

# ENZIMOLOGIA DIAGNÓSTICA \*

DR. CESAR LIMA SANTOS \*\*

## 1) Introdução

Este trabalho se justifica pela imensa importância que têm para o diagnóstico clínico as recentes aquisições no terreno da enzimologia e pelo muito que é legítimo esperar delas.

Em meio pobre como o nosso, as conquistas da técnica laboratorial demoram a ingressar na rotina, por uma série de razões. O equipamento e as substâncias necessárias à realização da maioria destes exames são importados do estrangeiro; isto equivale a dizer que só entram no país depois de vencidos sérios obstáculos; além disso grande parte das drogas tem curto prazo de validade. A baixa frequência de requisições de um exame durante o estabelecimento do seu prestígio diagnóstico, torna anti-econômicos a aquisição de material e a inversão de tempo para domínio da técnica.

Um dos motivos do presente trabalho é chamar atenção para as provas já categorizadas, que contam com suficiente base clínica e experimental para entrarem na rotina, como subsídio inequívoco ao diagnóstico.

## 2) Generalidades

Pouco se soube da natureza das enzimas até 1926 quando *Sumner* cristalizou a urease e descobriu que ela era uma proteína. Desde então, todas as enzimas, obtidas em forma cristalina, provaram ser proteínas. Todas têm as propriedades das proteínas.

Permanecem em mistério, por mal elucidados, numerosos aspectos concernentes à origem, atividade e destino das enzimas. Por esta razão, muitas afirmações feitas neste terreno carecem de fundamento sólido e apenas se esteiam nas provas disponíveis e em conclusões de probabilidades, atingidas por inferência.

Os processos físicos e químicos fundamentais, que ocorrem em uma célula viva, são reações complexas e frequentemente consecutivas, isto é, os produtos finais de uma reação constituem a matéria que vai servir de ponto de partida para a seguinte.

As enzimas funcionam na intimidade celular como catalizadores altamente específicos para tipos particulares de con-

\* Trabalho laureado pelo Centro de Estudos do Instituto Nacional de Câncer com o prêmio "Amadeu Fialho" de 1963.

\*\* Chefe do Serviço de Clínica do Instituto Nacional de Câncer. Chefe da Coordenação da Residência do Instituto Nacional de Câncer.

jugação química e, freqüentemente, também específicos para cada reagente individual.

A atividade enzimática é influenciada por numerosos fatores variáveis: temperatura, pH, suprimento de substâncias reagentes, remoção ou permanência dos produtos elaborados e presença ou ausência de ativadores e inibidores.

A resposta da atividade enzimática às mudanças que ocorrem nestes fatores é a *essência da vida celular* e, em última análise, da vida do organismo todo. Poder-se-ia definir o estado patológico como uma perturbação do controle enzimático originada por uma agressão física, química, bacteriana ou virótica. Em algumas doenças hereditárias, como a galactosemia e as anemias hemolíticas familiares, o controle não poderia ser exercido eficientemente pela ausência congênita de determinadas enzimas.

A maior parte das enzimas pesquisadas com fins diagnósticos existe dentro das células. A agressão mórbida cria condições que permitem que elas passem aos líquidos intersticiais. É inaceitável o conceito simplista de que a célula seja um mero "saco de enzimas" que ao romper-se viesse a despejá-las no sangue. A membrana celular é suficientemente permeável para que haja libertação de enzimas sem perda da sua integridade estrutural.

A Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO) aumenta de atividade no

sôro, após danos ao hepatócito de variados tipos. Observa-se o fato na hepatite a virus, por ação de substância hepatotóxicas e nos traumas cirúrgicos e mecânicos da víscera. Embora estes estímulos provoquem, uniformemente, aumentos séricos da enzima, os seus mecanismos de ação no hepatócito são muito diversos. Aceitar que, em tôdas as circunstâncias, as elevações se devam exclusivamente à necrose celular está em desacôrdo com a experiência. Mecanismos mais sutís devem estar em jôgo. Serão provavelmente:

- a) maior difusão através da membrana celular das enzimas de menor pêsso molecular;
- b) estabilidade da combinação da enzima com outras proteínas celulares ou substâncias diversas;
- c) variações da permeabilidade da membrana de acôrdo com a intensidade e a duração do estímulo desencadeador;
- d) aumento da síntese da enzima na célula, como resposta ao estímulo patológico.

O conhecimento da intimidade destes processos é ainda muito limitado. É provável que as pequenas atividades enzimáticas, habitualmente encontradas no plasma e catalogadas como normais, provenham de células mortas e derivem do desgaste quotidiano, o "wear and tear" fisiológico.

A manutenção dos níveis dentro de

uma faixa considerada normal seria dependente dos seguintes fatores:

- a) quantidade de libertação da enzima nos tecidos;
- b) excreção pela urina e pela bile;
- c) inativação no sangue ou em outros tecidos.

Experiências modernas demonstram que apenas uma parte muito reduzida do excesso enzimático vem a ser excretada pela bile e pela urina.

Sabe-se que a Dehidrogenase Isocítrica (DIC) existe na fibra miocárdica em quantidades apreciáveis e que seu peso molecular está próximo ao da Transaminase Oxalacética. Porque ela não se eleva no sôro após o infarto do miocárdio?

*Laurens P. White* (43), da Stanford University, produzindo infartos em cães por ligadura coronária, constatou elevação transitória da Dehidrogenase Isocítrica. Ela permanecia alta no sangue da cava até 15 horas e no seio coronário até 24 horas. Isto demonstra que ela é liberada pelo sincício lesado e pode ser evidenciada no sôro de cães, ainda que por curto lapso. Sucederá o mesmo no homem? Haverá neste maior rapidez de inativação? Como aceitar esta hipótese se a mesma enzima, DIC, proveniente do hepatócito, permanece com sua atividade longamente elevada, após um surto de hepatite aguda?

A administração venosa de estratos purificados da Dehidrogenase Isocítrica

e da Dehidrogenase Láctica (DL) ao cão é seguida de desaparecimento muito rápido da Isocítrica. Como isto é exatamente o oposto do que ocorre na hepatite, supôs-se que o fígado fôsse responsável pela inativação mais acelerada da DIC. Por esta razão *Strandjord* e cols. (37) fizeram a injeção venosa destas duas enzimas antes e depois da hepatectomia em cães. Não houve modificação na rapidez de clareamento sérico após a retirada do fígado. O mesmo sucedeu após a esplenectomia e a nefrectomia bilateral.

Êstes estudos demonstram que há processos de inativação enzimática de localização ainda obscura.

A possibilidade de que a normalização dos níveis sanguíneos se deva a reações auto-ímmunes tem uma ponderável objeção. Não se concebe que uma reação dêste tipo pudesse permitir novas elevações da atividade enzimática a curto lapso de tempo. A prática clínica é rica em verificações dêste tipo.

Um mecanismo aceitável seria o aparecimento de um inibidor específico desencadeado pela elevação da atividade sérica. Há algumas provas experimentais que apoiam esta hipótese. Não se sabe entretanto como se originam e por onde se eliminam êstes inibidores.

A descoberta de pequenas diferenças na estrutura e nas propriedades de uma mesma enzima proveniente de tecidos diversos, iso-enzimas, despertou a esperança de que se pudesse fazer diagnós-

tico da agressão tecidual através dos estudos de enzimas. Infelizmente este "diagnóstico tecidual" pelas iso-enzimas organo-específicas ainda está nos primeiros vagidos. Situam-se as esperanças nos

modernos estudos cromatográficos, espectrofotométricos, de mobilidade das frações eletroforéticas, nas técnicas de variação de substrados e nas pesquisas imunobiológicas.

## QUADRO I

### SELEÇÃO DOS TESTES ENZIMÁTICOS

- 1.º) Especificidade tecidual
- 2.º) Padrões enzimáticos
- 3.º) Percentagem de valor anormal em determinado estado patológico
- 4.º) Oportunidade — (Fator tempo)
- 5.º) Efeito da terapêutica prévia
- 6.º) Técnica de realização      { Facilidade de execução.  
Disponibilidades.

#### 3) Critério de seleção dos testes

As mudanças de atividade enzimática só têm valor semiótico quando as diferenças de níveis entre o estado normal e o patológico são de magnitude suficiente e incidem em percentual de casos bastante significativo, para que a interpretação seja inequívoca. Infelizmente, mesmo com as melhores técnicas, há sempre um certo número de casos onde a alteração é ínfima, apesar da existência indubitável do estado mórbido. São os falsos negativos.

O valor destas pesquisas é potenciado por uma seleção cuidadosa do teste

enzimático. Os fatores a considerar são os que enumeramos neste primeiro quadro. (Quadro I).

A especificidade tecidual é fundamental. Devemos lembrar que a mesma enzima pode provir de diferentes tecidos o que possibilita que uma concomitância mórbida conduza a um diagnóstico errado. A TGO, por exemplo, eleva-se no infarto do miocárdio e também em tôdas as doenças em que há agressão ao hepatócito.

Os padrões enzimáticos de cada afecção, ou seja, a conduta peculiar das enzimas em uma determinada doença,

deve ser também levada em conta. Sobre estes padrões faremos considerações mais dilatadas em outro ponto do trabalho.

É inconseqüente a pesquisa da Dehidrogenase Láctica em pacientes com hepatopatias difusas, uma vez que ela só tem sua atividade sérica aumentada em percentual baixo de casos.

Há, outrossim, necessidade de que se conheça o período de tempo em que uma atividade sérica permanece elevada, para que não se espere aumento da TGO depois de decorridos 10 dias de um infarto miocárdico.

É preciso também considerar o efeito da terapêutica pévia ao exame. Frequentemente os portadores de mal aginoso submetem-se ao uso prolongado de cumarínicos. Algumas destas substâncias têm nítida ação hepatotóxica o que pode causar uma elevação discreta da TGO. Nesta eventualidade a pesquisa da atividade sérica, coincidente com uma crise de angor, pode levar a um falso diagnóstico de infarto com suas contundentes implicações.

O último fator assinalado no quadro refere-se às facilidades de execução da prova e das disponibilidades do meio.

#### 4) *Enzimas digestivas*

A divisão de nosso trabalho obedece a um fracionamento heterogêneo. Abordaremos de início as enzimas digestivas

e suas contribuições diagnósticas em alguns estados mórbidos. Mudando de plano, analisaremos várias doenças cujo diagnóstico se beneficia com estudos de enzimas. Finalizaremos com as contribuições de enzimas ao diagnóstico das Disgenopatias.

O teste da Secretina, introduzido por *Ägren e Lagerlöf* em 1937 (1), sofreu melhoramentos em sua acuidade diagnóstica. Como as determinações da amilase, lipase e tripsina no suco duodenal após a administração endovenosa daquela substância, eram freqüentemente pouco informativas, *Ducan, Harper, Howat, Oleesky e Varley* em 1950 (10), procuraram potenciar o estímulo à glândula, associando a administração também venosa da Pancreozimina.

*Burton e cols*, (6), em 1960, mostraram que esta associação tem apreciável valor diagnóstico.

A técnica do teste da Secretina-Pancreozimina é a que expomos no Quadro II e as conclusões a que chegaram aqueles autores estão resumidas no Quadro III.

O fundamento do teste reside no fato de que um estímulo intenso, na presença de bloqueio da víscera, provoca uma diminuição da atividade enzimática no suco duodenal e uma elevação no sôro. É o que sucede quando há Pancreatite crônica ou Câncer de pâncreas.

## QUADRO II

## TESTE

## DA

## SECRETINA - PANCREOZIMINA

(Técnica)

- 1) Remoção contínua do suco duodenal por um tubo de dupla-luz.
- 2) Tomada de 2 amostras de contrôle, 10 minutos antes da injeção venosa das substâncias.
- 3) Administração da Secretina, seguida da administração de Pancreozimina 30 minutos depois. Ambos por via venosa.
- 4) Colheita de 3 novas amostras, com intervalos de 10 minutos, após a administração da Pancreozimina.
- 5) Determinação da atividade enzimática da Amilase e da Lipase nas amostras colhidas.
- 6) Determinação da atividade daquelas enzimas no sôro antes das injeções e a vários intervalos depois delas.

## QUADRO III

TESTE  
DA  
SECRETINA - PANCREOZIMINA

(BURTON, EVANS e HARPER)

*No suco duodenal*

- 1.º) Há diminuição das 3 enzimas (Amilase, Lipase, Tripsina) no Ca. de pâncreas e na pancreatite crônica.
- 2.º) A diminuição é maior no câncer de pâncreas (confirm por SUN e SHAY — 1960 (38)).
- 3.º) Não há diminuição nas doenças das vias biliares extra-hepáticas (exceto quando há comprometimento pancreático).
- 4.º) Serve para distinção entre as esteatorréas de origem pancreática (Deficit de Lipase), e as de outras causas.
- 5.º) Permite avaliação da recuperação pancreática após crise de pancreatite aguda.

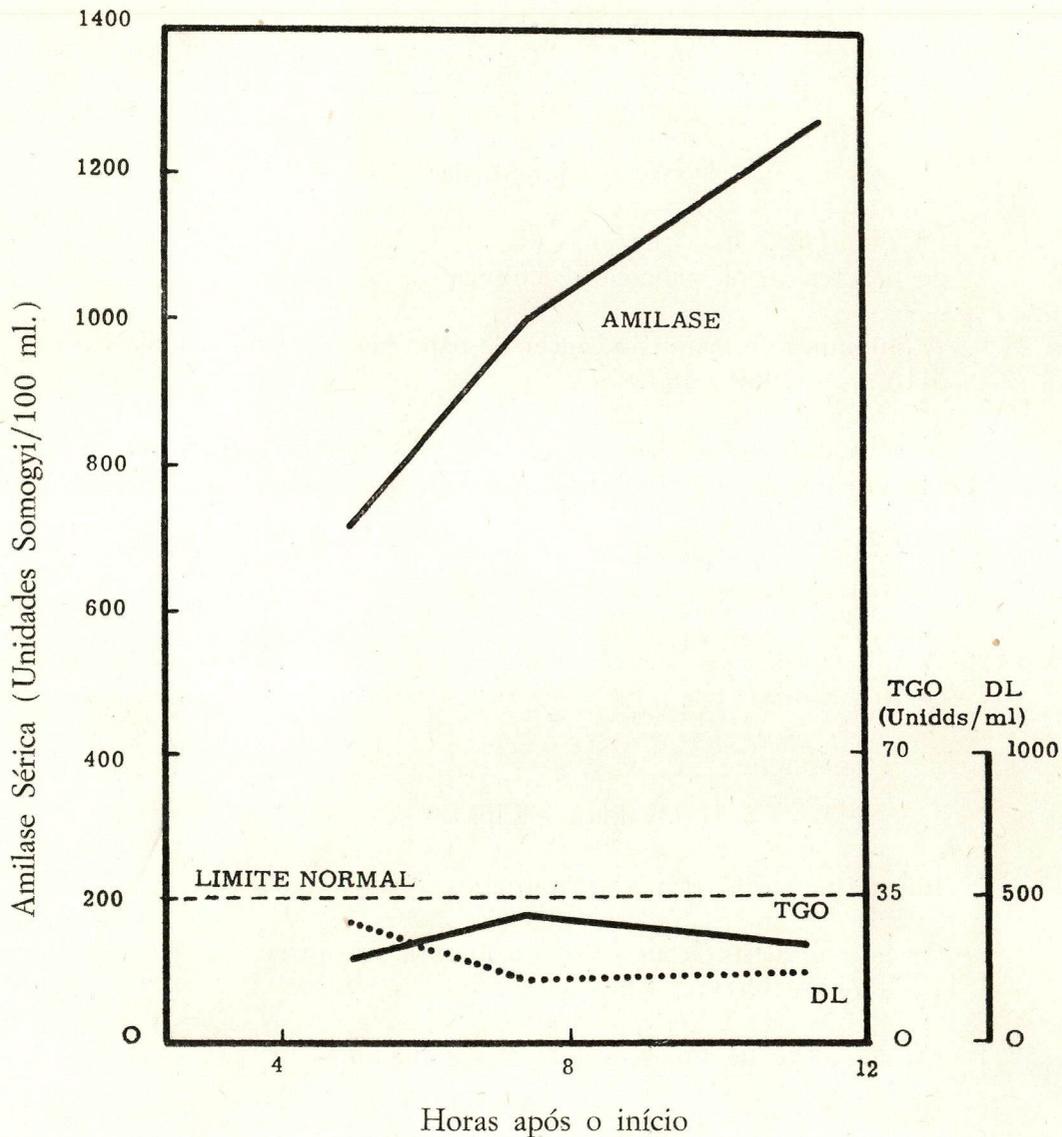
*No sôro*  
(Amilase e Lipase)

- 1.º) Em normais não há modificação após o teste.
- 2.º) Grande elevação da atividade enzimática no câncer e na pancreatite crônica. Ocorre dentro de ½ hora a 1 hora.
- 3.º) Os aumentos da Lipase são mais acentuados.

*Inconvenientes*

- 1.º) A Secretina i.v. pode provocar violentas reações sistêmicas.
- 2.º) A Lipase é melhor parâmetro, porém sua técnica é mais trabalhosa.
- 3.º) Técnicas trabalhosas tardam a entrar na rotina.

QUADRO IV  
 AMILASE  
 NA  
 PANCREATITE AGUDA



Atividade da análise sérica em um caso de Pancreatite Aguda. Notar que a Transaminase Glutâmica Oxalacética e a Dehidrogenase Láctica permaneceram normais. A amilase volta ao normal após as primeiras 24 e 48 horas.

Retirado de J. H. Wikinson em "Diagnostic Enzymology" Ed. Arnold 1962.

O Quadro IV mostra o comportamento da amilase sérica em um caso de Pancreatite aguda. Incluímos o comportamento TGO e da DL pela importância que têm o discrimine diagnóstico

com o Infarto do miocárdio. Observa-se que ambas permanecem normais durante o período de observação. A amilase retorna aos níveis normais após as primeiras 24 a 48 horas.

QUADRO V  
CAUSAS DE ÊRRO  
DA ELEVAÇÃO DA AMILASE  
(FALSOS POSITIVOS)

- 1) Morfina e analgésicos que provoquem contração do esfíncter de Oddi.
- 2) Perfuração de úlcera péptica nas adjacências do pâncreas.
- 3) Obstrução intestinal.
- 4) Litíase do colédoco.
- 5) Empiema da vesícula biliar.
- 6) Aneurisma dissecante da aorta abdominal.
- 7) Procedimentos cirúrgicos nas adjacências do pâncreas.
- 8) Insuficiência renal crônica e uremia.
- 9) Parotidite epidêmica e bacteriana.

No quadro V vemos as causas de erro da elevação da amilase sérica que devem ser levadas em conta para que se evite uma interpretação errônea.

Estudos de *Nardi* em 1958 (24), ampliados por *Brown* em 1959 (5), mostraram que o Tripsinogênio se eleva no sôro de portadores de Ca. de Pâncreas com frequência quase percentual, e de maneira muito mais nítida do que a amilase ou a lipase. O nível normal, 10 a 20 unidades, é largamente ultrapassado naqueles pacientes embora nunca atinja mais de 30 unidades em

outras doenças. A única causa de erro é a presença de doenças crônicas ou agudas do pâncreas. Êste teste tem sido pouco usado.

O sôro humano contém um bloqueador das enzimas proteolíticas chamado inibidor da quimotripsina ou CTI. O Quadro VI mostra as conclusões de um estudo realizado com esta substância por *Silverman e Livingston* em 1960, (36). Vê-se que a pesquisa do CTI é de utilidade na avaliação prognóstica prévia à mastectomia radical, no câncer de mama.

## QUADRO VI

## INIBIDOR DA QUIMOTRIPSINA

E

## PROGNÓSTICO

NA

## MASTECTOMIA RADICAL

SILVERMAN e LIVINGSTON — 1960

C.T.I. elevado + Envolvimento axilar	}	— Alto grau de recidiva
C.T.I. normal sem Envolvimento axilar		— Menor grau de recidiva
C.T.I. normal + Tumor primitivo com menos de 2 cm de diâmetro	}	— Ótimo prognóstico (Independente dos glângios axilares)

## 5) Padrões enzimáticos básicos

Inspirado no comportamento paradoxal da Dehidrogenase Isocítrica (DIC) e da Dehidrogenase Láctica (DL) em determinadas doenças, *Laurens White* (43) criou, em relação às chamadas enzimas metabólicas, dois padrões fundamentais. Êstes comportamentos são paradoxais, porque ambas as enzimas existem nos tecidos lesados, embora, em cada padrão, apenas uma delas se eleve.

Vemos no Quadro VII que o 1.º Padrão Básico caracteriza aquelas doenças nas quais só a Dehidrogenase Láctica

se eleva enquanto a Isocítrica fica dentro dos limites normais.

O 2.º Padrão Básico caracteriza-se pela conduta inversa.

Incluem-se nas doenças do 1.º Padrão: o Infarto do miocárdio, a Distrofia muscular progressiva e o Câncer com metástases.

Êste quadro mostra também as variações de outras enzimas nas mesmas doenças, sôbre as quais comentaremos posteriormente.

*White* inclui no 2.º Padrão as doenças que produzem dano hepato-celular,

das quais a doença-tipo é a hepatite a virus. Aqui a concepção do autor está um pouco divorciada da realidade, uma vez que a Dehidrogenase Láctica, embora não atinja os níveis da Isocítrica, ele-

va-se, significativamente, em um número apreciável de casos. Êste quadro servirá de núcleo ao desenvolvimento de nossas considerações sôbre as variações enzimáticas nas doenças aludidas.

## QUADRO VII

PADRÕES ENZIMÁTICOS  
BÁSICOS

## I PADRÃO

DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i>	Não se eleva
DL <i>Dehydrogenase Láctica</i>	Elevam-se muito
A) <i>Infarto do Miocárdio</i> : Padrão Básico +	Elevam-se : Dehydrogenase Hidroxibutírica ( + duradoura ) D H B Transaminase Glut. Oxalacética T G O Transaminase Glut. Pirúvica T G P Outras : ALD, F H I, D M.
B) <i>Distrofia Muscular Progressiva</i> : Padrão Básico +	Aldolase eleva-se ( + marcado ) A L Outras : T G O, F H I.
C) <i>Câncer com Metástases</i> : Padrão Básico +	D I C eleva-se quando há Metast. Hepat. Fosfo-Hexose Isomerase - eleva-se ( + marcado ) F H I Outras : A L, D L - eleva-se Colinesterase - diminui

## II PADRÃO

DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i>	Eleva-se muito
DL <i>Dehydrogenase Láctica</i>	Não se eleva
A) <i>Dano Hepato-celular</i> : (Doença tipo: Hepatite) Padrão Básico +	Elevam-se : Transaminase Glut. pirúvica (acomp. evol.) T G P Outras : T G O, O T C, F H I, A L, F G M, etc.

QUADRO VIII  
PADRÕES ENZIMÁTICOS  
NO  
INFARTO DO MIOCÁRDIO

	ENZIMA	VALORES NORMAIS	VALORES NO INFARTO	DURAÇÃO DO AUMENTO	OBSERVAÇÕES
PADRÃO BÁSICO	DIC <i>Dehydrogenase Isocitrica</i>	55-224	Normais ↔	—	Embora exista na fibra miocárdica, paradoxalmente, sua atividade sérica não aumenta no Infarto.
	DL <i>Dehydrogenase Láctica</i>	150-500	5 a 6 × †	7-12 dias	Ocasionalmente não se eleva (5%).
ISOENZIMAS DA DEHIDROGENASE LÁTICA	DHB <i>Dehydrogenase α-hidroxibutírica</i> (Co-enzima)	110-300	4 a 6 × †	+ de 12 dias	Eleva-se mesmo quando a D.L. permanece normal. No Infarto a relação D.L./D.H.B < 1.18.
	ELETROFORÉSE (Gel de Amido) Frações L.D.-1 a L.D.-4	—	↔	—	
	Fração L.D.-5	—	†	7-12 dias	Eleva-se também na Anemia Perniciosa e em outras cardiopatias. Na A.P. normaliza-se após administração de B-12.
TRANSAMINASES	TGO <i>Transaminase Glutâmica Oxalacética</i>	5-35	50-200	36 a 48 horas	Também se eleva quando há dano hepato-celular.
	TGP <i>Transaminase Glutâmica Pirúvica</i>	5-25	50-100	36 a 48 horas	Nos casos comuns.
			> 200	36 a 48 horas	Quando há necrose maciça.
OUTRAS ENZIMAS	AL <i>Aldolase</i>	2-9.6	4 ×	36 a 48 horas	Nenhuma vantagem sobre a T.G.O.
	FHI <i>Fosfo-hexose Isomerase</i>	8-40	3 a 4 ×	36 a 48 horas	Ubíqua. Acompanha a T.G.O. Apresenta maiores dificuldades técnicas de determinação.
	DM <i>Dehydrogenase Málca</i>	40-150	5 a 6 ×	36 a 48 horas	Dificuldades de determinação. Acompanha a T.G.O.

### 6) Infarto do miocárdio

No Quadro VIII ilustramos as alterações de atividades das principais enzimas de utilidade diagnóstica no Infarto do miocárdio.

Em 1954, ano-marco da nova era

enzimática, *La Due, Karmen e Wróblewski* (19), demonstraram que a necrose miocárdica liberta na circulação a Transaminase Oxalacética e outras enzimas. Estes autores demonstraram também que, em várias outras doenças do coração, como a angina pectoris e a insuficiência cardíaca, não havia libertação

da enzima. Durante 9 anos, numerosos trabalhos confirmaram êstes achados.

Colocamos na coluna da extrema esquerda do quadro, os grupos enzimáticos de maior importância diagnóstica. Inicialmente referimos o Padrão-Básico com a conduta das Dehidrogenases Isocítica e Láctica. Vêm a seguir as isoenzimas da DL que apresentam, a nosso ver, facetas novas de extremo interesse. O terceiro item da coluna diz respeito às Transaminases; o último refere-se a outras enzimas que também se alteram mas que, por justas razões, não entraram na rotina clínica.

As três colunas centrais referem-se respectivamente, aos valores normais destas enzimas, aos valores que atingem na doença e às durações dos seus aumentos..

A coluna da extrema direita encerra considerações pertinentes a cada enzima.

O exame da segunda coluna central mostra que, com exceção da Dehidrogenase Isocítica e das frações eletroforéticas da Dehidrogenase Láctica, denominadas LD-1 a LD-4, tôdas as demais se elevam bastante.

O exame da terceira coluna central, relativa à duração do aumento da atividade enzimática, mostra que as Transaminases e as "outras enzimas" têm elevações que não ultrapassam de 48 horas.

A Dehidrogenase Láctica conserva-se aumentada durante 7 a 12 dias, porém apresenta a desvantagem de não se al-

terar em cêrca de 5% dos casos, como observam *Elliott e Wilkinson* (11), que por esta razão acham desaconselhável requisitá-la isoladamente.

*Vesel e Bearn* em 1958, (39), separaram pela eletroforese em gel de amido, três frações da Dehidrogenase Láctica. Em 1960 *Plageman, Gregory e Wróblewski*, (28), isolaram cinco frações que catalogaram como LD-1 a LD-5. Os percentuais das diferentes frações indicam a procedência da D. Láctica. Assim :

- no infarto miocárdico, em várias doenças cardíacas e na anemia perniciosa há aumento da fração LD-5;
- no infarto pulmonar há diminuição da fração LD-5;
- nas afecções em que há lesão hepática difusa observa-se aumento da fração LD-1.

Outras tentativas de separação de iso-enzimas foram feitas por *Nisselbaum e Bodansky* (25-26), em 1959 e 1961, usando técnicas imuno-biológicas com a produção de anti-sôros específicos para cada uma das frações da D. Láctica. Por complexos e laboriosos êstes estudos permanecem ainda confinados aos laboratórios de experimentação.

Tentativas de simplificação do processo, que parecem destinadas a grande sucesso clínico, foram as de *Rosalki e Wilkinson* (33) em 1960 na Inglaterra. Êstes autores, usando técnicas de variação de substrato, isolaram uma fração denominada Dehidrogenase alpha-hidro-

xibutírica (DHB), que, provavelmente corresponde à fração LD-5. Ela é pesquisada por método espectrofotométrico em tudo semelhante ao da Láctica, exceto pelo fato de que, em vez de se utilizar como substrato o 0.022 M-Piruvato, usa-se o 0.1 M-*alpha*-oxibutirato. Como veremos nos quadros seguintes ela apresenta particularidades extremamente interessantes para o diagnóstico do infarto do miocárdio. Sua elevação sérica é a mais prolongada de que já se teve notícia; sua especificidade é notável e o percentual de falsos resultados (positivos ou negativos) é razoavelmente baixo para uma enzima.

A divulgação do comportamento das Transaminases no infarto do miocárdio tem sido tão grande que pouco desejamos acrescentar a respeito. Em quadro posterior assinalamos os aspectos negativos do estudo destas enzimas. O principal refere-se ao curto período de elevação de sua atividade, que raramente ultrapassa de 72 horas. *Agress* (2), em uma análise bem conduzida, demonstrou que, na prática clínica corrente, apenas 50% dos casos de infarto são vistos dentro deste período.

A Aldolase, a Fosfohexose Isomerase e a Dehidrogenase Málica não apresentam qualquer vantagem substancial sobre a TGO. Como as determinações destas enzimas oferecem maiores dificuldades técnicas e elas só aumentam por períodos curtos, deixaram de entrar na rotina clínica.

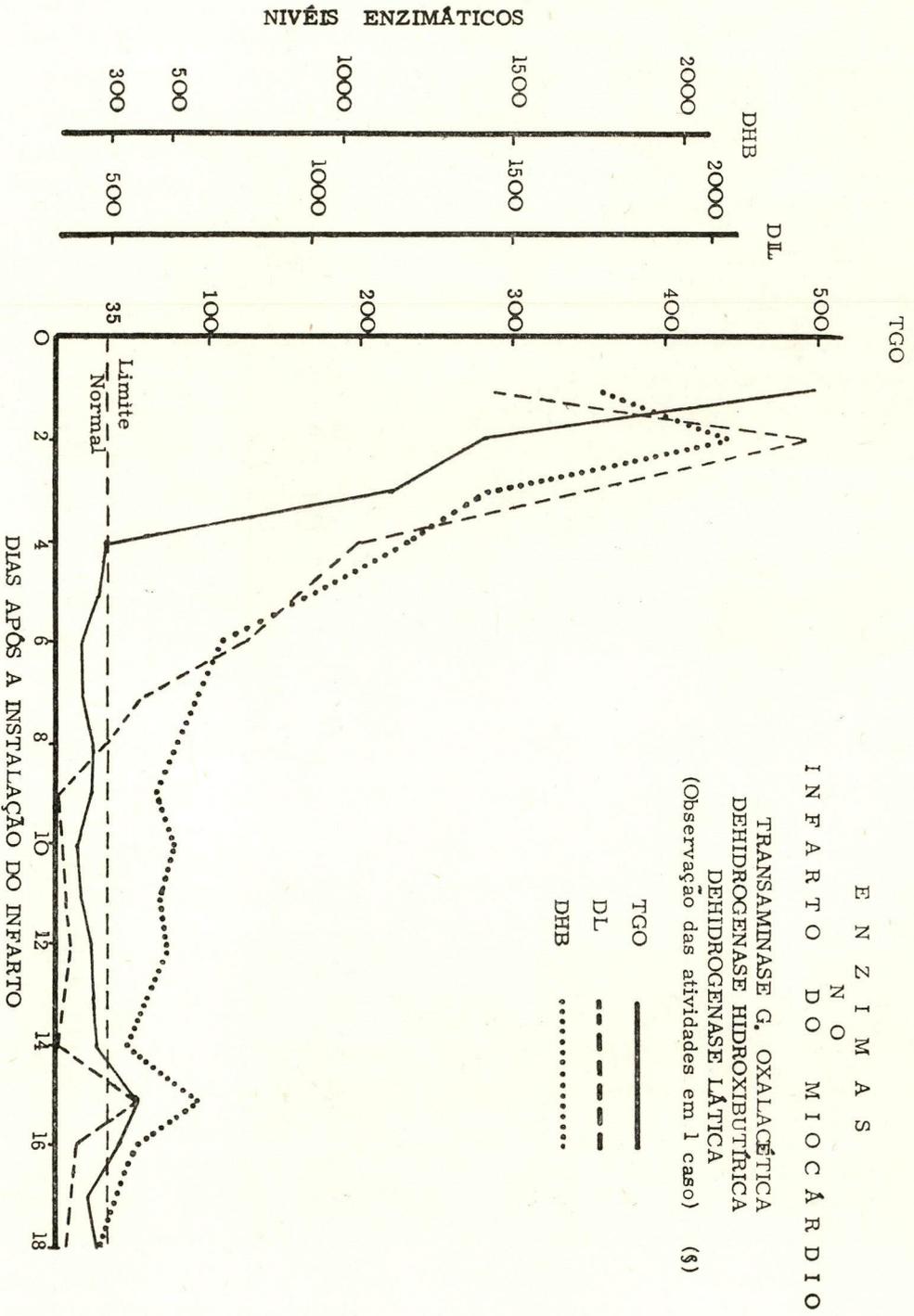
O Quadro IX mostra um gráfico da variação de três enzimas em um caso de infarto. A elevação da TGO foi marcada, porém já era normal no 4.º dia. A DL manteve-se anormal até o 8.º dia. A DHB permaneceu elevada até o 17.º dia. Houve pequena flutuação no 15.º dia, quando tôdas as enzimas subiram de novo, o que deve ter correspondido a uma pequena extensão do infarto que passou despercebida dos clínicos e do paciente.

Neste quadro fica patenteada de forma muito evidente a superioridade de comportamento da Dehidrogenase Hidroxibutírica em relação às outras duas enzimas. Não temos dúvida em afirmar que ela será uma nova arma de imensa importância diagnóstica na prática clínica.

O Quadro X mostra uma comparação das atividades da Dehidrogenase Láctica e Hidroxibutírica em casos observados por *Elliott e Wilkinson* (11). O índice de falsos positivos foi nulo para as duas enzimas. Não houve aumento nem modificação do índice DL/DHB em indivíduos normais. Não houve também elevação falsa em portadores de doenças inespecíficas.

Nos pacientes com infarto do miocárdio a DL permaneceu normal em 6 casos, enquanto que a DHB aumentou em todos os casos estudados.

E 3 casos de hepatite não houve modificação da DL enquanto que a DHB elevou-se em 4 casos.



(§) - F. T. - Masc. 61 anos. Retirado de J. H. WILKINSON em "Diagnostic Enzymology", Ed. Arnold 1962.

Q U A D R O - I X

QUADRO X

ATIVIDADES ENZIMÁTICAS  
NO  
INFARTO DO MIOCÁRDIO E HEPATOPATIAS  
(DEHIDROGENASE LÁTICA E HIDROXIBUTÍRICA)  
(Elliott, B. A., e Wilkinson, J. H.) \*

Diagnósticos	Total de Casos	Dehidrogenase Láctica		Dehidrogenase Hidroxibutírica			Relação DL/DHB			
		Normal (150-500)	Elevada (> 500)	Baixa (< 120)	Normal (120-300)	Elevada (> 300)	Baixa (< 1.18)	Normal (1.18-2.0)	Pouco Elevada (1.6-2.0)	Muito Elevada (> 2.0)
Normais	17	17	—	—	17	—	—	17	—	—
Doenças Inespecíficas	29	29	—	1	28	—	—	29	—	—
Infarto do Miocárdio	19	6	13	—	—	19	16	3	—	—
Hepatite	12	3	9	—	8	4	—	—	2	10
Hepatopatias Crônicas	13	12	1	3	10	—	—	—	11	2

\* LANCET, i, 698, 1961.

Nas hepatopatias crônicas a DL só foi anormal em 1 caso e a DHB em nenhum.

Os autores acreditam que a relação DL/DMB tenha grande valor diagnóstico no infarto, onde se encontra frequentemente abaixo de 1.18, que é o

limite mínimo do normal. Nos pacientes de infarto observados a relação não se alterou em 3 dentre os 19 casos estudados.

No Quadro XI enumeramos algumas das desvantagens da TGO no infarto miocárdico.

## QUADRO XI

### DESVANTAGENS DA TRANSAMINASE OXALACÉTICA NO INFARTO DO MIOCÁRDIO

#### *Falsos positivos :*

- 1.º) Concomitância de dano hepático.
- 2.º) Dano recente aos músculos esqueléticos (Traumas, Cirurgia).
- 3.º) Uso de dicumarínicos com ação hepato-tóxica.  
(T.G.P. > T.G.O.).
- 4.º) Pancreatite aguda.
- 5.º) Choque demorado (Resultante do Infarto ou de Taquicardia prolongada).

#### *Falsos negativos :*

- 1.º) Colheita fora da elevação (Antes de 12 ou depois de 48 horas)
- 2.º) Infartos diminutos.
- 3.º) Falta de estudo seriado.



8) *Distrofia muscular progressiva*

No Quadro XIII focalizamos a Distrofia muscular progressiva, que é a segunda doença estudada nos padrões enzimáticos fundamentais.

Os músculos esqueléticos contêm grandes quantidades de Dehidrogenase Isocítrica que, por razões ainda obscuras, permanece em níveis normais. As outras enzimas assinaladas atingem altos níveis, porém a ascensão mais gritante é a da Aldolase que alcança valores 10 a 15 vezes maiores do que os normais. Esta enzima serviu a um estudo de *Sibley e Lehniger* (35) em 1949, cujos resultados foram confirmados por *Dreyfus e Schapira* (9) em 1961, de onde extraímos as conclusões citadas na parte inferior do quadro.

9) *Câncer*

No Quadro XIV analisamos algumas alterações enzimáticas em pacientes com câncer. Desejamos iniciar com palavras de *Laurens White* (43) :

“Devemos primeiro salientar que o Câncer engloba um grupo de doenças com manifestações muito diferentes. Comparar os efeitos patológicos de um diminuto carcinoma epidermoide do laringe com os de um carcinoma avançado do pâncreas é loucura, e, ainda assim, ambas as doenças são classificadas como Câncer. Esta parece ser a razão princi-

pal da extrema variabilidade das pesquisas de enzimas em pacientes cancerosos”.

É comum em Cancerologia que a metastatização dê lugar a quadros clínicos originados pela invasão próxima ou remota de determinados órgãos. Quando o tumor primitivo já foi identificado ou quando as metástases podem ser extirpadas e estudadas pelo patologista, o problema diagnóstico está solucionado. Isto não pode ser feito, no entanto, em numerosos casos. Estabelece-se então a dúvida: trata-se de patologia própria do órgão ou de invasão cancerosa? Nesta oportunidade os estudos enzimáticos assumem importância capital.

O Quadro XIV mostra que, apesar da ubiquidade tecidual da Dehidrogenase Isocítrica ela também não se eleva no Câncer com metástases. A única exceção ocorre quando a sementeira é feita no fígado. Nesta circunstância o padrão deixa de ser válido.

A Dehidrogenase Láctica mostra, com grande freqüência, elevações significativas; em ratos ela apresenta um absoluto paralelismo com a evolução dos tumores experimentais, quer eles tenham leucemia por virus, sarcoma 180 ou carcinoma sólido de Ehrlich. Êste fato levou *Wróblewski* (45) a descrevê-la como teste ideal para as neoplasias... no rato.

## QUADRO XIII

DISTROFIA MUSCULAR  
PROGRESSIVA*Padrão Enzimático Básico*

DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i> (55 - 224)	Não se eleva
DL <i>Dehydrogenase Láctica</i> (150 - 500)	Eleva-se muito
AL <i>Aldolase</i> (2 - 9.5)	Atinge 10 a 15 × os Valores Normais
<i>Outras Enzimas</i>	TGO FHI Elevam-se

*Comportamento da Aldolase*  
(Dreyfus & Schapira — 1958)

- 1.º) Eleva-se em 90% dos casos.
- 2.º) Não se eleva em outras doenças musculares que se acompanham de creatinúria.
- 3.º) Valôres mais altos ocorrem no início da doença. Aproximam-se do normal à medida que a doença progride.
- 4.º) A elevação não é proporcional ao grau de destruição muscular.

## QUADRO XIV

ENZIMAS  
NO  
CÂNCER

## PADRÃO BÁSICO

<p>DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i> (Normal : 55 - 224)</p>	<p>Não se eleva</p>
<p>DL <i>Dehydrogenase Láctica</i> (Normal: 150 - 500)</p>	<p>Eleva-se no C.A. (Com metástases)</p>
<p>FHI <i>Fosfo-Hexose Isomerase</i> ((Normal : 8 - 40)</p>	<p>Eleva-se no C.A. com metástases Acompanha a evolução do C.A. de Mama e Próstata (mesmo quando as Fosfatases não indicam avanço). BODANSKY.</p>
<p>AL <i>Aldolase</i> (Normal : 2 - 9)</p>	<p>Comportamento semelhante à FHI (menos marcado)</p>
<p>F Ac <i>Fosfatase Ácida</i> (Normal : 1 - 3)</p>	<p>Eleva-se no C.A. de Próstata Sem Metástases : eleva-se 20% dos casos Com Metástases : eleva-se 60 a 80% dos casos</p>
<p>F Al <i>Fosfatase Alcalina</i> (Normal : 1 - 4)</p>	<p>Eleva-se em</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumores ósseos osteoblásticos</li> <li>Tumores das paratiróides [Adenoma [Carcinoma</li> <li>Metástases osteoblásticas</li> <li>Metástases hepáticas</li> </ul>
<p><i>Colinesterase</i> (Normal : 2 - 6)</p>	<p>Diminui no :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>C.A. de Pâncreas</li> <li>Tumores da porção superior do Tubo Digestivo</li> <li>C.A. de Pulmão</li> <li>C.A. de Mama</li> </ul>

*White* (43) crê que os aumentos enzimáticos no câncer se devam a problemas de deficit protéico e fusão das massas musculares. Isto justificaria o aumento da Fosfohexose Isomerase (FHI), da Dehidrogenase Láctica e da Aldolase, à semelhança do padrão da Distrofia muscular progressiva. Ele realizou estudos nos quais a administração endovenosa de Amigen corrigia estas elevações.

A enzima que mereceu estudos dilatados de *Bodansky* (3) e colaboradores foi a Fosfohexose Isomerase. Em sua opinião ela acompanha de maneira muito satisfatória a evolução dos cânceres de mama e de próstata, elevando-se paralelamente ao avanço do Ca de próstata, mesmo quando os resultados das Fosfatases são pouco elucidativos.

O comportamento da Aldolase é semelhante ao da FHI porém sua elevação é menos acentuada.

O aumento da Fosfatase ácida e de sua fração prostática ocorre em apenas 20% dos casos de Ca de próstata sem metástases. Presume-se que a permanência das relações anatômicas permita a saída do excesso da enzima prostática pela urina.

*Fishman, Bonner e Homburger* (12) em 1956 idealizaram um teste provocador consistente na pesquisa da enzima após a administração de pequenas doses de testosterona. Em indivíduos normais, a testosterona, mesmo em doses altas, não produz qualquer aumento dos níveis

séricos da Fosfatase ácida. No Câncer da próstata com metástases, a elevação ocorre em 60 a 80% dos casos.

A Fosfatase alcalina eleva-se sempre que há aumento da atividade osteoblástica, o que sucede nos tumores das paratiroides e em vários tumores ósseos, predominantemente osteoblásticos. O mesmo acontece com as metástases osteoblásticas de tumores de origens diversas.

Quando há metástases hepáticas o grau de elevação é paralelo ao grau de extensão do envolvimento hepático. Níveis altíssimos ocorrem quando há concomitância de metástases hepáticas e ósseas.

A Colinesterase foi alvo de um trabalho recente de *Wetstone* (42) e colaboradores, em 208 pacientes com câncer. As conclusões a que chegaram levaram-nos a mostrá-las em separado no Quadro XV. A conclusão do item 5.º é de extraordinária importância no diagnóstico precoce de doenças cancerosas.

## 10) *Hepatopatias*

### A) *Hepatite*

A doença-modélo que se caracteriza pelo 2.º padrão básico é a hepatite a vírus. No Quadro XVI vemos a descrição deste padrão que, em realidade, não tem a rigidez de conceituação expressa nos padrões descritos anteriormente. O que impressionou particular-

mente a *White* foi a atividade reduzida e muitas vezes normal da Dehidrogenase Láctica face à elevação fantástica da Dehidrogenase Isocítrica que alcança até 100 vezes os seus valores normais.

Em estudo realizado em 1960 por *Okumura* e *Spellberg* (27), com a Dehidrogenase Isocítrica, ficou patente que :

- níveis acima de 25 unidades correspondem sempre a dano hepato-celular difuso;
- níveis entre 5 e 25 unidades ocorrem freqüentemente no Ca. metástico de fígado;
- nunca há elevações da DIC quando as neoplasias não deram metástases hepáticas.

## QUADRO XV

### COLINESTERASE E CÂNCER

Estudo de  
(WETSTONE - MOTTA - BELUCCI - TENNANT - WHITE) \*  
em 208 pacientes

- 1.º) Os tumores de pâncreas e das porções superiores do tubo digestivo produzem grandes reduções da Colinesterase.
- 2.º) Os tumores de pulmão e mama produzem menores baixas.
- 3.º) As provas de função hepática e a Serina só se alteram em 38% dos casos em que houve baixa da Colinesterase.
- 4.º) O fator que faz baixar a Colinesterase não está ligado aos fatores que alteram a síntese das proteínas.
- 5.º) Na ausência de outras causas que façam baixar a colinesterase, *sua redução é um índice utilíssimo da existência de câncer.*
- 6.º) Como as funções da colinesterase são ainda totalmente obscuras, os autores presumem que haja :
  - a) Um possível efeito inibidor das células tumorais em reprodução sobre o hepatócito leva a redução da síntese da enzima e/ou
  - b) Produção pelos tumores de uma substância anti-Colinesterase.

\* Ann. intern. Med., 52, 102, 1958.

## QUADRO XVI

ENZIMAS  
NO  
DANO  
HEPATO-CELULAR  
(Doença tipo : HEPATITE)

## PADRÃO BÁSICO

<p>DIC <i>Dehydrogenase Isosítrica</i> (0.8 - 4.4)</p>	<p>Eleva-se muito 10 a 15 × o Normal</p>
<p>DL <i>Dehydrogenase Láctica</i> (150 - 500)</p>	<p>Eleva-se pouco ou Não se eleva</p>
<p>TGO <i>Transaminase Oxalacética</i> (5 - 35)</p>	<p>{ Eleva-se até 1.000 ou mais (fase aguda) Eleva-se precocemente (2 semanas antes dos sintomas) Níveis menos altos que a T.G.P. Normaliza-se antes da T.G.P. Acompanha bem a evolução</p>
<p>TGP <i>Transaminase Pirúvica</i> (5 - 25)</p>	<p>{ Eleva-se até 2.000 ou mais (fase aguda) Dá níveis mais altos que a T.G.O. Acompanha fielmente a evolução Tarda a normalizar-se mais que a T.G.O.</p>
<p>DIC <i>Dehydrogenase Isocítrica</i> (0.8 - 4.4)</p>	<p>{ Eleva-se a 40 até 60 Unidades Acima de 25 Unidades há dano agudo Entre 5 - 25 lesão crônica (Metast. hepat.)</p>
<p>OTC <i>Ornitina Transcarbamilase</i> (0.2 - 0.30 ml.)</p>	<p>{ Atinge 100 × os valores normais Acompanha as Transaminases</p>
<p>Outras Enzimas</p>	<p>{ Fosfohexose Isomerase — Glutation Reductase — Aldolase — Arginase — Glicose-6-Fosfatase — Glicuronidase — Fosfoglicomutase</p>

QUADRO XVII

ENZIMAS  
NA  
CIRROSE HEPÁTICA  
(Tipo Laennec)

PADRÕES BÁSICOS

FASE ATIVA		FASE INATIVA	
<i>Dehydrogenase Isocítrica</i> DIC (0.8 - 4.4)	Eleva-se	DIC	Não se eleva
		DL	Não se eleva
DL <i>Dehydrogenase Láctica</i> (150 - 500)	Não se eleva		

(Pseudo)  
*Colinesterase*  
(2 - 5.5)

Diminui em 100% dos casos de cirrose  
Diminui em doenças onde há alterações das proteínas (síntese)  
Acompanha a evolução fielmente  
É melhor que a Serina no acompanhamento da evolução  
Eleva-se quando há melhora clínica  
É útil no prognóstico da cirurgia porto-cava, porque :

No post-op	Nível = pre-op → MAU prognóstico
	Nível > pre-op → BOM prognóstico

*Transaminases*  
(TGO e TGP)

Não se elevam nas fases de compensação  
Elevam-se, vão a 40 - 200 nas exacerbações  
Úteis para o Dx da fase ativa apenas

*Transferase*  
(Ornitina-Transcarbamilase) → Comportamento igual ao das Transaminases  
(0.12 - 0.30)

*Fosfatase Alcalina* → Só aumenta em Cirróticos com Icterícia  
(1 - 4)

Numerosas enzimas aumentam consideravelmente no sôro, durante a fase aguda da doença como podemos observar pelo exame do quadro.

Na prática clínica as Transaminases contam com a preferência geral por justas razões, como se pode inferir pelo exame das particularidades assinaladas no quadro: atingem níveis altos, acompanham com grande fidelidade a evolução da doença e têm excelente valor prognóstico.

#### B) Cirrose hepática

Em formas de dano hepato-celular de caráter crônico, das quais a doença paradigma é a Cirrose de *Laennec*, o comportamento enzimático segue as mesmas linhas anteriores em forma atenuada. Os valores da DIC sofrem pequenas alterações que, geralmente não ultrapassam de 25 unidades, como se vê no Quadro XVII.

A Dehidrogenase Láctica mantém-se em níveis normais, mesmo nos períodos de atividade da doença.

As Transaminases permanecem normais nas fases de compensação e aumentam pouco durante as exacerbações.

O estudo enzimático princeps nesta entidade é o da Pseudo-Colinesterase. Usa-se esta denominação para distingui-la da Colinesterase verdadeira, ou Acetil-colinesterase, encontrada principalmente nas hemátias e no tecido nervoso. O uso consagrou entretanto o termo Colinesterase referindo-se a ela.

Os estudos de *Kaufman* (17) em 1954 e os de *La Motta, Willians e Wetstone* (20) em 1957, em séries de pacientes cirróticos, mostraram que ela se encontra diminuída na quase totalidade dos casos. Está sempre diminuída em doenças que afetam a síntese das proteínas e tem um bom paralelo com os níveis da Serina. É muito superior a ela para o acompanhamento de pacientes cirróticos. Embora haja variações de um paciente para outro, em um indivíduo determinado, a Colinesterase retrata com grande fidelidade a evolução da doença, o que não se dá sempre com a Serina.

Os valores da Colinesterase sempre aumentam quando há melhora clínica em cirróticos.

*Hunt e Lehman* (15) em 1959, usaram a Colinesterase e numa série de casos para avaliação prognóstica em cirurgia porto-cava. Um aumento post-operatório era sempre indicativo do sucesso da cirurgia, enquanto que a permanência nos níveis anteriores implicava em mau prognóstico.

*Vorhaus e Kark* (40) acreditam que ela seja mais uma das mais sensíveis provas de função hepática.

A Transferase (Ornitina Transcarbamilase) comporta-se de modo muito semelhante às Transaminases sendo, na opinião de *Reichard* (30), um melhor índice de avaliação das exacerbações. Esta enzima não entrou na rotina clínica.

QUADRO XVIII

ENZIMAS NAS ICTERICIAS  
(INTRA E POST-HEPÁTICAS)

PADRÕES BÁSICOS

	Icterícia Hepato-celular	Obstrução Post-hepática	Cirrose de Laennec	
			Ativa	Inativa
DIC	↑	↔	↑	↔
DL	↔ ou ↑	↔	↔	

5 - NAT  
5 - Nucleotidase  
(0.3 - 3.2)

Eleva-se quase exclusivamente na Icterícia Post-Hepática  
Não se eleva em doenças ósseas  
Na Icterícia Post-Hepática > 10 Un. em 95% dos casos \*  
Na Icterícia Hepato-Celular < 10 Un. em 92% dos casos \*  
É índice mais fiel do que a Fosfatase Alcalina

Fosfatase Alcalina  
(1 a 4 Bod.)  
(3 a 13 K.A.)

> 10 Bod. ou 30 K.A. na Icterícia Post-Hepática em 92% \*  
< 10 Bod. ou 30 K.A. na Icterícia Hepato-Celular em 73% \*  
Eleva-se em doenças em que há aumento da atividade osteoblástica

Transaminases  
TGO e TGP  
(5 - 35) (5 - 25)

Icterícia Hepato-Celular

Icterícia Post-Hepática e Cirrose de Laennec

Elevação acentuada  
1.000 - 2.000 e mais

Elevação moderada, estável  
< 300

\* Apud YOUNG, I. I., N. Y. Acad. Sci., 75, 357, 1958.

A Fosfatase alcalina apresenta-se normal ou levemente aumentada em numerosas séries observadas, inclusive em uma série maciça de 550 casos de Popper e Schafner (29) na qual hou-

ve uma pequena diferença dependente da existência de icterícia. Os pacientes não icterícos apresentaram índices normais. Apenas em 56% dos icterícos foram observadas pequenas elevações.

C) *Diagnóstico Diferencial das Icterícias*

O Quadro XVIII é encimado pelos padrões básicos que ocorrem nas icterícias hepato-celulares, por obstrução post-hepática e na Cirrose de *Laennec*.

Já nos referimos às atividades comparadas da Dehidrogenase Isocítrica e da Lática nestas condições mórbidas.

No discrimine diagnóstico de icterícias a enzima de comportamento empolgante é, sem dúvida, a 5-Nucleotidase. Ela é uma fosfomonoestearase alcalina descoberta por *Reis* (31) em 1934. Vinte anos depois *Dixon e Purdom* (8) observaram que níveis altos desta enzima ocorrem quase exclusivamente na Icterícia por obstrução post-hepática. Observaram também que, ao contrário da Fosfatase alcalina, ela não aumenta na doença de *Paget* e em outras doenças em que há exagêro da atividade osteoblástica. Estas observações foram confirmadas por um brilhante trabalho de *Young* (41) em 1958. Êle fêz um estudo comparativo das duas fosfatases em 127 pacientes ictericos. Nesta série a 5-Nucleotidase mostrou-se superior à Fosfatase alcalina. As conclusões são as que enumeramos no Quadro XVIII.

Espera-se que ela não tenha óbices técnicos para entrar na rotina clínica.

Nenhuma enzima, tomada isoladamente, tem tanto valor diagnóstico nas icterícias como a Fosfatase alcalina. Isto

vem sendo repetidamente constatado desde os estudos de *Roberts* (32) em 1933.

A não ser pela existência da Fosfatase alcalina (FA) na saliva e nos leucócitos, que não tem importância clínica no estudo das icterícias, nunca se conseguiu provar nestes 30 anos, a existência desta enzima em outros tecidos que não fôssem os osteoblastos e o fígado.

Em uma brilhante revisão feita por *Gutman* (13) em 1959, dos trabalhos clínicos e experimentais sobre a FA, ficou patente que a contribuição da fosfatase alcalina de proveniência hepática é pequena nos aumentos observados na Icterícia obstrutiva. O que parece haver, em realidade, é uma impossibilidade de excreção da enzima, quando há obstrução biliar, e conseqüente aumento da atividade sérica.

Outras observações de *Gutman* (loc. cit.) permitem explicar fatos aparentemente conflituais da clínica e da experimentação, como a pequena elevação da FA na hepatite a virus e a dissociação Bilirubinemia/Fosfatase Alcalina em obstruções biliares no cão e no gato, pelas diferenças de limiar renal à excreção da enzima que são diversas nas várias espécies animais.

Os estudos de *Keiding* (18) em 1959 com a eletrofoerese da FA em gel de amido, permitiram separar uma fração  $\alpha_1$  que parece se originar no fígado, e uma fração  $\beta$  que tem ori-

## QUADRO XIX

ENZIMAS NAS ICTERÍCIAS  
(TESTES ASSOCIADOS)*Fosfatase Alcalina & Transaminases*

	Icterícia Hepato-Celular	Icterícia Post-Hepática	Metástases Hepáticas	Metástases Ósseas
Fosfatase Alcalina	↑ ou ↔ no início	↑	↑	↑
Transaminases TGO ou TGP	↑	↔ no início	↑	↔

(Acêrto de 86%) \*

*Fosfatase Alcalina & Floclulação do Timol*

	Icterícia Hepato-Celular	Icterícia Post-Hepática
Fosfatase Alcalina	↑ ou ↔ (no início)	↑ > 10 Un. Bod. ↑ > 30 Un. K.A.
Floclulação do Timol	+ + +	↔

(Acêrto em 79% dos casos) \*\*

\* Apud LATNER, A., SMITH, A. J., Lancet, ii, 195, 1958. (106 casos).

\*\* Apud MACLAGAN, N. F.: Differential Diagnosis of Jaundice, 2, 197 British Med. Jour. 1947. (200 casos).

gem óssea. Trabalhos posteriores de *Moss, Campbell, Anagnostou-Kakaras e King* (22-23) nos laboratórios de *King*, realizados em 1961, com determinações das constantes de *Michaelis*, mostraram também diferenças entre as frações separadas por eletroforese.

*Rosenberg* (34) e *Cooke e Zilva* (7) confirmaram em 1961 êstes achados.

As Transaminases são também úteis no diagnóstico diferencial pois mostram marcadas elevações quando há agressão difusa do fígado, permanecendo em níveis normais no início das icterícias post-hepáticas. Só atingem níveis moderadamente altos depois que a permanência da icterícia já produziu lesão parenquimatosa.

A oportunidade de realização de testes tem importância crucial em icterícias. A precocidade de um exame potencia muito o seu significado diagnóstico. Após duas semanas a contar da instalação de uma icterícia já há superposição de resultados dos exames de laboratório. Já existe comprometimento hepato-celular nas icterícias post-hepáticas e obstrução intra-canalicular nas hepato-celulares. Também os processos agudos se encontram em fase de atenuação.

Há muitos anos se vem procurando encontrar testes isolados ou associados que representem alto grau de eficiência diagnóstica nestas situações críticas. Êste anseio justifica-se pelas conseqüências sempre catastróficas de uma conduta terapêutica erroneamente orientada.

O Quadro XIX mostra estudos realizados com testes associados. O primeiro esquema representa um grupo constituído pela Fosfatase alcalina com as Transaminases. *Latner e Smith* (21) usaram-nas em 106 casos com um acêrto de 86%.

O grupo representado abaixo mostra o comportamento do par: Fosfatase alcalina/Floculação do Timol. O acêrto obtido por *Maclagan* (46) com estas provas alcançou 80% em uma série de 200 casos. Devemos assinalar que *Maclagan* vem procedendo a investigações desta natureza desde 1947 e que chegou a criar, para as provas que experimentou, o famoso "Índice de Eficiência Diagnóstica", cujo valor mais alto é, no seu entender, o das provas em aprêço.

#### 11) *Disgenopatias*

O Quadro XX introduz um dos temas mais fascinantes da Enzimologia clínica que diz respeito à Genética.

Há dois aspectos importantes dos estudos de enzimas em *Disgenopatias*. O primeiro refere-se ao devastamento dos mecanismos fisiopatológicos de doenças nas quais o contrôle enzimático se encontra perturbado. Através dêstes estudos é que se pode compreender a razão íntima das anomalias congênitas. Alisamos estas entidades clínicas no primeiro grupo. Estas doenças provêm dos chamados "inborn errors of metabolism" onde a participação enzimática é pre-

dominante, apresentam alterações que podem ser diagnosticadas sem o concurso de testes de enzimas. A análise da urina permite o imediato reconhecimento da maioria delas. A alcaptonúria se identifica pela presença de ácido homogentisínico; a Cistinúria pela dos ácidos di-aminados: cistina, lisina, ornitina e arginina; a Pentosúria pela de pentose; a Galactosemia pela de galactose e ácidos aminados; a Fenilcetonúria pela do ácido fenil-pirúvico.

O Albinismo e as anemias congênicas são reconhecidas com maior facilidade.

O segundo aspecto importante liga-se ao auxílio diagnóstico prestado pelos testes enzimáticos. Incluímos neste grupo duas doenças congênicas: a Hipofosfatase, que se assemelha ao raquitismo e que apresenta baixa da Fosfatase alcalina, e a Doença de *Wilson*, na qual o teste da Ceruloplasmina, de fácil determinação, encontra-se sempre em níveis inferiores aos normais. Além da degeneração hepato-lenticular há um grupo de doenças, as nefroses, que apresentam também níveis baixos de Ceruloplasmina. A confusão diagnóstica entre estas doenças é inviável.

QUADRO XX  
ENZIMAS  
NAS  
DISGENOPATIAS

A) *Padrões Enzimáticos Genéticos :*

(Estudo da Patogenia mais importante que o estudo diagnóstico)

Alcaptonuria
Albinismo
Cistinuria
Pentosuria
Galactosemia
Fenilcetonuria
Anemias hemolíticas congênicas

B) *Padrões Enzimáticos Diagnósticos :*

1) <i>Hipofosfatase</i>	F. AL. ↓ <i>Fosfatase alcalina</i> (1 - 4 Bod) (3 - 13 K. A.)
2) <i>Degeneração hepato-lenticular</i> (Doença de <i>Wilson</i> )	↓ <i>Ceruloplasmina</i> (0.1 - 0.3)

## QUADRO XXI

## NÚMERO DE DIBUCAÍNA

1) *Método de determinação*

% de inibição induzida pela  $10^{-5}$  M-DIBUCAÍNA sobre a Pseudo-Colinesterase sérica. Usa-se como substrato a  $5 \times 10^{-5}$  M-Benzoilcaína.

2) *Importância*

Rastreamento de pacientes com alterações da atividade da Colinesterase.

Tão importante quanto o grupo sanguíneo e o Rh.

3) *Valores*

Indivíduos normais = 80.

Indivíduos intermediários = 60.

Indivíduos sensíveis = 16.

4) *Aplicações clínicas*

Identificação de indivíduos sensíveis aos inibidores da Colinesterase.

Explicação da baixa da Colinesterase na ausência de Insuficiência Hepática.

5) *Tratamento da apnéia*

Pseudo-Colinesterase humana).

Injeção de CHOLASE (Preparação que contém a

Deixamos propositadamente para estudo em separado uma condição, de ocorrência não muito rara, caracterizada por alterações congênitas da atividade da Colinesterase. Esta condição não tem

manifestações clínicas patentes mas pode ser diagnosticada por uma prova enzimática, denominada "Número de Dibucaína", introduzida em 1959 por Kalow (16) e colaboradores.

No Quadro XXI vemos como se determina o Número de Dibucaina e os seus valores normais. Êste número é invariável através da vida enquanto que os níveis de Colinesterase sérica são desiguais em ocasiões diferentes.

A nosso ver a importância desta determinação é imensa.

Os portadores desta anomalia estão expostos a numerosas situações médicas e cirúrgicas nas quais podem receber inibidores da Colinesterase. Estas subs-

tâncias desencadeiam paradas respiratórias freqüentemente seguidas de morte. O tratamento se faz, em plagas mais felizes, pela administração de "Cholase", preparação farmacêutica que contém a Colinesterase humana.

O Quadro XXII mostra quatro grupos de substâncias que têm ação inibidora sobre a Colinesterase.

O primeiro grupo tem interesse em Medicina industrial visto como as pessoas que lidam com o preparo de inse-

## QUADRO XXII

### INIBIDORES DA COLINESTERASE

INIBIDORES	PREPARADOS QUE OS CONTÉM	INDIVÍDUOS EXPOSTOS
Derivados do fósforo orgânico	Inseticidas	Trabalhadores de indústrias de inseticidas
Derivados do ácido succínico	Dinitrila succínica Suxametônio	Pacientes em tratamento de afecções psiquiátricas
Derivados da procaína	Nupercaína Novocaína	Pacientes submetidos à anestesia local
Medicamentos parasimpático-miméticos	Tiamina (Vit. B1) Prostigmina Eserina Mestinon	Pacientes que usam êstes medicamentos por variadas indicações terapêuticas : (Atonia intestinal, vesical, Taquicardia auricular paroxística, teste de gravidez, preparação para radiologia intestinal, antídoto do curare).

ticidas à base de Fósforo orgânico estão sujeitas à graves intoxicações, caso tenham números baixos de Dibucaína.

O segundo grupo interessa particularmente aos psiquiatras que pretendem submeter seus pacientes a tratamentos com Dinitrila succínica ou derivados do Suxametônio.

Os dois últimos grupos dizem mais de perto aos clínicos e cirurgiões.

É comum que pacientes sejam submetidos a anestésias locais com Novocaína e derivados, ou façam uso de parasimpático-minéticos. Ambas são indicações quotidianas em todos os hospitais. Por sorte, apenas um indivíduo em cada 3.000 a 10.000 é exageradamente susceptível a estas substâncias.

É rotineiro que os anestesistas empreguem injeções venosas de Prostigmine após anestésias gerais complementadas com o Curare, visando antagonizar sua ação. Até recentemente era descrito nos livros de Anestesiologia um efeito da Prostigmina, rotulado de paradoxal, e manifestado por apnéia após a injeção da droga. Hoje sabemos a verdadeira razão desta resposta.

É freqüente que clínicos e cirurgiões juntem aos frascos de infusão preparações que contenham Tiamina. É também usual que a Prostigmina seja usada em doses altas na atonia intestinal e vesical, na Taquicardia auricular paroxística, como teste de gravidez e para

a expulsão de gases intestinais em variadas formas de radiologia abdominal. Em tôdas estas eventualidades corre-se o risco de que o paciente tenha deficiência congênita de sua Colinesterase.

Acreditamos que a determinação do número da Dibucaína deva ser feita de rotina em todos os hospitais, como já o são o grupo sanguíneo e o Rh.

O Quadro XXIII mostra um estudo realizado por *Harris, Whittaker, Lehman e Silk* (14) em membros de 11 famílias de pessoas que demonstraram sensibilidade ao Suxametônio. No eixo das ordenadas estão representados os números de Dibucaína e no das abcissas os níveis de Colinesterase sérica.

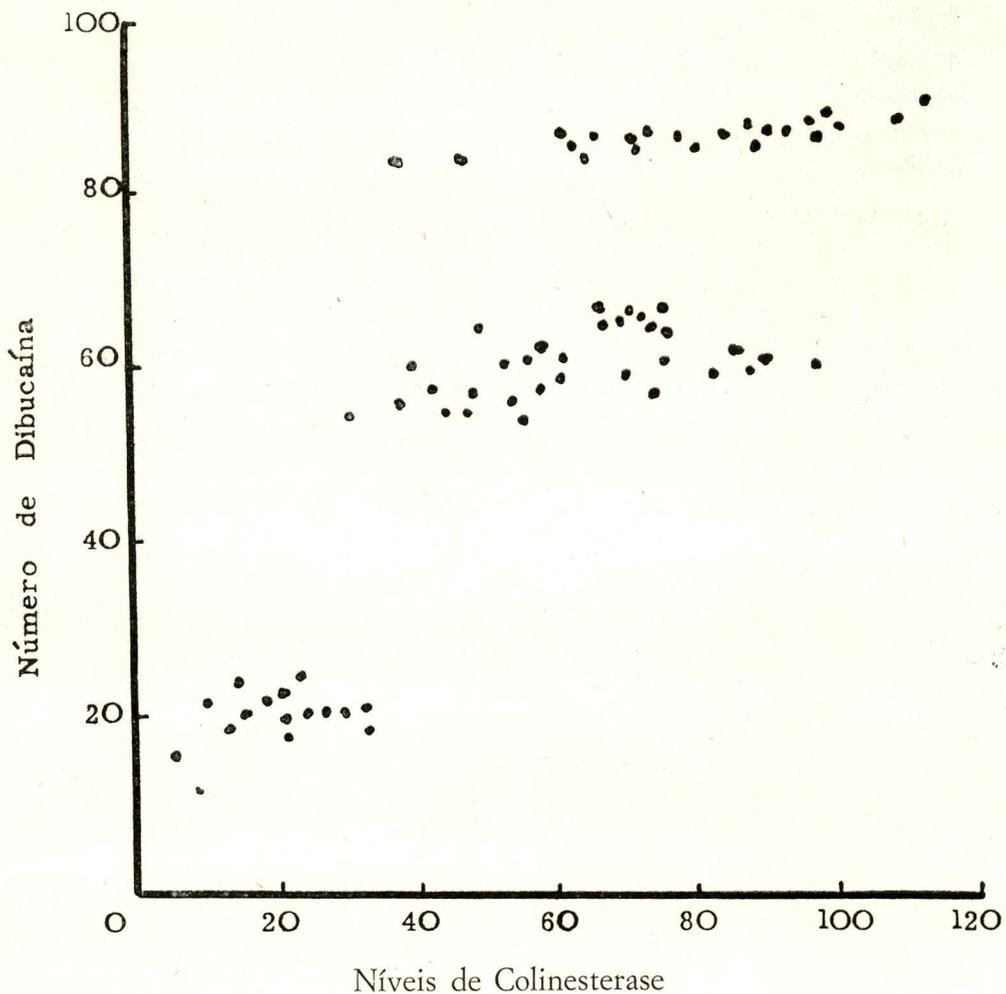
Os autores classificaram êstes indivíduos em 3 fenotipos. O primeiro é portador de enzima com características normais e número de Dibucaína em torno de 80.

O fenotipo intermediário, representando 3% da população em geral, com número próximo a 60, tem enzima mista, normal e anormal.

O fenotipo atípico tem número nas imediações de 20 e tôda a sua Colinesterase é anormal. Êste último grupo é o que demonstra exagerada sensibilidade aos inibidores da Colinesterase. Apesar de mais raro deve ser detectado quando se contempla uma forma de tratamento que envolva o uso de qualquer das substâncias que referimos.

QUADRO XXIII  
NÍVEIS DE DIBUCAÍNA  
E  
COLINESTERASE SÉRICA

(Membros de 11 famílias que demonstraram sensibilidade ao Suxametônio) \*



\* HARRIS, H., WHITTAKER, M., LEHMANN, H., e SILK, E. Asta gen., 10,1. 1960.

Fenotipo Usual	80	População em geral	Enzima Normal
Fenotipo Intermediário	60	3% da População	Enzima Normal-anormal
Fenotipo Atípico	20	1 indivíduo em cada 3.00 a 10.000	Enzima Anormal

VALORES NORMAIS  
DAS  
ENZIMAS DIAGNÓSTICAS

- |   |   |
|---|---|
| 1 — <i>Adlofase</i> — 1.5 — 7.2 Un. Int.<br>2.0 — 9.6 Un. Int.                                    | 13 — <i>Fosfatase Ácida</i> = 1 a 3 Un.   |
| 2 — <i>Amilase</i> — < de 50 Un./100 ml.<br>70 — 200 Un.  | 14 — <i>Fosfatase Alcalina</i> = 1 a 4 Un.<br>Bodansky.<br>3 a 13 Un. King-Armstrong.               |
| 3 — <i>Arginase</i> — 0.06 — 0.09 Un./ml.   | 15 — <i>Fosfohexose Isomerase</i> = 8 — 40 Un.  |
| 4 — <i>Arylsulfatase</i> = 0.3 — 0.7 Un./ml.<br>de urina.   | 16 — <i>Fosfoglicomutase</i> = 19 — 84 (Bo-<br>dansky) ou 4 — 17 Un. Int.                           |
| 5 — $\beta$ - <i>Glicuronidase</i> = 120 — 200 Un.<br>Goldbarg.                                   | 17 — <i>Glicose-6-Fosfatase</i> = 0 a 12 Un./ml.  |
| 6 — <i>Ceruloplasmina</i> = 0.1 — 0.3/0.1 ml.<br>(Densidade ótica).                               | 18 — <i>Glutation Reductase</i> = 10 a 70 Un.   |
| 7 — <i>Colinesterase</i> = 2.0 a 5.5 Und. Int.<br>ou 60 — 120 ml.                                 | 19 — <i>Leucina Aminopeptidase</i> = 0 a 20 Un.   |
| 8 — <i>Creatina — Fosfoquinase</i> = 0.2 —<br>1.42 Un./ml.  | 20 — <i>Lipase</i> = 60 — 110 Un. Cherry-<br>Grandall ou < 2 ml. de Hidróxido de<br>sódio a 0.05 N. |
| 9 — <i>Dehidrogenase Hidroxibutírica</i> = 115<br>a 260 Un.                                       | 21 — <i>5-Nucleotidase</i> = 0.3 — 3.2 Un. Reis<br>ou 1.6 — 17 Un. Int.                             |
| 10 — <i>Dehidrogenase Isocítrica</i> = Adultos:<br>0.8 — 4.4 Un. Int.<br>Crianças: 3 — 8 Un. Int. | 22 — <i>Ornitina Transcarbamilase</i> = 0.12 —<br>0.30/ml. (Colorimétrico).                         |
| 11 — <i>Dehidrogenase Lática</i> = 100 a 600 ou<br>72 — 240 Un. Int.                              | 23 — <i>Transaminase Glutâmica<br/>Oxalacética</i> = 5 — 35 Un.                                     |
| 12 — <i>Dehidrogenase Málica</i> = 40 — 150<br>ou 25 — 100 Un.                                    | 24 — <i>Transaminase Glutâmica Pirúvica</i> =<br>= 5 — 25 Un.                                       |
|   | 25 — <i>Tripsina (Nogênio)</i> — 250 — 400<br>Un. Tirozina.   |

ABREVIATURAS USADAS

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| AL — Aldolase                       | FGM — Fosfoglicomutase                           |
| DIC — Dehidrogenase Isocítrica      | FHI — Fosfohexose Isomerase                      |
| DHB — Dehidrogenase Hidroxibutírica | OTC — Ornitina Transcarbamilase<br>(Transferase) |
| DL — Dehidrogenase Lática           | TGO — Transaminase Glutâmica<br>Oxalacética      |
| DM — Dehidrogenase Málica           | TGP — Transaminase Glutâmica Pirúvica            |
| F.Ac — Fosfatase Ácida              | 5-NAT — 5-Nucleotidase                           |
| F.Al — Fosfatase Alcalina           |  |

## S I N O P S E

## 1 — INTRODUÇÃO

## 2 — GENERALIDADES

- A) Natureza, origem e destino biológico das enzimas;
- B) Fatores que influenciam a atividade catalítica;
- C) Fatores que atuam na permeabilidade da membrana celular;
- D) Mecanismos de manutenção dos níveis sanguíneos normais;
- E) Sistemas de correção dos desvios quantitativos acarretados pelos estados mórbidos;
- F) Métodos de separação de iso-enzimas organo-específicas e suas potencialidades na individualização das agressões teciduais;
- G) Critérios de elegibilidade de enzimas para o diagnóstico clínico.

## 3 — CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS TESTES

## 4 — ENZIMAS DIGESTIVAS

- A) Teste da Secretina-Pancreozimina — Valor no CA. de pâncreas e na pancreatite crônica;
- B) Amilase sérica na pancreatite aguda:
  - I — Valor da associação com a TGO e a DL;
  - II — Causas de erro da elevação da amilase.
- C) Tripsinogênio sérico no CA. de pâncreas;
- D) Inibidor da quimotripsina na avaliação prognóstica da mastectomia radical (CA. de mama).

## 5 — PADRÕES ENZIMÁTICOS BÁSICOS

- A) Comportamento das Dehidrogenases Isocítrica e Láctica;
- B) Classificação de doenças do 1.º e 2.º padrões.

## 6 — INFARTO DO MIOCÁRDIO

- A) Estudo comparativo dos comportamentos enzimáticos;
- B) Iso-enzimas da Dehidrogenase Láctica:
  - I — Métodos de separação;
  - II — Frações eletroforéticas;
  - III — Técnica de variação de substrato.
- C) Dehidrogenase Hidroxibutírica:
  - I — Determinação;
  - II — Vantagens no Infarto do miocárdio;
  - III — Estudo comparativo com a TGO e a DL;
  - IV — Comportamento em normais e portadores de outras doenças;
  - V — Relação DL/DHB.
- D) Desvantagens da TGO — Falsos positivos e negativos.

## 7 — INFARTO PULMONAR

- A) Padrão TGO/DL;
- B) Outros dados laboratoriais.

## 8 — DISTROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA

- A) Comportamento da Aldolase:
  - I — No diagnóstico;
  - II — Na evolução.

## 9 — CÂNCER

- A) Causas da variabilidade das pesquisas enzimáticas;
- B) Oportunidade de valorização dos testes;
- C) Padrão enzimático básico: DIC/DL;
- D) Dehidrogenase Láctica e Câncer experimental;
- E) Elevação de enzimas e deficit protéico;
- F) FHI e evolução dos CA. de mama e próstata;

- G) Comportamento da Aldolase;  
 H) Fosfatase ácida e fração protática no CA. de próstata :

- I — Percentual de elevação — Razões;  
 II — Teste provocador com a testosterona.

- I) Fosfatase alcalina :

- I — Tumores ósseos;  
 II — Tumores das paratireóides :  
 a) Adenoma;  
 b) Carcinoma.  
 III — Metástases osteoblásticas;  
 IV — Metástases hepáticas.

- J) Colinesterase :

- I — Estudo em 208 pacientes;  
 II — Correlação com a Serina;  
 III — Valor no diagnóstico precoce.

#### 10 — HEPATOPATIAS

- A) *Hepatite* :

- I — Padrão enzimático básico — Discussão;  
 II — DIC na avaliação da existência de metástases hepáticas;  
 III — Transaminases :  
 a) Valor clínico;  
 b) Vantagens no acompanhamento da evolução.  
 IV — Transferase — (Ornitina Transcarbamilase);  
 V — Outras enzimas.

- B) *Cirroze de Laennec* :

- I — Padrões básicos;  
 II — Vantagens da Pseudo-Colinesterase :  
 a) na evolução;  
 b) na cirurgia porto-cava.  
 III — Comportamento das Transaminases, Transferase e Fosfatase alcalina.

- C) *Diagnóstico Diferencial das Icterícias* :

- I — Valor da 5-Nucleotidase;  
 II — Comparação da 5-Nucleotidase com a Fosfatase alcalina;

- III — Modernos conceitos sobre origem, eletroforese e limiar de excreção da Fosfatase alcalina;

- IV — Comportamento das Transaminases;

- V — Oportunidade de realização dos testes nas icterícias;

- VI — Testes associados & percentuais de acerto :

- a) Transaminases/Fosfatase alcalina;

- b) Fosf. alcalina/Floc. do timol.

#### 11 — DISGENOPATIAS

- A) Enzimas e fisiopatologia das doenças congênitas;

- B) Fosfatase alcalina no diagnóstico da Hipofosfatasia;

- C) Ceruloplasmina na Degeneração hepatolenticular;

- D) Disgenopatia por anomalia da Colinesterase :

- I — Importância da identificação;

- II — Ausência de manifestações clínicas.

- E) Número de Dibucaina :

- I — Determinação;

- II — Importância;

- III — Valores normais;

- IV — Aplicação clínica;

- V — Tratamento do colapso respiratório.

- F) Inibidores da Colinesterase :

- I — Derivados do fósforo orgânico;

- II — Derivados do ácido succínico;

- III — Derivados da novocaína;

- IV — Parasimpático-miméticos.

- G) Indicações e riscos dos Inibidores da Colinesterase;

- H) Níveis de Colinesterase e Número de Dibucaina — Estudo em membros de 11 famílias sensíveis;

- I) Classificação dos fenotipos :

- I — Usual;

- II — Intermediário;

- III — Atípico.

- J) Justificação do ingresso do teste na rotina hospitalar.

## R E S U M O

O Autor faz, inicialmente, uma síntese dos atuais conhecimentos sobre a natureza química, origem e destinos biológicos das enzimas. Analisa os métodos de separação das iso-enzimas organo-específicas e suas potencialidades na individualização diagnóstica das agressões teciduais. Discute também os critérios de elegibilidade dos testes diagnósticos de enzimas.

Aborda as enzimas digestivas, referindo a modificação introduzida pela adição de Pancreozimina ao clássico teste da Secretina e estuda as possibilidades da nova técnica no diagnóstico do Câncer de pâncreas e da pancreatite crônica. Refere também aos estudos sobre a elevação do Tripsinogênio sérico naquelas doenças, assim como do Inibidor da quimotripsina na avaliação prévia à mastectomia radical, no Câncer de mama.

Analisa o valor diagnóstico das enzimas metabólicas, baseando-se na correlação de um grupo de doenças com padrões de respostas fundamentais, dependentes do comportamento das Dehidrogenases Isocítrica e Láctica.

Focaliza os comportamentos enzimáticos mais importantes no Infarto do miocárdio, salientando os aspectos favoráveis do estudo da Dehidrogenase Hidroxibutírica. Apresenta, em apêndice, esquema das atividades da Transaminase Glutâmica Oxalacética e da Dehidrogenase Láctica assim como outros exames laboratoriais no diagnóstico do Infarto pulmonar.

Apresenta os aspectos de valor diagnóstico e prognóstico da Aldolase na Distrofia Muscular Progressiva.

O Autor faz uma esquematização das atividades enzimáticas de maior valor semiológico em várias formas de Câncer. Refere os estudos realizados com a Fosfohexose Isomerase e a Aldolase na evolução dos Cânceres de mama e próstata. Faz referência particular ao trabalho de WETSTONE e cols., onde se demonstra a importância da Colinesterase no diagnóstico precoce das doenças cancerosas.

O Autor apresenta um estudo crítico comparativo das atividades enzimáticas na hepatite a virus, na cirrose do tipo Laennec e sua utilização no discrimine diagnóstico das icterícias intra e post-hepáticas.

Na parte final do trabalho são referidos os testes de valor diagnóstico nas disgenopatias vinculadas a perturbações primárias do controle enzimático. O Autor frisa a importância da determinação do "Número de Dibucaína", teste que permite o rastreamento dos portadores de anomalias congênitas da Colinesterase. Como esta condição patológica não tem manifestações clínicas patentes, a exposição dos pacientes a inibidores da enzima provoca apnéia prolongada, usualmente mortal.

Finalizando, o Autor advoga a inclusão do "Número de Dibucaína" como teste rotineiro quando da internação dos pacientes do I.N.C., visando impedir as consequências catastróficas do uso inadvertido daqueles inibidores.

## S U M A R Y

The A. makes a resumé of the present status of knowledge concerning the nature, origin and biological fate of enzymes. Methods of isolation of organ-specific enzymes and their potentialities in the diagnosis of tissue lesions are analysed. Selective criteria of enzyme studies for diagnostic purposes are discussed.

The A. reviews the recent work on the Secretin-Pancreozymin test and its usefulness and pitfalls in the diagnosis of Ca. of the pancreas and chronic pancreatitis. Mention is also made of recent reports on serum trypsinogen in Ca. of the pancreas and chronic pancreatitis, and of C.T.I, a chemotrypsin inhibitor of prognostic importance for radical mastectomy in mammary cancer.

Serum lactic dehydrogenase and serum isocitric dehydrogenase, two of the so-called "metabolic" enzymes, are related in basic patterns of activity in several diseases.

Enzyme activities in myocardial infarction are described and discussed, with particular emphasis on Hidroxibutiric dehydrogenase. An analysis of the compared activities of Glutamic oxaloacetic transaminase and Lactic dehydrogenase in pulmonary infarction is presented.

Diagnostic and prognostic aspects of aldolase determinations in progressive muscular dystrophy are discussed.

A tabulation is made of enzyme activities in cancer diseases. The A. takes up the results of research of BODANSKY and cols. on Phosphohexose Isomerase and Aldolase in prognostic evaluation of mammary and prostatic cancer.

A review is made on the importance of Acid and Alkaline phosphatase activities in primary and metastatic bone tumors and Ca. of the prostate. Particular mention is made of an outstanding paper by WETSTONE

and cols. in which these authors call attention to the low levels of serum Cholinesterase in early diagnosis of cancer.

The A. makes a critic review of enzyme activities in hepatitis, Laennec's cirrhosis and the use of these tests in the differential diagnosis of intra-hepatic and post-hepatic jaundice.

The last section of the paper deals with enzyme studies in hereditary diseases caused by primary disturbances of enzyme control.

The A. calls attention to the recently devised "Dibucaine Number test to detect congenital abnormalities of Cholinesterase activity. Since a clear-cut clinical picture does not occur in these patients, their detection is extremely important. When exposed to Cholinesterase inhibitors they go into prolonged respiratory arrest which may be fatal.

The A. advocates the inclusion of the "Dibucaine Number" test as a routine procedure on admission of I.N.C. patients in order to avoid the catastrophic results of some of the often-used Cholinesterase inhibitors.

## B I B L I O G R A F I A

- 1 — AGREN, G., e LAGERLÖF, H. O., *Acta Med. Scand.*, 32, 359, 1937.
- 2 — AGRESS, C. M., Evaluation of the Transaminase Test., *Am. J. Cardiol.*, 3: 74-93, 1959.
- 3 — BODANSKY, O., Enzymes in Tumor Growth, in "Enzymes in Health and Disease", Charles C. Thomas — 1960 Ed.
- 4 — BODANSKY, O., Diagnostic Applications of Enzymes in Medicine. *Am. J. Med.* 861-874, N.º 6, Dec. 1959.
- 5 — BROWN, M. E., *New England J. Med.* 260, 331, 1959.
- 6 — BURTON, P. EVANS, D. G., HARPER, A. A., etc., *Gut.*, 1, 111 e 1, 125.
- 7 — COOKE, K. B., e ZILVA, J. F., *J. Clin. Path.*, 14, 500, 1961.
- 8 — DIXON, T. F. e PURDOM, M., *J. Clin. Path.*, 7, 341, 1954.
- 9 — DREYFUS, J. C., SCHAPIRA, G., e SCHAPIRA, F., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75, 235, 1958.
- 10 — DUNCAN, P. R., HARPER, A. A., HOWAT, H. T., OLEESKY, S. e VARLEY, H., *J. Physiol.*, 111, 63 P., 1950.
- 11 — ELLIOTT, B. A., e WILKINSON, J. H., *Lancet*, i, 698, 1961.
- 12 — FISHMAN, W. H., BONNER, C. D., HOMBURGER, F., *New England J. Med.*, 255, 925, 1956.
- 13 — GUTMAN, A. B., *Amer. J. Med.* 27, 875, 1959.
- 14 — HARRIS, H., WHITTAKER, M., LEHMANN, H., e SILK, E., *Acta genet.*, 10, 1, 1960.
- 15 — HUNT, A. H., e LEHMAN, H., *J. Clin. Path.*, 12, 583, 1959.
- 16 — KALOW, W., *Biochemistry of Human Genetics. Ciba Found. Symp. Ed. Churchill — London — pag. 39.*
- 17 — KAUFMAN, K., *Ann. intern. Med.*, 41, 553, 1954.
- 18 — KEIDING, N. R., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 11, 106, 1959.
- 19 — LA DUE, J. S., KARMEN, A., WRÓBLEWSKI, F., *Science*, 120, 497, 1954.
- 20 — LA MOTTA, R. V., WILLIAMS, H. M., WETSTONE, H. J., *Gastroenterology*, 33, 50, 1957.
- 21 — LATNER, A., SMITH, A. J., *Lancet*, ii, 195, 1958.
- 22 — MOSS, D. W., CAMPBELL, D. M., ANAGNOSTOU-KAKARAS, E., KING, E. J., *Biochem. J.*, 81, 441, 1961.
- 23 — MOSS, D. W., CAMPBELL, D. M., ETC., *Pure and Appl. Chem.* 3, 397, 1961.
- 24 — NARDI, G. L., *J. Lab. Clin. Med.*, 52, 66, 1958.
- 25 — NISSELBAUM, J. S., BODANSKY, O., *J. Biol. Chem.*, 234, 3.276, 1959.
- 26 — NISSELBAUM, J. S., BODANSKY, O., *J. Biol. Chem.*, 236, 401, 1961.
- 27 — OKUMURA, M., e SPELLBERG, M. A., *Gastroenterology*, 39, 305, 1960.
- 28 — PLAGEMANN, P. P. W., GREGORY, K. F., e WRÓBLEWSKI, F. J., *Biol. Chem.* 235, 2.282, 1960.
- 29 — POPPER, H., e SCHAFFNER, F., in "Liver, Structure an Fruction", Ed. McGraw Hill. N. York, 1957.
- 30 — REICHARD, H., *J. Lab. Clin. Med.*, 57, 78, 1961.
- 31 — REIS, J. L., *Bull. Soc. Chem. Biol.* 16, 385, 1934.
- 32 — ROBERTS, W. M., *Brit. Med. J.*, i, 734, 1933.

- 33 — ROSALKI, S. B., e WILKINSON J. H., *Nature*, 188, 1.110, 1960.
- 34 — ROSEMBERG, I. N., *J. Clin. Invest.* 38, 630, 1959.
- 35 — SIBLEY, J. A., LEHNINGER, A. L., *J. Nat. Cancer Inst.* 9, 303, 1949.
- 36 — SILVERMAN, I., LIVINGSTON, S. F., *Cancer*, 13, 921, 1960.
- 37 — STRANDJORD, P. E., THOMAS, K. E., e WHITE, L. P., *J. Clin. Invest.* 38, 2.111, 1960.
- 38 — SUN, D. C. H., e SHAY, H., *Gastroenterology*, 38, 570, 1960.
- 39 — VESEL, E. S., e BERN, A. G., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 75, 826, 1958.
- 40 — VORHAUS, L. J. e KARK, R. M., *Amer. J. Med.*, 14, 707, 1953.
- 41 — YOUNG, I. I., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 75, 357, 1958.
- 42 — WETSTONE, H. J., LA MOTTA, R. V., BELLUCCI, A., TENNANT, R., e WHITE, B. B., *Ann. Intern. Med.*, 52, 102, 1960.
- 43 — WHITE, L. P., *Advances in the Diagnostic Use of Enzymes — in "Enzymes in Health and Disease"*. Charles C. Thomas — 1960.
- 44 — WILKINSON, J. H., *An Introduction to Diagnostic Enzymology — Ed. Arnold.* 1962.
- 45 — WRÓBLEWSKI, F., e LA DUE, J. S., *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 90, 210, 1955.
- 46 — MACLAGAN, N. F., *Differential Diagnosis of Jaundice*, *Brit. Med. Jour.* 2, 197, 1947.