdobramento dos complexos lipoproteicos pela acção das esterases presentes no território atingido.

Noutros casos o processo regressa através de vias morfo-metabólicas idênticas às do surto inicial produzindo-se nova hialinização das estruturas atingidas com re-cicatrização do foco, fechando-se novo ciclo fisiopatológico e atingindo-se nova fase de repouso.

Se, pelo contrário, a evolução seguiu através a *histólise*, verifica-se a destruição de todas as formações fibrilares da cicatriz — a que Holle chamou necrose de embebição — dá-se a total despolimerização da substância fundamental com precipitação de lipoides e cristais de colesterina no foco de necrose.

Foi este estágio que Marchand denominou *ateroma* e que macroscopicamente se caracteriza pela coloração amarela típica e ao microscópio mostra a destruição tecidual com presença de detritos e certas proliferações celulares em particular de células espumosas.

É de supor que a evolução para o ateroma através da *histólise* se dê quando os factores patogénicos persistem, e que a re-cicatrização tenha lugar se os mesmos actuam com pouca intensidade ou

durante curto espaço de tempo. Entre os factores conhecidos capazes de determinarem a evolução para a histólise há que citar o aumento da tensão arterial e a espessura da placa ateromatosa.

A ulterior evolução do *ateroma* é variável. Tanto pode permanecer estático como uma cicatriz — fase de repouso mais ou menos prolongada — como pelo contrário sofrer ulceração com perda das camadas superficiais. A *génese* formal dos *processos ulcerosos* não foi durante muito tempo claramente compreendida mas, desde os trabalhos de Meyer (1949, 1950), parece provável haver duas explicações correctas. Por um lado este autor demonstrou que a repetição do fenómeno do edema local no seio da própria placa pode provocar a ratura e ulceração da mesma. O facto está demonstrado pois foi possível encontrar no homem as várias fases de transição deste processo. Mais difícil é perceber a intervenção da hipoxidase nesta cadeia patogénica porquanto a proximidade da corrente arterial com altas concentrações de oxigénio não torna inteligível o mecanismo responsável. É por isso que Bredt supõe tratar-se de um mecanismo enzimático local para o qual, contudo, não dá mais esclarecimentos. As ulcerações produzidas por este mecanismo seriam as de localização no centro da placa.

Por outro lado é de crer, segundo o mesmo Meyer que as úlceras situadas na periferia do *ateroma* sejam consequência somente da intervenção de factores mecânicos. A recorrência de úlceras e consecutivas cicatrizações e calcificações conduzem ao quadro morfológico da arteriopatía deformante aterosclerótica tão típica.

É evidente que os vasos alterados neste sentido são facilmente sede de *processos trombóticos* cuja gravidade não vale a pena acentuar. Quanto ao mecanismo íntimo da organização trombótica sobre as úlceras, tem-se discutido largamente o problema admitindo muitos autores a teoria exposta em 1944 por Apitz segundo a qual a trombose dependeria da coagulação *in situ* como consequência da activação do sistema a que mais tarde Owren (1957) havia de chamar extrínseco. Seria a libertação local de tromboplastina tecidual que poria em marcha todo o complexo fenómeno da coagulação sanguínea. São em favor deste conceito não só os dados gerais actualmente conhecidos sobre a fisiopatologia da fibrinogénese como o facto de ser frequente encontrarem-se pequenas toalhas de fibrina justamente aderentes ao fundo da úlcera. Contudo entre a simples formação de laminas de fibrina e a trombose há diferenças fundamentais e não raramente as alterações sanguíneas se limitam à presença da fibrina exclusivamente. Por esta razão alguns autores evocam a intervenção de um «factor de trombose» decisivo

neste sentido mas não nos parece que tal elemento tenha sido até hoje definido de qualquer forma.

De resto é frequente que a úlcera arterial em vez de determinar a trombose imediata permaneça aberta sendo progressivamente regularizada na sua superfície graças à acção da corrente sanguínea. Os cristais de colessterina e os detritos celulares são arrastados e a pouco e pouco o fundo da úlcera vai sendo recoberto por camadas sucessivas de fibrina que se organizam e hialinizam e, finalmente, podem aparecer revestidas por uma fina camada endotelial. Desta maneira pode a perda de substância ser compensada e refazer-se a continuidade da parede vascular com esta cicatriz mais ou menos sólida. Algumas vezes, contudo, a invasão da úlcera por tecido de granulação faz-se com certa irregularidade do que resulta uma substituição dos tecidos perdidos por novas formações irregulares que lembram um perfil geológico como diz Bredt. É como se os bordos da úlcera permanecessem altos como falésias ou recordando as ondas que rebentam sobre a areia. De qualquer maneira, seja a porção das camadas de fibrina hialinizada que reveste regularmente a ferida do ateroma ou seja a reparação irregular como acabamos de escrever, o processo ulceroso atinge a cura, a cicatrização, fechando novo ciclo da actividade da doença aterosclerótica e atingindo-se nova fase do repouso.

Bredt denominou *sequestração* um processo particular da evolução da placa ateromatosa que se caracteriza por uma necrose de aparecimento brusco — o autor diz dramático — dos feixes conjuntivos e elásticos. O curioso é que nesta situação não há o edema referido na necrose de embebição nem se verifica aumento do tamanho das fibras que possa ser interpretado no mesmo sentido, pelo que não parece provável a intervenção dos mesmos mecanismos já referidos, isto é a alteração da barreira hemato-vascular. Em opposição talvez seja mais provável a pura intervenção dos efeitos locais histolíticos da hipoxidose.

Como consequência da sequestração pode chegar-se também à formação de úlceras mas, com frequência, a massa de tecidos necrosados sofre impregnação por sais de cálcio gerando-se as conhecidas placas calcáreas parietais.

Esta *calcificação* dos focos de necrose é há muito conhecida na arteriosclerose mas tem sido muito bem estudada de novo nos últimos anos. É de assinalar, em primeiro lugar, as múltiplas localizações possíveis das calcificações — camadas conjuntivas hialinas, precipitações lipoides, feixes elásticos e sobretudo nas necroses dos ateromas

— e, também, o facto curioso de que as deposições cálcicas são parcial ou totalmente reversíveis. Além disso está demonstrado que a importância dos sais de cálcio na morfogénese da aterosclerose é de ordem secundária pois podem produzir-se todas as lesões que descrevemos sem que haja calcificação notável.

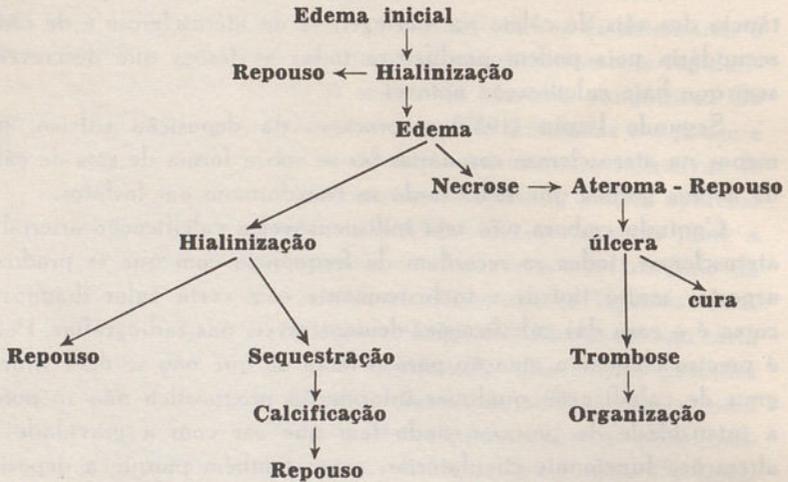
Segundo Lapin (1959) o processo da deposição cálcica, pelo menos na aterosclerose coronária, faz-se sob a forma de sais de cálcio de ácidos gordos que mais tarde se transformam em fosfatos.

Contudo embora não seja indispensável a calcificação arterial na aterosclerose, todos se recordam da frequência com que se produzem aspectos muito típicos e inclusivamente com certo valor diagnóstico como é o caso das calcificações demonstráveis nas radiografias. Porém é preciso chamar a atenção para o facto de que não se deve tirar do grau de calcificação qualquer informação prognóstica não só porque a intensidade do processo nada tem que ver com a gravidade das alterações funcionais circulatórias, como também porque a deposição de sais de cálcio se dá no processo normal da fisiosclerose conforme demonstraram os trabalhos recentes de Hieronymi (1956). Segundo este autor a calcificação dá-se na substância fundamental cromóloba dos terços médio e externo da média.

No esquema de Bredt que a seguir mostramos, estão muito bem sintetizadas as possibilidades evolutivas da unidade aterosclerótica que começa no edema inicial e através de várias etapas mais ou menos contínuas termina nas fases de cicatrização de vários tipos.

De uma maneira geral é de reter em mente que, na essência, o processo patológico como que evolui por recidivas cuja morfogénese, e provávelmente também a patogénese, assenta na repetição do fenómeno do edema. Mas o conceito novo que estas observações trazem para a teoria da aterosclerose é que esta doença é um processo que evolui anatómicamente para a cura e que as consequências fisiopatológicas não são necessariamente conducentes a graves transtornos circulatórios da árvore arterial correspondente. Enquanto que o fenómeno de envelhecimento arterial é um processo contínuo de alteração morfológica que, por seu lado, não costuma conduzir a perturbações graves da circulação, a aterosclerose, pelo contrário, é um processo de alteração por fases dependentes da acção de factores que desequilibram a barreira hematoparietal e a sua evolução pode parar em qualquer dos momentos apontados ou conduzir às mais graves alterações circulatórias locais pela diminuição do calibre arterial.

ESQUEMA DE BREDT



Factores da histogénese

Definida de maneira geral a doença aterosclerótica através do aspecto estático e dinâmico da sua morfologia cabe perguntar se *do ponto de vista exclusivamente local* é possível determinar quais os *factores da histogénese patológica*. Quer dizer que esta pergunta não procura os factores patogénicos gerais, isto é, os elos fisiopatológicos que finalmente provocam as alterações anatómicas, mas somente se é possível responsabilizar factores locais da parede pela marcha particular da lesão aterosclerótica.

Já Virchow chamara a atenção para a presença de *lipoides* nas lesões que nos ocupam e este problema tornou-se muito importante nos últimos anos em virtude do papel atribuído aos lipoides não só na patologia humana como, e sobretudo, na patologia experimental vascular.

Mas em relação à aterosclerose humana pode afirmar-se que esta e a presença de lipoides na parede arterial não são sinónimos, pois há fases do processo que decorrem sem deposição daquelas substâncias e, por outro lado, há várias situações em que se depositam lipoides sem que haja doença aterosclerótica.

Basta recordar as várias condições em que tal facto se pode apreciar, como as apontadas, para as crianças, por Zinserling.

Este autor descreveu os seguintes tipos:

1 — Discreta lipoidose da crossa da aorta;

2 — Lipoidose em pingos de estearina ao longo das artérias intercostais;

3 — Lipoidose em placas planas e extensas da crossa da aorta;

4 — Múltiplas placas irregulares de toda a parede aórtica.

De resto é bem conhecida a deposição lipóide vascular dos puberes e das grávidas, bem como no decurso de múltiplos estados de hiperlipémia (hipotireoidismo, diabetes, etc.) de que nos ocuparemos mais detalhadamente noutro capítulo. Mesmo nas artérias com aterosmas não é raro assistir à embebição fisiológica transitória por lipóides sem que o foco de lesão sofra qualquer transformação por esta razão.

Com Bredt podemos afirmar que os lipóides depositados na parede arterial não são os activadores do processo anátomo-patológico mas antes indicadores da marcha do mesmo. Esta afirmação resulta em especial da consideração dos seguintes pontos:

1 — O facto de que não há qualquer relação espacial entre a lipoidose e a evolução da aterosclerose;

2 — A circunstância de que a lipoidose não precede necessariamente o fenómeno esclerótico do tecido conjuntivo;

3 — A verificação geral de que a quantidade dos lipóides depositados não mostra quaisquer relações de proporcionalidade com a metamorfose tecidual.

Estas considerações, no entanto, não excluem o papel atribuído aos complexos lipoproteicos a que nos referimos ao descrever a metamorfose do edema inicial.

Este agregado molecular tem capacidades patogénicas que não se podem atribuir só aos lipóides e sobre este assunto nos alargaremos em momento mais conveniente.

Outra questão que vale a pena abordar diz respeito ao grau, tipo e significado da comparticipação tão frequente da média na doença aterosclerótica. Como é de geral conhecimento não é raro a média apresentar alterações que podemos seriar desde a integridade completa até à histólise mais ou menos acentuada. Já no momento do edema inicial é possível encontrar destruição das camadas que ficam mais próximas da íntima e nas fases avançadas do processo é frequente observarem-se lesões correspondentes. A explicação geralmente aceite apoia-se na ideia de que a nutrição destas camadas é feita sobretudo a partir do lume vascular e que a presença do edema, ou do ateroma, não permite a passagem de substâncias necessárias, como a glucose e o

oxigênio, do que resulta a necrose do tecido. As figuras seguintes de Bredt, mostram as várias fases do processo alterativo da média:

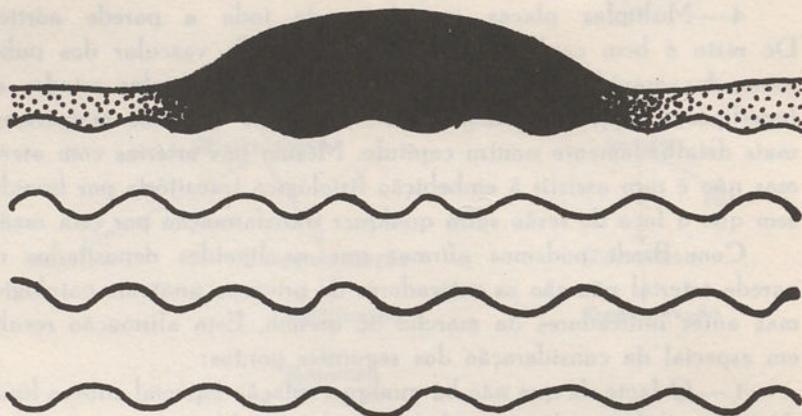


Fig. 1 — Placa de ateroma da íntima com média normal

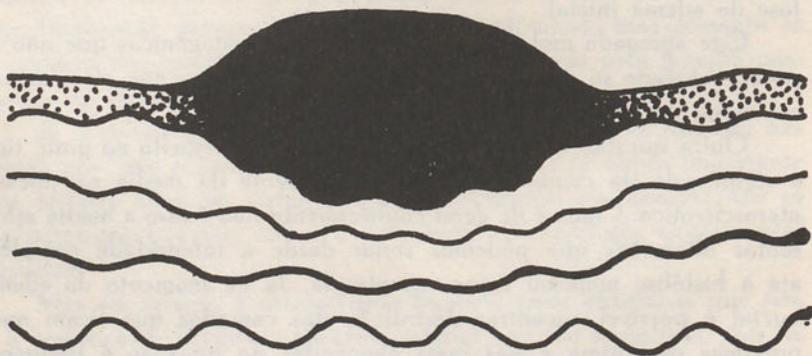


Fig. 2 — Diminuição de espessura da média sem notável alteração estrutural

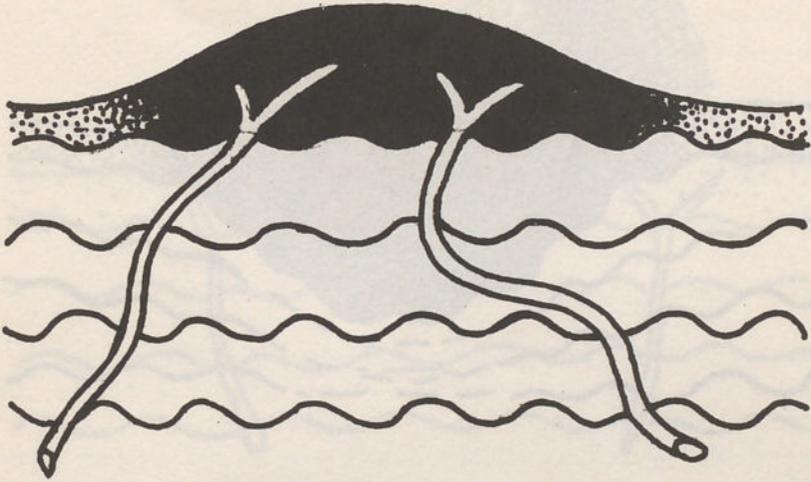


Fig. 3 — Vascularização secundária

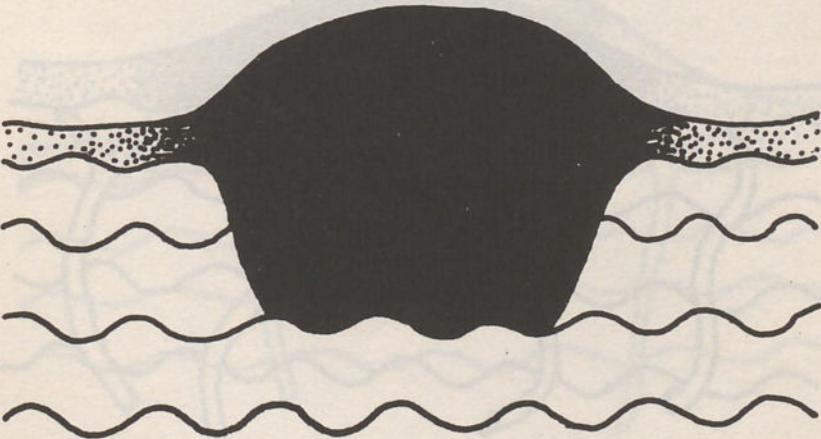


Fig. 4 — Destruição mais ou menos extensa da média

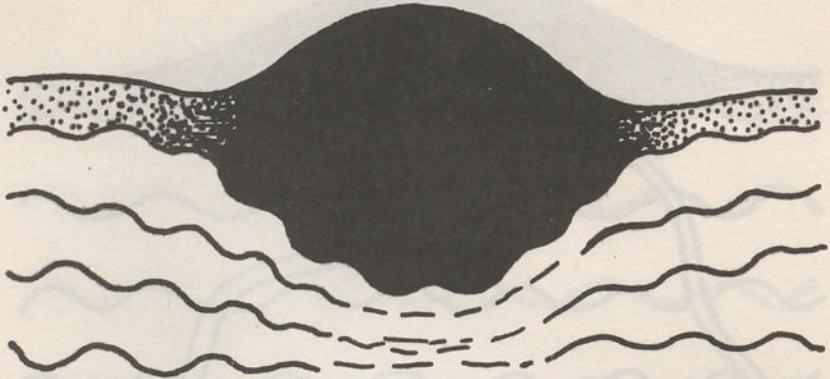


Fig. 5 — Diminuição de espessura da média com destruição da sua estrutura

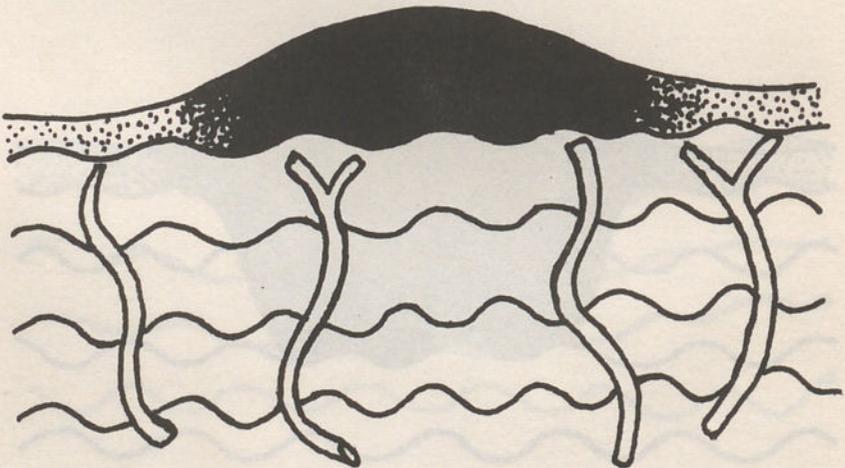


Fig. 6 — Mesarterite com aterosclerose localizada

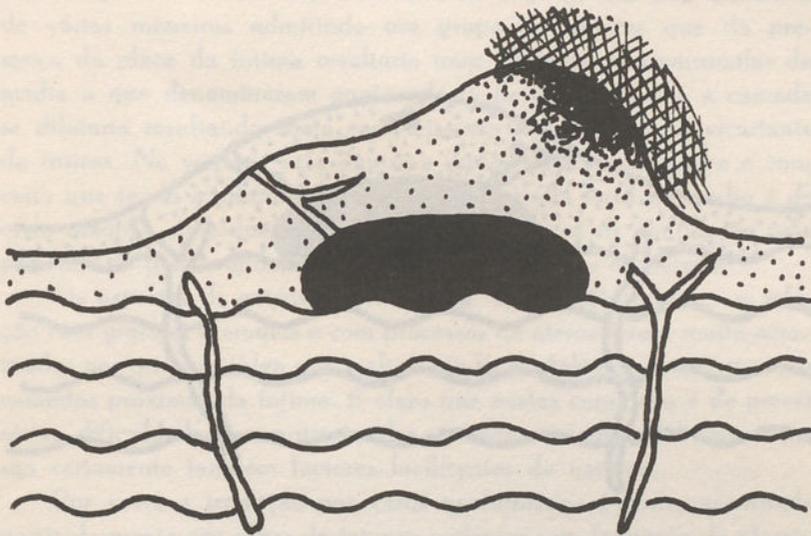


Fig. 9 — Hemorragia como na figura anterior e trombose secundária à alteração parietal

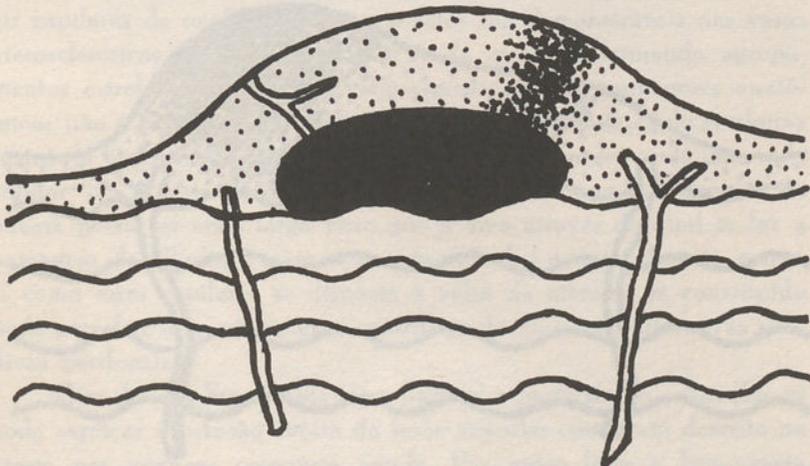


Fig. 10 — Vestígios da hemorragia anterior

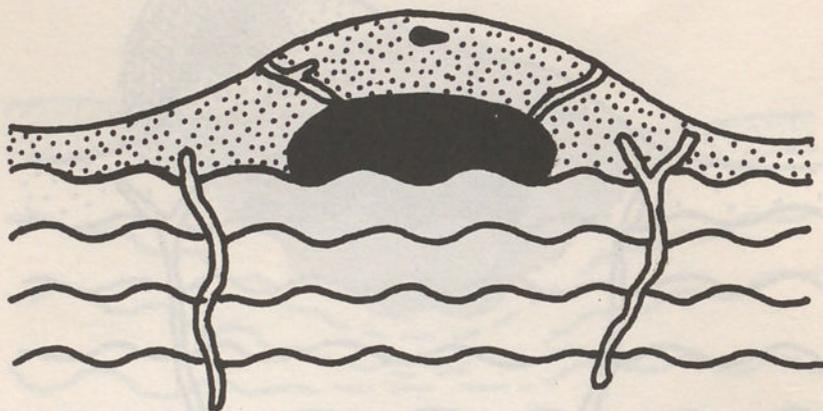


Fig. 7 — Aspecto da vascularização da íntima e da adventícia

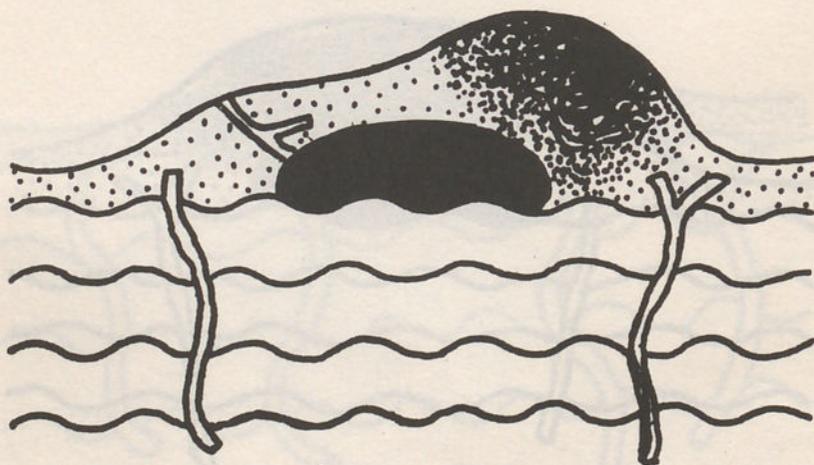


Fig. 8 — Hemorragia com conseqüente diminuição do lume vascular

A diminuição de espessura que pode encontrar-se nalguns casos, como esquemáticamente representamos na (fig. 2), tem sido explicada de várias maneiras admitindo um grupo de autores que da presença da placa da íntima resultaria uma alteração neuromuscular da media a que denominaram *angiomalácia* de tal modo que a camada se dilataria resultando como compensação uma hiperplasia vicariante da íntima. Na verdade esta doutrina parece pouco aceitável e o conceito que tende a admitir-se é o de que a atrofia local da media é de certo modo a consequência da incapacidade local de contracção pela presença da placa rígida impeditiva dos movimentos da parede.

Os aspectos de extensa histólise (fig. 4 e 5) estão sempre em relação com grandes ateromas e com processos de aterosclerose muito acentuados nos quais se julga que a alteração fisiopatológica penetrou até às camadas próximas da íntima. É claro que nestas condições é de prever sérias dificuldades na nutrição das camadas internas dos vasos que são certamente também factores facilitantes da necrose.

Por vezes a irrigação por vasos neoformados é muito acentuada particularmente nos casos de intensa esclerose com formação de úlceras e tromboses secundárias (fig. 3 e 6). Até certo ponto é como se se tratasse de uma exagerada circulação por corpo estranho, de um tecido de granulação com fins de reabsorção. Trabalhos recentes, sobretudo de Winternitz e colaboradores (1953) e Bredt (1961), provaram contudo que o endotélio dos grandes vasos possui a potencialidade de produzir capilares de neoformação e que estes são demonstráveis nos vasos ateroscleróticos, em volta das placas de ateroma, formando agrupamentos estrelados (fig. 7). O conhecimento destes pormenores anatómicos não é de simples interesse morfológico pois pode explicar alguns factos da histogénese desta doença. Realmente, a presença de uma rede capilar na própria íntima torna compreensível que a extensão do edema possa ser mais larga visto que a área através da qual se faz a passagem dos líquidos para a parede vascular é notavelmente maior. E como estes capilares se dispõem à volta do ateroma já constituído pode perceber-se o crescimento centrífugo da placa por sucessivas recidivas perifocais.

Além disso a hemorragia intra-parietal a partir destes vasos (fig. 8) pode explicar a oclusão súbita do lume vascular como está descrito na morte por estenose coronária aguda. Por outro lado a hemorragia subendotelial pode desencadear a formação local do trombo por lesão do endotélio levando também por esta via secundária à obstrução (fig. 9). Os exames de autópsia são demonstrações claras destas even-

tualidades sobretudo na aterosclerose coronária com morte por enfarte do miocárdio e os estudos histoquímicos de Paterson (1952) dão a demonstração indirecta dos mesmos fenómenos ao demonstrarem a existência nas camadas subendoteliais de depósitos de hemosiderina que devem ser interpretados como *reliquats* sanguíneos das hemorragias anteriores (fig. 10).

A experiência dos clínicos e, em especial, a dos anátomo-patologistas mostrou há largos anos que o processo aterosclerótico tem predilecção por determinadas *localizações* e que embora não seja possível estabelecer leis com carácter absoluto, se podem prever com relativa segurança os pontos mais atingidos pela doença. Estes pontos são sobretudo os locais de bifurcação (carótidas, ilíacas, etc.), os orifícios de início das artérias colaterais (intercostais, etc.), a coronária esquerda e seus ramos e, finalmente as grandes curvaturas arteriais como a crossa da aorta e os arcos das artérias de trajecto sinuoso que se vêem tão frequentemente nos velhos. Esta última citação merece, no entanto, uma nota porquanto, com frequência, se responsabiliza a aterosclerose por esta alteração do trajecto arterial que resulta na verdade do aumento das dimensões longitudinais dos vasos mas em cuja origem não está a doença a que chamamos aterosclerose mas sim o complexo processo de alteração da parede resultante da «fisiosclerose». De anotar como facto curioso que, nestas condições, as placas ateroscleróticas que se implantam nos vasos sede de este tipo de alteração costumam preferir a parte da parede que constitue a superfície interna do arco. Fenómeno equivalente se observa, com frequência, na crossa da aorta e noutras curvaturas arteriais. É de supor que a análise física da dinâmica circulatória permita compreender a razão destas localizações dando-nos a explicação de como as forças resultantes do deslocamento do sangue podem perturbar o metabolismo parietal local e produzir a cadeia de fenómenos que se traduzem pela metamorfose morfológica que descrevemos. Infelizmente, contudo, até hoje tal desiderato não foi atingido. Considerações de ordem próxima se podem fazer à chamada aterosclerose por contacto com superfícies rígidas como a descrita na artéria meníngea média por von Lauda e a apontada para a femoral por Holle nos últimos anos (1954).

Realmente o «endurecimento» arterial toma aqui o tipo de calcificação da média com formações em «traqueia de pato» o que não corresponde ao actual conceito de doença aterosclerótica. Nestes casos, quando presente, a aterosclerose representa uma lesão supra-

-juntada independente, embora talvez facilitada pelas lesões já existentes.

Em contrapartida parecem mais compreensíveis as razões de localização nos sítios citados em primeiro lugar, nomeadamente nas bifurcações arteriais e nas embocaduras das colaterais.

Tem de admitir-se, como princípio geral, que a estruturas diferentes devem corresponder fenómenos metabólicos diferentes; e como estas localizações, por razões ligadas à particular dinâmica sanguínea a esses níveis, têm camadas vasculares, incluindo a íntima, com certas características peculiares não custa a imaginar que, sob condições físicas diferentes, estruturas distintas tenham comportamentos metabólicos diversos.

Parece provável, portanto, que estes locais proeminentes das paredes tenham metabolismo diferente das outras zonas lisas dos restantes vasos.

Naturalmente são também aplicáveis às coronárias estas considerações acrescidas das circunstâncias relacionadas com a proximidade e contiguidade da parede ventricular que sujeita os vasos a constantes traumatismos além de os solicitar noutros movimentos como consequência da penetração de alguns ramos na própria intimidade das massas musculares. A antiga explicação proposta por Schulz (1922) de que seria o traumatismo repetido pela diástole da artéria pulmonar o condicionante da aterosclerose da coronária esquerda pode hoje rejeitar-se após as investigações de Peckholz (1956) que provaram que as relações anatómicas dos dois vasos não justificam, em geral, aquela doutrina.

No que respeita à *distribuição* da doença pela totalidade do organismo há que ter em consideração, além dos motivos acima referidos, certos tipos de há muito conhecidos e que devem relacionar-se com as incógnitas que condicionam a constituição do indivíduo.

Assim deve reconhecer-se o *tipo central* em que está atingida praticamente só a aorta, algumas vezes em toda a extensão, mas não raramente podem isolar-se os sub-tipos torácico e abdominal. Esta forma é o protótipo da aterosclerose em vaso elástico e nela predominam a formação de placas e úlceras com fibrose relativamente escassa. Sob este aspecto só se lhe comparam na morfologia particular as artérias coronárias. Parece demonstrado por Linzbach (1959) que esta localização central tem relações estreitas com o regime tensional mas não tem sido possível enunciar regras ou leis matemáticas que expliquem a frequência e a extensão lesional em cada caso.

O *tipo periférico* é representado pelas formas limitadas a áreas orgânicas isoladas como a circulação coronária, cerebral, renal, etc., etc., ou atingindo todas estas em conjunto mas poupando o sistema central representado pela aorta.

Moschkowitz (1950) chamou a atenção para o facto de que o aspecto das zonas atingidas varia de caso para caso e tem tendência a tomar certo tipo em determinados indivíduos ou em certas épocas ou fases da doença.

Assim, umas vezes as lesões são particularmente *escleróticas* — o chamado *tipo fibroso puro* — apresentando-se as placas de cor azul esbranquiçado e de consistência quase cartilágnea. Noutros casos as placas aparecem coradas intensamente de amarelo atestando a embebição lipóide em especial de colessterina. É o chamado *tipo ateromatoso lipóide*.

É evidente que neste determinismo intervêm os momentos metabólicos especiais de cada doente com variações das taxas de lipóides do sangue e dos tecidos. Bredt chama a atenção para o facto de que na experimentação animal se provoca a formação de um ou outro tipo morfológico consoante a espécie animal utilizada. Assim, pode falar-se de tipo fibroso do cão em oposição às formas ateromatosas das aves e do coelho o que permite pressupor condições reaccionais mesenquimatosas diferentes. Se é possível transpor, ainda que com as necessárias limitações, estes factos de ordem experimental para a patologia humana, então é necessário concluir que existem comportamentos metabólicos diferentes de indivíduo para indivíduo.

As investigações sistemáticas deste autor que assentam em centenas de exames histológicos arteriais em cada indivíduo que chega à autópsia permitem, no que diz respeito a esta questão, assentar em várias conclusões que resumiremos da seguinte forma:

1.º — A evolução da aterosclerose pode fazer-se numa ou em várias fases podendo as várias recidivas assinalar-se por placas com caracteres diferentes a atestarem momentos biológicos distintos na vida do respectivo doente.

2.º — A evolução da aterosclerose mostra uma nítida tendência centrífuga, atingindo com frequência de início a aorta e mais tarde os vasos periféricos.

3.º — É necessário estudar detalhadamente no cadáver o grau de evolução de cada caso e comparar estas observações em vários pontos do organismo. Só quando se possuir uma análise muito cuidada

e extensa de grande número de casos será possível dividir em tipos (clínicos, metabólicos, morfológicos, etc.) a doença aterosclerótica.

Fisiosclerose

Desde há muito tempo se tem afirmado que a aterosclerose tem íntimas relações com os fenómenos do envelhecimento e, inclusivamente, se pensou que estes eram uma das expressões da arteriosclerose. Embora, na realidade a frequência desta doença aumente com a idade pode afirmar-se que, na essência, a aterosclerose é um processo totalmente distinto daquele que, muito justamente, Bürger definiu na década passada como «fisiosclerose». Na realidade, verifica-se que até à 3.^a ou 4.^a década as artérias se vão tornando mais largas, mais espessas e mais longas e de então em diante perdem progressivamente a elasticidade e a distensibilidade sem que nem macro nem microscópicamente se possam encontrar sinais de aterosclerose.

Estas alterações dão-se de maneira difusa, contínua e progressiva e incluem, como substracto da variação das constantes físicas, modificações estruturais e químicas muito características. Como modificações estruturais notam-se aumento constante da espessura parietal em relação ao diâmetro interno do vaso, espessamento progressivo e difuso da íntima e, finalmente, aumento do tecido conjuntivo isto é, aumento da deposição de fibras colagénicas e elásticas na média e, mais tarde, de substâncias proteica e hialina. Então sob acção da pressão sanguínea o vaso dilata-se e alonga-se adquirindo essa conformação tão típica que é bem visível nas artérias temporais e humerais. É sabido que o processo decorre de maneira diferente nos vasos elásticos e nos musculares sendo nestes predominante a calcificação da média ao passo que as artérias elásticas propendem muito mais para a aterosclerose.

As modificações bioquímicas, muito complexas, traduzem-se em última análise pelo aumento de peso do vaso, da quantidade de colagénico e de substâncias orgânicas e minerais como a colesterina, o magnésio e o cálcio; além disso, diminui o resíduo seco e o conteúdo de azoto.

Estas alterações físicas e químicas modificam notavelmente as condições reaccionais da parede vascular e tornam compreensível que tais vasos adoeçam mais facilmente de aterosclerose e que, além disso, imprimam à evolução e ao quadro formal da doença aspectos peculiares.

Em resumo, e para sintetizar a posição actual entre os dois processos, diremos que a *fisiosclerose* é um aspecto da *evolução* do vaso através da vida e se caracteriza por alterações difusas de todas as camadas, que se instalam de maneira progressiva e em relação linear com a idade e de que resulta o aumento do diâmetro interno e do comprimento dos vasos.

A *aterosclerose*, pelo contrário, é um processo *patológico* independente da idade, sem relação linear com esta e que tem como caracteres fundamentais distintivos a hiperplasia focal (não difusa) da íntima, a evolução cíclica limitada no espaço e no tempo, com tendência a recorrer e recidivar, evoluindo em surtos mais ou menos demarcados, e de que resulta compromisso circulatório pela diminuição do calibre interno do vaso atingido.

Angioquímica

Uma questão da maior importância para o progresso no reconhecimento da entidade de que estamos tratando diz respeito à *angioquímica* da arteriosclerose que tem fornecido dados fundamentais. Em relação à *química do endotélio da íntima* e quanto aos *polissacáridos* ficou provado desde 1957 pelos trabalhos do americano Curran que as células endoteliais têm a capacidade de sintetizar mucopolissacáridos ácidos que se julga serem em grande parte responsáveis pela elasticidade do revestimento interno dos vasos.

Quanto a outros compostos deste grupo, nomeadamente glicogénio e glicoproteídos, é preciso aceitar os resultados de demonstração positiva com cepticismo porquanto as investigações não são unânimes quanto ao glicogénio e no que respeita aos glicoproteídos é de supor que provêm do sangue circulante visto que a sua permeação está ligada à das proteínas.

As *substâncias proteicas* constituindo grandes aglomerados moleculares não podem, em condições normais atravessar a barreira endotelial pelo que a sua demonstração na parede, na íntima, pressupõe alterações mais ou menos profundas cujo grau mais acentuado constitui a aterosclerose. Admite-se que a integridades da membrana depende directamente das características do complexo sistema da coagulação de cada indivíduo e que a sua eficiência se conserva pela intervenção de complexas forças físico-químicas, termodinâmicas e eléctricas. Ao romper-se este complicado sistema de defesa da super-

fície vascular dar-se-ia a deposição de fibrina e a agregação das plaquetas.

Tem-se ligado a maior importância à presença de *lípidos* em virtude do que se pensa em relação à patogénese sobretudo da arteriosclerose experimental. Tem-se demonstrado a presença de colesteroína e ésteres, fosfolípidos, ácidos gordos, etc. que se julgam provir em parte da síntese local mas muito especialmente da «insudação» por alterada permeação endotelial. De resto as taxas destas substâncias sabe-se que dependem largamente das quantidades presentes no sangue circulante cujo valores, de certo modo, determinam as taxas das inclusões parietais.

No entanto voltamos a chamar a atenção para o facto de que a presença de gorduras demonstrável morfológicamente não é sinónimo de aterosclerose não só porque não é constante como também porque pode dar-se noutras arteriopatias e, inclusivamente, como já referimos atrás, pode existir em situações não certamente patológicas.

A propósito dos lípidos há que lembrar a série de fermentos com eles relacionados (esterases, fosfatases, amidases, fosfoamidases e oxidutases) que se têm demonstrado nas paredes arteriais escleróticas e que se julga sofrerem uma activação quando na parede penetram os lípidos sob a forma de complexos lipo-glico-proteicos.

Mais interesse parece ter o estudo bioquímico do *tecido conjuntivo* subendotelial cuja riqueza em células é, normalmente, pequena o que levou Bürger a considerá-lo como um tecido braditrófico. Nos processos arterioscleróticos pode haver notável aumento sobretudo de fibroblastos ou de formas de modulação destes sendo frequente o achado de inclusões celulares várias que, de maneira geral, se consideram como fagocitadas. Dentre estas predominam as granulações de glicoproteídos com reacção de PAS positiva e os mucopolissacáridos ácidos neutros grosseira ou finamente dispersos nas células de Langhans da arteriosclerose como assinalou Linder (1957).

No entanto a importância dos estudos sobre o tecido conjuntivo subendotelial resulta do facto de que os fenómenos basiliares da arteriosclerose se passam na *substância fundamental* desta estrutura. Como é sabido é do conteúdo e do tipo de organização dos *mucopolissacáridos* que resultam a maior parte das características físicas (organização fibrillar ou não) ou biológicas (patogénese da arteriosclerose por exemplo) do tecido conjuntivo da íntima.

Os mucopolissacáridos *sem ligações aminoácidas* que costumam designar-se «sem proteínas» podem ser *neutros* (sem ácido hexurónico

e contendo uma ou duas moléculas de hexose por hexosamina) ou ácidos, sendo estes os elementos característicos do tecido conjuntivo.

Entre os mucopolissacáridos ácidos *simples* há que citar o ácido hialurónico no qual existe uma ligação típica da N-acetil-glucosamina com o ácido d-glucorónico.

O grupo do ácido condroitinosulfúrico é o representante mais conhecido dos mucopolissacáridos *complexos* e contém N-acetil-glucosamina, ácido hexurónico e ácido sulfúrico ou fosfórico. Deste grupo são conhecidos pelo menos três ácidos condroitinosulfúricos (ditos A, B e C) distinguíveis por propriedades físico-químicas, existindo sobretudo os tipos B e C na aorta humana.

Ao grupo dos complexos pertencem também a heparina que contém N-acetil-glucosamina, ácido glucurónico e ácido sulfúrico e várias formas de ácido mucoitinosulfúrico que juntamente com o querato-sulfato se encontram nas paredes arterioscleróticas.

A ligação de um mucopolissacárido ácido ou neutro com proteínas (ligações aminoácidas) resulta em complexos do tipo *mucoproteído* ou *glicoproteído* consoante contém mais ou menos 4% de hexosamina, critério que não satisfaz completamente pois não permite as mais das vezes uma caracterização bioquímica perfeita. Por isso Lindner, a quem seguimos nesta exposição, propõe que se distinga somente entre *combinações genuínas* de mucopolissacáridos com proteínas (como é o caso do ácido condroitinosulfúrico — proteína) e *não genuínas* como é o caso das de tipo sal. Estas últimas muito variáveis em condições fisiológicas e patológicas, tem sido muito estudadas, nos últimos tempos, não só do ponto de vista histoquímico como bioquímico, nas paredes arteriais escleróticas.

Pode dizer-se que é no estudo do metabolismo dos mucopolissacáridos que reside o nóculo da resolução das incógnitas do processo arteriosclerótico, uma vez que os trabalhos da última década demonstraram que, na essência, quase todas as características físico-químicas da substância fundamental como a viscosidade, permeabilidade, capacidade de absorção, resistência mecânica, estado de equilíbrio ácido-básico, etc., dependem das variações nos arranjos dos complexos dos mucopolissacáridos com outras entidades químicas. É no seio da substância amorfa fundamental que, ao fim e ao cabo, resulta da ligação dos mucopolissacáridos com electrólitos vários, lípidos, etc., que se assiste ao desenrolar do fenómeno arteriosclerótico.

Realmente sabe-se há muito tempo que uma das alterações histo-químicas mais importantes da arteriosclerose está em relação com

a substância cromótopa, isto é, com a parte da substância fundamental que apresenta metacromasia com os corantes básicos da anilina. E sabe-se também, que esta metacromasia pressupõe a presença de mucopolissacáridos ácidos sulfatados livres que determinam uma polimerização do corante formando agregados moleculares adsorvidos na sua superfície.

No decurso da descrição do edema inicial já chamámos a atenção para o aumento local da substância cromótopa, mas também nas fases ulteriores do processo se assinala quase sempre a presença da substância metacromática que se verifica ser a responsável pelo característico aumento da espessura da íntima. Este aumento resulta da acumulação de substância cromótopa muito provàvelmente sintetizada *in loco* embora com materiais provenientes da corrente sanguínea.

É possível também que a metacromasia seja sobretudo consequência do relativo aumento de mucopolissacáridos livres pelo desfazer de ligações no momento da instauração do fenómeno patológico.

Contudo, parece que se pode afirmar com certo grau de segurança que o aumento local dos mucopolissacáridos ácidos nos vasos arterioscleróticos, resulta de uma síntese local, encontrando-se especialmente aumentado o ácido condroitinosulfúrico B.

Pelo contrário, é de admitir que o aumento local de mucopolissacáridos neutros seja consequência da «insudação» a partir do plasma sanguíneo a acreditar nas recentes investigações de Buddecke de 1958 e 1959 que parece terem demonstrado o parentesco químico daquele complexo com o α_1 -seromucóide que contém proporções idênticas de hexosamina, galactose, manose, fucose e ácido neuranímico.

Não deixa de ter interesse saber que modernamente se demonstrou que a presença de maiores quantidades de mucopolissacáridos ácidos provoca fenómenos de activação fermentativa local e proliferação celular com consequente síntese de novos materiais plásticos que vêm aumentar ainda mais a espessura da íntima. Com Hilz (1960) tende a admitir-se que o mecanismo íntimo do fenómeno é realmente um desequilíbrio fermentativo consequência ou de enzimo-síntese acelerada ou de inibição patológica dos normais mecanismos de destruição dos fermentos.

Um outro facto importante a que já fizemos alusão por várias vezes corresponde à presença de lípidos nas placas da íntima. De acordo com Bredt parece que os primeiros compostos de este grupo que se podem demonstrar na zona subendotelial são glicolípidos e fosfolípidos, só mais tarde se verificando a presença de colessterina

e esteres em quantidade progressivamente crescente com a idade da lesão. Além destes também se encontram trigliceridos, acetalfosfatidos e cerebrósidos. Merece especial menção a presença de ácido neuramímico cuja importância biológica na parede arterial é muito discutida e parece provir dos mucopolissacáridos neutros do soro.

Além do aumento de substância fundamental metacromática e da riqueza em lípidos dos focos arterioscleróticos é de assinalar a terceira característica fundamental, isto é, a *calcificação*.

Esta calcificação pressupõe uma modificação prévia da estrutura físico-química da parede arterial que leva à formação de complexos de mucopolissacáridos-cálcio ou de mucopolissacáridos-cálcio-proteínas. O interessante a fixar é que, muito provavelmente, este fenómeno da fixação cálcica não é uma simples impregnação mas um fenómeno activo, vital, em que intervêm os mesmos mucopolissacáridos ácidos e fermentos responsáveis pela normal calcificação dos ossos e outras estruturas orgânicas. De facto demonstraram-se por processos químicos e histológicos nos focos de calcificação substâncias do grupo das polifosfatases.

Segundo Lindner é também uma alteração desta ordem que explica as frequentes lesões encontradas na *média*, notavelmente a degenerescência das lâminas elásticas. Este autor imagina que os feixes elásticos são muito sensíveis às variações do pH e que prolongadas alterações da concentração hidrogeniônica determinam lesões daqueles elementos. Então o aumento local, ou nas vizinhanças, de mucopolissacáridos ácidos como consequência da histopatogénese arteriosclerótica deve ser o factor determinante do desvio do pH e, como consequência, da degenerescência das fibras elásticas.

Nestes locais de degenerescência e como consequência da presença dos mucopolissacáridos formam-se — como na íntima — ligações mucopolissacárido-cálcio com ou sem proteínas pela activação fermentativa dos enzimas responsáveis pela calcificação.

É também a acumulação da substância cromótopa que explica as alterações das fibras musculares pois a sua presença impede a normal nutrição dos elementos contracteis em especial através da hipoxia local. Contudo parece provado que esta alteração metabólica — a hipoxia — não é por si só suficiente para provocar a destruição das fibras musculares e é necessário admitir a intercorrência de outros factores ainda não identificados.

Etiopatogenia

Definido nas páginas anteriores o complexo anatómico que hoje denominamos aterosclerose através da sua morfologia e da interpretação desta à luz dos modernos conhecimentos de histoquímica, cabe perguntar quais os *factores etiológicos* responsáveis pela arteriopatia.

Na verdade no estado actual da ciência médica não é possível apontar um único factor genético causal e deve considerar-se a doença como a resultante de uma constelação determinante. Além disso, provavelmente, não há que contar sempre com o mesmo complexo etiológico pois há estados particulares de arteriosclerose com cadeias de génese bem claras e muito diferentes de outras também claramente demonstradas.

Assim conhecem-se da clínica as arterioscleroses cuja causa parece estribar-se quase exclusivamente na composição físico-química do sangue como é o caso da xantomatose essencial familiar hipercolesterinémica e da hiperlipemia essencial em que o processo vascular se pode, até certo ponto, assimilar a outras alterações anatómicas provocadas pela deposição lípida noutros órgãos. Estas formas seriam na essência comparáveis às obtidas na experimentação quando se trabalha com animais susceptíveis de arteriosclerose provocável por alimentação com lípidos como acontece, especialmente, com certos herbívoros.

Em contrapartida conhecem-se quadros de arteriopatias deste grupo que resultam de acções físicas bem determinadas (variações tensionais, etc.) e nos quais a arteriosclerose resulta de alterações hiperplástico-produtivas da parede sem aparente intervenção patogénica de qualquer modificação da composição físico-química do plasma.

Mas a experiência clínica nega a estas entidades particulares o lugar que ocupa a aterosclerose correntemente observada em cuja génese causal parecem antes concorrer somas de factores de ordem totalmente distinta.

É bem possível que o denominador comum de todas estas situações seja a alteração da permeabilidade parietal e neste sentido se pronunciam grande número de investigadores. Se assim for é compreensível que várias circunstâncias de ordem diferente (humoral, física, infecciosa, etc.), possam perturbar as condições fisiológicas da limitante vaso-sangue com a consequente histopatogénese que esboçamos nas páginas anteriores.

Realmente é sabido que o endotélio arterial pode ser assimilado a uma membrana com porosidade submicroscópica, que permite a passagem de moléculas até às dimensões das da hemoglobina mas que já retém as substâncias de peso molecular 60.000. Segundo os trabalhos de Pappenheimer os vasos possuem poros de 60 a 90 Å e orifícios maiores de 116-350 Å mas a distribuição destes sistemas porosos não é homogénea sendo, por exemplo, muito mais abundantes os grandes orifícios no fígado.

É evidente que esta organização parietal explica a maior ou menor facilidade de penetração de partículas na parede; assim, por exemplo, as α -lipoproteínas cujo diâmetro regula por 50 Å podem passar facilmente através o endotélio, enquanto que as β -lipoproteínas cujo diâmetro anda à volta de 185 Å só podem passar nos grandes orifícios que, em regra, se encontram em determinados órgãos como o fígado.

Quanto aos quilomicrons, cujos diâmetros atingem 0,5 a 1 μ , passam inalterados ao longo da circulação até serem hidrolizados ou fagocitados pelo fígado ou outros sectores do sistema retículo-endotelial. A este propósito vale a pena fazer algumas referências ao chamado *factor de clarificação do plasma* descoberto em 1943 por Hahn ao verificar que a turvação pós-prandial do plasma pela lipemia alimentar desaparece em poucos minutos após a injeção endovenosa de heparina. Esta acção só é demonstrável *in vivo* pelo que se admite que a heparina provoca a formação ou libertação de qualquer substância não presente anteriormente. Mais tarde verificou-se que acções semelhantes possuem várias substâncias e que o mecanismo íntimo deste fenómeno residia na activação ou libertação de lipoproteido-lipases pré-existentes, do que resultava a separação da glicerina dos ácidos gordos dos trigliceridos.

Os ácidos gordos, libertados, são «aceites» por receptores proteicos, sendo no plasma a albumina o elemento mais importante como receptor.

Desta maneira, o plasma torna-se de novo límpido, reduzindo-se notavelmente a cifra de quilomicrons por mm^3 .

Em relação ao problema que neste momento nos ocupa, importa saber que este fenómeno normal da clarificação plasmática não decorre em idênticas circunstâncias nos velhos e nos indivíduos arterioscleróticos, encontrando-se as seguintes perturbações que resumimos com Schettler:

1.º — Decurso mais lento da reacção de clarificação da lipemia alimentar no velho e no arteriosclerótico e, simultaneamente, clarificação menos perfeita nos mesmos indivíduos.

2.º — O plasma pós-heparínico de arterioscleróticos, isto é, obtido de indivíduos que algum tempo antes receberam injeccção de heparina, mostra na incubação *in vitro* com emulsões artificiais, uma menor acção clarificante do que o plasma pós-heparínico de indivíduos normais.

3.º — Com a titulação com protamina, verifica-se que, no soro dos arterioscleróticos, existe uma quantidade menor do que no normal de substância com actividade heparinóide.

4.º — Existe uma proporcionalidade inversa entre a heparinemia e a concentração de lipoproteídos de menor diâmetro.

Apoiados nas observações de Hahn, surgiu a hipótese, especialmente defendida por Moreton (1950) e Hueper (1945), de que a falta da normal «clarificação» sanguínea determinasse a formação de uma película lipídica sobreposta ao endotélio do que resultaria deficiente nutrição parietal e, em particular, deficiente difusão do oxigénio para a íntima. Hueper supõe que seria um complexo lipídico com colessterina que se depositaria na limitante vascular acarretando irreparáveis lesões da membrana difusora.

O autor julga poder assentar esta doutrina nas experiências em que verificou que a injeccção endovenosa de álcool polivinílico e metilcelulose provoca lesões vasculares que lhe parecem comparáveis com as que se obtêm com as sobrecargas de colessterina. O álcool polivinílico, assim como outras substâncias (pectina, goma arábica, gelatina), provocariam as lesões impedindo, provavelmente, a chegada do oxigénio à parede visto que, no sangue, se dispõem em volta dos eritrocitos como uma emulsão finamente dispersa. Como consequência desta adsorção à membrana globular ficam inibidos os movimentos das moléculas de oxigénio donde a lesão da membrana vascular.

É possível, contudo, que o mecanismo da lesão parietal, seja antes resultante da acção tóxica directa das substâncias referidas, visto que, nos trabalhos de Lindner, parece ter-se provado a sua presença no seio da própria parede, argumento que quanto a nós nos não parece decisivo, dado que a penetração pode ser secundária ao transtorno primário, processado através da anoxia.

Mas seja de uma ou de outra maneira, a verdade é que por esta via se provocam as polimerizações e despolimerizações dos mucopolissacáridos da parede que descrevemos em páginas anteriores com todo o cortejo morfo-bioquímico da histopatogénese da arteriosclerose.

Um outro caminho responsabilizável pela anoxia endotelial pode estar relacionado com o conhecido fenómeno da «agregação» eritrocitária com ralentamento circulatório que os autores de língua inglesa chamam *sludge*, e que se observa em múltiplas situações clínicas e experimentais.

Uma das causas da «agregação», contudo, é exactamente a lipemia alimentar pelo que não seria muito arrojado supor a anoxia como fenómeno pós-estase.

Schettler relaciona o *sludge* com as disproteinemias e aponta que também o abuso do álcool e do tabaco podem ter idênticas consequências. Talvez com estes factos se possa compreender a acção deletéria do álcool e da nicotina sobre os vasos e, provavelmente, a sua acção potenciadora no sentido da arteriosclerose. Faltam provas definitivas para tornar aceite esta teoria mas parece muito verosímil que, pelo menos, represente um elo da cadeia de acidentes que conduzem à trombose, nomeadamente à trombose coronária. Estamos a recordar as ideias de Duguid (1948-1957) que supunham que a deposição de fibrina epi e intramural era um dos momentos fundamentais da lesão arteriosclerótica. Compreende-se que o ralentamento circulatório junto com a agregação eritrocítica — e activação da coagulação por um sistema intrínseco ou extrínseco em que poderia ser desencadeante uma substância lípida — criaria as condições essenciais para a transformação do fibrinogénio em fibrina.

Não sabemos também com segurança se as investigações de Hall e Gardner (1955) não resolvem alguns pontos obscuros destes problemas. Segundo estes autores a chamada elastase que destrói as fibras elásticas é um fermento com dupla actividade, isto é, é simultaneamente um enzima mucolítico e proteolítico.

Da destruição das fibras resultante da sua acção resultam produtos de cisão da molécula proteica, trigliceridos e mucopolissacáridos; mas a própria elastase desdobra os trigliceridos em glicerina e ácidos gordos.

Quer dizer que a elastase possui também acção lipolítica que se provou aumentar pela presença de α -globulina plasmática mas somente em presença de mucopolissacáridos ácidos. Ao dar-se esta activação lipolítica verifica-se a diminuição da actividade proteolítica que depende exclusivamente, portanto, do componente mucolítico. A α -globulina juntar-se-ia com os mucopolissacáridos ácidos para formarem um enzima cuja actividade no plasma hiperlipémico seria idêntica ao do factor de clarificação de Hahn do plasma pós-heparí-

nico, É muito possível que a lipoproteidolipase a que fizemos referência a propósito da histopatogénese seja idêntica ao factor clarificante que resulta da acção da elastase sobre as fibras elásticas dos vasos.

Pelo menos deve haver relações físico-químicas íntimas entre a elastase, a *o*-globulina e os mucopolissacáridos pois Bürger (1950) demonstrou aumento da actividade clarificante nos condroitinosulfatos existentes na parede arterial e Lequire demonstrou a inibição da acção clarificante da anoxia. Por outro lado Krompecher (1958) conclui que o *déficit* de oxigénio parietal aumenta notavelmente a quantidade de mucopolissacáridos.

Todos estes elementos nos levam a admitir não só a importância da anoxia como factor desencadeante da lesão parietal como, em sequência, responsável pela perturbação no metabolismo da lipoproteidolipase e, portanto, pela acumulação local de lípidos e proteínas como se descreve no acidente inicial da arteriosclerose.

É curioso referir que Hollet e Meng (1956-1957) verificaram que os inibidores da lipoproteidolipase que já se encontram nos indivíduos normais existem no plasma dos arterioscleróticos e estão particularmente activos nos plasmas das hiperlipémias primárias ou secundárias.

A partir destas constelações pensou-se se o facto fundamental do alterado metabolismo não poderia ser o aumento da actividade inibidora da clarificação, doutrina que parece correcta desde que vários autores verificaram que, na realidade, não só as taxas de inibidores sobem nos arterioscleróticos em comparação com os jovens são como também em situações de complicação da arteriosclerose (enfarte do miocárdio) o teste da clarificação revelava diminuída actividade. A patologia humana fornece-nos um exemplo que, até certo ponto, pode servir de contraprova do que afirmamos. Os trabalhos de várias equipas (Baker e col.; Grant e col.; Connor e col.) (1958-1959) demonstraram a raridade do enfarte do miocárdio na cirrose hepática de tipo Laennec e que nestes doentes as concentrações da lipoproteidolipase se encontravam nitidamente aumentadas.

Outro ponto a encarar é se, realmente, o factor clarificante de maior importância não é a própria heparina. Os argumentos que se podem aduzir são a notável actividade da heparina para aderir ao endotélio vascular e as variações de concentração encontradas nos arterioscleróticos. De facto, nestes doentes existe menos heparina

circulante e há uma relação de proporcionalidade inversa entre a heparinemia por um lado e a colessterina total e os lipoproteídos Sf 0-12 por outro. Os números apresentados por Antonini e Salvini (1957), dão, para a heparinemia dos indivíduos normais entre 40 e 70 anos, os valores de $300 \pm 145 / 100$ ml e para os arterioscleróticos das mesmas idades os valores médios de $136 \pm 72 / 100$ ml.

Estes autores verificaram também que nos arterioscleróticos está aumentado um complexo polissacárido-proteína que nos indivíduos normais se costuma encontrar em taxas de 145 ± 20 mg / 100 ml e que nos doentes arterioscleróticos atinge as cifras de 182 ± 29 mg / 100 ml. Este facto pode ser da maior importância se nos recordarmos que o factor inibidor da clarificação isolado por Hollet e Meng é também um glico-proteico.

O estudo da composição química da heparina levou à verificação de que a capacidade clarificante está ligada, pelo menos em parte, ao conteúdo em sulfato visto que outras substâncias contendo sulfatos também se comportam da mesma maneira.

Foi possível, inclusivamente, demonstrar o facto no animal de experiência verificando que o sulfato radioactivo administrado vai depois ser localizado por autorradiografia nos locais de maior actividade clarificante.

Em conjunção com esta clarificação produzida pela heparina e pelos outros factores há que citar a importância que se tem ligado à acção dispersante dos fosfátidos resultante da sua estrutura hidrófoba. Neste fenómeno os fosfátidos actuariam como antagonistas físico-químicos da colessterina dispersando-a e emulsionando-a finalmente e impedindo a sua adesividade à parede vascular. Desta maneira, os fosfátidos obviariam aos múltiplos microtraumas arteriais resultantes da anoxia da íntima produzida pelo mecanismo já exposto.

Esta doutrina, especialmente defendida por Ahrens e Kunkel (1949) assenta na observação *in vitro* de que a transparência do plasma depende do quociente colessterina-fosfátidos que no indivíduo normal se aproxima da unidade e que estaria desviado em favor da colessterina nos arterioscleróticos, e da experiência dos clínicos que, *in vivo*, teriam verificado a ausência de arteriosclerose em situações de aumento patológico dos fosfátidos.

Em relação às observações *in vitro*, confirmaram-se as ideias destes autores, demonstrando-se que se podem decuplicar as quantidades de colessterina presentes no soro, sem aparecer a opalescência

característica desde que suba simultânea e proporcionalmente a taxa de fosfátidos e se mantenha na unidade o chamado quociente lipolítico.

Quanto à experiência dos clínicos nas situações de hiperfosfatidemia tem sido por várias vezes sugerido o facto de que na cirrose biliar primária não coexiste arteriosclerose e argumentado que tal facto é consequência do desvio do quociente no sentido dos fosfátidos. Realmente não são concordantes as opiniões dos vários autores e não parece que este argumento forneça à doutrina a indispensável confirmação biológica. Por isso Schettler (1961) conclui que embora na arteriosclerose a relação favoreça a acção da colessterina não é provável que se deva atribuir a este mecanismo valor etiológico ou patogénico na generalidade dos casos de arteriosclerose humana. Segundo este autor o comportamento do metabolismo da colessterina e dos fosfátidos reflecte as variações da composição coloidal do plasma que Pollak (1951-1952) engloba na denominação de *discoloidose*. Para este autor seriam as variações da concentração de albumina plasmática que comandariam o equilíbrio coloidal visto esta proteína funcionar como estabilizador graças à função de «receptor» que desempenha em face dos ácidos gordos resultantes da lipólise conforme apontamos no decurso da descrição da histopatogénese. As conclusões de Pollak surgiram dos estudos sobre o choque no decurso do qual realmente os fenómenos se podem interpretar à luz daqueles conceitos. Mas a generalização deste critério não é possível por não se confirmar constantemente a hipoalbuminemia na arteriosclerose humana. É certo que nesta situação há um desequilíbrio coloidal demonstrável por várias formas mas o seu significado permanece obscuro e não se sabe como projectá-lo na patologia humana.

Estas considerações são aplicáveis, inclusivamente, à valorização do índice da capacidade de colessterinólise que se encontra diminuído nos velhos e nos arterioscleróticos. Como é sabido, a quantidade de colessterina do plasma pode variar com a incubação na estufa, dizendo-se então que o índice é positivo ou negativo, consoante as taxas de colessterina se encontram aumentadas ou diminuídas ao cabo de 48 horas. A incapacidade de solubilização da colessterina verificada nos arterioscleróticos depende, evidentemente, das relações gravimétricas com outros componentes plasmáticos, nomeadamente dos ácidos gordos, dos fosfátidos, etc., isto é, do equilíbrio coloidal

do plasma, mas não se vê como se poderá transferir estas observações para um corpo de doutrina patogénica da arteriosclerose.

Há muitos anos que estão feitas as observações pelos clínicos estabelecendo relações muito prováveis entre certos tipos de vida e a frequência da arteriosclerose, nomeadamente da aterosclerose cerebral e do enfarte do miocárdio. Desta maneira se tem considerado a doença de que nos ocupamos com um produto da actual civilização e, inclusivamente, se tem dito que o quadro é mais frequente em determinadas profissões que exigem dos indivíduos que as praticam um consumo de energia mais acentuado, em regra em regimes de trabalho intenso e prolongado. As profissões apontadas exigem um estado de constante tensão psíquica, de *stress* como dizem os autores de língua inglesa, mas não tem sido fácil estabelecer a cadeia de factos biológicos que se interpõem entre a excitação cortical e a lesão parietal das artérias.

Raab (1953-1958), supõe tratar-se da acção deletéria da hiperprodução de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) que não só determinariam directamente uma hiperplasia da íntima e da média como provocariam a deposição de colesterolina e a síntese de fosfátidos na íntima. Acção semelhante resultaria do uso imoderado do tabaco que, segundo muitos clínicos, facilita também a arteriosclerose.

Na opinião de Rosenman e Friedman (1957) a correlação psico-arterial far-se-ia através das perturbações do metabolismo lipídico tendo-se demonstrado a subida notável das taxas sanguíneas da colesterolina durante os esforços físicos ou psíquicos acentuados e a volta aos níveis anteriores uma vez cessado o estímulo. Idênticas observações fizeram em indivíduos sujeitos a *stress* intermitentemente notando-se a regular subida da colesterinemia por ocasião de cada momento de tensão emotiva. Dé acentuar também a baixa dos valores dos lípidos como consequência da terapêutica sedativa. Parece provável que simultâneamente influa a subida de tensão arterial que é provocada pelos mesmos mecanismos que produzem a hipercolesterinemia.

Como parêntesis e a propósito da hipertensão, não pode esquecer-se que a experiência dos clínicos e dos anátomo-patologistas demonstrou de maneira irrefutável a importância deste factor como elemento predisponente para a arteriosclerose. Esta demonstração apoiava-se largamente nos estudos estatísticos, sobretudo americanos, e nos dados da clínica que corroboram as íntimas relações entre a aterosclerose coronária, aórtica e cerebral, com o grau e tempo de

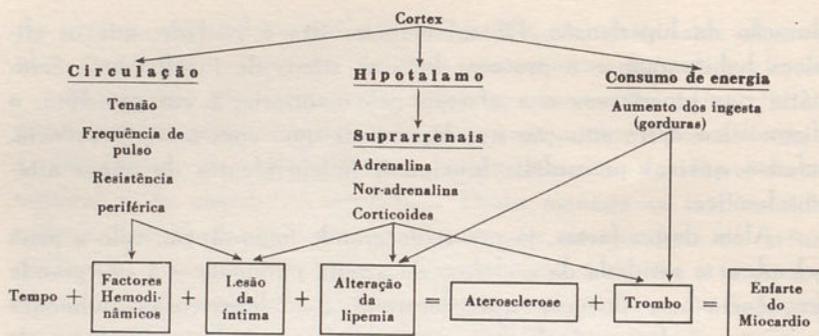
duração da hipertensão. De tal maneira isto é verdade, que os clínicos habituaram-se a procurar logo os sinais de insuficiência coronária nos hipertensos e a afastar, pelo contrário, e em princípio, o diagnóstico desta situação nos hipotensos que, com mais frequência, referem queixas precordiais funcionais independentes do angor arteriosclerótico.

Além destes factos, já por si de grande importância, vale a pena lembrar a raridade da esclerose da artéria pulmonar e a sua grande frequência nas doenças que decorrem com hipertensão pulmonar como no síndrome de Eisenmenger, na estase pulmonar crónica de certas lesões valvulares cardíacas, etc, etc. Também a esclerose precoce e intensa da zona pré-estenótica da coartação da aorta, e de outras mal formações vasculares congénitas, deve interpretar-se no sentido da facilitação por hipertensão local.

Mais difícil é discutir o papel da hipertensão nefrogénea e das doenças endócrinas (feocromocitoma, etc.) porque nestes quadros se imbrincam alterações metabólicas de certa monta que só por si podem talvez responsabilizar-se pela esclerose precoce. É claro que nas glomérulo-nefrites temos de tomar em consideração as alterações da permeabilidade vascular tão evidentes em alguns casos e que devem ter importância decisiva na perturbação da barreira hemato-vascular e, portanto, na produção da «insudação» parietal. Quanto à hipertensão do feocromocitoma podem repetir-se os argumentos aduzidos por Raab para admitir a acção esclerosante dos estados de tensão emotiva com a consecutiva segregação exaltada de catecolaminas agressoras da parede vascular.

De assinalar especialmente, que a associação de diabetes *mellitus* com hipertensão conduz rapidamente à esclerose arterial de tal maneira que Schettler (1961) afirma que nestas condições e a partir dos 45 anos todos os homens e quase todas as mulheres apresentam arteriosclerose generalizada com coronariosclerose simultânea.

Segundo os mesmos autores (Rosenman e Friedman) também seria de valorizar a variação dos parâmetros da coagulação tendo-se verificado regularmente nas situações referidas a diminuição do tempo de coagulação e, algumas vezes, o aparecimento de síndromas de hipercoagulação. O seguinte esquema dá uma ideia clara do conceito dos autores citados sobre os mecanismos patogénicos do enfarte do miocárdio.



Parece-nos, no entanto, que apesar de sedutora e aparentemente bem equacionada, esta teoria psicomática da arteriosclerose não pode explicar a totalidade dos casos mesmo tendo sòmente em conta as situações para as quais a teoria foi criada.

De resto esta insegurança na posição a adoptar perante a génese causal da esclerose arterial estende-se à quase totalidade das doutrinas propostas para solução deste enigma; Aos clínicos que vivem à cabeceira dos doentes e os seguem do ponto de vista metabólico não pode passar sem reparo a incongruência dos conceitos que podem ser justos quando aplicados a tal ou qual modelo clínico ou experimental mas falham quando transpostos para doutrina patogénica geral. Com estas afirmações não queremos negar a importância ocasional ou adjuvante de certos factores como, por exemplo, a hiperlipemia ou a hipercolesterinemia que se vêem em várias situações nomeadamente na diabetes, no hipotiroidismo, etc., mas conhecemos muitos doentes com arteriosclerose graves demonstradas sem que alguma vez se tenha verificado subida notável dos lípidos sanguíneos.

É provavelmente seguindo idêntico critério que, recentemente, Goldberger (1962) encara a existência de múltiplas aterosclerose consoante a via patogénica mais provável. Assim considera os seguintes tipos:

I — Aterosclerose devida a anormal metabolismo do colesterol e β -lipoproteínas.

II — Aterosclerose devida a lesão da íntima e da sub-íntima.

III — Aterosclerose devida a aterotrombose.

Neste último parágrafo reconhece como aceitável a teoria de Duguid a que já fizemos referência e segundo a qual a placa da íntima resultaria da formação primária de um trombo aderente à parede vascular que mais tarde se recobriria pelo endotélio, apare-

cendo, por isto, ao exame microscópico como processo desenvolvido na íntima.

Na verdade agrada-nos reconhecer que, em linhas gerais, Goldberger defende doutrinas muito próximas das que expusemos ao longo deste trabalho, mas queremos acentuar que lhes falta um elo fundamental que as transforme numa teoria de geral aplicação.

Na consideração definitiva dos factores etiopatogénicos da arteriosclerose é evidente que num ou outro caso é possível apontar um elemento de importância preponderante. É inegável que o tipo constitucional, o sexo e a raça são factores indiscutíveis em múltiplos casos mas noutros parece necessário admitir uma causa inflamatória, alérgica ou infecciosa, dadas as estreitas relações de causa e efeito presentes em certos doentes. Mas repetimos que falta uma teoria unitária que satisfaça as múltiplas circunstâncias mesmo admitindo como correcta a concepção basilar da alterada permeabilidade da limitante vaso-sangue.

BIBLIOGRAFIA *

- Ahrens, E. A. — Kunkel, H. G. — The Stabilization of serum lipid emulsions by serum phospholipids. *J. Exper. Med.* 90, 409, 1949.
- Antonini, F. M. — Salvini, L. — Mucopolisaccharides, clearing factor, age and atherosclerosis. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 13, 209, 1957.
- Apitz, K. — Über die Ursachen der Arterienthrombose. *Virchows Arch. Path. Anat.* 313, 28, 1944.
- Baker, S. P. — Levine, H. — Turner, L. T. — Dubin, A. — The relationships of increased clearing factor response to concentration of serum lipids and hypoalbuminemia in Laennec's cirrhosis. *Circulation* 18, 483, 1958.
- Bredt, H. — Morphologie und Pathogenese der Arteriosklerose. In Schettler.
- Bruns, G. — Die lipoiden Baustoffe des Aortenendothels — *Zbl. Path.* 99, 340, 1959.
- Buddecke, E. — Untersuchungen zur Chemie der Arterienwand — *Hoppe — Seyler's Zschr. physiol. Chem.* 310, 171, 1958; 310, 182, 1958; 318, 33, 1960.
- Bürger, M. — Patholog. Physiologie. G. Thieme Verlag, Leipzig 1950.
- Bürger, M. — Altern und Krankheit — G. Thieme Verlag, Leipzig 1954.
- Chambers, R. — Zweifach, B. W. — Intercellular cement and capillary permeability. *Physiol. Rev.* 27, 436, 1947.

* Aconselhamos aos leitores interessados neste problema a obra recente de Schettler referida nesta bibliografia e na qual encontrarão, além da maioria das indicações bibliográficas que seguem, todos os elementos necessários para uma actualização completa dos conhecimentos sobre esta matéria.

- Connor, E. W. — Eckstein, J. W. — The removal of lipoprotein lipase from the blood by the normal and diseased liver. *J. Clin. Invest.* 38, 1746, 1959.
- Curran, R. C. — The elaboration of mucopolysaccharides by vascular endothelium. *J. Path. Bact.* 74, 547, 1957.
- Duguid, J. B. — Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. *J. Path. Bact.* 60, 57, 1958
- Duguid, J. B. — The pathogenesis of arterial narrowing. *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 13, 73, 1957.
- Goldberger, E. — The rule of pathological similarity. I. Atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 9, 163, 1962.
- Grant, W. — Wassermann, F. — Roden sky, P. L. — Thomson, R. V. — The incidence of myocardial infarction in portal cirrhosis. *Ann. Int. Med.* 51, 774, 1959.
- Hahn, P. F. — Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science* 98, 19, 1943.
- Hall, D. A. — Gardner, J. E. — The reaction between elastase and elastic tissue. *Biochem. J.* 59, 465, 1955.
- Hieronimi, G. — Über den altersbedingten formwandel elastischer und muskulärer Arterien. Sitzungsber. d. Heidelberger Akademie d. Wissenschaften. Mathem. — naturw. Klasse. 1956.
- Hilz, H. — Habilitationsschrift. Hamburg, 1960.
- Holle, G. — Über Lipoidose, Atheromatose und Sklerose der Aorta und deren Beziehungen zur Endaortitis. *Virchows Arch. path. Anath.* 310, 160, 1943.
- Holle, G. — Lokalisationsfragen bei Arteriosklerose unter besonderer Berücksichtigung der Schenkelarterie. *Zbl. Chir.* 79, 1641, 1954.
- Hollet, C. — Meng, H. C. — Purification and characterization of lipemia clearing factor of postheparin plasma, *Biochim. Biophysica Acta* 20, 421, 1956.
- Hollet, C. — Meng, H. C. — Lipemia clearing factor inhibitor in normal plasma. *Fed. Proc.* 16, 60, 1957.
- Hueper, W. C. — Arteriosclerosis, The anoxemia theory. *Arch. Path.* 39, 117, 1945.
- Krompecher, I. — *M. T. A. Biol. Csop. Közl.* 1, 81, Budapest 1958.
- Lapin, Y. V. — Über die Morphogenese der sekundären Kranz — schlagadernverkalkungen. *Arch. Pat. Anat. Moskva* 21, 3, 1959.
- Lindner, J. — Histochemie der Atherosklerose. In Schettler.
- Linbach, A. J. — Die allgemeine Pathogenese der Gefässkrankheiten. In *Angiologie* — M. Ratchow — 1959.

- Lobstein, J. F. — *Traité d'anatomie pathologique*. Paris 1829.
- Meyer, W. W. — Die Bedeutung der Eiweissablagerungen in der Histogenese arteriosklerotischer Intimaveränderungen der Aorta. *Virchows Arch. Path. Anat.* 316, 268, 1949.
- Myer, W. W. — Beobachtungen über die Abheilung arteriosklerotischer Geschwüre der Aorta. *Virchows Arch. path. Anat.* 319, 44, 1950.
- Meyer — Arendt, J. — Über den Ablauf der serösen Entzündung. *Virchows Arch. path. Anat.* 324, 351, 1953.
- Moore, D. H. — Ruska, H. — The fine structure of capillaries and small arteries. *J. Biophys. Biochem. Cytology* 3, 457, 1957.
- Moreton, J. R. — Chylomicronemia, fat tolerance and atherosclerosis. *J. Laborat. Clin. Med.* 35, 373, 1950.
- Moschkowitz, E. — Hyperplastic arteriosclerosis versus atherosclerosis. *J. A. M. A.* 143, 861, 1950.
- Owren, P. — The extrinsic (tissue-blood) coagulation system. 2.^{eme} Symposium de la Fondation Valentino Baldacci. *Omnia Med. Ed.*, Pisa, 1957.
- Paterson, J. C. — Factors in the production of coronary artery disease. *Circulation* 6, 732, 1952.
- Peckholz, I. — Mikroskopisch — anatomische Untersuchungen zur Orthologie des Ductus Arteriosus Botalli vom Menschen unter Berücksichtigung einiger pathologischer Befunde. *Zschr. Mikrosk. — anat. Forsch.* 62, 229, 1956.
- Pollack, C. J. — Visceral atherosclerosis in rabbits and in man. *Geriatrics* 8, 135, 1953.
- Pollak, O. — An etiologic concept of atherosclerosis based on study of intimal alterations after shock. *Circulation* 5, 539, 1952.
- Raab, W. — Hormonal and neurogenic cardiovascular disorders. Williams & Williams. Baltimore, Maryland 1953.
- Raab, W. — Fortschritte auf dem Gebiet der Koronarerkrankungen. *Medizinische* 1, 1957.
- Raab, W. — Neurohormonal atherogenesis. *Am. J. Cardiol.* 1, 113, 1958.
- Rosenman, R. H. — Friedman, M. — The possible relationship of the emotions to clinical coronary heart disease. In *Hormones and Atherosclerosis*. Academic Press inc., New York 1959. *Circulation* 16, 930, 1957.
- Rotter, W. — Das morphologische Gewebssubstrat bei gestörter Durchblutung. In *Angiologie — M. Ratschow — 1959*.

- Schettler, G. — Arteriosklerose — Georg Thiems verl. — 1961.
- Schultz, A. — Über die Chromotropie des Gefäßbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesondere ihre Beziehungen zur Arteriosklerose. *Virchows Arch. path. Anat.* 239, 415, 1922.
- Virchow, R. — Über parenchymatöse Entzündung. *Virchows Arch. path. Anat.* 4, 261, 1852.
- Winternitz, M. C. — Thomas, R. M. — Lecompte, P. M. — The biology of arteriosclerosis. Baltimore' 1953.
- Zinserling, W. D. — Untersuchungen über Atherosklerose, 1. Über die Aortaverfettung bei Kindern. *Virchows Arch. path. Anat.* 265, 677, 1925.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL E METABOLISMO DOS LÍPIDOS

Norton D. Bogdonoff

O estado dinâmico dos lípidos do tecido adiposo, volta de novo a interessar os investigadores.

Na última década tem merecido especial interesse a relação do metabolismo lipídico com a doença, particularmente no que respeita às lesões vasculares e cardíacas e os estudos têm sido orientados para o tecido adiposo como primeira zona de depósito e concentração dos lípidos.

Em consequência destes trabalhos deixou de ser válida a noção, geralmente aceite, de que o tecido adiposo era inerte e simples armazém de gorduras. Os trabalhos de Wertheimer e Shapiro de 1948 mostraram, de forma evidente, as qualidades dinâmicas do tecido adiposo. Os conhecimentos adquiridos neste campo referem-se à riqueza de vasos e nervos do tecido adiposo, à importância do metabolismo dos hidratos de carbono que na sua intimidade decorre e à acentuada mobilidade do tecido adiposo como reacção a vários estímulos. Este atributo de mobilidade do qual resulta a facilidade da oferta de lípidos a todos os tecidos, é caracterizado por uma sequência de factos, nomeadamente uma redução dos lípidos no tecido adiposo, a seguir um aumento transitório no soro e, por fim, uma subida da taxa de lípidos no fígado. A lipémia inclui elevação da taxa de gordura neutra no soro, de colesterol, fosfolípidos e ácidos gordos não esterificados. Têm sido responsabilizados muitos factores no mecanismo regulador desta mobilidade.

Tem merecido especial cuidado o estudo da influência das hormonas, incluindo a hipófise, cortex e medula da suprarrenal, tiroideia e pâncreas.

Não é ainda conhecido o estímulo adequado que precipita esta sequência de factos, merecendo ser considerados o metabólico (glucose do sangue) hormonal (hipófise) e neurohormonal (epinefrina).

É nosso propósito chamar a atenção para o papel que o sistema nervoso desempenha no metabolismo e mobilidade do tecido adiposo.

Anatomia

O tecido adiposo está estruturado por uma extensa rede de fibras nervosas, independentes ou não de vasos sanguíneos. O tamanho destas fibras é variável mas são, em primeiro lugar, de pequeno diâmetro e desmielinizadas. As fibrilas parecem terminar directamente nas células adiposas. Nunca foram descritos gânglios no tecido adiposo nem mesmo terminações sensoriais. É opinião geral, se bem que insuficientemente fundamentada, que estas fibras nervosas fazem parte do sistema nervoso autónomo.

Fisiologia

Uma série de trabalhos, começando com o de Told, demonstraram que o comportamento fisiológico do tecido adiposo está, em parte, dependente da integridade da sua inervação. As características destes estudos têm-se mantido as mesmas, apesar deste período de 80 anos: reacção fisiológica específica do tecido adiposo com e sem inervação. A reacção mais estudada é a que está relacionada com o *stress* do jejum. Em 1926, Wertheimer verificou que da secção da medula, ao nível de D₂ — 3 resultava reduzida a infiltração gorda do fígado que acompanha a diabetes floridzínica; não havia nenhuma modificação da glicosúria mas aparecia redução de cetonúria. Beznak e Hasch estudaram o efeito da secção do nervo esplâncnico em gatos, coelhos e ratos sobre o conteúdo de gordura da loca renal sob várias circunstâncias; estes autores verificaram que da deservação, resultava:

1.º — não haver redução da quantidade de gordura que geralmente resulta duma laparotomia efectuada sob anestesia geral pelo eter.

2. — não haver redução da quantidade de gordura consecutiva ao jejum.

3. — não haver um aumento evidente, como geralmente acontece, a seguir a uma dieta rica em calorías.

4. — haver uma diminuição da aptência para o Sudan III, como é normal, a seguir a uma dieta rica em calorías.

Os autores verificaram, também, que a simpaticectomia ganglionar de estrelado e cervical superior dum lado, bem como a lombar e sagrada, alteravam também o comportamento dos depósitos gordos pericárdico, abdominal e subcutâneo. Concluíram que «os depósitos de gordura estão sob a acção do sistema neuro-simpático.»

Na mesma época, Hausberger, trabalhando com os depósitos de gordura inter-escapulares e simétricas do rato e do coelho, verificaram o que sucedia, procedendo à secção dos ramos nervosos maiores que penetram num destes aglomerados de gordura, poupando os nervos simétricos; recorrendo ao exame histológico, verificou que, no aglomerado adiposo desnervado, havia mais gordura:

1. — a seguir à simples operação;
2. — a seguir a um jejum rápido;
3. — a seguir a um jejum prolongado.

Clément, usando a técnica de Hausberger, mediu a quantidade de gordura extraída destes depósitos e verificou que a desnervação reduzia perdas consecutivas a um jejum de 24 a 72 horas (quanto maior o jejum, mais evidente era a discrepância entre o lado inervado e o lado desnervado); também verificou que uma simpaticectomia torácica alta (T. 1-5) reduzia as perdas de gordura perirrenal a seguir a um jejum de 24 a 72 horas.

Finalmente, Clément verificou que a desnervação alternava a resposta do respectivo aglomerado adiposo, a seguir:

1. — à injeccção de extracto hipofisário total, imediatamente a seguir à desnervação;
2. — à injeccção de epinefrina administrada uma hora depois da secção dos nervos (reduzida mobilização).

Não houve animais testemunhas nestas experiências. Clément afirma, com clareza, que o sistema neurosimpático influe na mobilização da gordura.

Sidman e Fawcett, usando a técnica de Hausberger estudaram, recentemente, o efeito do jejum sobre o conteúdo de gordura e glicogéneo destes aglomerados dorsais de gordura tendo confirmado os resultados anteriores. Igualmente verificaram a importância do sistema nervoso sobre o metabolismo do tecido adiposo. Mais recentemente, Butler, Maling, Highman e Brodie verificaram que diversos agentes que realizam o bloqueio do sistema nervoso autónomo (Dibenamine [N. N-dibenzil- β -cloretilamida], (fenoxibenzamina [Di-

benzylene] e a ergotamina.) modificam a infiltração gorda do fígado de ratos tratados com tetracloreto de carbono, etanol e etionina.

Estudos semelhantes foram realizados por Calvert e Brody. Em resumo, estes trabalhos demonstram a acção do sistema nervoso sobre o metabolismo das gorduras. O sector preciso do sistema nervoso responsável por estas alterações mantém-se desconhecido, mas parece tratar-se do sistema nervoso autónomo. Também tem sido investigado o papel dos agentes efectores deste sistema sobre o tecido adiposo.

Estudos *in vitro*

Como já foi referido é importante o papel desempenhado pelos factores hormonais na mobilização da gordura, incluindo a medula da suprarrenal. A administração prolongada ou duma dose única de epinefrina ou de nor-epinefrina resulta na infiltração gorda do fígado e do coração bem como numa subida dos lípidos do soro. É importante saber o ponto sobre o qual actuam estes agentes efectores. Os recentes trabalhos de Gordon e Cherkes e de Engel e White demonstraram que a epinefrina e a nor-epinefrina têm acção lipolítica *in vitro* e sugerem que sejam estas substâncias os mediadores. Para isso, procederam à incubação num meio aquecido (soro ou solução de Ringer) de cortes da gordura do epidídimo do rato a que adicionaram os agentes apropriados.

Os autores utilizaram, como índice da actividade lipolítica dos agentes adicionados ao meio de incubação, a quantidade de ácidos gordos não esterificados (NEFA) libertados ou a quantidade destes mesmos ácidos que ficam retidos nos fragmentos de gordura do epidídimo do rato.

Este estudo experimental demonstrou que havia uma acentuada concentração de NEFA no líquido a seguir à incubação com epinefrina e nor-epinefrina. Sholz e Page também observaram esta acção lipolítica da epinefrina e relataram que um composto adrenolítico (Dentolamina (Regitina), adicionado ao meio de incubação numa concentração 10^{-3} M, bloqueava completamente este efeito lipolítico.

Estudos do NEFA no soro

Há dois anos Dole e Gordon publicaram um aperfeiçoamento da técnica de medição do componente ácido gordo não esterificado (NEFA) dos lípidos do soro. Esta fracção dos lípidos do soro parece

representar o contingente mais importante do transporte dos lípidos pois é o que tem estrutura mais simples, uma semivida biológica muito rápida e é transportado por uma diferença arteriovenosa suficientemente grande através os vários tecidos onde representa a principal fonte de energia oxidativa.

Uma série de resultados publicados parecem indicar que a taxa de FFA no soro pode, em parte, servir de índice da mobilização dos lípidos.

1. — Subida de FFA no soro a seguir ao jejum.

2. — Descida desta taxa depois da administração de glucose, com ou sem insulina.

3. — Taxas mais altas nos diabéticos.

5. — Subida dos níveis a seguir à injeção de tri-iodotironina.

Verificaram também que a injeção de substâncias previamente associados com a mobilização dos lípidos provocou uma subida de FFA no soro, não só no homem como nos animais, a saber:

1. — Hormona de crescimento;

2. — Epinefrina e nor-epinefrina.

Estas observações mostram ainda que as substâncias efectoras do sistema nervoso autónomo estão relacionadas com as alterações do metabolismo das gorduras.

Recentemente, Havel e Goldin verificaram que a administração do hexametónio (5 mgrs/Kg), a injeção epidural de procaína ou a secção alta de medula reduziam o nível de FFA do soro dos cães.

As medidas do FFA do soro, a radioactividade de FFA do soro e a actividade específica durante a administração simultânea do ácido palmítico proteico marcado com o C^{14} e hexametónio, indicaram que esta última substância reduz a afluência de FFA ao plasma.

No nosso próprio laboratório fizemos uma série de observações relacionadas com a taxa de FFA do soro do homem, sujeito a diferentes níveis de actividades do sistema nervoso central e também se estudou os efeitos do bloqueio ganglionar sobre as variações de FFA do soro em resultado da actuação de vários estímulos. Verificámos que não só a epinefrina e nor-epinefrina, quando administradas em doses capazes de exercerem um efeito cardiovascular apreciável, provocavam uma subida do FFA do soro. Subidas com as mesmas características se têm observado em várias situações de traumatismo psicológico. Estas alterações verificam-se:

1. — durante uma discussão emotiva;
2. — de manhã, antes do início do trabalho experimental, fazendo a comparação com as manhãs de descanso;
3. — durante os exames orais dos estudantes de medicina;
4. — durante manobras indolores mas apreensivas para os indivíduos que as suportam.

Também se tem observado que a administração dum agente ganglioplégico (canforosulfonato [Arfonad] pode alterar o nível de FFA no soro durante uma manhã de jejum (reduz o nível ou modifica a subida usual).

O bloqueio ganglionar pode também inibir a resposta do FFA a um estímulo emotivo, mesmo que o indivíduo perceba ainda que este é temor apenas (ansiedade ou hostilidade). Ainda não conhecemos uma situação específica capaz de se acompanhar de subida do FFA do soro, embora seja a nossa actual finalidade neste campo de investigação.

Sumário e conclusões

Os estudos resumidos no presente artigo fornecem elementos suficientes para sublinhar a importância do sistema nervoso central no metabolismo dos lípidos, sendo porém necessários subsequentes estudos de anatomia, fisiologia e das reacções bioquímicas individuais susceptíveis às influências neuro-hormonais. A importância do metabolismo dos lípidos, em relação com certas doenças degenerativas tais como a arteriosclerose, e as presumíveis relações das características psicológicas e do comportamento com a evolução destas doenças, salientam a actividade do sistema nervoso central.

É sujeito a especulação o problema de se saber se o efeito da experiência psicológica sobre estas doenças é realizado através alterações provocadas de forma autónoma sobre o metabolismo dos lípidos. Por isso se preconizam estudos subsequentes orientados neste sentido.

A. M. A. Arch. of Int. Med., 105:505; 1960

O PAPEL DA PAREDE ARTERIAL NA PATOGENIA DA ATEROSCLEROSE

H. Haimovici e N. Majer

Desde que Anitschkow, em 1913, provocou lesões ateromatosas no coelho alimentado com rações de elevado teor de colesterol, tem-se multiplicado os trabalhos de carácter clínico e experimental orientados no sentido de demonstrar que a aterosclerose é o resultado dum anormal metabolismo dos lípidos. Este ponto de vista é estruturado na exaustiva investigação do conteúdo químico do sangue nos doentes de aterosclerose; pelo contrário é reduzida a literatura respeitante ao papel desempenhado pela parede arterial nesta doença. Este estado de coisas levou G. Lyman Duff a afirmar: «o leitor dos trabalhos mais recentes pode ser levado a pensar que alguns autores concebem a aterosclerose tão independente da parede vascular, inclusivamente, que possa ocorrer na ausência dos próprios vasos sanguíneos.»

A aterosclerose experimental do cão e do coelho é pois levada a efeito por nós desde 1959, com especial referência à susceptibilidade de certos segmentos da aorta a este processo; certos estudos fisicoquímicos da parede arterial podem muito bem desempenhar na aterogénese um papel mais importante do que é geralmente admitido.

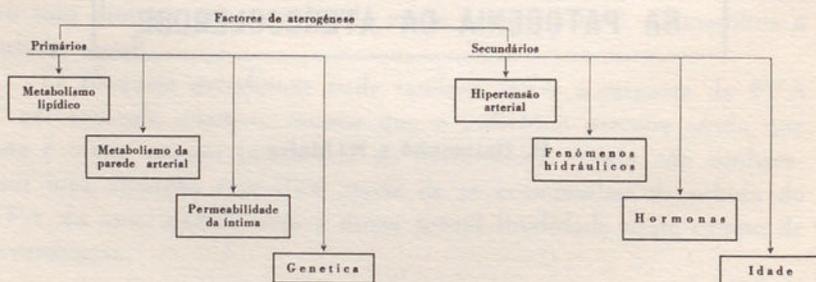
Sem menosprezar muitos outros factores, é o propósito do presente trabalho orientar a nossa atenção no muito desprezado papel biológico da parede arterial na patogenia da aterosclerose.

Este assunto é muito vasto e complexo mas, por agora, será abordado de forma breve e limitado aos dados essenciais da ordem morfológica, funcional e bioquímica arterial que, essencialmente se relacionam com a aterosclerose.

Factores da Aterogénese

Muitos são os factores que estão incluídos na patogenia da aterosclerose cuja importância relativa não está completamente esclarecida.

Podem classificar-se, porém, em 2 grupos, primários e secundários, conforme o esquema.



Estaria fora do âmbito do presente trabalho estudar, mesmo resumidamente, cada um destes factores.

Esta classificação além de sistematizar os diferentes factores tem por finalidade mostrar que o metabolismo da parede arterial está integrado no quadro da patogenia da aterosclerose.

A parede arterial

A estrutura da parede arterial é a de um órgão complexo. As suas 3 camadas, constituídas por células de diferentes tipos, estão destinadas a funções diferentes e desempenham diferentes actividades metabólicas conforme foi por nós demonstrado experimentalmente, ao ser estudado o comportamento enzimático das referidas camadas da parede arterial.

Das três, a íntima é a que desempenha mais importante papel na aterogénese. Sem entrar em pormenores é imprescindível à apresentação do presente trabalho, rever de forma resumida as características morfológica e fisiológica da íntima. Entre o revestimento endotelial monocelular e a membrana elástica interna, existe um extracto constituído por células conjuntivas primitivas. Estes diferentes elementos estruturais da íntima desempenham diferentes papéis na aterogénese.

O endotélio constitui uma barreira semi-permeável ao sangue circulante. Através desta membrana faz-se a difusão dos diferentes elementos, em qualquer direcção. Difusão ou filtração estão condicionadas às características físicas das diferentes moléculas do sangue. Dos três componentes da íntima, o tecido conjuntivo parece mostrar as alterações mais notáveis e características da fase inicial do processo aterosclerótico.

A membrana elástica interna parece não constituir qualquer barreira à migração das moléculas dos lípidos.

No homem, a camada média parece que fica fora do processo da aterosclerose, embora os estudos recentes feitos com o microscópico electrónico demonstrem a presença de lípidos intracelulares no tecido muscular; estas alterações, porém, encontram-se na arteriosclerose experimental do cão.

As alterações degenerativas dos *vasa vasorum* eram consideradas significativas na etiologia da aterosclerose. Embora seja universalmente aceite a presença de vasos na adventícia e na metade externa da média quase nunca se encontram, nas artérias normais, capilares na íntima e no terço interno da camada muscular ou média. Quando porém, se encontram, estão geralmente associadas, mas secundárias, à aterosclerose.

Uma das principais funções dos *vasa vasorum*, além do seu papel na nutrição da parede arterial, parece estar em relação com o transporte e excreção do colesterol e produtos metabólicos.

O papel da hipercolesterolemia

A presença do colesterol e outros lípidos complexos nas lesões ateromatosas, de acordo com as conclusões dos estudos morfológicos e bioquímicos, constitui o fundamento da patogenia clássica segundo a qual, aquelas substâncias são a causa da aterosclerose. Enquanto esta relação de causa e efeito é largamente aceite, não se conhece ainda o mecanismo da chegada do colesterol e diversos lípidos à zona subjacente à íntima. As seguintes interrogações mostram a enorme falha dos nossos conhecimentos:

1 — Qual é a origem do colesterol e dos outros lípidos que se encontram nas lesões ateromatosas precoces?

2 — Se são de origem exógena, como é que estas substâncias penetram na parede arterial?

3 — Se existe uma síntese destas substâncias na intimidade da parede arterial, qual é o papel desempenhado por este metabolismo arterial alterado na aterogénese?

Como é óbvio, a resposta a estas interrogações forneceria todos os elementos necessários a uma correcta interpretação do processo aterogénico.

Origem dos lípidos

É bem conhecido o facto de existirem outros lípidos, além do colesterol, alguns mal definidos, desempenhando variadas acções e que são os ácidos gordos saturados, ésteres de colesterol, triglicéridos fosfolípidos e lipoproteínas. Estas são as substâncias mais importantes que se encontram no sangue e nas lesões de aterosclerose.

Conhecem-se três origens do colesterol e lípidos complexos encontrados nas lesões ateromatosas: 1) exógena; 2) endógena; 3) local.

O papel desempenhado pelo colesterol e outros lípidos complexos de origem externa na aterosclerose é fundamentado nas elevadas taxas daquelas substâncias no sangue circulante dos animais de experiência. Do mesmo modo, no ser humano, as alterações metabólicas traduzidas numa hipercolesterolemia, estão muitas vezes associadas com o aparecimento da aterosclerose, tais como a diabetes *mellitus*, hipotiroidismo, nefrose lipóide, xantomatose hipercolesterolémica essencial. Em quase todos os animais é possível provocar o aparecimento de aterosclerose, sujeitando-os a uma dieta rica em colesterol.

Embora a hipercolesterolemia esteja quase sempre associada à aterosclerose, não são raras as excepções a esta regra, não só nos animais como no homem. Por outro lado, um grande número dos trabalhos sobre os níveis do colesterol no sangue não demonstram, de forma inequívoca, que a hipercolesterolemia seja um factor que preceda sempre a aterosclerose.

A não ser na experimentação, parece não ser essencial ao aparecimento da doença o colesterol no fígado e outros órgãos, tanto mais que a síntese orgânica, é suficientemente elevada. A quantidade de colesterol endógeno é condicionada por vários factores sendo, um deles a hereditariedade que parece ser o que exerce maior influência.

À luz dos conhecimentos actuais tudo leva a crer que a aterosclerose resulte desse intercâmbio do factor exógeno e endógeno.

Por fim, há que considerar os próprios tecidos da parede arterial como origem de colesterol e lípidos. É precisamente a finalidade do presente trabalho rever, com certo pormenor, o mecanismo de alguns dos factores locais responsáveis pela aterosclerose.

Papel dos factores locais

Há muito que se chama a atenção para o facto das alterações químicas de parede arterial constituírem o reflexo das modificações do conteúdo químico do plasma. A relação recíproca entre tecido arterial e sangue circulante é a base da teoria da filtração, na patogenia da aterosclerose. Esta teoria clássica, proposta por Virchow há mais de um século, tem tido defensores e opositores entre os investigadores contemporâneos.

Na opinião de Anitschkow a aterosclerose seria o resultado duma perturbação de passagem de fluídos através da parede arterial, do lume para a adventícia do vaso. Wilens mostrou *in vitro*, que nas artérias isoladas o colesterol de perfusão ficava retido na parede arterial.

O depósito do lípido a este nível é confirmado pela coloração com o Sudan IV. Embora estes fenómenos ocorram duma forma artificial, estas experiências reflectem, de certo modo, o que se passa *in vivo*.

Russel Holman e colaboradores chamam a atenção para dois factos que contradizem esta teoria de filtração: a) grande intervalo de tempo entre a ingestão do colesterol e o aparecimento das primeiras lesões ateromatosas; b) ausência de correlação entre os altos níveis de colesterol no sangue e a extensão e gravidade das lesões. Em apoio destes últimos argumentos mencionam casos de hiperlipemia e hipercolesterolemia associados com detergentes ou com a diabetes pelo aloxan, que se não acompanha de lesões de qualquer espécie.

Confrontando estas duas teorias, ficamos com a impressão de que a filtração pode não ser o único factor decisivo da aterogénese mas que desempenha um papel importante, preparando a passagem dos lípidos através do endotélio vascular. Isto significa que a permeabilidade do endotélio não é um fenómeno passivo.

Ainda se não conhecem muitos factores e dos mais importantes, fundamentais para a resolução deste problema. Em primeiro lugar temos que saber sob que forma química o colesterol e outros lípidos

penetram na parede arterial. Considerando que a formação do ateroma resulta dum desequilíbrio entre o valor da difusão de lípidos na parede arterial e a velocidade de excreção dos mesmos, temos outros factores por conhecer. Desconhece-se ainda o tipo de reacção dos tecidos da parede arterial a estas substâncias estranhas. E, finalmente, há que saber se as alterações da substância fundamental da subíntima e a proliferação fibroblástica precedem ou são a consequência da deposição de lípidos. Estudos bioquímicos recentes sobre a aterosclerose humana, demonstraram que a alteração mais precoce deste processo patológico reside num aumento do colagénio ou da elastina da íntima; daí resulta a convicção de que o fibroblasto e o tecido conjuntivo desempenham um papel importante na patogenia da aterosclerose.

Os factos acabados de apontar mostram que a parede arterial não se comporta como simples tecido passivo; pelo contrário é um órgão de elevada capacidade metabólica. É, aliás, fácil imaginar que nesta complexa estrutura anatómica haja tarefas metabólicas próprias de cada tipo celular. Sob este ponto de vista tem-se verificado que o tecido da parede arterial realiza respiração, glicólise, fosforilização oxidativa e muitas outras actividades metabólicas.

Os nossos próprios estudos sobre a actividade oxidativa dos tecidos da aorta no homem, no cão e no coelho, com especial referência à oxidase succínica, sistemas de oxidase citocrómica e à esterase, têm demonstrado diferenças nas três espécies animais: a capacidade oxidativa do sistema de oxidase succínica era mais baixa na aorta abdominal do cão comparada com a do segmento torácico; das três espécies o tecido aórtico do homem mostrava a mais baixa capacidade oxidativa.

É preciso não esquecer que o tecido da parede arterial, como aliás do fígado e de outros órgãos, é capaz de realizar a síntese química das substâncias do ateroma. A experimentação *in vivo*, demonstrou que a parede da aorta pode sintetizar fosfolípidos e ácidos gordos e é capaz de converter o acetato em colesterol. Outro facto também demonstrado é o da parede aórtica ser capaz de exhibir o mesmo poder de síntese de fosfolípidos, na presença ou na ausência de hipercolesterolemia.

Todos os conhecimentos já referidos e resultantes de experimentação, sugerem que o metabolismo da parede arterial e o seu poder de sintetizar as substâncias dos depósitos ateromatosos possa ser o factor mais importante da patogenia da aterosclerose. É porém difícil de apreciar a relativa contribuição do colesterol endógeno em relação

com o de origem externa. De qualquer forma, tudo leva a admitir a participação activa da parede arterial no mecanismo da aterosclerose.

O mecanismo orientador do metabolismo da parede arterial é muito complexo, estando sujeito a influências tanto locais como sistémicas. Destas últimas, os factores hormonais e enzimáticos devem desempenhar o papel mais importante, de acordo com a opinião de alguns investigadores.

Os estrogéneos são reconhecidos como capazes de bloquear a deposição do colesterol no tecido conjuntivo; de forma semelhante actua a cortisona, enquanto a hialuronidase favorece esta difusão e o propil-tiuracilo a restringe. Em certos animais, especialmente no cão, o hipotiroidismo é uma etapa necessária para se provocar, experimentalmente, a aterosclerose por hipercolesterolemia. Enquanto que parece existir uma correlação entre o grau de hipotiroidismo e o desenvolvimento da aterosclerose, o problema que requer ser elucidado diz respeito ao mecanismo da deficiência hormonal sobre a própria parede arterial. Um outro órgão que pode desempenhar um papel importante na aterosclerose é o pâncreas. O nosso conhecimento sobre este problema limita-se ao conhecimento de que a diabetes acelera este processo tanto no homem como na mulher.

Como é óbvio, quando se conhecer o mecanismo segundo o qual a diabetes provoca ou agrava a aterosclerose, ter-se-á dado um importante passo no conhecimento desta doença.

As actividades enzimáticas da parede arterial, como já foi acima referido, têm sido demonstradas no que respeita, principalmente, à respiração, glucólise e metabolismo do fósforo. A nossa investigação sobre as actividades oxidativa e da esterase da parede normal ou aterosclerótica das artérias do cão e do coelho, levou-nos a algumas conclusões interessantes. Os nossos resultados indicam que as alterações metabólicas do tecido arterial estão associadas com o desenvolvimento da aterosclerose. Assim, na fase mais precoce a parede arterial reage com um aumento de actividade e da esterase, enquanto há um decréscimo nas fases avançadas. Conquanto o aumento das actividades enzimáticas nas fases mais precoces pode resultar dum fenómeno de adaptação ou de *stress*, o seu decréscimo, nas fases mais avançadas da aterosclerose, pode ser atribuído aos fenómenos de fibrose e de degenerescência, que acompanham a morte dos tecidos.

O estudo histoquímico destes enzimas podem vir a elucidar as alterações acima referidas, indicando a zona da parede arterial onde o processo decorre. Estes estudos estão a ser realizados.

Comportamento biológico dos diferentes segmentos da aorta

Está demonstrado, por nós e por outros autores, que a aorta abdominal do cão é susceptível à aterosclerose enquanto que o segmento torácico é geralmente resistente. Este achado seria a favor duma diferença biológica entre os dois segmentos. Os nossos estudos metabólicos do tecido da artéria, realizados no cão, no homem e no coelho, parecem levar a esta conclusão. Na verdade, estes resultados parecem indicar uma relação entre a actividade enzimática e a susceptibilidade à aterosclerose, bem como sugerem uma diferença metabólica entre a aorta torácica e a aorta abdominal do cão.

Este comportamento biológico diferente foi comprovado pela transplantação de homoenxertos frescos. Enxertos da aorta abdominal e torácica foram implantados respectivamente na orta torácica e abdominal e os cães foram a seguir sujeitos a um regime aterogénico.

Os resultados obtidos foram os seguintes:

1 — Os enxertos da aorta torácica implantados na aorta abdominal, segmento mais susceptível à aterosclerose, no cão, mostraram-se menos atingidos que a aorta abdominal receptora deste enxerto.

2 — Pelo contrário, os enxertos da aorta abdominal implantados na aorta abdominal, mostram acentuadas alterações ateromatosas.

3 — As experiências em decurso, com enxertos implantados na aorta torácica, parecem confirmar os resultados anteriores, a saber: a) os enxertos torácicos revelam ligeiras ou nulas alterações ateroscleróticas; b) os enxertos de aorta abdominal igualmente mostram acentuadas alterações.

Estas experiências sugerem, de forma convincente, que os enxertos de aorta, quer sejam implantados no segmento torácico ou abdominal, conservam o seu comportamento original, isto é, maior susceptibilidade à aterosclerose do segmento abdominal em relação ao torácico. Os resultados destes estudos e dos da actividade enzimática, sugerem um diferente comportamento biológico da aorta abdominal e da torácica. Também indicam que a susceptibilidade do tecido da parede arterial à aterosclerose não resulta da sua localização mas sim que está dependente de propriedades biológicas próprias dos tecidos da artéria.

Conclusões

Dos dados anteriormente fornecidos, parece que a causa da aterosclerose está relacionada com mais de um factor. Enquanto que

a relativa importância das várias causas, locais e sistêmicas não está definitivamente assente, o papel da parede arterial resulta como um factor chave na patogenia da doença.

A aterosclerose não deve ser considerada como uma consequência inevitável do processo de envelhecimento das artérias. Com base nos actuais conhecimentos, a parede arterial deve ser considerada como um órgão participando activamente no mecanismo da aterosclerose. Igualmente deixou de ser válido o velho conceito que considerava a parede da artéria como simples depositário de lípidos, derivados do sangue circulante.

Um conhecimento mais preciso das fases precoces da aterosclerose constitui, indiscutivelmente, a orientação mais favorável à investigação deste problema. Seria do maior interesse procurar conhecer as alterações morfológicas e bioquímicas que rodeiam as lesões iniciais da aterosclerose.

Arch. of surg., 82:1; 1961

A MORTALIDADE POR DOENÇAS CARDIO-VASCULARES E O PROGRESSO SANITÁRIO

J. T. Montalvão Machado

A mortalidade por doenças cardiovasculares é representada por números muito variados, podendo individualizar-se três grupos de países catalogados de alta, média e baixa mortalidade cardiovascular de acordo com o quadro a seguir reproduzido:

Médias gerais nas 3 ordens de países	Obituário cardio-vascular em relação ao obituário total	Taxa de mortalidade geral	Médias brutas da duração da vida	Médias corrigidas da duração da vida
De alta mortalidade cardio-vascular	452 ‰	9,8 ‰	67,3 anos	70,9 anos
De méd. mortalidade cardio-vascular	327 ‰	10,2 ‰	65,4 anos	69,2 anos
De baixa mortalidade cardio-vascular	48 ‰	13,5 ‰	5,2 anos	51,6 anos

Nos países do primeiro grupo encontra-se à frente os Estados Unidos, (população branca) onde quase metade dos óbitos (497 ‰) são devidos a doenças cardiovasculares; no último temos a Guatemala onde a mortalidade por esta causa é representada por 19 ‰. Portugal pertence ao grupo de mediana mortalidade por doença cardiovascular, representado por 233 ‰. Não vamos entrar nos comentários largamente desenvolvidos pelo autor no trabalho original em relação com o sumário acima referido.

Em referência ao nosso País, vamos transcrever na íntegra, parte do trabalho pelo seu interesse no que respeita ao problema da aterosclerose:

«É sabido que o homem tem em geral uma vida mais activa do que a mulher, é mais dado a iniciativas e ambições, entra mais frequentemente em competições de ordem física ou intelectual, expõe-se mais, na vida moderna, a vitórias e revezes, desgostos e preocupações. Pelò contrário, a mulher atravessa uma existência mais conformista, menos sujeita aos traumatismos morais.

«Posto isto, fixemo-nos no andar etário dos 50 aos 59 anos de idade, em que se tornam mais frequentes as grandes doenças do miocárdio e comparemos a mortalidade cardíaca, no mesmo andar etário, em duas épocas diferentes: no quinquénio de 1913 — 17, quando se começou a aperfeiçoar a Estatística do Movimento Fisiológico, e no quinquénio de 1954 — 58, da década corrente. O exame dos números de óbitos assinalados naquele andar etário e a verificação da população existente no mesmo andar, permitiram-nos construir o Quadro I e chegar às conclusões seguintes:

«1.^a — Ao passo que a taxa obituária anual das mulheres cardiopatas, entre os 50 e 59 anos de idade, por 100 000 mulheres existentes no mesmo andar etário, subiu apenas da primeira para a segunda época, de 142 para 255, com um acréscimo de 79 %, a mesma taxa no homem teve uma ascensão muito mais ampla, indo de 175, para 389, com um acréscimo de 122 %.

«2.^a — Por outro lado, se pusermos de parte aquelas taxas e olharmos apenas aos números brutos do obituário cardíaco-vascular, nas mesmas épocas e no mesmo andar etário, conclui-se que em 1913-1917 em cada centena de óbitos portugueses por cardiopatia, entre 50 e 59 anos de idade, havia 50,1 homens e 49,9 mulheres, isto é, os sexos eram quase igualmente atingidos; porém, na década corrente, aparecem-nos vitimados 54,9 homens e 45,1 mulheres, revelando-se uma maior mortalidade masculina, que, ano a ano, se vem acentuando.

QUADRO I

	Homens	Mulheres
Óbitos anuais por angiocardiotas, no quinquénio de 1913-17, por 100.000 habitantes existentes	175	142
Óbitos anuais por angiocardiotas, no quinquénio de 1953-58, por 100.000 habitantes existentes	389	255
Aumentos verificados	122 %	79 %

«É esta maior mortalidade masculina, que exprime, até certo ponto, o aumento real da mortalidade por doenças cardiovasculares.

«Por isso, somos levados a crer que, além das duas causas passivas acima invocadas, há também causas activas, entre as quais, esta: a vida febril e intensa das sociedades modernas, com lutas e preocupações, triunfos e revezes, abundâncias e deficiências, alegrias e angústias, esperanças e desilusões.

«Desde há anos começou a generalizar-se a noção de que as doenças do miocárdio, antigamente chamadas miocardites, não são verdadeiramente doenças do miocárdio, e que anginas de peito e enfartes do miocárdio são antes doenças das artérias coronárias, encarregadas da irrigação do músculo cardíaco.

«Com esta interpretação de factos e dado o volume obituário que atingem as alíneas nosológicas n.ºs 22 e 26 (lesões vasculares do sistema nervoso e doença arteriosclerótica e degenerativa do coração), chega-se à conclusão final de que o homem morre muito mais pelas artérias do que pelo coração.

«Ora, já desde o princípio do século corrente, alguns experimentadores russos e alemães chegaram à conclusão de que uma alimentação rica em gorduras, fornecida a cães, coelhos e galinhas, despertava nos mesmos animais, ao cabo de alguns meses, lesões ateromatosas e proliferação de tecido conjuntivo e infiltração lípido-calcária nas válvulas do coração, na aorta, nas coronárias e noutras artérias.

«Destas experiências nasceram intermináveis discussões. Diziam uns que o excesso de gorduras alimentares gerava a formação excessiva de colesterol e era a hipercolesterolemia que dava lugar à formação das lesões arteriais. Diziam outros que a hipercolesterolemia só existia porque a tiroideia e outras glândulas não conseguiam uma suficiente desintegração do colesterol.

«Abstraindo da mecânica fisiológica do fenómeno, parece estar averiguado que uma alimentação rica em gorduras, sobretudo quando tais gorduras são de origem animal, pode concorrer para as doenças das coronárias. Assim o vêm dizendo Dudley White, Keys e Blak e Clark, nos Estados Unidos, Haqvin Malmros, na Suécia, Noboru Kimura, no Japão, e outros autores, não somente baseados em factos de natureza experimental, mas apoiados também em estatísticas, que mostravam a incidência das coronarites em diferentes épocas e povos. Assim, por exemplo, Malmros, demonstrou que na Noruega, ocupada durante a Segunda Guerra Mundial, época em que foi mínimo o abastecimento de gorduras, houve um declínio na incidência das

doenças coronárias; mas, no seu próprio país, a Suécia, onde o fornecimento de gorduras foi conservado mais perto dos padrões habituais houve muito menor alteração na incidência das mesmas doenças.

«Vejamos uma vez mais, se a Estatística, dos diversos povos e lugares, referente a anos mais recentes, não poderá contribuir para reforçar ou para invalidar a hipótese posta: o excesso de gorduras alimentares contribui para as afecções das coronárias.

«Fomos por isso à procura dos números indicados pela alínea 26, da Nomenclatura Nosológica Abreviada, ou «Doença Arteriosclerótica e degenerativa do coração» e estabelecemos a relação, para cada país, entre os óbitos verificados e a população existente.

«Desta vez porém, para sermos mais rigorosos, estabelecemos a proporção dos óbitos averiguados, entre as idades de 50 e 69 anos e a população existente nos mesmos andares etários. Na verdade, a estrutura da população poderia induzir-nos em erro e vamos dizer porquê.

«Países velhos, com fraca natalidade, como a Grã-Bretanha e a Áustria possuem uma população envelhecida, mais predisposta para as afecções cardíacas; mas países novos, com boa natalidade, possuem uma população jovem, pouco inclinada às mesmas doenças.

«É por isso que a Áustria, mostrando em 1954, 502 200 crianças, com 5 a 9 anos, revelava 519 100 habitantes, com 50 a 54 anos, isto é, mais homens maduros do que crianças; mas a Jugoslávia, com boa natalidade, patenteava em 1953, 1 507 000 crianças, entre os 5 e 9 anos, e apenas 841 000 habitantes, entre os mesmos 50 a 54 anos, isto é, muitas mais crianças do que homens maduros.

«É pois evidente que, determinando as taxas de cardiopatias em relação à população total, há tendência para a obtenção de taxas mais fortes nos países velhos, de baixa natalidade, o que aliás já acima acentuámos.

«Fomos pois à cata das taxas de mortalidade etária, entre os 50 e 69 anos, pela alínea da «Doença arteriosclerótica e degenerativa do coração», durante o quadriénio de 1951-1954, em diferentes países, e obtivemos os números que vamos expor.

«Alguns países revelaram taxas muito baixas da mortalidade etária, por doenças das coronárias e miocárdio:

Guatemala	74
França	78
Jugoslávia	86

Ceilão	126
Japão	138
Portugal	189

«Deve pôr-se de remissa a taxa apontada para a França, porque consultando-se as Estatísticas dos diversos anos, tem-se a impressão de que os clínicos franceses, por motivos que ignoramos, aliviam a alínea da «Doença arteriosclerótica e degenerativa do coração» e sobrecarregam a alínea seguinte, «Outras doenças do coração». Porém, tanto a França como os outros países indicados, são habitados por povos que se alimentam principalmente com pão, arroz, legumes e hortaliças. São povos de modesto nível económico, onde as populações se vêem obrigadas a restringir o consumo de carne e gorduras que são alimentos muito caros, e a usar principalmente a alimentação mais barata, aquela que é mais rica em hidrocarbonados: pão, arroz, hortaliças e legumes.

«Com taxas mais elevadas, surgem outros países:

Suécia	313
Inglaterra e Gales	397

«São países mais frios, onde os rigores do clima obrigam a fazer maior uso de gorduras.

«Mas há ainda taxas muito mais altas:

Nova Zelândia	493
Finlândia	508
Canadá	546
Estados Unidos (população branca)	628

«Trata-se não sòmente de países de climas mais rigorosos, mas ainda de povos que, gozando um nível de vida mais elevado, podem por isso adquirir alimentos mais caros, com predominância de carne, peixe, gorduras, ovos e lacticínios, ora em estado fresco, ora em estado de conserva.

«De qualquer forma, acabamos de ver que as populações pobres nutrindo-se principalmente de hidrocarbonados, estão menos expostos aos insultos vasculares da senilidade do que os povos, de clima mais frio ou de mais elevado nível económico, nutrindo-se mais fartamente de gorduras e proteínas.

«Tendo feito uma comparação de taxas obituárias por miocardites, entre diversos países, vejamos também como se notam diferenças sensíveis, quando idêntico estudo incide sobre as diferentes regiões portuguesas.

«Pelo que diz respeito aos diferentes distritos do continente português, tivemos que procurar as taxas de mortalidade por «Doença arteriosclerótica e degenerativa do coração», em relação à população total de cada distrito.

«É que a nossa Estatística Obituária dá-nos conta, ano a ano, dos falecimentos registados, por idades e causas de morte, mas somente quanto à totalidade do País, e não quanto a distrito por distrito e concelho por concelho.

«Apurando os números do obituário pelo aludido grupo nosológico, em relação a 100 000 pessoas existentes, em cada distrito do continente e durante o quinquénio de 1954-1958, obtivemos as taxas que passamos a mencionar, por ordem crescente.

«Num primeiro grupo, surgem-nos os seguintes distritos com taxas baixas.

Distrito de Bragança	26
Distrito da Guarda	42
Distrito de Vila Real	46
Distrito de Beja	49

«São distritos do interior, de populações essencialmente rurais, nutrindo-se principalmente com alimentos ricos em hidrocarbonados: pão, batatas, arroz, massas, legumes e hortaliças, embora comam também algum bacalhau e carne de porco.

«Segue-se um segundo grupo, de taxas um pouco mais elevadas, assim constituído:

Distrito de Setúbal	51
Distrito de Castelo Branco	52
Distrito de Viana do Castelo	52
Distrito de Leiria	54

«Pondo de parte o distrito de Setúbal, constituído por regiões heterogéneas, vemos que os distritos de Castelo Branco, Viana do Castelo e Leiria fazem a continuação do primeiro grupo, com características acentuadamente rurais, onde a escassez de gorduras

alimentares pode ajudar a explicar a fraca incidência de doenças do miocárdio.

«Em terceiro grupo aparecem-nos:

Distrito de Portalegre	63
Distrito de Santarém	66
Distrito de Viseu	68
Distrito de Braga	70
Distrito de Coimbra	73

«Há talvez neste grupo uma forte intromissão de populações industriais, fazendo já um maior consumo de carnes e gorduras e por isso as taxas se vão elevando, a pouco e pouco.

«Finalmente num quarto grupo, de taxas mais fortes, de mortalidade por doença arteriosclerótica do coração aparecem-nos:

Distrito de Faro	76
Distrito de Aveiro	77
Distrito de Évora	90
Distrito do Porto	90
Distrito de Lisboa	101
Cidade de Lisboa	116
Cidade do Porto	133

«São os distritos de populações mais morredouras por coronarites, o que poderá atribuir-se a uma alimentação, que se vai afastando do tipo rural, com interveniência, cada vez maior, de carne, gorduras e peixe. As populações de Lisboa e Porto estariam ainda particularmente expostas aos malefícios duma alimentação com excessivas gorduras e proteínas.

«Não queremos passar à frente sem explicar porque é que as taxas, que acabamos de expor, de mortalidade por doenças das coronárias, são muito mais baixas do que aquela que acima se atribuiu à totalidade do nosso País. A razão é óbvia: pelos motivos que apontámos, a taxa do País é etária, referida ao andar de 50 a 59 anos, ao passo que as taxas, relativas aos distritos e cidades de Lisboa e Porto, foram determinadas em relação à população total.

«Poderá objectar-se a todas estas considerações que apenas fica provado que este grupo de doenças se mostra mais agressivo para as populações urbanas do que para as populações rurais; mas, poderá

acrescentar-se, a alimentação não é o factor único que põe em divergência a vida urbana e a vida rural.

«De toda a forma, poderemos concluir que as doenças do miocárdio crescem, quando passamos da infância e da meia idade para as idades senis; do sexo feminino para o masculino; dos povos subdesenvolvidos para os países mais civilizados; das populações rurais para as urbanas.

«É evidente que entre a cidade e o campo se estabelece uma grande diferença entre as condições dos respectivos meios: o ar, a habitação, a actividade profissional, a maneira de pensar e sentir, o traje, o trato social, a diversão e certamente o tipo da alimentação.

«Será caso para se dizer, como já se disse a propósito do cancro e de outras doenças, que a grande frequência do enfarte do miocárdio, nas populações citadinas, representa o duro preço por que o homem moderno paga os apreciáveis serviços da civilização.»

Centro de Estudos Demográficos 11:151; 1958/59

ETIOLOGIA

A taxa de colesterol do sangue em homens normais ou sofrendo de doença das coronárias; diferenças respeitantes à idade

H. H. Orvis et al

A grande variação dos níveis de colesterol no soro, tanto nas pessoas sãs como nas doentes, levou certos autores a considerarem ser de fraco ou nulo valor esta determinação como indicativa duma futura doença coronária por arteriosclerose.

Os autores, porém, levaram a efeito o presente trabalho com

propósito de averiguar os níveis de colesterol no soro em indivíduos com ou sem manifestações clínicas de doença coronária relacionando-os com a idade; este estudo foi realizado em 95 pessoas normais e 88 doentes. Os resultados obtidos estão resumidos no quadro seguinte:

Os resultados obtidos são estatisticamente suficientes para supor que a elevação do colesterol no soro em indivíduos abaixo dos 40 anos constitui indicativo duma possível doença coronária, embora os autores afirmem que não se pode assegurar que um determinado nível de colesterol no soro constitua uma barreira separando a susceptibilidade da doença coronária já estabelecida.

Comparação dos valores das taxas de Colesterol no sangue (de 250 mgr %/o, 275 mgr %/o e 300 mgr %/o) em indivíduos com ou sem doenças coronárias em relação com a idade:

	30 - 39 anos		40 - 49 anos		50 - 59 anos	
	N.	D. C.	N.	D. C.	N.	D. C.
Número de indivíduos	29	13	33	26	21	28
Colesterol no soro sup. a 250 mgr %/o	21 %/o	69 %/o	58 %/o	69 %/o	62 %/o	79 %/o
Colesterol no soro sup. a 275 mgr %/o	14 %/o	62 %/o	33 %/o	58 %/o	32 %/o	43 %/o
Colesterol no soro sup. a 300 mgr %/o	0	23 %/o	23 %/o	13 %/o	14 %/o	30 %/o
N — indivíduos normais						
D. C. — indivíduos com doença coronária						

Efeito da altitude sobre os coelhos alimentados com elevado teor de colesterol

P. D. Atland
e B. Highman

Os autores realizaram o seu estudo experimental com coelhos alimentados com uma dieta rica em colesterol, expondo os animais, durante 23 horas por dia e por um tempo máximo de 17 semanas, a uma atmosfera de 16 000 pés de altitude, artificialmente criada, com a finalidade de verificar o efeito da hipoxia no aparecimento de arteriosclerose. Estes coelhos mostraram arteriosclerose pulmonar mais grave que os animais testemunhas, mas as lesões da aorta descendente e abdominal foram de mediana gravidade.

Os coelhos sujeitos a grandes altitudes evidenciaram uma maior frequência de depósitos de cálcio nas lesões de arteriosclerose dos vasos pulmonares e da aorta. A hipoxia e a hipertensão arterial são considerados como os factores que mais contribuem para a calcificação e gravidade das lesões pulmonares. Os níveis de colesterol do sangue dos coelhos alimentados com dieta rica de colesterol eram maiores no grupo de animais sujeitos à altitude.

A dieta rica de colesterol causou uma anemia persistente ao fim de 4 semanas, nos animais não sujeitos à altitude, e reduziu

o grau de policitemia, no outro grupo.

Arch. of Pathology 70:343; 1960

Lipoproteínas e a patogenia da arteriosclerose

R. Aixalá, P. Fojo,
A. Inclán e R. Suárez

O estudo dos valores das lipoproteínas do sangue em indivíduos portadores de qualquer localização de arteriosclerose e em indivíduos sãos, pode ser levado a efeito pela cromatografia em papel. Trata-se de um método de investigação que pode, com vantagens, substituir na clínica as técnicas mais complexas e dispendiosas como sejam a ultracentrifugação e fraccionamento físico-químico.

Os resultados obtidos por Aixalá e seus colaboradores revelam os seguintes valores, considerados normais, para o homem e mulher, no que respeita às lipoproteínas identificáveis:

Homens:

alfa-lipoproteínas = 75 %
beta-lipoproteínas = 25 %

Mulheres:

alfa-lipoproteínas = 72 %
beta-lipoproteínas = 28 %

A relação α/β , tem significado especial no sentido de se averiguar se a relação entre os dois tipos de proteínas varia conforme a idade e nos estados preliminares

ou já estabelecidos de arteriosclerose. Está demonstrado que são as beta-lipoproteínas, de grande molécula, que se depositam nas placas de atheroma e o seu estudo pela electroforese em papel pode constituir um sinal hemático das anormalidades metabólicas responsáveis pela arteriosclerose. Os conhecimentos resultantes da literatura e do trabalho do autor já referido, levam a admitir a tese, segundo a qual os doentes das coronárias tanto na fase da lesão já estabelecida como anos até antes do início da sintomatologia da doença, já mostram uma diminuição absoluta e relativa das alfa-lipoproteínas, com aumento acentuado das beta-lipoproteínas, mesmo que o colesterol não tenha aumentado no sangue e sem modificações do coeficiente colesterol-fosfolípidos.

Desde os estudos de Gofman sobre a relação dos lípidos do sangue com as doenças relacionadas com a arteriosclerose e estudos subsequentes de outros autores, resultam os seguintes factos:

1 — O metabolismo das gorduras está relacionado com a arteriosclerose.

2 — As lesões de arteriosclerose do homem contém lípidos.

3 — Lesões semelhantes se podem reproduzir, experimentalmente, nos animais.

4 — Conhecem-se medidas capazes de prevenir e eliminar estas alterações.

Aixalá e colaboradores propõem empreender uma campanha de prevenção, destinada a modificar os regimes dietéticos, no sentido de preconizar o uso de óleos vegetais não saturados em substituição de gorduras de origem animal (manteiga).

Esta campanha deveria abranger toda a população mas especialmente as cantinas das escolas, as creches, os asilos, hospitais e todos os locais de comidas.

Rev. Cubana de Cardiologia 21:75; 1960

EXPERIMENTAÇÃO

Arteriosclerose experimental e anastomose porto-cava

F. F. McAllister, R. Bertsch e G. D'Accessio

É um assunto controverso o papel desempenhado pelo fígado no metabolismo do colesterol e na aterogénese experimental. Está estabelecido que o colesterol livre existe no sangue circulante como resultado da desagregação dos glóbulos vermelhos e outros elementos figurados e que é excretado pelo fígado através da biliar, na qual o colesterol é solúvel. Por outro lado, sabe-se que o fígado é capaz de realizar a sín-

tese do colesterol a partir dos acetatos, por intermédio dum processo, no qual participam 26 reacções enzimáticas diferentes.

Os trabalhos de Siperstein e Quest mostram que o colesterol de origem externa pode, pelo menos em parte, controlar esta síntese, possivelmente através do seu bloqueio antes da formação de *squalene*.

Os autores do presente trabalho, procuram estudar a função hepática, no que respeita ao colesterol exógeno.

A experiência é realizada em cães sujeitos a uma anastomose venosa porto-cava (término-lateral), os quais, com a série de animais testemunhas, são alimentados com uma ração rica em colesterol (52%). Normalmente, a maior parte do colesterol ingerido entra na corrente sanguínea, veiculado pelos vasos linfáticos do tubo digestivo e, pelo sangue do sistema porta, chega ao fígado. Se o sangue é desviado pela anastomose porto-cava, passa directamente à corrente sanguínea, subindo deste modo, a taxa de colesterol e a provocação experimental da arteriosclerose.

De facto, os animais com a anastomose porto-cava aparecem com altos níveis de colesterol no sangue circulante a seguir a um regime dietético rico em colesterol, o que vem demonstrar o papel protector do fígado, possi-

velmente realizando um armazenamento do colesterol exógeno; por isso o fígado parece ter um papel protector do desencadear da arteriosclerose.

Os autores, resumem a sua experiência assim:

5 cães foram preparados com uma anastomose porto-cava e sujeitos a uma dieta de 5% de colesterol com 150 g de propiltiouracil, diariamente. Quando comparado com os 5 caninos testemunhas sujeitos ao mesmo regime alimentar, verificou-se que havia uma elevação rápida e acentuada da taxa de colesterol no soro, a níveis de 1000 a 2000 mg. O grau de arteriosclerose estava relacionado com a taxa de colesterol no sangue e a sua duração. O colesterol subiu a estes níveis apesar da acentuada perda de peso observada nos animais de experiência.

Arch. of Surgery 82:66; 1961

Redução do colesterol do soro pela tiroxina dextrógiro no homem com doença coronária

M. F. Oliver e G. S. Boyd

Uma substância a administrar num doente com doença das coronárias, com a finalidade de baixar o nível do colesterol do soro, não deve, ao mesmo tempo, estimular o metabolismo do miocárdio e aumentar as suas necessi-

dades de oxigénio. Por isso, não está indicado o uso da tiroxina levógira que é um potente estimulante dos metabolismos basal e do miocárdio. Os estudos realizados em animais mostram que os isómeros dextrógiros da tiroxina (tri-iodo-tironina e di-iodo-tironina) possuem um menor efeito sobre o metabolismo do miocárdio conservando, porém, a sua capacidade hipocolesterolemizante.

A investigação clínica revela que estes isómeros baixam os níveis de colesterol do soro durante períodos que vão até 3 meses, enquanto outros isómeros levógiros e análogos do ácido acético não tem um efeito tão prolongado. Contudo a di-iodo-tironina e a tri-iodo-tironina, podem precipitar uma crise anginosa quando usadas em doses superiores às que são suficientes para fazer baixar o colesterol do sangue.

Os autores do presente trabalho administraram a tiroxina dextrógira durante 3 a 6 meses a 38 doentes eutiroideos com doença das coronárias com o propósito de obter uma baixa dos níveis do colesterol do sangue, o que foi conseguido na maioria destes homens.

De 18 homens tomando uma dose diária de 10 mgs durante 3 meses em dois deles não houve uma redução significativa ou per-

sistente de colesterolemia e, em dois, a droga precipitou uma crise anginosa.

De 20 homens tomando uma dose diária de 7,5 mgs durante 6 meses, em 4 deles não houve qualquer alteração do colesterol sanguíneo. Nos restantes 16 doentes, a droga provocou uma descida significativa do colesterol, mas em 5 destes 16 homens doentes o colesterol subiu a níveis ainda superiores aos primitivos, ao fim de 6 meses. Em todos os doentes houve uma subida do iodo proteico e uma redução de fixação às 4 horas, do iodo radioactivo. Destes 20 doentes, num caso apareceu angina de esforço e diminuição da tolerância ao exercício; em 7, os autores observaram dor anginosa menos intensa e melhoria da tolerância ao esforço, depois de suspensão a terapêutica pela tiroxina.

Embora os autores tenham sugerido, em virtude de trabalhos anteriores, que a tiroxina dextrógira é o composto tireoactivo mais satisfatório para a redução da hipercolesterolemia dos portadores de doença coronária, em virtude dos seus estudos verificaram que não é suficientemente seguro. É impressionante a variabilidade de reacção individual e, por este motivo, não é possível assentar numa dose que, seguramente, reduza a taxa de colesterol no sangue, num período de

6 meses; também não se pode preconizar uma dose com este efeito sem provocar a eclosão duma crise de angina de peito.

The Lancet 1:783; 1961

Efeitos dos ácidos biliares sobre o colesterol plasmático

E. E. Howe,
D. K. Bosshardt
e J. W. Huef

Dos estudos realizados em ratos recentemente desmamados, os autores chegaram às seguintes conclusões:

1—O ácido taurocólico é menos hipercolesterolizante que o ácido cólico.

2—A acetilação do metilcolato nas posições 3 e 7 faz desaparecer este efeito.

3—O ácido litocólico exerce acção hipocolesterolizante e neutraliza a acção dos ácidos biliares que fazem subir o nível de colesterol do sangue.

4—O ácido quenodioxícólico, sob este aspecto, é semelhante ao ácido litocólico; o ácido hio-deoxicólico é mais eficaz que o litocólico e o quenodeoxicólico na sua capacidade de neutralizar o efeito hipercolesterolemizante do ácido cólico.

Parece concluir-se que existe um equilíbrio dos diferentes ácidos biliares responsável pela constância do nível de colesterol no sangue e que vários factores

podem actuar sobre este equilíbrio, alterando as quantidades de um ou vários destes ácidos biliares, nomeadamente o regime alimentar.

J. of Nutrition 72:379; 1960

ANATOMIA PATOLÓGICA

Os pequenos vasos na arteriosclerose

E. Davis e J. Landau

Os autores referem-se a uma série de 80 doentes cujas idades estão compreendidas entre os 45 e 89 anos, portadores de arteriosclerose e consequentes manifestações ao nível dos vasos cardíacos, cerebrais ou das extremidades. Estes doentes foram estudados num hospital de Jerusalém e sujeitos ao exame oftalmoscópico; os vasos conjuntivais observados à lâmpada de fenda e os vasos da matriz ungueal observados à microscopia capilar.

Na conjuntiva e no leito ungueal foram observadas alterações características em 83 % dos doentes, a saber:

Conjuntiva

a)—Arteriolas compridas, pálidas, rectificadas não desenhando curvas, acompanhadas duma vé-

nula e que atravessam quase toda a conjuntiva bulbar;

b) — Numa secção da conjuntiva observava-se um grupo de arteríolas e vénulas, paralelas e rectas.

Leito ungueal

No leito ungueal os capilares apresentavam-se rígidos, crispados e agrupados em novelos; o plexo venoso subpapilar era muito evidente e por vezes lembrava o aspecto dos vasos conjuntivais.

O padrão dos vasos conjuntivais era muito semelhante ao do fundo do olho da arteriosclerose: arteríolas da retina p á l i d a s, estreitas e rectas.

Na arteriosclerose, observa-se um estreitamento da arteríola e do segmento arteriolar do capilar, sem que este último sofra uma acentuada redução do seu diâmetro. Na conjuntiva os autores referem que a relação diâmetro arteriolar / diâmetro venular normal é de 2:3, passando a 1:3 ou mesmo 1:6, na arteriosclerose.

Angiology 11:151; 1960

Lípidos da parede da aorta

C. J. F. Botlher, E. P. Woodford, C. C. T. H. Romeny-Wachter, E. B. Van Houte e C. M. Van Gent

O presente trabalho é constituído pela análise dos lípidos que participam nas lesões da

parede da aorta, nos diferentes tipos da aterosclerose.

Os autores levaram a efeito a sua análise em 28 aortas de corpos humanos, sujeitos a autópsia.

O material foi dividido em quatro grupos, de acordo com o aspecto macroscópico da parede da aorta e segundo a terminologia modificada da classificação das lesões ateroscleróticas (W. H. O. 1958).

Estádio 0 — Ausência de lesões ateroscleróticas com ampliação X 10.

Estádio I — Presença de pontos ou linhas de gorduras.

Estádio II — Presença de aterosclerose ou placas fibrosas.

Estádio III — Lesões como as do estágio II, complicadas de: ulceração, necrose, hemorragia, trombose.

Cada uma das aortas foi feita em pequenos fragmentos e, sujeitos à desidratação dos lípidos, pela cromatografia gasosa, separando-se os seguintes produtos:

fosfolípidos
ácidos gordos livres
ésteres do colesterol
gliceridos com esteróis livres.

Os resultados obtidos foram os seguintes:

Estádios e idade média dos indivíduos

Estádio 0: 47 anos; *estádio I*: 20 anos; *estádio II*: 56 anos; *estádio III*: 51 anos.

Percentagem dos lípidos em relação aos tecidos dissecados

Estádio 0: 3, 0; estágio I: 4, 2; estágio II: 9, 8; estágio III: 12, 0

Composição dos lípidos em relação aos estádios (em percentagem)

	O	I	II	III
fosfolípidos . .	61,3	58,4	42,3	38,0
ácidos gordos livres	8,5	4,2	1,4	1,0
colesterol livre.	8,0	12,7	16,3	19,3
esteres do colesterol . .	5,6	12,3	30,2	33,8
triglicéridos . .	16,8	12,9	10,0	9,2

Verificou-se que os ácidos gordos — esterres do colesterol, variavam com o grau de aterosclerose: os ácidos gordos poli-não-saturados subiam de 29 % para 46 % e os ácidos gordos não saturados desciam de 31 % para 17 %, com gravidade das lesões de aterosclerose, enquanto que os ácidos gordos mono-não-saturados, não sofriam qualquer alteração. Verificou-se que o principal componente dos ácidos poli-não-saturados — esterres do colesterol — era o ácido linoléico e não um seu isómero.

Verificou-se que havia pequena alteração do conteúdo dos ácidos

gordos livres e dos triglicéridos; as alterações dos fosfolípidos eram diferentes e mais variáveis, porque deveriam traduzir mudanças das relações dos diferentes fosfatidos entre si.

Lancet 1:1378; 1961

METABOLISMO

Redução dos níveis de lípidos do soro

E. A. Goldsmith et al.

Os autores levaram a efeito o seu estudo em indivíduos com hipercolesterolemia mantidos com dietas ricas em gorduras saturadas (manteiga e leite creme) ou gorduras não saturadas (óleos vegetais) durante 5 a 6 meses, fazendo-se administração de neomicina ou grandes doses de ácido nicotínico, durante parte de cada regime dietético. Havia uma baixa da concentração de colesterol, fosfolípidos e esterres totais do soro quando a dieta era rica em gorduras não saturadas (óleos vegetais) e a seguir à administração de neomicina ou ácido nicotínico. Observavam-se os níveis mais baixos quando se combinava esta dieta com qualquer destes medicamentos. Durante todos os períodos da experiência procedeu-se à determinação com

métodos pessoais da extracção dos ácidos biliares e esteróis das fezes. Substituindo a dieta de gorduras não saturadas por gorduras saturadas (manteiga e leite creme) resultava uma subida de 20-25 % de excreção de ácidos biliares e uma ligeira subida na excreção dos esteróis com variação da relação colestano-coprestano. A administração de neomicina foi seguida duma subida 3 a 4 vezes maior da excreção de ácidos biliares durante ambos os regimes dietéticos. Não houve aumento da excreção dos esteróis totais e apenas os compostos de colestano se encontravam nas fezes durante o emprego da neomicina. Estes achados significam que não só as gorduras não saturadas como a neomicina produzem alterações da flora intestinal que, por seu lado, podem ser responsáveis por alguns dos efeitos hipocolesterolemizantes destes agentes, isto é, haveria umas alterações de qualidade dos ácidos biliares incapazes de reabsorção e, por esse motivo, o organismo aumentava a excreção de ácidos biliares à custa da expoliação das reservas de colesterol. Certos autores admitem ainda que os óleos vegetais reduzem os níveis de colesterol do soro acelerando o seu catabolismo a caminho do ácido cólico.

O ácido nicotínico não tem qualquer efeito sobre a excreção

fecal dos ácidos biliares ou dos esteróis. O mecanismo, segundo o qual o ácido nicotínico baixa os níveis de colesterol do sangue é ainda desconhecido.

M. A. Arch. of Int. Medicine 505:512; 1960

Antibióticos e colesterol plasmático

*E. E. Howe
e D. K. Bosshardt*

Tem sido observado, numa série de animais de experiência, que a administração oral ou parentérica de ácido cólico eleva o nível de colesterol do plasma e, por isso, é de esperar que uma mistura de antibióticos que aumenta a semivida biológica do ácido cólico, possa também elevar a taxa de colesterol do sangue. É, porém, difícil compreender por que razão a oxitetraclina perde este efeito na presença do óleo de fígado de bacalhau. A dieta empregada por Lindstedt e Norman contém óleo de amendoim que não comporta ácidos gordos não saturados com mais de duas duplas ligações. Seria interessante averiguar por que razão uma ou outra das substâncias antibacterianas utilizadas por estes investigadores são capazes de afectar a semivida biológica do ácido

cólico nos animais que recebem ácidos penta e hexenoicos.

Os autores do presente trabalho experimental, nesta ordem de ideias, chegaram às seguintes conclusões:

1 — a oxitetraciclina e o succinilsulfatiazol, isolados ou em combinação, provocam uma subida do nível de colesterol do plasma de ratos recentemente desmamados e alimentados com uma dieta composta de ácidos gordos saturados, colesterol e ácido cólico. A oxitetraciclina perde esta acção quando se substitui, na dieta, as gorduras (ácidos gordos saturados) por óleo de fígado de bacalhau (ácidos gordos não saturados).

2 — A clortetraciclina, em idênticas condições, faz baixar o colesterol plasmático.

3 — Quando uma gordura altamente não saturada ou uma mistura de ácidos gordos altamente não saturados é incorporada na dieta isenta de ácido cólico e colesterol, a clortetraciclina é capaz de exercer um evidente efeito hipocolesterolemizante. Na presença de gorduras ou ácidos gordos menos altamente não saturados tais como óleo de cereais, toucinho ou ácido linoleico, a mesma tetraciclina não altera a taxa de colesterol do plasma.

A acção hipocolesterolemizante da tetraciclina e da oxitetraci-

clina parece ser indirecta, isto é, reduzindo a flora intestinal.

Os mesmos autores realizam outro trabalho experimental chegando às seguintes conclusões:

1 — aquecendo uma solução ácida de clortetraciclina que fica assim privada de 98 % da sua acção *anti-staphilococcus aureus* Smith porque deste modo se converte em anidroclortetraciclina, o efeito hipocolesterolemizante sobre ratos sujeitos a regime dietético rico de óleo de fígado de bacalhau não se perde. Pelo contrário, a tetraciclina e a oxitetraciclina, sujeitas também à acção do calor, deixam de actuar sobre a taxa de colesterol do sangue, embora perdendo, também, o seu efeito anti-bacteriano.

2 — A clortetraciclina, continua a reduzir o colesterol do sangue nos ratos que ingeriram uma extirpe de *Escherichia coli* resistente a este antibiótico.

Estes resultados sugerem que a clortetraciclina não exerce o seu efeito hipocolesterolemizante nos ratos, de forma indirecta, por meio da sua acção sobre a flora bacteriana, nem actuando sobre os ácidos biliares ao nível do lume intestinal. Possivelmente este antibiótico actua inibindo a absorção do colesterol ou do ácido cólico.

Efeito do jejum sobre os níveis dos ácidos gordos não esterificados no plasma das crianças normais, adultos normais e adultos obesos

J. Corvilan, H. Loeb,
A. Champenois
e M. Abamow

Vários autores verificaram que os níveis de ácidos gordos não esterificados no plasma variam inversamente com a intensidade do metabolismo dos hidratos de carbono: a administração de glucose e insulina fazem baixar o nível destes ácidos no plasma, enquanto que efeito oposto é obtido com o jejum.

Os autores do presente trabalho fizeram o seu estudo em crianças e adultos, normais ou obesos, realizando medições dos níveis dos ácidos não esterificados ao fim dum certo número de horas de jejum.

Verificaram que, nas crianças, estes níveis eram maiores que os verificados nos adultos, depois dum jejum nocturno de 14 horas. Prolongando este jejum por mais 5 horas, verificaram uma subida maior nas crianças que nos adultos.

A explicação deste fenómeno é diversa:

— reflecte um metabolismo intenso da infância. Um jejum da mesma duração é provavelmente mais grave na criança que no adulto, podendo resultar numa

maior formação de ácidos gordos não esterificados destinados a fazer face às exigências metabólicas.

— Acção da hormona de crescimento. É um facto demonstrado que a administração da hormona de crescimento faz subir a taxa sanguínea dos ácidos gordos não esterificados, no homem.

Os homens com insuficiência da hipófise ou os animais (macacos) hipofisectomizados reagem ao jejum com uma insignificante subida dos níveis sanguíneos daqueles ácidos.

Os autores do presente trabalho verificaram que os adultos normais apresentavam uma subida sanguínea dos ácidos gordos não esterificados inferior à verificada nos obesos ao fim de 14 horas de jejum; o prolongamento deste, por mais 5 horas, não se acompanhava de subida significativa dos referidos níveis.

The Lancet 1:534; 1961

Vitamina B₆ no metabolismo do colesterol

S. Nshah, P. V. Johnston
e F. A. Kummerow

Rinehart e Greenberg verificaram, em 1949, a presença de lesões degenerativas nos vasos dos macacos sujeitos a uma dieta pobre em piridoxina; observa-

ções semelhantes foram feitas nos cães, em experiências destinadas a confirmar os fenómenos acima referidos. Os mesmos autores verificaram valores mais elevados da taxa de colesterol no soro dos animais (macacos e pintos) alimentados com dietas constituídas por colesterol e escassa quantidade de piridoxina, que na série de animais em que havia deficiência de piridoxina nas suas rações.

Os autores do presente trabalho procuram averiguar se a piridoxina participa no anabolismo ou no catabolismo do colesterol, fazendo experiências em ratos com o ácido mevalónico 2-C^{14} , acetato 2-C^{14} e colesterol 2 C^{14} . Verificaram que a deficiência da piridoxina favorecia a incorporação, no fígado, do acetato marcado com o carbono radioactivo e que o fenómeno oposto se desencadeava injectando, nos ratos de experiência, cloridrato de piridoxina, isto é, que a vitamina B_6 contraria a síntese do colesterol ao nível do fígado.

Por outro lado a síntese do colesterol à custa do ácido mevalónico marcado com carbono radioactivo, bem como a sua excreção através a biliar (os animais de experiência tinham as vias biliares canalizadas) não sofreram qualquer alteração, com ou sem deficiência da piridoxina.

A produção de placas fibrosas na aorta de macacos e cães, resultante da deficiência de piridoxina levaram Schvoeder (1955) a pensar no papel da piridoxina na patogenia da aterosclerose humana.

Pensa este autor, que o regime alimentar dos americanos é quase deficiente em piridoxina além do que é rico em hidratos de carbono muito puros e gorduras saturadas, substâncias ricas em elemento carbono e, por estas razões, o referido regime alimentar favorece a elevada frequência de aterosclerose observada naquele país.

J. of Nutrition 72:81; 1960

Ação de hormonas e das gorduras no colesterol transaminase e cobre do soro dos porcos

D. H. Cox e O. M. Hale

Os estudos de Gotlieb e Lalich mostraram que cerca de um terço dos porcos que atingiam 3 anos de idade, apresentavam aortas esclerosadas. Brajdon e colaboradores verificaram que a adição de manteiga à ração dos porcos produziu uma subida significativa do colesterol do soro, mas tal não sucedia, no caso de se juntar óleos de cereais à mesma ração. Outros autores verificaram que a alimentação dos porcos

com sebo provocava uma subida de colesterol no soro mas que o conteúdo proteico tinha importância porquanto a sua deficiência evita a hipercolesterolemia.

Há muitos factores que influem na concentração do colesterol no soro, nomeadamente:

— quantidade e tipo de gordura da ração;

— quantidade de colesterol e ácido cólico do alimento;

— esteróis vegetais ingeridos;

— conteúdo da ração em certas vitaminas, em proteínas e

— factores endógenos.

Dos factores endógenos os autores estudaram o efeito das hormonas; normalmente as taxas de colesterol no soro são maiores para a fêmea que para o macho o que parece relacionado com a actividade estrogénica e dependente duma mais interna biosíntese do colesterol endógeno. Verificou-se mesmo, que a administração de estradiol estimulava esta biosíntese em ratos castrados. Outros autores sujeitaram coelhos e coelhas à administração de testosterona do que resultou uma descida do colesterol do sangue; efeito contrário mostrou o estradiol. No rato, o estradiol provocou uma subida do colesterol, enquanto que o stilbestrol, a progesterona e outras substâncias estrogénicas, pouco alteraram os níveis do colesterol. Em certos animais de experiência

Pick verificou que a testosterona evitava a hipercolesterolemia relacionada com rações de elevado teor em colesterol.

O estradiol provoca uma subida da taxa de colesterol do sangue em ratos e em ratas previamente castrados, enquanto o efeito contrário apenas resulta no rato castrado sob a acção da testosterona.

A espécie do animal de experiência faz variar os resultados deste tipo de experiência.

Os autores do presente trabalho, verificaram, no porco, que a testosterona fazia baixar o colesterol do sangue nos animais castrados; que a simples castração do porco macho (como no rato) levava à subida dos níveis de colesterol.

As conclusões do trabalho experimental a que se refere o presente artigo, são as seguintes:

Porcos castrados e jovens foram alimentados com rações de variável teor de testosterona ou com uma quantidade certa de stilbestrol, rações estas enriquecidas com 5% a 10% de sebo; procederam à análise do colesterol do soro, transaminase oxalacético glutâmico, transaminase pirúvica glutâmica e taxa de cobre do soro.

A testosterona provocou uma acentuada redução do colesterol do soro o que se não verificou, em relação ao stilbestrol; a cas-

tração provocou hipercolesterolemia; níveis mais elevados foram devidos à dieta de 5 % ou 10 % de sebo.

O stilbestrol produziu subida do cobre sanguíneo, mas a testosterona não acarretou nenhuma alteração deste elemento. Nenhum dos factores da experiência alterou as taxas de transaminase do sangue.

J. of Nutrition 72:77; 1960

FISIOLOGIA PATOLÓGICA

Ação do probenecid sobre os lípidos sanguíneos

J. Edelman et al.

Existem numerosas referências às taxas elevadas de ácido úrico no sangue acompanhando a arteriosclerose; por outro lado há muitos argumentos a favor duma relação entre as perturbações do metabolismo dos lípidos com a doença das coronárias.

Os autores levaram a efeito o seu trabalho no sentido de averiguar se a descida dos níveis do ácido úrico do sangue relacionada com a administração de Probenecid, se acompanhava de qualquer efeito sobre as constantes lipídicas do sangue.

Dez doentes que previamente haviam sofrido de trombose das

coronárias tomaram doses diárias de 1,5 gr. de Probenecid, por um período de 2 a 3 semanas; estudou-se depois o que sucedia às taxas de ácido úrico e fracções lipídicas do soro e às curvas de tolerância lipídica. Os autores verificaram uma descida significativa do ácido úrico do sangue em todos os doentes, mesmo nos quatro que eram hiperuricémicos.

Em quase todos os casos não houve uma alteração importante nos níveis de colesterol, triglicéridos e fósforo lipídico do soro e nas curvas de tolerância aos lípidos. Estes factos indicam que a descida do ácido úrico do sangue não exerce influência sobre constantes lipídicas do sangue nesta experiência, isto é, que as elevadas taxas de ácido úrico do sangue não alteram os níveis de lípidos, quando coexistem no mesmo doente.

Amer. J. M. Sci. 241; 1961

Ácido linoleico e piridoxina na hipercolesterolemia

L. Abitbol et al.

Uma série de 27 doentes com níveis de colesterol no soro superiores a 240 mgr/cc foram sujeitos ao tratamento duma mistura de ácido linoleico e piridoxina; destes doentes, 15 eram portado-

res de arteriosclerose; 8 apresentavam arteriosclerose e hipertensão arterial; finalmente 4 apresentavam, além da arteriosclerose outras perturbações tais como obesidade e parasitose.

O tratamento consistiu na administração diária de 3 colheres das de sopa da mistura de ácido linoléico e piridoxina, durante 4 a 8 semanas, ou durante mais tempo ainda, quando se tratava de doentes idosos. As taxas de colesterol oscilando entre 240 mgr/cc e 580 mgr/cc baixaram para valores compreendidos entre 190 mgr/cc e 290 mgr/cc no fim do tratamento.

Os autores consideram este tratamento indicado não só para baixar como para prevenir a hipercolesterolemia e, por conseguinte todas as situações patológicas relacionadas com uma elevada taxa de colesterol no sangue.

Rev. Bras. de Med. 17:293: 1960

Hipocolesterolemia experimental devida ao triparanol (Mer 29)

J. R. Boisser e J. Forest

O estudo experimental levado a efeito em ratos e coelhos levou aos seguintes resultados.

O triparanol intervém no metabolismo dos lípidos do seguinte modo:

1 — diminue a colesterolemia nos animais sujeitos a uma ração normal; a taxa do colesterol sérico pode atingir 40 % do seu valor inicial, ao fim de 6 semanas de ingestão da droga. A lipémia, pelo contrário, sobe duma forma regular;

2 — há uma acção frenadora sobre o surto de hipercolesterolemia resultante duma ração muito enriquecida de colesterol, ingerida pelos animais de experiência;

3 — diminui o conteúdo do fígado em colesterol;

4 — diminui, consideravelmente, a alteração dos lípidos hepáticos, provocada pela administração de óleo com colesterol; evita igualmente, uma sobrecarga desta substância.

O triparanol é um inibidor da síntese endógena do colesterol; os autores não observaram qualquer facto que constitua argumento contra a teoria, segundo a qual existe um bloqueio no estágio de demosterol. Todavia, não parece que este efeito seja exclusivo. Deve-se ponderar a hipótese duma acção sobre o metabolismo dos lípidos que não sejam esteróis. É particularmente possível que o triparanol contribua para orientar os metabolitos no sentido da síntese de lípidos

não esteróicos, que, na ausência do triparanol, seriam dirigidos no sentido da síntese do colesterol.

**Valor semiológico da
colesterolémia, da lipi-
démia e do lipidogra-
ma** (a propósito de 199
observações)

L. Langeron, M. Paget, Girard;
J. Liefvooghe, L. Croccel
e G. Routier

Sob o ponto de vista anatomo-patológico o termo esclerose arterial engloba factos diferentes que se podem esquematizar da forma seguinte:

Arteriosclerose — degenerescência hialina das artérias de pequeno calibre (principalmente ao nível do rim) que leva à transformação das fibras musculares em fibras conjuntivas.

Mediocalcose — resulta duma infiltração calcárea da camada média das artérias musculares (artéria radial, artéria tibial anterior)

Aterosclerose — abrange a aorta, grossos ramos, artérias viscerais e consiste numa infiltração lipídica da túnica interna. Na primeira fase, observa-se o apa-

recimento de substâncias lipídicas, susceptíveis de se organizarem em placas de ateroma, nas camadas subendoteliais. Em seguida verifica-se uma transformação esclerosada e cálcica da placa de ateroma. Deste modo esclerose, necrose, calcificação, condicionam o aparecimento de complicações: redução do diâmetro dos vasos, retardamento de circulação arterial, trombose, ruptura.

Estas são as definições dos autores.

Os autores do presente trabalho escolheram 199 doentes agrupados do seguinte modo:

- esclerose arteriais puras;
- esclerose arteriais com hipertensão arterial (18/9);
- esclerose arteriais com complicações vasculares (infarto, arterite, amolecimento);
- hipertensos de idades inferiores a 55 anos;
- arteríticos de idade inferior a 55 anos;
- diabéticos jovens;
- diabéticos de idades superiores a 55 anos.

Os autores relatam 199 observações, comportamento clínico, doseamento do colesterol, dos lípidos totais, determinação do lipidograma (α lipoproteínas e β lipoproteínas fracção T e relação β lipoproteínas + fracção T / α lipoproteínas). Eis as conclusões mais importantes:

— as taxas médias de colesterol e dos lípidos e o valor médio do lipidograma são muito semelhantes nos dois sexos, para cada categoria de doentes estudados.

— A idade parece influir apenas sobre o lipidograma, que é mais frequentemente anormal abaixo dos 55 anos.

— A influência da natureza da doença foi igualmente estudada por comparação das diferentes categorias de doentes. Os indivíduos portadores de esclerose arterial simples têm uma colesterolémia e uma lipidémia média mais baixas que os indivíduos portadores duma esclerose arterial com complicações meiorísticas e que o lipidograma não comporta senão um valor diagnóstico inconstante nos síndromas estudados, porquanto só os arteríticos jovens apresentam um lipidograma alterado numa proporção significativamente mais elevada que nos outros grupos.

Para terminar os autores insistem na inconstância das perturbações do metabolismo dos lípidos que estão certamente condicionados às alterações prévias das paredes arteriais: é nestas lesões primitivas da parede dos vasos que reside o fundo do problema da aterosclerose.

Doseamento rápido directo da colesterolémia

D. Vincent

É descrita uma variante da técnica recente de Pearson, Stern e McCavack, que utiliza a reacção corada de Liebermann resultante da adição ao soro a analisar, de ácido paratolueno-sulfónico, anidrido acético e, por fim, o ácido sulfúrico.

Na técnica descrita, o autor usa o ácido sulfo-salicílico para evitar o ácido paratolueno-sulfónico, que é muito explosivo; aquele ácido foi introduzido nesta reacção por Rappaport e Eichhorn.

As modificações descritas nesta técnica são:

— uso de doses duas vezes superiores de soro e de reagentes

— leitura com filtro amarelo e usando o comprimento de onda de 570 m μ do electrofotómetro de Meunier.

A técnica directa descrita parece ser muito vantajosa pela sua simplicidade e rapidez. Ensaçada, com numerosos soros, deu resultados, no conjunto, muito satisfatórios, comparados com os obtidos pela técnica clássica da extracção. É muito útil não somente na prática clínica como também na experimentação.

DIETA E NUTRIÇÃO

Efeito do colesterol da dieta sobre os lípidos séricos do homem

W. E. Connor, R. E. Hodges
e R. E. Bleiler

O presente estudo demonstra que o colesterol fornecido pela dieta e sob a forma de gema de ovo conduz a uma evidente elevação das taxas de colesterol e fosfolípidos do soro. Este efeito tem sido verificado usando diferentes dietas experimentais, contendo quantidades equivalentes de gorduras, de número de iodo semelhante e de igual composição de ácidos gordos mas muito diferentes, no que diz respeito ao seu teor em colesterol. O presente trabalho faz o confronto dos lípidos da gema do ovo com os lípidos do amendoim, de dietas semelhantes em tudo o mais, nomeadamente no que se refere a quantidades de gorduras, calorias, hidratos de carbono e proteínas. O efeito diferencial dos lípidos da gema do ovo em relação aos lípidos do amendoim sobre os níveis do colesterol do soro pode resultar dum *factor elevação* da gema do ovo ou dum *factor depressão* dos lípidos do amendoim. Além da presença ou ausência

de colesterol, outros constituintes destas duas substâncias dietéticas devem ter influência sobre as taxas séricas, nomeadamente triglicéridos, fosfolípidos e sitosterol.

A composição da gema do ovo contém um pouco mais de ácidos gordos saturados e menos ácido oleico que o óleo de amendoim e quantidades semelhantes, no que se refere a ácidos gordos poliénoicos.

Druel mostra que o número de iodo dos lípidos da gema do ovo está compreendido entre 80 e 90; este número varia entre 98 e 26, em relação ao óleo de amendoim.

É duvidoso que estas pequenas diferenças de ácidos gordos possam explicar o diferente comportamento, no que se refere ao efeito hipocolesterolemizante.

Com excepção de uma, as dietas ricas de colesterol utilizadas no presente estudo durante 35 dias e durante 75 dias, continham igualmente óleo de amendoim e gema de ovo. Deste modo era semelhante a composição em ácidos gordos das dietas ricas ou isentas de colesterol.

O grupo 3, que recebia apenas lípidos da gema do ovo, durante 75 dias apresentava alterações do colesterol do sangue, semelhantes às apresentadas pelos grupos que consumiam lípidos da gema do ovo e do óleo de amendoim. As dietas de gordu-

ras cujos números de iodo eram ligeiramente diferentes (de 10 a 20) levaram a respostas similares, no que respeita a colesterol do soro. Mesmo quando as gemas do ovo contendo mais ácidos gordos não saturados eram administrados aos indivíduos humanos de experiência, mantinha-se inalterável o seu efeito hipocolesteremizante.

Além do colesterol e dos ácidos gordos, os fosfátidos constituem o outro constituinte da gema do ovo que é capaz de fazer subir a taxa de colesterol do soro. Na realidade, na gema do ovo há 8 a 14 % de fosfátidos, em contraste com o conteúdo de 2,2 % do amendoim; o óleo de amendoim não contém fosfátido.

Por outro lado, o conteúdo de sitosterol do óleo de amendoim parece contribuir para a hipocolesterolemia que se verifica quando os indivíduos de experiência passam duma dieta rica para uma pobre em colesterol.

A maioria dos investigadores tem demonstrado que o colesterol cristalino não provoca hipocolesterolemia o que acontece acrescentando uma fracção gorda de manteiga pobre de colesterol. É possível que o estado da lipoproteína segundo o qual o colesterol se encontra na gema do ovo, seja o responsável pela sua absorção aumentada, ao nível do tubo digestivo.

Os autores, resumem o seu trabalho assim:

1 — Seis indivíduos consumiram alternadamente dietas ricas de colesterol sob a forma de gema de ovo e dietas pobres de colesterol, durante 150 dias. Houve subida do colesterol e fosfolípidos do soro, quando os indivíduos consumiam dietas ricas em colesterol; a sua descida efectuava-se quando se passava para a dieta pobre de colesterol. A taxa de triglicéridos do soro não subia com tanta regularidade e descia com ou sem a presença de colesterol.

2 — Os números de iodo e quantitativos dos ácidos gordos saturados, mono e poliênicos eram semelhantes em qualquer das dietas. De igual modo, as diferenças em fosfátidos ou colesterol livre exercem fraca influência na experiência.

3 — Um aumento em ácidos poliênicos do conteúdo da dieta com uma descida concomitante dos ácidos gordos saturados, não é capaz de baixar a taxa de colesterol nos indivíduos sujeitos simultaneamente, a dieta rica em colesterol.

4 — As quantidades de 20 a 143 grs. diárias de proteínas da dieta não influem nos níveis de lípidos do soro; igualmente sucede com o balanço de azoto quer seja positivo ou negativo.

Em 3 indivíduos houve uma subida do colesterol do soro cujo valor médio foi de 57 mg % quando se adicionava colesterol à dieta que era isenta desta substância; houve nos outros 3 doentes, uma descida média de 102 mg % durante o período de ingestão da dieta isenta de colesterol.

J. of Lab. and Clinical Med. 57:331; 1961

Ester linoleico e colesterol

*F. W. Quackenbush
e M. D. Paw Lowski*

Na literatura médica há abundantes referências ao facto de certos óleos minerais serem capazes de reduzir a taxa de colesterol no sangue do homem e de outras espécies animais. Há também estudos referentes a vários ácidos gordos, em especial. O presente trabalho refere-se à acção dum ester não saturado e altamente purificado extraído do óleo de açafrão, o etil linolato, sobre os níveis do colesterol no plasma e nos tecidos de ratos sujeitos a regime alimentar de diferente conteúdo em gorduras.

O ester linoleico de alta pureza reduziu, de forma apreciável, o nível elevado de colesterol plasmático dos ratos alimentados com uma dieta rica de colesterol; igualmente reduziu o colesterol do tecido hepático dos ratos su-

jeitos a dieta pobre de gorduras (2%) mas não actuou sobre os ratos alimentados com dieta rica em gorduras.

J. of Nutrition 72:196; 1960

Efeito de provas alimentares sobre os lípidos do plasma

*K. J. Kingsbury;
D. M. Morgan
e P. C. Shervington*

Os autores descrevem um método simples e rigoroso destinado a apreciar as alterações produzidas nas diferentes fracções gordas do sangue, sob a influência e a absorção de diferentes óleos.

Consiste o método em fazer ingerir 50 gr. do óleo a investigar numa emulsão aromatizada e averiguar as alterações que sofrem os gliceridos, colesterol e fosfolípidos do plasma. Tiram-se amostras de sangue: antes da ingestão e 1h 30m, 5h 30m, 7h, 9h e 24 horas depois.

Para que a absorção da gordura seja segura, é necessário que o óleo não provoque náusea e que ao fim de 3h 30m se produza uma subida de mais de 60 mgr. a taxa de gliceridos do plasma e que na amostra de sangue tirada às 5h 30m o organismo tenha removido mais dum terço destes 60 mgrs.

As alterações do colesterol do plasma e do fosfolípido do plas-

ma resultantes da injeção do óleo tem a designação de resposta lipídica. Esta resposta varia com os diferentes óleos mas é semelhante em diferentes indivíduos e no mesmo, depois de longos intervalos.

O método tem as vantagens seguintes: exige pequenas quantidades de óleo; é rápido e sensível; não requiere dietas especiais; não exige testemunhas.

A execução deste método mostrou os seguintes factos que não eram ainda bem conhecidos:

1 — Os diferentes óleos têm efeitos variados sobre a relação fosfolípidos / colesterol do plasma.

2 — O uso destas relações, variáveis para classificar o tipo de resposta lipídica da gordura em experiência.

3 — Os efeitos diferentes da gordura em cru ou aquecida.

Como exemplo, reproduz-se os resultados obtidos com óleo de amendoim:

Gliceridos: subida de 144 mgr/100 cc (valores limites: 106 e 257) e a descida foi de 46 % (38 % a 62 %), nas condições da experiência. As outras alterações registadas foram:

Lípidos do plasma: 23 mgr / 100 cc (20 a 25); colesterol total 27 mgr / 100 cc (24 a 29).

Colesterol livre: 11 mgr / 100 cc (9 a 12); colesterol esterificado: 16 mgr / 100 cc (15 a

17); relação colesterol total / lípidos do plasma: 1,12 (0,96 a 1,4); relação colesterol livre / colesterol esterificado: 0,69 (0,53 a 0,80); ácidos gordos não saturados: 17 mgr / 100 cc (14 a 24); n.º de iodo 8.

Os óleos ensaiados foram distribuídos em 3 grupos:

Grupo I: óleo de coconote, palma, amendoim, azeitona;

Grupo II: óleo de sementes de girassol, açafroa, milho, soja, algodão, baleia e pilchard;

Grupo III: semente crua de tabaco, fracção A, fracção B (da desidratação do ácido ricinoléico), de fígado de bacalhau.

Verificaram-se os seguintes resultados:

Grupo I: subida de colesterol total e dos fosfolípidos foi de cerca de 20 mgr. / 100 cc, sem modificação das relações colesterol total / fosfolípidos e colesterol livre / colesterol esterificado.

Grupo II: subidas mais pequenas do colesterol total e de fosfolípidos e redução do coeficiente colesterol livre / fosfolípido. A relação colesterol livre / colesterol esterificado não sofreu alteração.

Grupo III: com óleos deste grupo os níveis de colesterol total e de fosfolípidos subiram muito pouco ou até desceram. Os níveis de colesterol livre desceram de forma evidente mas foram variáveis os coeficientes

fosfolípidos e colesterol livre /
colesterol esterificado.

Lancet II:1045; 1960

TRATAMENTO

Ação biológica e terapêutica do triparanol

A. Ravina

O triparanol é uma substância química que nem é vitamina nem hormona; não é um ácido gordo não saturado nem um esteroide; nem tem a acção nem é antagonista dos estrogénicos. O triparanol ou Mer 29 parece ser a primeira substância capaz de evitar a formação excessiva do colesterol no organismo, reduzindo a sua taxa quer no sangue circulante quer nos tecidos do organismo, em especial ao nível da parede arterial. Esta propriedade está largamente demonstrada na experimentação.

Os autores consideram que este efeito do triparanol resulta duma reduzida formação do colesterol global do organismo a partir do acetato e do ácido mevalónico; parece tratar-se dum efeito específico inibidor da biosíntese do colesterol por bloqueio da

transformação do demesterol em colesterol.

O triparanol foi experimentado pelo autor em clínica humana, verificando-se que provoca uma acentuada descida do 'colesterol do sangue, não apresenta qualquer efeito tóxico nem afecta a função das glândulas de secreção interna, em especial a suprarrenal. Para este estudo foi escolhido um grupo de 57 mulheres e 38 homens, de idade compreendida entre os 24 e 76 anos, dos quais 38 doentes apresentavam crises anginosas; a colesterolémia, em metade dos casos era superior a 250 mgr. %. O tratamento foi mantido durante 3 a 4 meses precedidos e seguidos de períodos de repouso durante os quais aos doentes foi administrado um placebo.

A dose de 250 mgr. de triparanol, por via oral, é capaz de provocar descida, em média de 45 mgr. % do colesterol do sangue de doentes independentemente de estar ou não elevada a taxa sanguínea daquela substância.

Este efeito observa-se ao fim de 5 a 10 dias de tratamento.

Clinicamente, esta medicação leva a uma diminuição muito importante da colesterolémia e da massa global de colesterol orgânico e é capaz de agir, favoravelmente, sobre a angina de peito resistente a todos os outros

tratamentos, melhorar a circulação coronária e modificar favoravelmente o electrocardiograma.

La Presse Médicale 68:1700; 1960

Estudo clínico do triparanol (Mer. 29)

P. Lisan et al.

Os autores descrevem a sua experiência num hospital de Filadélfia, com o tratamento pelo triparanol (Mer 29) numa série de 45 doentes portadores de arteriosclerose das coronárias e duma taxa de colesterol no soro de 250 mgr / cc. A dose foi de 250 mgr a 1 gr. por dia e durante períodos de tempo superiores a 8 meses. Durante o primeiro mês procederam à determinação da taxa de colesterol no sangue todas as semanas; depois, uma vez por mês.

O resultado foi o seguinte: 39 doentes, isto é, 87 % sofreram uma apreciável diminuição da taxa de colesterol no soro; em 23 doentes isto é, 31 %, a baixa foi de 75 mgr / cc de colesterol do soro.

O grau de redução parece estar relacionado com o valor das taxas de colesterol do sangue antes de instituída a terapêutica pelo triparanol: quanto mais elevada, melhor é a resposta à droga.

Os autores afirmam que o triparanol inibe a síntese do coles-

terol no fígado, na fase da passagem do 24-de-hidro-colesterol para o colesterol e verificaram nulos ou insignificantes efeitos tóxicos da droga, nomeadamente de ordem clínica, hematológica, renal e hepática.

O triparanol é considerado uma droga segura para ser usada na clínica humana; todavia o seu valor, no que respeita à melhoria do prognóstico da esclerose das coronárias, necessita um mais longo período de uso terapêutico.

American Journal of Cardiology 6:233; 1960

Ação do triparanol em indivíduos com ou sem doença coronária

W. Hollander et al.

O triparanol, sintetizado por Palopoli é um derivado do trifenil-etileno; a sua estrutura química lembra a do clorotrianisene, estrogéneo de síntese.

O triparanol que é um inibidor da biosíntese do colesterol foi utilizado pelos autores, numa série de 89 indivíduos, 38 do sexo masculino e 51 do feminino e com idades de 24 a 76 anos, na dose máxima de 250 mgr. por dia; foi bem tolerado e sem qualquer efeito tóxico; reduziu a taxa do colesterol do soro em 71 dos 89 indivíduos portadores ou não de hipercolesterolemia.

A redução de colesterol do soro / fosfolípidos do soro foi também favoravelmente reduzida sob a acção do triparanol.

O estudo feito com colesterol marcado com o C 14 radioactivo, permitiu verificar haver uma redução do conteúdo dos esteróis totais e colesterol, no organismo humano, resultante da acção inibidora do triparanol no complexo processo de formação de colesterol.

Esta droga mostrou efeito anti-anginoso (subjectivo) em 12 dos 28 indivíduos e melhorou as respostas electrocardiográficas ao exercício em 3 dos 11 doentes sofrendo de angina de peito. Esta acção da droga estava associada à redução da taxa de colesterol do soro.

Apesar da semelhança química com a clorotrianisene, estrogéneo sintético, na experiência dos autores o triparanol não mostrou qualquer efeito feminizante.

Acção hipocolesterolimizante do ácido tetraiodotirofórmico na doença das coronárias

*E. Corday, H. Jaffe
e D. W. Irving*

O ácido tetraiodotirofórmico (T4 F) parece ser um agente hipocolesterolimizante eficaz,

quando usado em doentes das coronárias hipotiroideas ou mixodematosos que não possam tolerar a dose normal de tiroideia, bem como em alguns doentes eutiroideos. Muitos autores consideram a aterosclerose relacionada com elevada taxa de colesterol no sangue circulante. Enquanto muitos investigadores afirmam que a hipercolesterolemia não tem qualquer relação com a incidência da aterosclerose, Paterson demonstrou, recentemente, que taxas de colesterol no sangue acima de 300 mgr % estão relacionadas com formas graves da doença. No trabalho dos autores uma redução de 1/3 na taxa do colesterol no sangue, em 16 de 20 doentes das coronárias, hipotiroideas, parece ter um efeito salutar no tratamento da hipercolesterolemia.

Por estes factos se afirma que o T4 F seja um agente eficaz na prevenção da aterosclerose em doentes portadores de hipercolesterolemia.

Além desta acção hipocolesterolimizante, os análogos da tiroideia teriam, provavelmente, um efeito benéfico na aterosclerose já estabelecida.

O tempo da circulação é prolongado no hipotiroidismo e provavelmente é normalizado, em parte, sob a acção dos análogos da tiroideia o que evita a estagnação do sangue e trombose,

nos órgãos vitais. Leight e colaboradores, referem, em 1946, um aumento da circulação coronária no hipertiroidismo, facto comprovado por Rowe e colaboradores. Embora as técnicas usadas por estes autores não permitam tirar conclusões seguras, é possível que os análogos da tiroideia possam aumentar a circulação das coronárias em doentes com deficiência da tiroideia. Muitos autores acreditam que haja uma diminuição dos ataques anginosos em seguida à administração de tiroideia.

A hipercolesterolemia pode estar associada a outras situações que não seja o hipotiroidismo, tais como a diabetes, nefrose, lesões do fígado e vias biliares, xantomatose, artrite hipertrófica, hipercolesterolemia familiar essencial. É possível que os análogos da tiroideia, não sejam tão eficazes nestas perturbações, embora já alguns estudos tenham mostrado o efeito hipocolesterolizante do T4 F em portadores de diabetes e lesões hepáticas.

Blumgavt demonstrou que a hipercolesterolemia não é o único agente da arteriosclerose. As autopsias por ele levadas a efeito em doentes de acentuada hipercolesterolemia de muitos anos de duração, mostraram ausência de lesões de arteriosclerose das artérias coronárias. Donde se

conclue que é lícito pensar que haja outros factores além da hipercolesterolemia, nos doentes com arteriosclerose que possuam aquele desequilíbrio hemático. Estes factores poderiam ser de natureza hereditária ou mecânica devido ao movimento e traumatismo dos vasos coronários. Os autores são de opinião de que nem todos os portadores de hipercolesterolemia necessitam tratamento destinado a reduzir a taxa de colesterol do sangue; mas os estudos de Paterson sugerem que, quando esta taxa é superior a 300 mgr., seria seguro tratar o doente com uma substância simples, fisiológica, tal como o F4 T, até que se conheçam outros factores importantes da patogenia da arteriosclerose; os autores preconizam igual atitude nos doentes com hipercolesterolemia com arteriosclerose cerebral, das coronárias, renal e periférica.

A investigação realizada por Corday e colaboradores mostrou que o ácido tetraiodotirofórmico (T4 F) foi eficaz na redução da taxa de colesterol do soro em 75 mgr % em 16 de 20 doentes hipometabólicos e em 2 de 6 doentes eutiroideos. A média de redução foi de 142 mgr % ou seja, 38 %.

Ação hipocolesterolemizante do triparanol no homem

A. Kuskin

O triparanol é quimicamente o p-[(dietilamino-toxi) fenil] 1-(p. toly) — 2 (p-clorofenil) etanol, substância que inibe a síntese do colesterol no fígado, na sua fase final, isto é do demesterol para o colesterol propriamente dito, com a sua consequente depleção do sangue e das vísceras. O trabalho do autor veio confirmar outros estudos, segundo os quais o triparanol é um agente que faz baixar a taxa de colesterol no sangue. Este trabalho fundamenta-se numa série de 30 doentes sujeitos a terapêutica pelo triparanol durante períodos variando entre 4 e 10 meses.

Eis as suas conclusões:

1 — O triparanol (Mer 29) baixa o nível do colesterol do sangue, em média 14,7 %, efeito que pode atingir 35,5 % mas que é menos evidente em relação aos esteroides do colesterol, cujos valores são respectivamente 8,0 % e 31,7 %. Esta acção resulta do emprego de doses de 250 mgr. ou mais por dia e em doentes sem lesão hepática. Em valores absolutos temos: taxa de colesterol no sangue: 278 mgr %; taxa de colesterol no sangue

depois de administração de triparanol em média 237 mgr % podendo ir, no mínimo a 182 mgr % ao que correspondem os já referidos valores de 14,7 % e 34,5 %.

Para os esteroides do colesterol temos: nível antes do tratamento: 164 mgr %. Níveis depois da administração de triparanol, em média 151 mgr %, podendo ir no mínimo a 112 mgr % a que correspondem os já referidos valores de 8,0 % e 31,7 %.

2 — No caso de haver prévia lesão hepática, o efeito hipocolesterolemizante pode não realizar-se ou ser insignificante ou exigir doses 3 a 8 vezes superiores para aparecer; em qualquer dos casos não resulta qualquer agravamento da insuficiência hepática.

3 — Não apareceram efeitos tóxicos relacionados com a droga, em particular não houve modificação dos valores das provas da função hepática nem dos enzimas hepáticos na circulação sanguínea.

Os efeitos secundários observados, aliás, de escassa severidade foram: euforia, náusea ocasional ou sabor oleoso e ligeira queda da pressão arterial nos doentes hipertensos. De 5 doentes com angina de peito, em 2 deles o autor verificou diminuição da intensidade e frequência dos acessos dolorosos.

4 — A administração prolongada do triparanol durante 4 a 10 meses, sem alteração do regime dietético parece manter abaixo dos valores previamente existentes os níveis de colesterol e estes do colesterol do sangue, facto que se deve à contínua inibição da síntese do colesterol no fígado e sua esterificação.

Arch. Int. Med., 106;803; 1960

Aterosclerose e β -Glucuronidase

S. Kayahan

As hormonas estrogéneas e da tiroideia que se mostram capazes de levar a uma descida da taxa de colesterol do soro são também capazes de aumentar a actividade da β -glucuronidase.

Pode-se obter o mesmo efeito com a heparina. Por outro lado, os investigadores têm verificado que os animais susceptíveis à aterosclerose experimental apresentam níveis sanguíneos de β -glucuronidase muito inferiores aos dos animais susceptíveis a esta doença experimental. Assim, se aponta a actividade deste enzima nos seguintes animais: gato: 10 000 U / 100 cc; galinhas: 1820 U / 100 cc; coelho: 1850 U / 100 cc.

O autor do presente trabalho, e nas conclusões de sua expe-

rimentação realizada em 40 galinhas sugere que a β -glucuronidase tem um efeito preventivo e talvez terapêutico na aterosclerose experimental.

O autor fez as seguintes investigações:

1 — Medição da taxa de β -glucuronidase em 20 doentes ateroscleróticos e 20 pessoas normais.

2 — Medição da actividade da β -glucuronidase na íntima da aorta de 10 doentes arterioscleróticos e de 10 pessoas normais.

3 — Foi estudada a acção da β -glucuronidase sobre os níveis de lípidos do soro e os sinais clínicos em 10 doentes ateroscleróticos. Doses: 10 000 unidades de β -glucuronidase por via intramuscular durante 15 dias e, a seguir, mais duas doses iguais com uma semana de intervalo.

A investigação levou o mesmo autor às seguintes conclusões: as quantidades de β -glucuronidase no soro ou na íntima dos vasos, em doentes sofrendo de aterosclerose, são inferiores às que se podem encontrar em condições normais o que leva a admitir uma correlação entre aterogénese e a β -glucuronidase. Sob a influência deste enzima a lipémia total, a colesterolémia total e o lípido ligado à β -globulina descem de nível no soro, enquanto que sobem a glucuronidase e o lípido ligado à α -globulina.

A prova de tolerância à heparina mostra que, no início, há hipercoagulabilidade nos doentes estudados mas que o sangue se torna hipocoagulável sob a acção do tratamento pela β -glucuronidase.

Houve melhoria clínica em 10 doentes; a dor prècordial de esforço desapareceu em 8; o electrocardiograma tornou-se normal em 5. A necrose dos dedos dos pés cicatrizou em 20 dias, em 2 casos. A β -glucuronidase parece favorecer a regeneração dos tecidos e a síntese das proteínas e o seu efeito pode realizar-se tanto em aplicação local como parentérica.

O autor do presente trabalho afirma, textualmente: «Os resultados do presente trabalho sugerem que a β -glucuronidase é um enzima que tem um efeito evidente sobre o metabolismo dos lípidos e, também, sobre o das proteínas, os quais quando alterados contribuem para a patogenia da aterosclerose; desde modo, a deficiência da β -glucuronidase pode desempenhar um papel importante na patogenia da aterosclerose e este enzima pode comportar um efeito terapêutico na doença, quando estabelecida.»

Lancet V.II:667; 1960

LITERATURA MÉDICA PORTUGUESA SOBRE A ATEROSCLEROSE

1928 — *Le syndrome de la pseudo-hypertension cranienne. Arteriosclerose*

Egas Moniz

Descrição do síndrome da pseudo-hipertensão craneana observado em alguns doentes que apresentam cefaleias intensas, mais ou menos permanentes, acessos epilepticos de tipo jacksoniano ou generalizados, atrofia dos nervos opticos. O síndrome pode existir sem amolecimento.

L'Encéphale IV: 1928

1930 — *La palpation des carotides comme élément de diagnostic de l'artériosclérose cérébrale*

Egas Moniz

Depois dum breve resumo dos elementos de diagnóstico mais importantes referentes à arteriosclerose cerebral, o autor refere-se ao valor semiológico da palpação das carótidas. O exame com

o doente em posição natural, deve procurar, ao nível do ângulo da mandíbula: volume, rapidez e amplitude do pulso. O achado mais frequente é: carótidas esclerosadas, de forma simétrica; a esclerose é mais intensa dum lado.

Revue Neurologique, n.º 1, Juillet, 1930

1943 — *Estudo estatístico sobre as relações entre a sífilis e a aterosclerose*

Frederich Wohlwiell

O presente trabalho fundamenta-se no estudo estatístico de 702 casos, autopsias realizadas em indivíduos cujas idades estão compreendidas entre os 20 e 79 anos, trabalho este realizado em Portugal.

O autor resumindo os achados obtidos, afirma: os resultados das suas pesquisas, se se confirmarem em números ainda maiores, indicam que apròximadamente três quartos dos casos

ou pelo menos dos casos graves de sífilis — a maior parte destes doentes tinha morrido em consequência dos processos sífilíticos — apresentam lesões vasculares; mas no quarto restante em que não há processos sífilíticos nos vasos, também a aterosclerose não é mais freqüente nem mais avançada do que em indivíduos não sífilíticos da mesma idade. Seria portanto só o factor local de HUECK que se apresentaria eficaz no desenvolvimento da aterosclerose dos sífilíticos.

Clinica, Higiene e Hidrologia IX:209;1943

1946 — Duas palavras acerca de um novo tratamento, em estudo, da arteriosclerose pela fisioterapia

Sofia da Conceição Quintino

A autora, afirma, em resumo, o seguinte:

«O nosso novo tratamento fisioterápico consiste em aplicar as ondas curtas sobre essas artérias ou arteríolas. Como? Num dia, as linhas de força incidirão sobre a fronto-nuca e a região hepática; no dia seguinte regiões pré-auriculares temporais; no dia seguinte fronto-nuca e regiões renais; noutro dia, pés-mãos, procurando atingir as periféricas dos membros.

Claro está que insistiremos mais particularmente sobre as regiões mais necessitadas.

Segue-se o relato de duas observações ...»

Imprensa Médica XII:156; 1946

1952 — A importância da alimentação na aterosclerose

Alfredo Franco

O autor expõe os conhecimentos actualizados de relação entre aterosclerose e colesterol para depois se referir ao problema da alimentação relacionado com o seu conteúdo em colesterol.

Finalmente são mencionadas um certo número de regras de higiene alimentar no sentido da profilaxia, bem como uma lista de alimentos permitidos e alimentos proibidos, aos doentes portadores de aterosclerose.

Medicina Contemporânea LXX:267; 1952

A importância da alimentação na aterosclerose

Alfredo Franco

O conteúdo do presente trabalho já foi apontado em referências bibliográficas anteriores.

Boletim dos Hospitais Cívicos de Lisboa XVI:370; 1952

Breves comentários ao tratamento da arteriosclerose pela dieta hipolipídica

Almeida Garret

O autor do presente trabalho, depois duma breve referência aos tópicos mais importantes da arteriosclerose, desenvolve o problema da alimentação, sob o ponto de vista qualitativo-quantitativo.

Por fim preconiza a racionalização da alimentação no sentido da profilaxia da arteriosclerose.

Portugal Médico XXXVI:343; 1952

Cálculo de uma dieta pobre em gordura e em colesterol

Bernardino Pinho
e Cruz de Campos

O presente trabalho contém os cálculos dos diferentes componentes duma dieta pobre em colesterol levados a efeito no Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge e sobre esta base estão elaborados diferentes tipos de ementas.

Medicina Contemporânea LXX:276; 1952

1953 — Arteriosclerose e perturbações endócrinas na senilidade

Adelino Padesca

Abordando os principais problemas teóricos e práticos, em relação com a arteriosclerose, o

autor descreve onze casos de arteriosclerose na senilidade (mais de 80 anos) e dezoito casos de indivíduos entre os 74 e os 80 anos, nos quais há predomínio dos síndromas cardiovasculares. São referidos aspectos especiais como alterações hepáticas e endócrinas condicionando as perturbações metabólicas, hipertensão, alimentação.

In Lições do V Curso de Aperfeiçoamento Médico Sanitário Lisboa, 1953 (pag. 3)

Factores lipotrópicos e arteriosclerose

Alfredo Franco
e Amílcar Gonçalves

Trata-se dum trabalho de investigação do qual os autores concluem:

«Julgamos poder concluir que os lipotrópicos são susceptíveis de exercer uma certa acção inibidora sobre as lesões vasculares de arteriosclerose experimental. Se não podemos afirmar que impedem a infiltração de lípidos, devemos, contudo, salientar que observámos uma redução da extensão dos depósitos arteriais, variável com a substância e com a dose utilizadas. De facto, em geral notámos, por uma dose de colesterol e a partir de determinada quantidade de lipotrópico, um grau de inibição das lesões vasculares, tanto maior quanto

mais elevada era a dosagem do factor administrado.»

Jornal do Médico, XXII:789; 1953

Os mastocitos — Alguns aspectos da sua fisiopatologia

Renato Trincão

Tese de doutoramento na qual é abordado o problema da patogenia da aterosclerose.

Arquivo do Instituto de Patologia Geral Vol. VII;1953 (Coimbra)

1954 — Acção da Heparina na Aterosclerose (Contribuição clínica e experimental para o seu estudo)

Alfredo Franco

O presente trabalho é um valioso estudo realizado em Portugal no qual o autor levou a efeito a parte experimental em coelhos e dos resultados obtidos e do testemunho dos vários autores, passou à investigação clínica.

Em relação ao estudo experimental o autor afirma que a heparina, administrada intravenosamente impede em percentagem impressionante o aparecimento e o desenvolvimento da infiltração lipídica ao nível das paredes vasculares.

Na parte final o autor diz textualmente: «Do que fica exposto se conclui portanto, não conhecermos exactamente o mecanismo pelo qual a heparina produz a melhoria dos estados a que nos referimos.

Parece-nos porém, que teremos de filiá-lo na modificação do espectro lipoproteico e, em parte, na acção anticoagulante.

A natureza interna do fenómeno, contudo, escapa-nos.»

Jornal da Soc. Ciências Médicas CXVIII:352; 1954

Acção da heparina na aterosclerose (Contribuição clínica e experimental para o seu estudo)

Alfredo Franco

O conteúdo do presente trabalho foi já apontado em referência anterior.

A Medicina Contemporânea, LXXII:535; 1954

Ser velho e não ser velho

A. Rocha Brito

Referindo-se ao aforisma de Casalis: «Temos a idade das nossas artérias» o autor aborda alguns aspectos gerais da aterosclerose (Pág. 274).

Jornal da Sociedade das Ciências Médicas CXVIII:241; 1954

**Considerações gerais
acerca da ateroscle-
rose**

Mário Trincão

Lição dum Curso de Férias, o presente trabalho constitui uma actualização do problema global da aterosclerose, desenvolvendo-se nos seguintes capítulos:

- I. Posição nosológica
- II. Factores etiológicos
- III. Lípidos e colesterol
- IV. Conceito patogénico
- V. Patologia clínica
- VI. Profilaxia e tratamento

Na introdução há referência à posição da aterosclerose no obituario em Portugal nos anos de 1940, 1943, 1950, 1952, e 1953. No último capítulo há referência a trabalhos portugueses referentes ao assunto em causa.

*Portugal Médico XXXVIII:379; 1954
XXXVIII:443; 1954*

**1955 — Aterosclerose clínica e
experimental**

Alfredo Franco

O presente trabalho é a mais importante contribuição portuguesa para o conhecimento da aterosclerose e desenvolve-se segundo o esquema:

I. — Aspectos histológicos, electrocardiográficos e electroforéticos da aterosclerose experimental.

II. — Importância do colesterol. Aterosclerose humana pseudo-experimental.

III. — A localização das lesões. Exemplos clínicos.

IV. — Métodos terapêuticos:

- a) — factores lipotróficos
- a) — estrogéneos
- a) — heparina

*Revista Portuguesa de Medicina Militar
3:133; 1955*

**1956 — A Heparina no trata-
mento da aterosclerose**

Alfredo Franco
e J. Alberto Rato

O trabalho de investigação clínica, refere-se a 25 doentes ateroscleróticos, com sintomatologia cerebral, coronárias ou dos membros inferiores, aos quais foi administrada heparina na dose de 12 500 U.; duas vezes por semana.

Os autores concluíram que embora os dados objectivos não sofram modificações sensíveis, a melhoria subjectiva verificada justifica amplamente a utilização deste medicamento, podendo considerar-se a heparina como elemento valioso na terapêutica dos síndromas anginosos e de claudicação.

*Boletim Clínico dos Hospitais Cívicos
XXII:159; 1956*

Arteriosclerose, trombose e hemorragias

Cruz e Silva e Lobo Antunes

O presente trabalho refere-se à angiografia cerebral na arteriosclerose, contendo várias produções de radiografia.

Jornal Médico XXX:283; 1956

Introdução ao estudo da patogenia da aterosclerose

José Pinto Correia

É um dos mais extensos trabalhos portugueses sobre a aterosclerose; a primeira parte constitui uma revisão de conjunto; na segunda parte o autor expõe o seu trabalho pessoal no que se refere ao estudo experimental da bioquímica e por fim, relata a sua contribuição pessoal no que se refere à investigação clínica levada a efeito.

O presente trabalho contém uma valiosa bibliografia com cerca de 420 referências.

Gazeta Médica Portuguesa IX:520; 1956

O que pensamos hoje de arteriosclerose

M. Cerqueira Gomes

O presente trabalho é um resumo dos principais problemas relacionados com a arterioscle-

rose, desde a definição da doença até às mais recentes aquisições de ordem bioquímica e experimental.

Jornal do Médico XXIX:697; 1956

A t e r o s c l e r o s e

Mário Trincão,
Antunes de Azevedo
e Renato Trincão

Sumário:

- A. Etiopatogenia
- B. Anatomia patológica da aterosclerose experimental;
- C. Profilaxia e terapêutica da aterosclerose;
- D. Conclusões.

O presente trabalho, constitui o resumo do relatório apresentado no II Congresso Curso Espanhol de Cardiologia, Lisboa 4 a 7 de Abril de 1956. Constitue uma revisão sobre o tema que se desenvolve segundo o esquema atrás apontado.

No que se refere à contribuição portuguesa no que diz respeito à aterosclerose, vem referido o seguinte: «o papel dos mastócitos na aterosclerose tem sido recentemente valorizado e confirmadas por vários autores as ideias que um de nós expôs, inclusivamente uma baixa de tais elementos nos indivíduos com lesões ateroscleróticas» (Renato Trincão — os mastócitos. Alguns aspectos da sua fisiopatologia.

Coimbra 1954 — Tese de doutoramento).

Coimbra Médica III:189; 1956

**Um caso de aneurisma
disséccante aórtico com
aterosclerose** (Considerações anatómo-clínicas)

Renato A. Correia Trincão
e Miguel M. de Fonseca Barata

Os autores descreveram um caso de aneurisma disséccante aórtico, sob os pontos de vista macroscópico e histológico, referindo especialmente os achados que têm interesse para a patogenia desta doença. Referem-se ainda às duas teorias mais importantes destinadas a explicar o aparecimento deste tipo de aneurismas.

Coimbra Médica III:729; 1956

**1957 — Silêncio tensional e
arteriosclerose**

Arnaldo Marques,
E. Machado
e Jorge Morais

O presente trabalho chama a atenção para o silêncio tensional, nos doentes arterioscleróticos, fenómeno verificado quando se

recorre ao método auscultatório para determinar os valores tensionais e que é constituído essencialmente pela ausência completa de todo e qualquer ruído durante a descompressão progressiva, permitindo porém o pulso radial. Os autores referem-se a 6 casos clínicos em que o fenómeno foi observado.

Portugal Médico, XLI:590; 1957

**Valor clínico da actividade
heparínica do plasma na aterosclerose
(Nota prévia)**

Mendonça Santos

O trabalho presente constitui um estudo realizado em 33 doentes ateroscleróticos e 10 doentes normais. Na primeira série 11 doentes tinham uma taxa de colesterol superior a 300 mgr % e nos 10 indivíduos normais havia 4 com taxas acima de 300 mgr; para os autores não parece ter interesse o coeficiente heparina/colesterol. Os autores verificaram aumento dos valores da actividade heparínica e da taxa de colesterol do plasma, a seguir à injeção de heparina.

A Medicina Contemporânea LXXV:357; 1957



COMPOSTO E IMPRESSO NA
TIP. L. HENRY GRIS, LDA.
AV. JOÃO CRISÓTOMO, 44-B
LISBOA

8.300 EX. — ABRIL DE 1962

Sal

Est

Tab

N.º