


Boletim de Genética



CITOGENÉTICA GENÉTICA MOLECULAR E MICROBIOLÓGICA
GENÉTICA E MELHORAMENTO DE PLANTAS
GENÉTICA E MELHORAMENTO ANIMAL
GENÉTICA HUMANA E MÉDICA
E EVOUÇÃO DAS POPULAÇÕES
DA DIFERENCIAÇÃO
E DESENVOLVIMENTO



BROTÉRIA GENÉTICA

REVISTA QUADRIMESTRAL

ÓRGÃO DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA

Subsidiada pelo

Instituto Nacional de Investigação Científica



CONSELHO DE REDACÇÃO:

Prof. Dr. Luís J. Archer (Director)
Cristina Marinho (Secretária)
Prof. Dr. Jorge Antunes-Correia
Prof. Dr. Miguel Pereira Coutinho
Eng.º Tristão Mello-Sampayo
Prof. Dr. Luís Sieuve Monteiro
Prof. Dr. Amândio S. Tavares

ADMINISTRADOR: Januário Gerales

CONDIÇÕES DE ASSINATURA PARA 1991

Portugal: Esc.: 1000\$00 (oferecida gratuitamente pela Sociedade Portuguesa de Genética aos seus sócios)
Espanha e Países de expressão portuguesa, Dol. \$7.00
Outros Países: Dol. \$15.00
Número avulso: Esc.: 400\$00

REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO:

BROTÉRIA GENÉTICA
Rua Maestro António Taborda, 14
1293 LISBOA CODEX
Telef. 396 16 60

Comp. e Imp. — Gabinete Comercial Gráfico, Lda.
Rua dos Duques de Bragança, 6 — 1200 LISBOA
Depósito Legal n.º 23964/88

ÍNDICE

IN MEMORIAM

Homenagem ao Prof. Doutor José Antunes Serra	5
Palavras Introdutórias	7
por <i>J. A. Quartau</i>	
O Professor Antunes Serra, um verdadeiro Mestre	9
por <i>Miguel Pereira Coutinho</i>	
Três palavras sobre o Professor José Antunes Serra	13
por <i>F. Fernando de Almeida</i>	
A contribuição fundamental do Professor José Antunes Serra na Genética do melhoramento dos ovinos	15
por <i>J. C. Antunes-Correia</i>	
Algumas palavras e recordações de homenagem ao Prof. José Antunes Serra	19
por <i>Maria de Lourdes Sampaio Silva</i>	
Breve mas intenso contacto com o Prof. J. A. Serra	23
por <i>J. M. de Campos Rosado</i>	
Como conheci o Senhor Professor Serra. Uma experiência de treze anos	27
por <i>João A. M. Corte-Real</i>	
As primeiras fases da obra científica do Prof. J. A. Serra	33
por <i>Carlos Almaça</i>	

ARTIGOS GERAIS E REVISÃO

A hereditariedade do síndrome da morte súbita e inexplicada do lactente (MSIL) e sua relação com a Apneia do Sono Infantil	41
por <i>Jorge Sequeiros</i>	
Estudo experimental do <i>Solanum Fastigiatum</i> Will. Perspectivas Farmatológicas e Genéticas	85
por <i>Sousa I., Dihel, E. E., Almeida, L. M., Zagalo-Cardoso, J. A., Cardoso, M. A. e Carvalho, A. F.</i>	
Enatum	105
Ficheiro de Actividades dos Sócios	107

AA. VV. HOMENAGEM AO PROF. DOUTOR
JOSÉ ANTUNES SERRA

(vai até pdf. 40)

Nas instalações do Departamento de Zoologia e Antropologia da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, teve lugar, no dia 15 de Março de 1991, uma sessão de homenagem ao Prof. Serra, seguida da inauguração de uma exposição da sua obra científica, que foi organizada e apresentada pela Sra. Dra. Rolanda Maria Albuquerque de Matos.

A sessão de homenagem foi aberta pelo Presidente do Conselho do Departamento de Zoologia e Antropologia, Prof. Doutor José Alberto Quartau, que proferiu palavras de elogio ao homenageado. Seguiram-se, no uso da palavra, os Profs. Doutores M. Pereira Coutinho, F. Ferrand de Almeida, J. Antunes Correia, M. Lourdes Silva, J. Campos Rosado, J. Corte Real e Carlos Almaça. Os seus discursos são, em seguida, publicados na íntegra.

A Brotéria Genética, que publicou vários e valiosos trabalhos do Prof. Serra e lhe dedicou um extenso artigo no volume precedente desta Revista, associa-se deste modo à merecida homenagem prestada ao insigne Sócio de Honra da Sociedade Portuguesa de Genética.

LUÍS ARCHER

Director da Brotéria Genética

INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO BRASIL
CAMPUS DE SÃO CARLOS

CURSO DE LICENCIATURA EM ZOOLOGIA E ANATOMIA

1963

MUNICÍPIO DE SÃO CARLOS

LIVRO Nº 1

TÍTULO: ANATOMIA DO PORCO-DO-LEITE

AUTOR: OSVALDO REIS

ORIENTADOR: DR. JOSÉ ANTÔNIO DE SOUZA

COMISSÃO EXAMINADORA: DR. JOSÉ ANTÔNIO DE SOUZA, DR. JOSÉ CARLOS DE SOUZA

SÃO CARLOS, 1963

LITOGRAFIA DE SÃO CARLOS

LIVRO Nº 1

LIVRO Nº 1

LIVRO Nº 1

LIVRO Nº 1

LIVRO Nº 1

LIVRO Nº 1

LIVRO Nº 1

LIVRO Nº 1

LIVRO Nº 1

LIVRO Nº 1

PALAVRAS INTRODUTÓRIAS

J. A. QUARTAU

Departamento de Zoologia e Antropologia
Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

Na minha qualidade de Presidente do Conselho do Departamento de Zoologia e Antropologia, ao qual o Professor Doutor José Antunes Serra pertence, cabe-me pronunciar palavras de boas vindas e de agradecimento.

Começo por cumprimentar o Exmo. Senhor Vice-Presidente do INIC, Professor Doutor Toscano Rico, o Exmo. Senhor Vice-Reitor da Universidade de Lisboa, Professor Doutor Carlos Medeiros, os Presidentes do Conselho Científico e do Conselho Directivo, respectivamente Professores Doutores Nieto de Castro e Aurélio Ferreira e, dum modo muito particular, a Dra. Rolanda de Albuquerque.

Quero desejar as boas vindas a todos os presentes e, dum modo muito especial, agradecer a todos os que, a convite da Dra. Rolanda de Albuquerque ou deste Departamento, se prontificaram a evocar aqui e agora o cientista insigne e o professor universitário de alto valimento que foi o Professor Doutor José Antunes Serra. A todos, as minhas mais cordiais saudações.

Como sabeis, a inauguração da presente exposição sobre a obra quer científica, quer filosófica e humanista do Professor Serra vai ser precedida por depoimentos, por alocações breves de professores e de cientistas que com ele privaram ou conviveram de perto e que, como disse, tão gentilmente acederam a estar aqui.

Quiseram vicissitudes várias, a que não estiveram alheios a criação em 1971 pelo Professor Serra do seu Centro de Genética e Biologia Molecular e, depois em 1978, o calamitoso incêndio que havia de destruir as instalações da Faculdade na Rua da Escola Politécnica, que nós, professores deste Departamento, tivéssemos estado privados do seu convívio durante estes últimos anos.

Foi com sentida consternação que soubemos, primeiro, da sua doença e, mais tarde, do seu inesperado passamento em Junho do ano passado. E foi algum tempo depois, ao contactarmos a Dra. Rolanda de Albuquerque, que surgiu a ideia de organizarmos uma homenagem em memória do Professor Serra.

Homenagem que quisémos singela, mas que pudesse levar ao conhecimento dos nossos colegas mais jovens e dos professores de outros Departamentos, bem como dos nossos alunos de Biologia, essa figura ímpar de cientista e de mestre preclaro que foi o Professor Serra.

Antes de dar a palavra ao primeiro orador, não queria deixar de marcar bem claro como me é grato participar nesta homenagem. Não tive a honra de ter sido seu aluno, mas quero recordar a honra que senti quando, então a preparar a minha tese de doutoramento na Universidade de Londres, consultei na biblioteca do Imperial College os três volumes do seu *magnum opus* intitulado «*Modern Genetics*» e que, como sabeis, foi publicado pela Academic Press.

Termino esta curta intervenção ao assinalar que, se esta exposição foi possível, a mesma deve-se ao grande entusiasmo e dedicação da Dra. Rolanda de Albuquerque, bem como à ajuda prestada pela Prof.^a Collares-Pereira e pela Dra. Susana Marques: durante vários dias, incluindo fins-de-semana, compulsoi-se, seleccionou-se e foi-se expondo o variado e abundante material que tere-mos ocasião de apreciar daqui a pouco.

Para terminar, devo ainda mencionar o importante auxílio prestado pelos Serviços de Offset e de Carpintaria do Complexo II do INIC, bem como pelo Conselho Directivo desta Faculdade.

O PROFESSOR ANTUNES SERRA, UM VERDADEIRO MESTRE

MIGUEL PEREIRA COUTINHO
Instituto Superior de Agronomia

Embora a minha formação universitária se tivesse processado sempre em Lisboa, particularmente no Instituto Superior de Agronomia, desde cedo comecei a ter referências a elos de aproximação com a Universidade de Coimbra.

Na secretária de trabalho do meu Avô, que todos respeitávamos pela sua obra científica, no âmbito da fitossistemática, e pelo seu perfil humano, estava sempre uma pequena moldura, com a fotografia do Prof. Júlio Henriques, que meu Avô considerava o mais forte apoio no início da sua carreira de investigação.

Anos passaram e, por circunstâncias casuais, tive oportunidade de conhecer e contactar com o Prof. Aurélio Quintanilha, cuja amizade tive a sorte de usufruir até quase ao final da sua vida.

É exactamente dum artigo do Prof. Quintanilha, na *Brotéria Genética* que, referindo-se à sua estadia em *Berlim*, de 1928 a 1931, me permito retirar a seguinte passagem: «*Regréssei a Portugal em 1931 e comecei imediatamente os meus trabalhos sobre Citologia e Genética dos fungos com um entusiasmo rejuvenescido.*

Logo no primeiro ano tive no Curso de Botânica médica um rapaz excepcional. Chamava-se José Antunes Serra. Eu fazia um Curso Geral de Biologia, insistindo particularmente nos conhecimentos de Citologia e de Genética. Serra interessou-se a tal ponto pela matéria, revelou tais qualidades de inteligência e de trabalho que arrancou no Exame Final 20 valores. Licenciou-se em Biologia com 19 valores no grupo das cadeiras de Zoologia e 20 valores nas de Botânica.

Um outro «pólo» constituiu para mim fonte de informação sobre a vida universitária de Coimbra. Condições já mais ligadas ao começo da minha carreira universitária (participação nas Comemorações do II Centenário de Brotero, na I Reunião de Botânica Peninsular no Gerês, num Júri duma prova de doutoramento, etc.) proporcionaram-me uma aproximação mais frequente com o

Prof. Abílio Fernandes e dois elementos do seu Instituto, Barros Neves e Mesquita Rodrigues.

É precisamente num artigo do Prof. Abílio Fernandes que se encontra uma curiosa fotografia relativa ao ano lectivo 1933-1934 do Curso de Morfologia e Fisiologia Vegetais em que, com o Mestre, o Prof. Quintanilha e Abílio Fernandes, então Professor auxiliar, se encontram os 5 alunos distintos desse Curso, um dos quais é exactamente *José Antunes Serra* que, ainda segundo o Prof. Abílio Fernandes, foi o mais brilhante discípulo de Quintanilha, salientando que é notável a diversidade de domínios em que se situa a vasta obra de Serra e dos seus colaboradores: Antropologia física dos portugueses; estudo químico das melaninas; citoquímica; técnicas citológicas; genética pura e evolução; citogenética; genética aplicada a ovinos; cancerologia, estudo dos peixes e problemas de pesca; problemas pedagógicos e sociais; divulgação científica; biografias e Filosofia da Ciência.

Quando depois do meu concurso para Professor extraordinário, em 1951, o Conselho Escolar do Instituto Superior de Agronomia me encarregou da regência das disciplinas de Genética e de Melhoramento de Plantas, mais directamente fui tomando consciência do valor de parte da obra do Professor Serra, principalmente no âmbito didático. Não podia deixar de tomar logo lugar proeminente a sua *Genética Moderna*, muito recente nessa época, pois a sua publicação foi de 1949 e constituía o primeiro tratado de Genética em língua portuguesa, da maior utilidade para consulta de alunos e apoio de docentes e não julgamos secundário acentuar que essa edição foi totalmente à sua custa. Esse livro figurava sempre à cabeça da lista de consulta bibliográfica que aconselhava aos meus alunos e o nome de Serra era sempre apontado como o de um verdadeiro mestre.

O elevado mérito desse tratado reflecte-se certamente na publicação em 1966, na *Academic Press* da obra em 3 volumes, com cerca de 2000 páginas e uma extensa bibliografia, publicação que só por si constitui como que um preito de homenagem ao autor.

Não posso precisar a data exacta em que tive ocasião de contactar directamente com o Prof. Serra, mas creio que essa oportunidade surgiu quando, por proposta do Prof. Flávio Rezende, fui integrado na Sociedade Portuguesa de Ciências Naturais e na sua Mesa de Assembleia, tornando-se mais frequentes os meus contactos com a Faculdade de Ciências, que aliás se intensificaram com a minha participação em júris de concurso para Professor extraordinário e catedrático e de provas de doutoramento.

Em 1977 foi criada uma *Comissão Científica Interuniversitária de Genética*, presidida pelo Prof. Antunes Serra e constituída pelos Professores Amândio Tavares, da Faculdade de Medicina do Porto, Jorge Calado Antunes Correia, da Escola Superior de Medicina Veterinária e por mim, do ISA.

As reuniões dessa Comissão, proporcionaram-me ouvir opiniões do Prof. Serra sobre variados assuntos ligados à carreira Universitária, como ética dos Professores, e sua preparação, a lógica dos programas e a sua integração no campo da Biologia e muitos outros pontos que me permitiram ir fortalecendo o sentimento de admiração pelo seu elevado perfil científico e humano.

Aliás, todas as suas intervenções traduziam «sensu latum», o espírito da sua teoria sobre «Filosofia da Existência em Processo», cujas bases se encontram primorosamente discutidas no seu livro *Matter. Life Mind and Culture in Existential Theory*, infelizmente só publicado poucos dias antes do seu falecimento.

Assim, quando em Abril de 1979 recebi do Prof. Luís Archer, como Presidente da Direcção da Sociedade Portuguesa de Genética, uma carta convidando-me para organizar nesse ano, como Secretário Geral, as *Jornadas de Genética Luso Espanholas*, que seriam os XV^{as}, pretendi que nelas figurassem duas conferências de personalidades marcantes na Genética de Portugal e Espanha. Nesse sentido escrevi para Madrid, ao Prof. Sanchez Monge, nome internacionalmente consagrado que, em breve resposta, acedeu ao convite, propondo-se falar sobre «Cooperation Internacional en la Mejora Genética Vegetal».

Surgiu-me logo a ideia de desejar que o conferencista português fosse o Prof. Serra, mas o facto de não ter ele tido até essa altura qualquer participação nas anteriores Jornadas, fez-me recear que não aceitasse o convite que lhe ia dirigir.

Pelo contrário, aceitou e quase me atrevo a dizer com entusiasmo, pois não só rapidamente me enviou o título e o sumário da sua conferência, como se inscreveram também, apresentando trabalho, três investigadores do *Centro de Genética e Biologia Molecular*: Rolanda Albuquerque de Matos, Maria Manuela Vicente Picciochi e Paulo Picciochi.

A sua interessante conferência teve como título: *Lógica Biológica e Reavaliação actualizada de conceitos fundamentais: Unidades génicas, variação trepacional e bases genéticas da Especiação* e o Sumário, muito sucinto, traduz bem o seu conteúdo: «*Tendências actuais, quanto às bases da genética mencionadas no título, são reavaliadas no contexto da lógica biológica e na perspectiva de trabalho pessoal de quatro décadas. Indicação do que seria aconselhável continuar e de possíveis aplicações em melhoramento de plantas e de animais, assim como para fins humanos*».

O texto foi posteriormente publicado no volume XV da *Portugaliae Acta Biologica*.

Em resposta a uma carta que o Prof. Serra me escreveu, em Junho de 1980, ainda sobre as «Jornadas», eu tive ocasião de dizer, com a maior verdade: *a vossa participação nessas «Jornadas» constituiu um dos motivos de alegria que elas me proporcionaram*.

E esta minha frase foi absolutamente sincera!

Algumas vezes, não muitas, tive ocasião de me voltar a encontrar com o Prof. Serra, como por exemplo na última Assembleia Geral da Sociedade Portuguesa de Genética, realizada há muito, em que a sua ida se revestiu para mim duma atenção especial.

— o interesse que sempre demonstrava pelas suas linhas de investigação não podia deixar de merecer a minha justa admiração pelo que é compreensível que me causasse satisfação a carta circular que recebi em Novembro de 1989, visto que encimava com um título que claramente expressava a sua intenção:

«Desenvolvimento regional da genética não microbiana (sensu lato, incluindo Melhoramento de Plantas e de Animais, Citogenética, Cariologia, Cario-sistemática, etc.) por combinação entre as Instituições onde agora é praticada».

Aliás esse objectivo é explícito nas várias alíneas dessa circular, como por exemplo naquela em que se diz: «Havendo vontade de colaboração, numa espécie de *Federação* de Instituições, sem qualquer perda de autonomia, que podem entre si combinar investigação em comum ... etc.

Este último contacto, a que respondi afirmativamente em meu nome e no dos colegas do Grupo de Genética, do Departamento de Botânica e de Engenharia Biológica do Instituto Superior de Agronomia, incluindo-nos entre as 5 Instituições a que se dirigiu, traduzia para nós a confiança depositada por aquele que sempre considerámos uma figura ímpar no Sector da Genética e um verdadeiro Mestre na Universidade Portuguesa.

TRÊS PALAVRAS SOBRE O PROFESSOR JOSÉ ANTUNES SERRA

F. FERRAND DE ALMEIDA

Departamento de Zoologia, Faculdade de Ciências
Universidade de Coimbra

Servir-me-ei apenas de *três palavras* para caracterizar a figura do Professor Antunes Serra. Bem pouco para uma vida tão longa e com tanto trabalho produzido. Falar da vida do Professor A. Serra, em poucos minutos, seria o mesmo que «tentar meter o mar dentro duma pequena cova da areia»... Pelo menos, é assim que o sinto. Outros saberão desempenhar melhor essa tarefa do que eu! Talvez fosse mais fácil decifrar o código genético...

Geneticista de renome internacional, o Professor Antunes Serra deixa uma obra científica cujo valor e alcance são ainda incalculáveis. O tempo dirá se tenho ou não razão. A «massa está ainda a levedar»...

Mas volto a repetir: não é do Cientista que pretendo falar, mas referir apenas algumas facetas do Homem que, enquanto aluno, não mais pude esquecer.

E serei breve porque me sinto demasiado pequeno para abarcar *competência* tão elevada.

A sua vasta obra científica poderá ser lida em muitos e muitos serões, mas há que ler também nas entrelinhas... Quem teve a feliz oportunidade de lidar de perto com o Professor Serra, e de ler parte dos seus trabalhos, tem de reconhecer o rigor e seriedade dos seus métodos, e concluir que, com ele, não se podia «brincar à investigação». Ai do cromossoma que se afastasse do fuso!

No entanto, o Professor Serra tinha o sentido da *justiça* muito bem marcado e todos sabíamos que respeitava esse princípio. Dissertava com profundidade e com graça, e, nos exames orais, quase sem se dar conta, encontrávamo-nos com frequência, a falar de assuntos cuja «relação filogenética» com a «forma ancestral» era já bastante longínqua...

Mas, com todas as suas qualidades e defeitos, foi talvez o Mestre que mais me marcou na vida. Sabia transmitir ao aluno o «DNA nuclear», através do

«RNA mensageiro» e, com a sua «maquinaria ribossómica», fazia aparecer a «enzima» capaz de catalisar a reacção adequada, na hora própria.

E era também um Homem cheio de espírito de *compreensão*. A comprová-lo, vou relatar um pequeno episódio, passado há bastantes anos em Coimbra. Foi no dia em que se realizava um concurso na Universidade, em circunstâncias que me abstenho de comentar. Sózinho, no meu gabinete, folheava um livro, já não sei sobre quê. Em dado momento, ouvi bater à porta. Abri, e, com grande surpresa minha, deparei com a inconfundível figura do Professor Serra, recortada no vão da porta! Vinha saber o que se passava... *Compreendeu* que algo não estava certo e a sua intuição não o enganou. Foi a única pessoa que se abeirou de quem se refugiara no silêncio dum gabinete e que, duma forma simples e *compreensiva*, veio ao encontro do antigo aluno, num momento difícil da sua vida. E todos sabemos que é nas horas difíceis que os verdadeiros amigos se revelam...

Falei em *três palavras*, como num «tripleto de bases», para caracterizar a figura do Professor Serra. Já as ouviram durante a exposição: *Competência, justiça e compreensão*.

No entanto, não posso terminar sem aludir ao aparecimento duma curiosa «duplicação cromossómica» que influenciou significativamente a vida do Professor Serra. Na história dos grandes vultos das Ciências ou das Letras, há quase sempre a presença duma figura feminina, discreta, ignorada tantas vezes, mas firme. Também aqui o Professor Serra não constituiu excepção. Todos estamos a pensar na colaboração dedicada, paciente e valiosa que a Dra. Rolande de Albuquerque de Matos prestou ao Professor Serra. Humilde e fugindo sempre a primeiros planos, a Dra. Rolanda de Albuquerque não pode negar o papel decisivo e construtivo que desempenhou na vida daquele investigador. A beleza duma violeta não é inferior à duma rosa e o seu perfume talvez seja ainda mais delicado!

Honra lhe seja feita!

E agora, sim, vou terminar, deixando, nas palavras que li, num misto de saudade e de admiração, a expressão da simples homenagem do aluno e do amigo ao seu «velho» e sábio Mestre.

Obrigado!

Lisboa, 15 de Março de 1991

A CONTRIBUIÇÃO FUNDAMENTAL DO PROFESSOR JOSÉ ANTUNES SERRA NA GENÉTICA DO MELHORAMENTO DOS OVINOS

J. C. ANTUNES-CORREIA

Faculdade de Medicina Veterinária
Rua Gomes Freire, 1199, Lisboa, Codex

Conheci pessoalmente o Professor Antunes Serra, em fins da década de 70, quando participávamos nos trabalhos da Comissão Interuniversitária de Genética. Pude então observar a justeza do seu carácter, o rigor dos juízos formulados, a par da bondade de um espírito superior, procurando sempre a melhoria e dignificação da Universidade Portuguesa e do País. O melhor dividendo dessa participação, foi sem dúvida, o ter passado a ser distinguido com a amizade que me dispensou até aos seus últimos dias. Guardo as mais puras recordações dos encontros que tivemos no seu Gabinete de trabalho e da elevação com que apresentava e discutia os mais variados assuntos.

Sendo Presidente da Sociedade Portuguesa de Genética, tive a rara oportunidade e o prazer, de uns anos mais tarde poder contribuir para um acto de justiça, ao ver aprovada e aclamada pelos meus pares a minha proposta da sua nomeação como sócio honorário desta agremiação. Embora tardia esta foi sem dúvida uma sentida, embora simples, homenagem dos genetistas portugueses para com a figura ímpar do Mestre e enorme vulto da Genética Portuguesa. À semelhança do poeta, também creio que «as árvores morrem de pé». Foi de pé que vi pela última vez essa «sequóia gigante» da Ciência Portuguesa. É de pé que o quero sempre recordar!

Trago porém uma incumbência precisa para esta sessão, que é a de falar do Professor Serra, enquanto genetista do melhoramento animal. Reportar-me-ei pois, em sobrevoos muito rápidos, essencialmente ao trabalho desenvolvido em colaboração com a JNPP num programa de melhoramento genético das lãs Portuguesas.

Ouvi um dos seus primeiros colaboradores, que tudo terá começado quando um dos responsáveis pela antiga JNPP procurou no estrangeiro um cientista

especializado nessa matéria, para colaborar no plano de melhoramento das lãs nacionais, que aquela instituição queria iniciar a seguir à 2.ª Grande Guerra. Consultada essa entidade, terá sido por ela dito, que não valia a pena fazer tal procura no estrangeiro, quando era certo haver em Portugal um cientista de renome, com obra feita no sector e que poderia, melhor que ninguém, executar tal tarefa. Como um bom conselho não se deve perder, e porque ele foi dado a pessoa, também ela de elevada craveira intelectual, terá sido deste modo que se estabeleceu uma relação entre o Professor Serra e a JNPP, a qual foi um exemplo bem claro de quanto pode ser fecunda a ligação Universidade-Empresa. E foi assim que, como excepção, se negou neste caso, o aforismo, que tantas vezes uso, para dizer que Portugal é o país do desperdício! Quis uma necessidade, seguida de um acaso feliz, que o encontro de interesses e capacidades se tenha efectivado. E é tanto mais de realçar esta situação, quanto é certo sabermos que existem sobejas potencialidades nos Universitários Portugueses para resolverem muitos dos nossos problemas. Só que, ou ostensivamente, ou por distração, os problemas (ou quem tem que os gerir!) e as pessoas capazes de os resolver, continuam muitas vezes de costas viradas talvez por não haver um verdadeiro entendimento, quanto ao significado da cultura da mudança e quanto ao correcto aproveitamento dos valores.

Poderei dizer que a obra do Professor Serra, no domínio da genética do melhoramento, se caracterizou por: COERÊNCIA, CLAREZA INTELECTUAL, MOTIVAÇÃO, RIGOR, INOVAÇÃO em suma uma ACÇÃO EFICAZ.

COERÊNCIA, na medida em que soube o Professor Serra manter uma permanência apreciável de pontos de vista, quanto ao valor e modo de aplicar a investigação Científica à resolução dos problemas nacionais. De facto lamentava-se nos seus escritos e posições pessoais, de que *«infelizmente ainda é preciso entre nós advogar publicamente o valor da investigação científica na vida das modernas comunidades nacionais»*, defendendo a necessidade de *«manterem os investigadores nacionais os olhos postos nas questões de interesse público»*. Acreditava sobretudo *«nos homens e nas suas capacidades»*, pois baseado no pressuposto de que *«a investigação científica é uma actividade do espírito suportada ou ajudada por aparelhos ou meios de ajuda»*, acreditava que *«os homens são muito mais importantes que a aparelhagem ou os dispositivos»*. Defendeu *«a interacção entre a prática e a teoria»* como base de todo o avanço científico. Estas suas posições foram de resto a bitola, que esteve subjacente à execução do Plano de Estudos Genéticos e de Laboratório sobre a Ovelha e as Lãs de Portugal, conduzido desde 1946 através da 2.ª Secção da JNPP: Produção e Comércio de Lãs, chefiada pelo Dr. Mário Coelho de Moraes.

Foi de uma rara CLAREZA INTELECTUAL, quando soube tornar nítidos os objectivos, as metodologias e os faseamentos dos trabalhos, as colaborações, no fim de tudo, a marcha do processo de investigação em que acreditava. Tal

já se pode apreciar no primeiro dos seus trabalhos publicado em 1948 pela JNPP, na Série Científica e de Investigação — Génétique du Meuton-Mis au Point Critique. Era então ainda Professor na Faculdade de Ciências de Coimbra. Nele é feita uma magnífica revisão bibliográfica da genética factorial e quantitativa dos ovinos, incluindo já os resultados de muitos estudos seus sobre características da lã de raças nacionais. É também traçado o quadro dos grandes objectivos do melhoramento dos ovinos. Através da abordagem dos caracteres qualitativos e quantitativos mais importantes, faz igualmente a apresentação das metodologias básicas para a resolução dos problemas do melhoramento, nomeadamente através da cristalização de princípios de genética quantitativa, que Lush e a sua Escola estavam desenvolvendo em Iowa e que tão importantes se vieram a mostrar para os progressos da pecuária evoluída de todo o mundo.

Soube encontrar e MOTIVAR ao longo da sua carreira de investigação nesta área, um conjunto de colaboradores: Veterinários, Biólogos, Técnicos das formações mais diversas, que seguindo os seus planos de investigação o ajudaram na procura de soluções para os problemas que havia para resolver. A todos conseguiu transmitir o muito que a vastidão da sua cultura geral, científica e técnica, tinha para dar.

Quanto ao RIGOR da sua metodologia podemos dizer que ele foi fundamental para os êxitos dos resultados alcançados. De facto num domínio em que é frequente haver eliminação de animais a meio das experiências, onde há ausência ou dificuldade de obtenção de registos, ou onde os problemas com a sua fidedignidade se fazem por vezes sentir, deve ser exaltada a execução de um esquema coerente e fiável de obtenção de dados, como aquele que lhe serviu de base. Foi para além disso absolutamente criteriosa a marcha do seu trabalho.

Assim: Definiu e reformulou, sempre que conveniente, os objectivos do melhoramento. Na sua obra Caminhos da Melhoria Pecuária, relaciona claramente o triângulo Produção — Consumo — Poder de Compra, com os *inputs* da técnica, resultantes directa ou indirectamente da Investigação, pondo lado a lado a técnica e a ética e analisando as acções e interacções dos diversos factores genéticos e ambientais. Compreendeu desde a primeira hora que o melhoramento animal tem que ser feito fundadamente com os criadores ou suas organizações, de que por vezes se me queixava, por não terem a clara consciência do sentido de colaboração, num trabalho de que afinal viriam a ser os maiores beneficiados. Estava no seu espírito que para uma correcta definição de objectivos, eram fundamentais as relações económicas entre os rendimentos da lã, da carne e do leite, influenciadores dos critérios de selecção, e por isso mesmo geradores de incompatibilidades de interesses por parte dos criadores.

Abro um pequeno parêntese para realçar a sua vasta cultura patente também nas referências ao agro, porventura aprendidas no berço materno em plena Serra da Estrela, e que conferem a algumas partes da sua obra um apreciável sentido bucólico.

Estabeleceu novas hipóteses, experimentou e reinterpreto dados de observação para explicar alguns fenómenos até aí não compreendidos, como sucedeu por exemplo com as lãs canário, de que fez algumas publicações em revistas internacionais da especialidade. Publicou e difundiu a diversos níveis e para diversas audiências os seus resultados. Foi de facto de grande fecundidade literária, tendo produzido desde o trabalho de elevado grau de especialização, até ao artigo de divulgação acessível e de fácil leitura, mesmo para os criadores.

Realizou, em suma, ao longo da sua vida, uma ACÇÃO EFICAZ. Embora a JNPP não fosse um organismo executivo de acções de fomento, os resultados dos trabalhos do Prof. Serra foram fundamentais para o bom êxito que a merinização do sul de Portugal conheceu. Seria porém estreiteza de visão se avaliássemos a sua acção apenas pelos resultados deste trabalho. Para mim e talvez mais importante que tudo o resto foi a soma de obras publicadas, foram as inúmeras reflexões e os autênticos manuais universitários, que deixou nesta colaboração com os serviços veterinários.

A despeito de quanto fez, ou talvez por isso mesmo, manteve a boa consciência de Cientista responsável, pelo que para terminar não posso deixar de o parafrasear quando disse:

«Defeitos e falta de visão nas possibilidades da Ciência Pátria são dos factores mais entorpecedores do progresso das aplicações científicas dentro das fronteiras de cada País.»

ALGUMAS PALAVRAS E RECORDAÇÕES DE HOMENAGEM AO PROF. JOSÉ ANTUNES SERRA

MARIA DE LOURDES SAMPAIO SILVA (*)

Nesta homenagem à memória do Prof. Serra não pretendo traçar o perfil científico e pedagógico do magistral Professor que foi José Antunes Serra, que, aliava as excepcionais qualidades de mestre e de investigador nato, raras qualidades humanas.

Não pretendo, também, descrever as suas valiosas descobertas científicas e suas concepções criativas na área das ciências da natureza, particularmente, na genética, hereditariedade e biologia molecular, estudos estes que o conduziram à «Teoria da Trepção» e à conseqüente estruturação duma nova «Filosofia da Ciência» a que chamou «A Filosofia da Existência».

Outros intervenientes, certamente, melhor do que eu, dissertarão sobre a sua extraordinária obra científica, filosófica e neo-humanista, que se traduziu, não só, na publicação de mais de duzentos trabalhos científicos além do seu famoso livro «Modern Genetic», como na sua participação em diversas reuniões científicas, seminários, cursos de post-graduação e congressos, para os quais foi convidado tantas vezes a ocupar destacadas posições.

Finalmente, não pretendo expor nem enumerar aqui as constantes contrariedades e obstruções que se opuseram ao desenvolvimento normal do seu trabalho científico, mas quero, deixar bem expresso, como sua discípula devotada e amiga atenta, a minha revolta e a minha amargura, pelas injustiças mesquinhas de que foi vítima ao longo da sua carreira na certeza que tais oposições martirizaram a sua alma generosa, o seu carácter frontal e justo, prejudicando a concretização de projectos e não permitindo formar um maior número de discípulos, para o desenvolvimento duma escola marcada pelo seu espírito superior e orientada pelos padrões culturais e científicos que tanto defendia.

(*) Investigador principal do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (Porto) e Prof. de Parasitologia da Universidade do Porto.

Nem mesmo o Centro de Genética e Biologia Molecular que criou com tanto entusiasmo, ultrapassando tão difíceis barreiras, permitiram a concretização total desse ideal, porque mesmo aqui, o apoio logístico e consequente, que necessitava, em termos de equipamento, recrutamento dum maior número de investigadores e pessoal técnico, mais uma vez lhe foi negado!

No entanto, nem os obstáculos, nem as frustrações, conseguiram abalar a sua forte personalidade, o seu entusiasmo criador, a sua inesgotável produção, que o tornou, um dos maiores cientistas, que já tivemos na área das Ciências da Vida.

Paradoxalmente, talvez por que entre nós, «os santos de casa não fazem milagres», o Prof. Serra, apesar da dimensão que atingiu à escala mundial, é um dos cientistas menos conhecido no meio cultural português, salvo raras excepções daqueles que puderam ir avaliando o significado da sua obra inovadora, ou que com ele privaram mais intimamente. Eu tive esse privilégio, inicialmente como sua aluna nas Cadeiras de Anatomia, Ecologia e Biologia e, depois, quando no começo da minha carreira no Instituto de Medicina Tropical, procurei o seu apoio e conselho para a realização dos meus primeiros trabalhos.

Recordo também os repetidos esforços desenvolvidos pelo Prof. Serra para eu ser contratada para sua assistente. Todavia, naquele período crítico de luta que atravessou o Sector de Zoologia o qual conduziu à sua destituição do cargo de Director, não havia, como era de calcular, verba disponível para mais uma assistente do Prof. Serra!

Foi então que o Prof. Serra se deslocou ao Instituto de Medicina Tropical e propos ao meu director, Prof. Fraga de Azevedo, a minha vinda para a Faculdade em comissão de serviço, realizando trabalho de investigação para o Instituto de Medicina Tropical, em troca do meu apoio às aulas.

Durante esse período além de assistir às suas magistrais lições de Genética, terminei o 3.º trabalho sobre os Moluscos de Água Doce de Moçambique — uma monografia de mais de 200 páginas, em colaboração com Fraga de Azevedo, Lídia de Medeiros e outros autores. Para o Prof. Serra apenas, no final, os agradecimentos, pois ele não aceitou entrar como co-autor, apesar da minha insistência e do Prof. Fraga. Era assim o Prof. Serra: simples, aberto, totalmente isento como é tão frequente nos grandes cientistas.

O outro aspecto que me fascinou no Prof. Serra, foi, além do fulgor da sua inteligência, o entusiasmo contagiante, com que tanto observava o resultado de uma experiência, como falava sobre a teoria da relatividade, origem da vida ou o pensamento de Kant, ou dissertava sobre a análise objectiva da arte, recitava com toda a simplicidade um poema de Pessoa ou de Régio ou nos lia uma passagem duma carta de Abel Salazar a quem o unia, uma grande admiração e uma forte amizade.

Se me alonguei um pouco mais neste binómio Mestre/Discípulo, foi para mostrar como o toque e o apoio do Prof. Serra, juntamente com a sua forte personalidade científica, foram decisivos na opção que então fiz, de seguir uma carreira científica, a que me dediquei o mais devotadamente possível, ao longo destes anos.

A relação estreita que se estabeleceu logo que assisti às suas primeiras aulas e que se acentuou ao longo do nosso convívio, cimentou uma forte amizade que perdurou para sempre e me obriga a estar hoje aqui, nesta homenagem sentida ao Cientista e ao Homem, cuja vida total passará a constituir um exemplo para as novas gerações de biólogos portugueses.

Concluo citando três versos de Miguel Torga, por melhor exprimirem do que eu, o que sinto neste momento.

Venho porque este humano coração
Não tem força que ponha
Silêncio onde se deve gratidão

BREVE MAS INTENSO CONTACTO COM O PROF. J. A. SERRA

J. M. DE CAMPOS ROSADO

Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências,
Universidade de Lisboa

Fui aluno do Professor Doutor José Antunes Serra no último ano (1954) da minha licenciatura em Ciências Biológicas na Faculdade de Ciências de Lisboa. No ano seguinte, fui 2.º Assistente das disciplinas de Zoologia Geral e de Anatomia e Fisiologia comparadas sob a sua direcção, e, no outro, foi-me concedida uma bolsa pelo Instituto de Alta Cultura (financiada pela recém-formada Fundação Calouste Gulbenkian) para estudar Genética de Populações na Universidade de Edimburgo, sob a direcção do Professor C. H. Waddington, e de, eventualmente, ali obter o grau académico Ph. D. Como, por esse tempo, não se concediam graus académicos obtidos em universidades estrangeiras, deixei a Faculdade de Ciências, a que regressei em 1977, vindo do Laboratório de Investigações Biológicas da Companhia de Diamantes de Angola, onde tive a honra de substituir, em cargo que não em competência, o Doutor António de Barros Machado.

O contacto que tive com o Professor Serra foi, assim, muito breve, mas muito intenso e, para mim, muito fértil. Por essa altura morava eu no Bairro de Alvalade e o Professor Serra morava, onde creio que sempre morou desde que se fixou em Lisboa, na Avenida D. Rodrigo da Cunha; próximos, portanto, um do outro. Essa proximidade facilitou uma aproximação entre ambos, que talvez só muito raramente tenha ultrapassado a saudável fronteira que então existia entre um professor catedrático e um assistente. Não foram poucas as vezes que fomos a pé da Rua da Escola Politécnica até meio da Avenida da Igreja, conversando, quando o Professor Serra parava e se despedia, para não deixar dúvidas que as «conversas» tinham parado. Claro que não eram exactamente conversas, mas antes sessões peripatéticas de (meu) esclarecimento. Só hoje tive a confirmação (de que, de resto, fui avisado) que muitos diferendos entre nós eram provocados pelo Professor Serra, para ver como é que eu reagia.

«A pintura é só uma questão de mãozinha, mais nada», disse-me um dia.
«Essa agora», retorqui eu, «e então os pintores que são amputados e passam a segurar o pincel com a boca ou com um pé?»

«Sim. ...sim, sim. Sim».

Qual não foi o meu espanto quando mais de trinta anos passados vou encontrar no átrio deste Departamento uma aguarela por ele pintada, «Uma Cozinha de Aldeia», em que está contida, com sublime singeleza, toda a frialdade, o agreste, o granito da sua terra.

Entre as montanhas de lições que ele me deu, quero referir duas. Uma, que arranjo sempre maneira de transmitir aos meus alunos (e não só), indicando a sua autoria, claro está: «Torne-se depressa num investigador independente, escolha assuntos exequíveis e, se possível, úteis.» Esta informação é directa, é linear, segue-se ou não, mas, a que vem a seguir, foi bem mais complicada e só a consegui decifrar com ajuda. Andava a ideia pelo ar de eu vir a trabalhar em citogenética sob a sua direcção, mas, nessa altura, tinha eu já trabalhado durante quatro anos no Laboratório de Micologia, sob a direcção do Professor Doutor J. Pinto Lopes e, simultaneamente, no Instituto Rocha Cabral, sob a direcção do Professor Doutor Kurt Jacobsohn, em enzimas de fungos superiores; essa aprendizagem ensinou-me (bem?, mal?) que, no nosso País de então, era quase impossível fazer ciência experimental original que fosse para além de meros trabalhos de analogia; esta conclusão e uma certa tendência para estudar biologia quantitativa, fez-me recuar perante a sugestão do Professor Serra.

«Conhece V. o método dos *path coefficients*?» interpelou-me ele um dia.
«Não».

«E quer V. traablar em biologia quantitativa! Sem dominar a teoria dos *path coefficients* não dá um passo.»

O que foi a dificuldade de, em primeiro lugar, saber o que era isso de *path coefficients* e onde os encontrar, depois de estudar e dominar a matéria, é quase inenarrável; mas, pelo meio, começou a ser divertido e, no fim, mostrou-se extremamante útil.

«Já sei o método dos *path coefficients*», informei eu, um dia, todo prazenteiro, o Professor Serra.

«O quê, V. meteu-se nisso? Olhe que essa técnica só é válida se as correlações forem lineares... e, em biologia, as correlações raramente são lineares. Já vê.» Aqui fui fazer «queixa» a muito saudoso, notável e excelente amigo, o Professor Doutor Flávio de Resende, da Secção de Botânica, que me deu a chave: «O Professor Serra está simplesmente a espicaçá-lo, a ver como é que V. reage; mas não é só isso: a dualidade de opiniões é típica dele: está em permanente contradição consigo próprio, é simplesmente A e anti-A, e é essa contradição que lhe gera a originalidade de pensamento e a angústia em que vive.»

O Professor Doutor José Antunes Serra não era só qualidades. Também tinha defeitos e muito pouco bom feito. Este não é local nem este é o momento de os enumerar. Mas, deve dizer-se que existiam; até porque daqui a uns tantos anos pode suceder que haja alguém que não lhe conheça a obra a fundo e pense dele o mesmo que o Rei Luís XIV supostamente teria comentado para o Embaixador de Portugal quando este teria feito o elogio, infelizmente pela negativa, do Senhor D. João IV que acabava de repor uma dinastia portuguesa no trono de Portugal «...não me diga que o seu Rei é tão falho de virtudes que até não tem defeitos.»

Muito obrigado.

COMO CONHECI O SENHOR PROFESSOR SERRA. UMA EXPERIÊNCIA DE TREZE ANOS

JOÃO A. M. CORTE-REAL

Departamento de Física, Faculdade de Ciências,
Universidade de Lisboa

Porventura poderá parecer estranho que alguém fora do campo da biologia e da genética venha participar e para mais intervir na homenagem ao Senhor Professor Serra.

Explicar a razão da minha presença nesta cerimónia é algo que não posso fazer sem emoção pois é, para mim, lembrar como conheci o Senhor Professor Serra, como ele me honrou com a sua amizade traduzida no concreto pela forma de relacionamento e pela confiança e, finalmente, recordar os aspectos essenciais de tudo o que com ele aprendi e que me marcaram profundamente.

Em 1976, fui apresentado ao Senhor Prof. Serra pelo Prof. Pinto Peixoto no Instituto Geofísico do Infante D. Luís (IGIDL); foi um encontro casual, muito breve e sem consequências. No entanto, pouco tempo depois, no início de 1977, recebo um telefonema em casa, da secretaria da Faculdade, informando-me que o Ministro da Educação, Dr. Mário Sottomayor Cardia, havia nomeado os docentes mais antigos de todas as categorias para integrar a Comissão Directiva Provisória (CDP) da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (FCUL), a qual tinha por missão promover eleições para os órgãos de gestão previstos no «Decreto Cardia» e, desta forma, pôr em execução o mesmo decreto. Fiquei chocado com esta nomeação; com efeito, até Outubro desse ano teria de entregar a tese de doutoramento, sob pena de o meu contrato com a Universidade cessar sem mais possibilidades de prorrogação. Pensei: vou à primeira reunião da CDP explicar o que se passa e, em consequência, pedir escusa das minhas funções. A CDP era constituída pelo seu presidente, Professor Catedrático mais antigo José Antunes Serra, pelo Professor Extraordinário mais antigo Pedro Teodoro Brauman, pelo Professor Auxiliar mais antigo Maria Teresa Robert Lopes, pelo Assistente mais antigo, eu próprio e, pelo chefe da secretaria Sr.^a D. Maria Teresa Maia Alves.

Assim fiz. O Prof. Serra respondeu-me: compreendo-o e acho que tem razão; no entanto o senhor doutor, só poderá ser dispensado por quem o nomeou, isto é, terá de pedir escusa ao Ministro; mas enquanto não tiver resposta, terá de exercer as suas funções. E acrescentou: olhe que nós vamos cá estar pouco tempo, um mês se tanto; e este é o tempo que o Ministério levará a responder; eu, se fosse a si, ficava. Mais tranquilo, concordei.

A CDP funcionou durante 5 meses que vieram a revelar-se uma experiência inesquecível.

Desde o primeiro contacto com o Prof. Serra me apercebi estar, antes de tudo, à frente de um Homem, quero dizer, de um ser humana dotado de um carácter e personalidade fortísimos.

Não se tratava de alguém cuja actividade se centrasse na defesa de interesses pessoais, na procura de meios financeiros ou em desejo de poder. De forma alguma. O Prof. Serra mostrou, desde que o conheci, estar preocupado com questões fundamentais da existência e do bem estar da humanidade em geral; revelou possuir uma inteligência e rapidez de raciocínio invulgares; a sua argumentação, sentia-o, baseava-se não só numa grande experiência da vida e dos homens, como também numa lógica e coerência de raciocínio dificilmente rebatíveis; e, tudo isto, estava aliado a uma autoridade pessoal e científica indiscutíveis.

Claro que uma pessoa com estes atributos é necessariamente uma pessoa independente, que tem de pagar o preço dessa independência com o isolamento — e, o Prof. Serra era, de facto, um homem isolado.

Reunimo-nos regularmente na CDP, umas três vezes por semana, no mínimo, normalmente de tarde. Sobre os assuntos de expediente tomava o Prof. Serra decisões rápidas e com visão, sendo os officios correspondentes escritos com grande clareza e rapidez. Em seguida, entre os membros da Comissão, e sob a sua orientação, geravam-se conversas interessantíssimas sobre temas variados como genética, a existência, a evolução, a cultura, o sentido da vida, Deus, a morte... e, claro, a Universidade, a crise por que passava, o que deveria ser feito na FCUL, a necessidade urgente da pós-graduação académica e da institucionalização da investigação. As conversas, melhor dito era sobretudo o Prof. Serra que falava, embora intervissemos de vez em quando colocando questões, terminavam pelas 19 h-19 h 30 m. O Prof. Serra saía apressadamente; até a Sr.^a D. Maria Teresa, que, como todos os funcionários, saía normalmente às 17 h 30 m, ficava sempre, sem manifestar desejo de sair.

Neste período, o que mais me marcou da actividade intelectual do Prof. Serra foi a «Teoria da existência em processo», por ele elaborada pacientemente ao longo de anos. A teoria continha uma parte fundamental onde eram apresentados os conceitos da base, filosóficos e científicos e uma segunda parte em que era feita a aplicação da teoria à Biologia e à Física, designadamente

à física das partículas e à cosmologia. Era a obra da sua vida, da qual falava com convicção e entusiasmo e com um secreto e tímido orgulho.

Quando nos apercebemos que a CDP ia terminar — estávamos em Maio de 1977 — perguntámos ao Prof. Serra se os debates não poderiam continuar. «Querem fundar um clube?», perguntou ele.

Assim, a Prof.^a Maria Teresa Robert e eu próprio passámos a deslocar-nos com frequência ao Centro de Genética onde a convivência com o Senhor Professor Serra e, a partir dessa altura, também com a Sr.^a Dr.^a Rolanda Albuquerque de Matos, se foi enriquecendo. Entre todos criou-se uma forte e sincera amizade. O diálogo iniciado na CDP foi-se aprofundando e alargando a novos temas.

Em 1978, por sugestão do Prof. Serra, a na sequência de muitas trocas de ideias sobre a Universidade, o Ensino Superior e a Investigação Científica, ficou decidido que, em conjunto, seria escrito um livro que veio a intitular-se «Repensando o Ensino Superior e a Investigação Científica em Portugal». Este livro foi publicado em 1982 pela Multinova e aborda questões tais como: Finalidades e Funções da Universidade e da Investigação Científica, Organização apropriada ao País das Universidades e da Investigação, Financiamento e Governo das Escolas de Ensino Superior e das Instituições de Investigação.

Cabe aqui frisar que o livro foi efectivamente escrito em conjunto sendo, no entanto, o Prof. Serra aquele de todos nós que mais meteu ombros ao empreendimento.

Em 1980, com dispensa de serviço docente, desloquei-me aos Estados Unidos onde estive 10 meses; nesse período mantive correspondência frequente com o Prof. Serra, que me ia mandando para a América fotocópias do livro para eu ir revendo! Guardo ainda as suas cartas cheias de estímulo e encorajamento.

Em 1983, o Senhor Professor Serra, diz-me: num estudo que fiz sobre as lãs finas, verifiquei existir um ciclo de aproximadamente 11 anos na produção lanar, ciclo este que é idêntico ao da actividade solar; ora, como os elementos meteorológicos, sobretudo a precipitação e a insolação, são muito importantes na produção lanar, aquele resultado sugere uma ligação entre a actividade solar e os referidos elementos; o Sr. Dr. podia fazer um estudo sobre o assunto. Assim, com dois colegas e a ajuda e colaboração do Prof. Serra, foi elaborado um pequeno trabalho, apresentado na II Conferência Internacional de Climatologia Estatística, realizada em Lisboa em Setembro desse ano. Ainda em 1983, o Prof. Serra ajudou-me a preparar um outro trabalho, que foi levado à I Conferência sobre Meteorologia do Hemisfério Sul.

Eram impressionantes o gosto e o empenho que o Prof. Serra tinha pela investigação e pela cultura, não só no que diz respeito à criação como também à difusão, bem como a vastidão dos seus conhecimentos. Um dia perguntou-me — a pergunta tinha a ver com a sua teoria da existência e com a quantificação

de atributos — se, na atmosfera, o momento angular estava quantificado. Fiquei atrapalhado e respondi que me parecia que não; pelo menos não era esse o tratamento habitual. Mais tarde, em 1984, quando em licença sabática, de novo nos Estados Unidos, ao adquirir um livro de meteorologia, encontro num dos capítulos uma secção intitulada «Análise da predictabilidade quântica»!

Posteriormente a 1984 — ano em que entre nós houve de novo intensa troca de correspondência — é-me proposto pelo Prof. Serra a elaboração de um trabalho, que consistiria na aplicação da sua «teoria da existência em processo» à termodinâmica, ramo da física que ele sabia ser aquele que particularmente me atraía. A sua ideia era a de reformular a termodinâmica, por forma a substituir as leis (ou princípios) pela lógica física inerente a este domínio existencial. Com efeito, uma das principais e interessantes conclusões da sua teoria da existência era a de que, cito, «existência em processo é, inevitavelmente, existência com a sua lógica». Para o Prof. Serra essa lógica era evidente no domínio biológico, domínio onde, dizia, já não havia leis; em seu entender era urgente refazer a física acabando com as leis e descobrindo a lógica nela contida!

Infelizmente aquela proposta, aliás várias vezes repetida, nunca chegou a ser concretizada devido a, por falta de tempo da minha parte, eu a ir sempre adiando.

Nesse período o Prof. Serra lutou pela criação de um Instituto de Gerontologia o qual, além de uma componente social de prestação de serviços incluiria também uma componente de investigação. Os seus esforços manifestaram-se todavia infrutíferos; mas, a semente ficou lançada.

Outra das preocupações, relacionada com a anterior, era a da criação de uma futura medicina intrínseca baseada, cito, «nas potencialidades criadas pelos novos desenvolvimentos médico-genéticos, para ser conseguida uma renovação da prática médica, em que esta não apenas passe a ser mais precisa no ataque à doença, como a ter muito mais possibilidades de prevenir ou adiar o aparecimento de sintomas em pessoas com uma história familiar de certas doenças, ou seja, manter durante mais tempo essas pessoas num estado de saúde».

Em 1988 é-me proposto ocupar um lugar de direcção no Instituto Nacional de Meteorologia e Geofísica, proposta que aceitei. O Prof. Serra incita-me então a aproveitar essa oportunidade não só para revitalizar, sem burocratizar, a actividade de investigação no Instituto, a qual considerava ser importantíssima para o País, mas também para estabelecer uma forte ligação Instituto-Universidade.

Recomendou-me: «deixe-se guiar pela sua cabeça; não vá atrás das opiniões dos outros». Em 1989, o Senhor Professor Serra adoece gravemente com uma isquémia cerebral, que o afectou fisicamente mas não mentalmente. Em casa, já com grande sofrimento, mas com muita energia e vontade férreas, reviu as provas tipográficas do primeiro livro sobre a sua teoria da existência, que veio

a ser publicado pouco antes da sua morte pelo INIC, com o título «Matter, Life and Culture in Existencial Theory». O segundo livro sobre o mesmo tema, que também chegou a completar — contendo as aplicações da teoria à física, intitulado «Essentials of the Theory of Existence in Process and Applications to Fundamental Problems of Physics: The Nature of Reality, Quanta, Particles, Fields and Constants of Nature», será publicado em breve. Deixou ainda um outro livro pronto para publicar intitulado «Neo Humanismo. Bases na Natureza Humana da Economia, Educação, Saúde, Sociologia e Política».

Julgo ter chegado o momento de concluir este necessariamente breve apontamento sobre a minha experiência de 13 anos com o Senhor Professor Serra.

A comunidade científica portuguesa teve entre si um mestre na verdadeira acepção da palavra — teórico e experimentalista — mestre que, como poucos, a enriqueceu e marcou com a sua vida e com a obra que deixou.

Honremos a sua memória defendendo e pondo em prática os valores por que se bateu enquanto viveu.

Muito obrigado

AS PRIMEIRAS FASES DA OBRA CIENTÍFICA DO PROF. J. A. SERRA

CARLOS ALMAÇA

Museu Bocage, Departamento de Zoologia e Antropologia e
Centro de Fauna Portuguesa (INIC)
Rua da Escola Politécnica, 58 - 1200 Lisboa

O Professor J. A. Serra iniciou a sua carreira científica pela Antropologia física e, neste domínio, cedo diferenciou duas linhas de investigação: uma de morfometria, em que produziu vários estudos entre 1938 e 1952; e outra sobre pigmentação e pigmentos, que transbordaria do campo da Antropologia para o da Biologia Geral. Abordou, episodicamente, outros temas antropológicos relacionados com a história da Antropologia portuguesa (Tamagnini & Serra, 1942) e grupos sanguíneos nos Portugueses (Serra, 1952a).

Pela sua importância e impacto científico, bem como pela multiplicidade de linhas que sugeriu a este investigador de invulgar capacidade, merece realce particular o desenvolvimento que conferiu aos estudos sobre pigmentação e pigmentos.

Estes estudos inseriram-se, inicialmente, numa problemática antropológica, a pigmentação (Serra, 1939, 1940). Aqui, Serra (1939) apresenta extensa e profunda crítica aos métodos utilizados e estuda o escurecimento da pele e zona interna da íris com a idade, concluindo que, entre os 7 e os 19 anos, nas raparigas, e dos 8 aos 22 anos, nos rapazes, não se verifica escurecimento médio. Como resultado, não há correcções a introduzir nas genealogias a partir dos 7 anos no que respeita a pigmentação da pele e da zona interna da íris. Pelo contrário, no que toca ao cabelo verifica-se um escurecimento médio para as mesmas idades, sendo as curvas que o representam semelhantes às curvas de crescimento. Os resultados do estudo da pigmentação, agora aplicados à classificação racial, são desenvolvidos em Serra (1940).

A linha da pigmentação originou, logo de início, outra, a da estrutura e fenogénese das melaninas. Sobre estas questões havia na altura dados bastante vagos, conforme se depreende de uma síntese publicada alguns anos antes (Verne, 1926). Sabia-se que as melaninas provêm de desintegração de matérias

proteicas do próprio organismo, que são pretas ou castanhas e se apresentam sob a forma de grânulos, oferecendo grande resistência a diversos solventes e reagentes. Desconhecia-se o seu processo de formação, supondo-se, por analogia com a síntese de melaninas artificiais, que resultariam da oxidação da tirosina ou, em hipótese considerada menos provável, da dioxifenilalanina, ou dopa.

Existente, no Reino Animal, dos Anelídeos aos Vertebrados, geralmente dentro de células da epiderme ou do tecido conjuntivo subjacente, mas também em massas livres na cutícula de Insectos, grãos na carapaça de Crustáceos, impregnando escamas das asas de borboletas ou em produtos de secreção («tinta» dos Cefalópodes, hemolinfa dos Insectos), as melaninas só grosseiramente podiam ser extraídas, originando então um pó castanho ou castanho-escuro, amorfo ou granuloso. A composição química conhecida era variável e dependente do método de isolamento seguido por cada autor: 52-54 % de C, 3,86-6,4 % de H, 5,6-15,47 % de N, inconstância de Fe e S.

Serra (1939) abordou o estudo das melaninas no homem e no coelho. Dadas as relações entre as melaninas e a queratina na mesma célula e no mesmo pêlo, supô-las aparentadas, conseguindo a sua separação completa por cromatografia. Detectou, também por cromatografia, uma melanina clara e outra escura nos pêlos de coelho. Preconizou a não existência de paralelismo completo entre as melaninas do coelho e do homem, em que supôs existirem três melaninas diferentes: escura, ruiva e clara. A melanina dos cabelos pretos seria idêntica à melanina escura do coelho; os cabelos ruivos teriam uma melanina própria; os loiros, enfim, teriam uma melanina clara e menor porção de melanina escura.

Mais tarde, Serra (1941) realizou o estudo espectrográfico das melaninas do coelho, confirmando a existência de uma escura e outra clara. Concluiu que tanto numa como noutra existe uma parte proteica a que se une um grupo prostético fortemente corado, sendo a parte proteica afim das queratinas. Esta parte proteica seria, provavelmente, específica para cada cor, dependendo a cor dos cabelos de quantidades relativas dela e do melanóide (Serra, 1942a). Na parte proteica detectou vários aminoácidos — arginina (2,7 %), histidina (6,5 %), tirosina (1,36 %) —, cujas percentagens são diferentes das que existem nas queratinas. Acrescentou um passo nas hipóteses anteriores sobre a formação das melaninas, condicionando-a à acção dos factores de coloração B/b e C/c, que actuariam na passagem das pré-substâncias à proteína específica, diferente conforme a cor (Serra, 1943a).

Aprofundando o estudo da composição das melaninas, Serra (1945) abordou, igualmente, a sua fenogénese. Determinou as quantidades relativas em N e S das melaninas do coelho, comparando essas quantidades com as das queratinas do pêlo. Na melanina preta encontrou 10,305 % de N e 1 % de S, na melanina amarela 11,01 % de N e 1,5 % de S e, nas queratinas, percentagens muito

maiores de N e 4,5 % de S. Os melanóides não têm S e existem em quantidades diferentes nas diversas melaninas (melanina preta: 44 % de proteína e 56 % de melanóide; melanina amarela: 70 % de proteína e 30 % de melanóide; melanina castanha: 58 % de proteína e 42 % de melanóide).

Estudou comparativamente a composição das melaninas preta e amarela do coelho, encontrando, respectivamente, as seguintes percentagens de aminoácidos: arginina 6,7 e 10,8 %, histidina 1,0 e 1,0 %, tirosina 2,4 e 5,5 %, triptofano 2,7 e 4,0 %, cistina 1,2 e 0,8 %, metionina 3,2 e 1,2 %. Preconizou que os factores da cor, B/b e C/c, actuariam na parte final de melanogénese, no IV sistema de reacções, quando, a partir de cromogénios, se formam os melanóides e estes se copulam com as proteínas, originando melanoproteídos. Aos genótipos bb, cc e Bc corresponderiam, respectivamente, as melaninas amarela, castanha e preta. Serra (1945) tinha como provável que a acção dos factores da cor se exercesse através da natureza das proteínas, que influenciariam a oxidação e polimerização dos melanóides. Os dados sobre a composição em proteína e melanóide e em aminoácidos das proteínas são sintetizados em nota apresentada a *Nature* (Serra, 1946a).

Noutra síntese (Serra, 1947a), discute a composição, estrutura e formação das melaninas, concluindo que as hipóteses anteriores sugerindo, em alternativa, tirosina ou a dopa como cromogénio (Verne, 1926), não passam de um pseudo-problema, pois a dopa é o primeiro produto da oxidação da tirosina. Discute, igualmente, a acção de várias secreções endócrinas na pigmentação. Mais tarde (Serra, 1950a), aborda a problema da síntese das melaninas, estabelecendo que, para que ela se verifique, é necessária a reunião de várias condições, entre as quais realça: (1) a existência de estruturas celulares especiais nos melanoblastos, os grânulos do estroma (gotas com interfaces lipoide-proteína); (2) a realização de um certo potencial de oxi-redução; (3) a realização de condições para a síntese dos cromogénios. Na continuação desta problemática, Serra (1950b) discute a acção dos factores internos e externos na síntese das melaninas.

A terminar esta primeira fase da sua investigação sobre as melaninas, Serra (1951) produziu um primoroso trabalho de fisiologia comparada dos pigmentos, que constituiu a sua lição no concurso para professor catedrático. Aqui reuniu todos os resultados até então obtidos, avaliou hipóteses, enquadrando a sua originalidade no domínio das melaninas no problema, mais geral, dos pigmentos nos Vertebrados.

Impelido pela vasta problemática de Biologia Geral que o estudo das melaninas lhe suscitou e equipado de um profundo conhecimento sobre as proteínas e outras moléculas orgânicas, J. A. Serra diferenciou rapidamente novas linhas de investigação, resolveu problemas metodológicos, propôs hipóteses de trabalho e enveredou, decididamente, por questões de genética e de interacção estrutura-composição química de componentes celulares. São muito conhecidos os seus trabalhos sobre a reacção da arginina (Serra, 1944a,b) e comprovação e

localização das proteínas básicas no núcleo, nucléolo e cromossomas (Serra e Queiroz-Lopes, 1944a,b). Preocupou-se, igualmente, com a divulgação de inovações da sua autoria no domínio das técnicas citológicas (Serra, 1947b; Serra & M. Oliveira, 1948) e bioquímicas (A. Pereira & Serra, 1950, 1951). Propôs uma hipótese explicativa sobre as relações entre anemias hereditárias e a despigmentação no rato (Serra, 1947g).

As relações entre a química e a morfologia nuclear constituem outra linha que J. A. Serra cedo iniciaria. Data de 1942 o seu primeiro trabalho neste domínio (Serra, 1942b), uma revisão sobre o, já na época, candente problema da estrutura molecular dos componentes nucleares. Baseado na investigação produzida por Astbury, Caspersson, Darlington, Frey-Wissling, Geitler, Pauling, Pfeiffer, Schmidt, Wrinch e outros, e sem omitir os seus colegas portugueses Celestino da Costa, Abílio Fernandes e Flávio Resende, Serra (1942b) aborda sucessivamente, a estrutura das proteínas, os ácidos nucleicos e nucleoproteínas, a composição e estrutura dos cromossomas, o nucléolo e regiões nucleolares, o fuso e o centrómero e os genes.

A despeito de se saber da localização electiva do ácido nucleico nos cromossomas e da sua grande quantidade na fase em que se deve dar a duplicação destas estruturas, indicadora da ligação delas com a duplicação (Caspersson), havia na época talvez maior inclinação para a estrutura proteica dos genes: por ser o ácido nucleico o componente, por assim dizer banal, dos cromossomas, a individualidade genética destes residiria antes nas moléculas proteicas (Wrinch). Muitos autores (Pauling, Schmidt, Wrinch, etc.) orientaram as suas investigações e hipóteses por esta via (Celestino da Costa, 1941; Mayr, 1982). Serra seguiu o mesmo caminho, pois, na sua opinião (Serra, 1942b): «... Entre os grupos de substâncias conhecidas, só as proteínas apresentam a multiplicidade de estruturas necessárias para explicar a diversidade dos genes.»

Esta linha de citoquímica prosseguiu-a Serra numa série de publicações em que, trabalhando sobretudo com oócitos de gasterópodes terrestres, estudou a composição química dos cromossomas e nucléolos (Serra, 1943b; Serra & Queiroz-Lopes, 1944a,b, 1945a,b; Fernandes & Serra, 1944; Queiroz-Lopes & Serra, 1944). Concomitantemente, publicava trabalhos sobre técnica histoquímica, como os que referem à demonstração do fósforo dos ácidos nucleicos (Serra & Queiroz-Lopes, 1945c) e das proteínas e aminoácidos (Serra, 1946b).

Ocupou-se, igualmente, da estrutura do protoplasma, estudando a sua morfologia «no domínio que está logo abaixo das dimensões microscópicas e que vai até ao tamanho das moléculas» (Serra, 1943c). Pioneiro na área da Biologia molecular, Serra declarava-se convencido de que «as bases da compreensão da estrutura submicroscópica do protoplasma se devem primeiramente procurar na química dos polímeros elevados e particularmente dos compostos proteicos, que até agora só os organismos vivos são capazes de sintetizar» (Serra, 1943c). Nas proteínas residiria, na opinião de Serra, uma das actividades que distingue a

matéria viva da não viva: «É provável que, por intermédio da química das proteínas, venhamos um dia a penetrar no âmbito ainda secreto da síntese da vida, ou seja, na estrutura que preside à síntese de novos sistemas vivos e finalmente à reprodução das estruturas» (Serra, 1943c).

A fisiologia da mitose e da meiose foi outro dos temas estudados por J. A. Serra, abordando diversas problemáticas neste domínio: composição do núcleo de síntese (Serra, 1946c, 1947c), composição dos cromossomas e matriz (Serra, 1947d,e), alterações morfológicas e químicas dos cromossomas durante a mitose e a meiose (Serra, 1947f) e a heterocromatina (Serra, 1943c; Matos e Serra, 1950). Domínios muito dependentes de equipamentos laboratoriais sofisticados, que não estavam, em Portugal, ao alcance dos investigadores, obrigaram J. A. Serra a seguir uma via talvez excessivamente especulativa, mas, nem por isso, menos marcada pela sua excepcional qualidade intelectual. De resto, as excelentes revistas em que publicou alguns dos seus trabalhos mais especulativos são um testemunho do nível que lhe era reconhecido.

O conceito de gene foi outro dos temas que J. A. Serra deixa documentado em vários trabalhos (Serra, 1944c, 1946d, 1949a, 1950c). Na época (ver, por exemplo, Darlington, 1937, e Sinnott *et al.*, 1950). Tal conceito era largamente especulativo e, com frequência, novos dados pareciam contradizer o que se tomara como certo. Sabia-se serem os genes partes auto-replicáveis e discretas da organização celular, mas o conceito de gene sugeria várias facetas suportadas pela investigação já realizada neste domínio.

Em vários organismos haviam sido estudadas muitas das diferenças de que se inferiam os genes e, como a teoria cromossómica da hereditariedade se encontrava bem estabelecida e os cromossomas aparecem como conjuntos de bandas ou de cromómeros dispostos linearmente, atribuiu-se a contrapartida citológica dos genes a estas estruturas. Tal perspectiva, porém, fôra controvertida pela descoberta de Sturtevant, em 1925, dos *efeitos de posição*. E as hipóteses das distâncias entre as origens dos produtos que o gene enviaria para o núcleo ou da alteração na deformação das moléculas proteicas em consequência do rearranjo dos genes não pareciam suficientemente sólidas.

De todos estes problemas se ocupou J. A. Serra nos seus trabalhos já referidos, procurando um conceito moderno de gene que reconhecesse a sua dualidade fisiológica (o gene como factor) e citológica (o gene como cromómero elementar).

Todas as linhas de investigação prosseguidas por Serra desde o início da sua carreira científica convergiram, a partir de 1948, na que se tornaria dominante nas quatro décadas subsequentes — a Genética. Estreando-se neste domínio central da Biologia através das aplicações à genética ovina, J. A. Serra rapidamente transitou para temas de genética fundamental e teórica. O seu primeiro trabalho de genética aplicada é uma completa revisão crítica sobre a genética do carneiro (Serra 1948), que viria a merecer uma versão em caste-

lhano (Serra, 1950d). A sua contribuição original neste domínio e o rigor com que trata outros dados já publicados fizeram deste livro, na sua época, referência obrigatória para a genética ovina.

No prosseguimento do seu trabalho em genética ovina, J. A. Serra demonstrou a existência no nosso país de pigmentação dominante em relação ao branco da raça Merino, tipo de ovelhas que denominou *Pialdo* (G. Pereira & Serra, 1950). Até então só era conhecido, entre nós, o tipo recessivo em relação ao branco. A par da investigação nesta área, iniciou uma série de divulgação e de aplicações práticas também no campo da genética ovina, tratando, sucessivamente, de caracteres pigmentares (Serra, 1949b), caracteres morfológicos, cromossomas e hibridação (Serra, 1949c), caracteres fisiológicos e da produção (Serra, 1952b), fundamentos biológicos da Zootecnia e hereditariedade dos caracteres adquiridos (Serra, 1955) e outros. É de realçar esta última publicação (Serra, 1955), em que, a despeito do seu título, apresenta uma síntese excelente sobre genética populacional.

Mas, a obra que culminaria esta sua primeira fase de intervenção na Genética, seria «Moderna Genética Geral e Fisiológica» (Serra, 1949d). Até aí, a literatura anglo-saxónica dominava claramente o então já dilatado universo da Genética. A publicação de um tratado, em português, nesta matéria abriu perspectivas novas, fazendo da Genética uma disciplina familiar nas universidades portuguesas. Muitas gerações de estudantes usaram esta obra clara e equilibrada, resultante, por assim dizer, da vastíssima experiência entretanto adquirida por J. A. Serra nos seus variados domínios de estudo e investigação — melaninas, cariologia e genética aplicada.

A estatura de investigador de J. A. Serra merece o maior realce. Com uma formação básica muito sólida e extraordinárias capacidades de inteligência, imaginação e aptidão técnica, J. A. Serra ficou como um exemplo do ponto a que se pode chegar mesmo num país de fracos recursos e, sobretudo, de reduzidíssima capacidade de apreciação do trabalho contínuo, inteligente e sério.

BIBLIOGRAFIA

- CELESTINO DA COSTA, A., 1941: Estrutura química dos cromossomas. *Actualidades Biológicas*, 14: 169-220.
- DARLINGTON, C. D., 1937: Recent advances in Cytology. J. & A. Churchill, London.
- FERNANDES, A. & J. A. SERRA, 1944: Euchromatine et hétérochromatine dans leurs rapports avec le noyau et le nucléole. *Bolm. Soc. Brot.*, 19: 67-124.
- MATOS, R. M. A. & J. A. SERRA, 1950: Fenotipos da heterocromatina em cromossomas gigantes de diferentes tecidos. XIII Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências, 5: 713-719.
- MAYR, E., 1982: The growth of biological thought. The Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge, Mass.

- PEREIRA, A. & J. A. SERRA, 1950: Determinação quantitativa de amino-ácidos na cromatografia em papel. XIII Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências, 4: 65-69.
- PEREIRA, A. & J. A. SERRA, 1951: Quantitative microdetermination of amino acids after paper chromatography. *Science*, 113: 387-388.
- PEREIRA, G. & J. A. SERRA, 1950: Inheritance of dominant pigmentation in fine wool Portuguese sheep. *Publ. Junta Pecuar. Lisboa* (Ser. A) No. 3.
- QUEIROZ LOPES A. & J. A. SERRA, 1955: Comportamento do nucléolo durante a ovulação em Moluscos. *Bolm. Soc. Brot.*, 19: 295-309.
- SERRA, J. A., 1939: Estudos sobre a pigmentação melânica. *Rev. Fac. Ciên. Univ. Coimbra*, 7 (2): 1-173.
- SERRA, J. A., 1940: Novos métodos de estudo da pigmentação e sua importância racial. Congresso Nacional de Ciências da População, 453-471.
- SERRA, J. A., 1941: Estudos sobre a pigmentação melânica. Espectrografia dos pigmentos de coelho. *Las Ciencias*, Madrid, 6 (4): 904-914.
- SERRA, J. A., 1942a: Sobre a natureza das melaninas. Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências, 5: 673-688.
- SERRA, J. A., 1942b: Relations entre la chimie et la morphologie nucléaire. *Bolm. Soc. Brit.*, 16: 83-135.
- SERRA, J. A., 1943a: Sur la nature des mélanines et la mélanogenèse. *Genética*, 23: 300-314.
- SERRA, J. A., 1943b: Sur la composition protéique des chromosomes et la réaction nucléale de Feulgen. *Bolm. Soc. Brot.*, 17: 203-211.
- SERRA, J. A., 1943c: La structure du protoplasme à l'échelle moléculaire. *An Fac. Farmácia* (Porto), 5: 171-204.
- SERRA, J. A., 1944a: Eine neue histochemische Reaktion — Die Reaktion des Arginis. *Die Naturwissenschaften*, 32: 46.
- SERRA, J. A., 1944b: Improvements in the histochemical arginine reaction and the interpretation of this reaction. *Portug. Acta Biol.* (A), 1: 1-7.
- SERRA, J. A., 1944c: An attempt at a synthesis of the physiological and cytological concepts of the gene. *Bolm. Soc. Brit.*, 19: 327-369.
- SERRA, J. A., 1945: Fenogénese e composição das melaninas de Mamíferos. *Bolm. Escola Farm.* (Coimbra), 4: 188-298.
- SERRA, J. A., 1946a: Constitution of hair melanins. *Nature* (London), 157: 771-772.
- SERRA, J. A., 1946b: Histochemical tests for proteins and amino acids. The characterization of basic proteins. *Stain Technology*, 21 (1): 5-18.
- SERRA, J. A., 1946c: Mitose e meiose. Dados e interpretações sobre a fisiologia da mitose e da meiose. *Acta I Reunião Biológica Portuguesa*, Lisboa, 1: 47-96.
- SERRA, J. A., 1946d: La crisis del concepto de «gen». *Investigación y Progreso* (Madrid), 6: 158-171.
- SERRA, J. A., 1947a: Natural melanins. Constitution and production. *Chemical Products* (London), 10: 31-37.
- SERRA, J. A., 1947b: A simple method for squashing and mounting preparations after any stain. *Stain Technology*, 22 (4): 157-159.
- SERRA, J. A., 1947c: Contributions to a physiological interpretation of mitosis and meiosis. I. The composition of the resting stage nucleus. *Portug. Acta Biol.*, 2 (1): 25-44.
- SERRA, J. A., 1947d: Contributions to a physiological interpretation of mitosis and meiosis. II. The prophasic appearing of the chromonemata and the spiralization. *Portug. Acta Biol.*, 2 (1): 45-90.
- SERRA, J. A., 1947e: Composition of chromonemata and matrix and the role of nucleoproteins in mitosis and meiosis. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 12: 192-210.

- SERRA, J. A., 1947f: The parallelism between the chemical and the morphological changes in the chromosomes during mitosis and meiosis. *Proc. 6th Intern. Congr. Experim. Citology*, pp. 111-122.
- SERRA, J. A., 1947g: A possible explanation of the relations between hereditary anaemias and depigmentation in the mouse. *Nature*, 159: 504-505.
- SERRA, J. A., 1948: Génétique du mouton. Mise au point critique. *Publ. Junta Pecuar. Lisboa*, (Ser. A), No. 1.
- SERRA, J. A., 1949a: A cytophysiological theory of the gene, gene mutation and position effect. *Portug. Acta Biol.*, (A), vol. R. B. Goldschmidt: 401-562.
- SERRA, J. A., 1949b: Aplicações da Genética no melhoramento de ovinos. I. Caracteres pigmentares. *Publ. Junta Pecuar. Lisboa* (Ser. B), No. 1.
- SERRA, J. A., 1949c: Aplicações da Genética no melhoramento de ovinos. II. Caracteres morfológicos. Cromosomas e hibridação. *Publ. Junta Pecuar. Lisboa* (Ser. B), No. 2.
- SERRA, J. A., 1949d: Moderna Genética geral e fisiológica. Ed. Autor, Coimbra.
- SERRA, J. A., 1950a: Melanin synthesis in the melanoblasts. *Chemical Products*, 13: 302-309.
- SERRA, J. A., 1950b: Melaninas de Mamíferos: sua síntese nos melanoblastos. XIII Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências, 5: 535-552.
- SERRA, J. A., 1950c: Une théorie du gène, de l'effet de position et de la mutation génique. *Genética Ibérica* (Madrid), 2: 11-138.
- SERRA, J. A., 1950d: Genética Ovina. Tradução castelhana por A. Sanchez Belda. Ed. Soc. Vet. Zootecnia, Madrid.
- SERRA, J. A., 1951: Fisiologia dos pigmentos dos Vertebrados e em especial das melaninas. *Mem. Est. Mus. Zool. Univ. Coimbra*, No. 208.
- SERRA, J. A., 1952a: Groupes sanguins et position anthropologique des portugais. *Rev. Fac. Cién. Univ. Coimbra*, 21: 18-31.
- SERRA, J. A., 1952b: Aplicações da Genética no melhoramento de ovinos. III. Caracteres fisiológicos e caracteres da produção *Publ. Junta Pecuar. Lisboa* (Ser. B), No. 3.
- SERRA, J. A., 1955: Fundamentos biológicos da Zootecnia e hereditariedade dos caracteres adquiridos. *Publ. Junta Pecuar. Lisboa* (Ser. B), No. 5.
- SERRA, J. A. & M. OLIVEIRA, 1948: Short-cut practical methods for mounting preparations in balsam. *Portug. Acta Biol.*, 2 (3): 227-236.
- SERRA, J. A. & A. QUEIROZ-LOPES, 1944a: Direkter Nachweis von basischen Proteinen in den Chromosomen und im Nukleolus. *Naturwiss.* (Berlin), 32: 47.
- SERRA, J. A. & A. QUEIROZ-LOPES, 1944b: Direkter Nachweis und Lokalisation von basischen proteinen in den Chromosomen und im Nukleolus. *Chromosoma* (Berlin), 2: 576-595.
- SERRA, J. A. & A. QUEIROZ-LOPES, 1945a: Données pour une cytophysologie du nucléole. I. L'activité nucléolaire pendant la croissance de l'oocyte chez des Helicidae. *Portug. Acta Biol.*, 1 (2): 51-94.
- SERRA, J. A. & A. QUEIROZ-LOPES, 1945b: Chemical constitution of the nucleolar inclusions in growing oocyte cells. *Nature*, 155: 792.
- SERRA, J. A. & A. QUEIROZ-LOPES, 1945: Une méthode pour la démonstration histo-chimique du phosphore des acides nucléiques. *Portug. Acta Biol.*, 1 (2): 111-122.
- SINNOTT, E. W., L. C. Dunn & Th. Dobzhansky, 1950: Principles of Genetics. McGraw-Hill, New York.
- TAMAGNINI, E. & J. A. SERRA, 1942: Subsídios para a história da Antropologia portuguesa. Congresso Nac. Hist. Ciência (Coimbra), pp. 1-26.
- VERNE, J., 1926: Les pigments dans l'organisme animal. Doin., Paris.

A HEREDITARIEDADE DO SÍNDROME DA MORTE SÚBITA E INEXPLICADA DO LACTENTE (MSIL) E SUA RELAÇÃO COM A APNEIA DO SONO INFANTIL (*)

JORGE SEQUEIROS

Genética Médica, Sector de Estudos de Populações,
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto

ABSTRACT

The sudden infant death syndrome (SIDS) is a leading cause of death between ages one month and one year. It is usually an isolated finding within a family, but it has been occasionally described in sibs. Little is known about possible genetic factors involved, and its mode(s) of inheritance, if any. A relationship to infantile sleep apnea has been postulated often, but still remains to be proved.

(1.) We have described a family where infantile sleep apnea, predisposing to cyanotic episodes («near-miss SIDS» or ALTEs) and SIDS was inherited as an autosomal dominant trait (MIM 10764): six infants, in six sibships of two successive generations, died sudden and unexpectedly, while at least four others had symptomatic apnea episodes. (2.) We now reviewed the cases of SIDS from death certificates, and from autopsies at the IMPL, to have a rough estimate of its incidence in Portugal. (3.) We also reviewed the international literature for familial cases of SIDS (38 families with at least two cases); and to study twin concordance rates (702 twin pairs, where one at least had SIDS): we used a bayesian approach to derive information about zygosity, when only the sex (concordant or discordant) was known, converting them into «equivalent units» of MZ and DZ twin pairs. Using the multifactorial model with threshold for the liability to SIDS, we calculated correlation coefficients and heritability estimates from the incidence rates in pairs of (1st, 2nd and 3rd degree) relatives and twin pairs. Twin concordance rates were 0.11 for MZ and 0.08 for DZ twins (MZ/DZ twin ratio of 1.375). All

(*) Trabalho baseado em parte numa proposta de projecto de investigação apresentado como prova complementar de doutoramento (ICBAS, Universidade do Porto, 13 de Janeiro de 1990).

the estimates of heritability were rather high (0.14 to 1.06, for the twin data, and 0.60 to 1.12, for other pairs of relatives).

We also discuss the sleep hypothesis for SIDS, and review the anatomy, neurophysiology and laboratory studies of sleep, and, in particular, the relationship between infantile sleep apnea and SIDS. We review the epidemiologic risk factors and the etiologic theories proposed, as well as the physiologic markers investigated so far. We conclude that SIDS must be clinically and genetically heterogeneous, and that its global genetic component (mendelian and/or polygenic) is, in any case, rather significant (high heritability). Multiple genes and environmental risk factors may be determinant in most cases; in (at least) some families, the susceptibility to SIDS may show an autosomal dominant mode of inheritance. That is, SIDS may occur if the «genetically liable» infants are exposed to the «proper» environmental factors (e.g., respiratory infections or other), during a short period of susceptibility to fatal sleep apnea (less than one month), somewhere from age one to six months in the vast majority of cases (risk peaks at age three months). We discuss some arguments in favor of a delay in maturation of the cardio-respiratory control during sleep in those infants (brain stem theory). We finally propose some studies to be conducted in order to prove or disprove these hypotheses.

RESUMO

O síndrome da morte súbita e inesperada do latente (MSIL) é uma das principais causas de morte entre as idades de um mês e um ano. É em regra um achado isolado numa família, embora ocasionalmente se repita em irmãos. Pouse se sabe sobre possíveis factores genéticos da MSIL, a sua etiologia ou o seu modo de transmissão. Apesar de invocada, não foi ainda provada a sua relação com a apneia do sono infantil.

(1.) Anteriormente descreveu-se uma família em que uma apneia do sono infantil, herdada de modo autossómico dominante (MIM 10764), predispunha para episódios cianóticos («MSIL falhada» ou «ALTEs») e MSIL: seis lactentes, pertencentes a seis famílias de duas gerações consecutivas, morreram subita e inexplicavelmente, enquanto (pelo menos) outros quatro tiveram episódios cianóticos graves. (2.) Para estimativa (grosseira) da incidência da MSIL em Portugal, foi feito um inquérito sobre o número de autópsias e de certidões de óbito por MSIL. (3.) Foi ainda revista a literatura internacional, sendo encontradas 38 famílias com pelo menos dois casos de MSIL e 702 pares de gémeos: foram utilizados métodos bayesianos quando não havia informação sobre a zigotia e apenas o sexo (concordante ou discordante) era conhecido, convertendo-se esses dados em «unidades equivalentes» a pares de gémeos MZ e DZ. Recorreu-se depois ao modelo multifactorial com limiar para a susceptibilidade a MSIL, para calcular coeficientes de correlação e estimar a hereditabilidade a partir das incidências relativas em pares de familiares, consoante o grau de parentesco, incluindo os pares de gémeos. As taxas de concordância foram de 0.11 para os gémeos MZ e 0.08 para os DZ (razão de concordâncias MZ/DZ de 1.375). Todas as estimativas da hereditabilidade eram muito elevadas (entre 0.14 e 1.06 com os dados em gémeos e entre 0.60 e 1.12 para os outros familiares).

É discutida a «hipótese do sono» da MSIL e revistos a anatomia, a fisiologia e os estudos laboratoriais do sono, e em particular a relação entre a

apneia do sono infantil e a MSIL. São revistos os factores de risco epidemiológico da MSIL, as principais teorias etiológicas e os marcadores fisopatológicos estudados. Conclui-se que a MSIL é um síndrome clínica e geneticamente heterogéneo, no qual a componente genética global (mendeliana e/ou poligénica) é importante (elevada hereditabilidade). Genes e factores ambientais múltiplos serão determinantes na maioria dos casos; em algumas famílias a susceptibilidade para a MSIL pode ser herdada de modo autossómico dominante. Ou seja, a MSIL pode ocorrer nos lactentes geneticamente predispostos que são expostos a factores ambientais «apropriados» (tais como infecções respiratórias ou outros), durante um período (menos de um mês) de vulnerabilidade a apneia fatal durante o sono. Esse período, que para a maioria decorrerá entre um e os seis meses de idade (risco máximo cerca dos três meses), poderá coincidir com a maturação dos estádios do sono e do controle cardio-respiratório («teoria do tronco cerebral»). São propostas as investigações genéticas e epidemiológicas que se julgam necessárias.

INTRODUÇÃO

O «síndrome» da morte súbita, inesperada e inexplicada do lactente

A morte súbita e inesperada num lactente (MSIL), e que permanece inexplicada após uma investigação exaustiva, é de há muito reconhecida como um acontecimento ocasional, embora fosse em regra atribuída a uma sufocação acidental durante o sono (asfixia provocada voluntária ou involuntariamente por um adulto, ou sufocação com as roupas da cama, por exemplo). A atitude actualmente predominante é, porém, a de que as mortes súbitas e inexplicadas nessa idade manifestam um conjunto de características comuns e obedecem a determinados padrões de risco epidemiológico, constituindo assim um «síndrome» (MSIL). *Ver em apêndice um léxico das siglas e definições utilizadas.*

A definição de MSIL («sudden infant death syndrome», «SIDS») proposta por Beckwith em 1968 [1] («não esperada pela clínica e não explicada na autópsia») é ainda hoje amplamente aceite, embora seja alvo de interpretações diversas: (1.) uma entidade única com uma etiologia única (ou causas estreitamente relacionadas), embora sujeita em grandes séries a «contaminação» com outras causas de morte; ou (2.) o grupo de casos diagnosticados como tal após um exame médico-legal, e que necessariamente engloba afecções diversas com clínica e anátomo-patologia iguais. Diferentes etiologias poderão pois contribuir para o «síndrome», sendo encaradas como causas particulares de MSIL no segundo caso ou como erros de diagnóstico no primeiro. Uma das melhores definições da MSIL é a de Norvenius [2] (obviamente um «unicista»): «um síndrome de disfunção, no qual factores endógenos e exógenos actuam conjuntamente e silenciosamente conduzem à morte»; para si, estes factores encontram-se no desenvolvimento normal do lactente e em ambientes normais.

Uma das características mais importantes e muito particulares da MSIL é a sua distribuição de idade: moda entre os dois e os quatro meses [3, 4], ocorrendo 90% dos casos antes dos seis meses [3, 5] e apenas 4% antes de um mês de idade [3]. Cerca de 70% das mortes infantis inesperadas são registadas como MSIL [6]. O diagnóstico não pode ser seguro, no entanto, em qualquer circunstância [5]. Sendo a MSIL um diagnóstico de exclusão, presta-se a grandes imprecisões: quanto menos exaustiva for a investigação clínica e anátomo-patológica das causas de morte, mais hiper-diagnosticado será o síndrome e mais sobre-inflacionada será a sua incidência [7]. Discute-se muito, por exemplo, se o tipo de autópsia habitualmente utilizada é suficiente para detectar outras causas possíveis de morte em muitos dos casos classificados como MSIL [8, 9].

O carácter inesperado da morte, a investigação médico-legal e policial e a ausência de uma causa convincente para a morte têm um impacto devastador sobre os pais em luto [10], alterando para sempre a estrutura familiar e reflectindo-se sobre os irmãos sobreviventes até se tornarem pais eles próprios [11]. A morte de um lactente afecta também profundamente os pediatras, ao ponto de os impedir por vezes de usar as técnicas mais básicas de aconselhamento e ajuda aos pais [12].

A importância crescente da MSIL

O síndrome da morte súbita, inesperada e inexplicada do lactente (MSIL) é a principal causa de mortalidade infantil *pós-neonatal* (um mês a um ano de vida), [10, 13-17] pelo menos nos países em que a melhoria das condições de vida e dos cuidados de saúde fez decair significativamente as afecções carenciais e infecciosas. De qualquer modo, e em qualquer lugar, a importância relativa da MSIL tem vindo a aumentar progressivamente com a redução da mortalidade por causas potencialmente evitáveis. Alguns estudos têm mesmo mostrado um aumento absoluto da incidência de MSIL [2, 18, 19]. Trabalhos recentes vieram também demonstrar que a morte súbita e inexplicada (MSI) representava ainda uma fracção importante (cerca de 10%) de todas as mortes *neo-natais* [20].

Apesar de tudo o que se disse, em Portugal parece ser muito baixo o índice de reconhecimento de MSIL. Isso poderá dever-se, pelo menos em parte, à baixa expectativa da maioria dos clínicos em relação a esse diagnóstico. No entanto, não deixa de ser também possível que a frequência de MSIL em Portugal seja de facto inferior à de muitos outros países, dadas as grandes variações geográficas que são conhecidas na sua incidência.

O peso crescente da MSIL na mortalidade infantil a nível internacional tem provocado, como se compreende, um acréscimo extraordinário na sua investigação, em particular da sua etiopatogenia e fisiopatologia, sobretudo nos

últimos vinte anos. A esse acréscimo não tem correspondido, no entanto, um aumento do conhecimento das causas e dos mecanismos da morte, continuando a MSIL a ser um dos maiores enigmas da ciência clínica actual.

Sobre uma possível componente genética (que poderia ser uma das causas possíveis das variações geográficas deste síndrome) a falta de informação então é total [21]. As vagas referências a possíveis factores genéticos resumem-se a riscos empíricos de recidiva para irmãos de vítimas de MSIL (em regra muito baixos) ou a estudos de determinados parâmetros fisiológicos em familiares de vítimas de MSIL. As conclusões destes têm sido, porém, demasiado tímidas ou muito controversas.

Embora os factores genéticos não se contem entre as preocupações dos investigadores que se lhe têm dedicado, a abundante literatura internacional pode fornecer argumentos importantes para se colocar a hipótese de uma susceptibilidade herdada para MSIL [21]. Outra das questões importantes por esclarecer é a da possível relação da MSIL com a apneia do sono infantil [21-23].

Assim, a finalidade deste trabalho é apresentar os resultados de um breve inquérito sobre o número de casos de MSIL registados anualmente em Portugal, uma análise genética quantitativa de dados retirados de uma revisão da literatura internacional [21] e a descrição de uma família em que uma apneia do sono central, conferindo uma susceptibilidade para MSIL, era herdada de modo autossómico dominante [22, 23], fazendo-se uma discussão sobre os factores de risco e as etiologias prováveis da MSIL, a relação da MSIL com a apneia infantil e os eventuais caminhos a tomar para o estudo e aprofundamento dos resultados e das hipóteses levantadas.

A neurofisiologia e a neuroanatomia do sono

As alterações do sono são alvo de um novíssimo e vasto campo de estudo, amplamente multidisciplinar, que conheceu em anos recentes uma enorme expansão [24]. Este estudo inclui as anomalias dos diversos *estádios do sono*, mas também os exageros ou desfasamentos do sono e da vigília. Devido a um interesse crescente (a que não são estranhos certos valores da nossa civilização, como exigências sociais e a insatisfação pessoal aumentadas), os conhecimentos da *neurofisiologia* e da *neuroanatomia do sono*, assim como das suas *correções com a clínica*, têm feito progressos consideráveis.

Através de modificações características nas ondas cerebrais, nos movimentos oculares e no tono muscular, é possível reconhecer no sono cinco estádios que se seguem regularmente e se repetem durante a noite, cada ciclo completo durando cerca de 90 minutos [24]. O sono profundo (estádios III e IV), que se caracteriza pela secreção da hormona do crescimento, ocorre sobretudo durante as primeiras horas da noite; o estágio de «REM» («random eye movements»),

durante o qual se dão também variações importantes nos ritmos respiratórios e cardíaco, se reduz o tono muscular e ocorre a maioria dos sonhos, tende a aparecer sobretudo na segunda metade do sono [24]. A apneia infantil agrava-se a maior parte das vezes durante o sono REM. No recém-nascido e no lactente, dada a indefinição daqueles estádios, o sono é dividido em calmo (SQ, período sem «REM») e activo (SA, período de «REM»); com a maturidade progressiva começam a evidenciar-se estádios intermédios (SI).

O ritmo circadiano do sono-vigília é marcado provavelmente pelo tecido neural do hipotálamo, cujas abundantes ligações com os nervos ópticos, a hipófise, o tronco e os hemisférios cerebrais, explicarão talvez o efeito da luz sobre as variações circadianas, as alterações hormonais durante o sono e a mediação dos núcleos do tronco cerebral nas alterações dos estádios do sono [24]. A vigília é mantida pela substância reticulada e a noradrenalina, mas o conhecimento das vias neuroquímicas do sono é ainda muito incompleto: o sono é mediado pela serotonina e núcleos na rafe do tronco cerebral; os neurónios catecolaminérgicos do *locus ceruleus* e outros núcleos do tronco cerebral têm grande influência na transição para o sono REM e na manutenção da vigília [24].

Estes factos são fundamentais para se compreenderem, entre muitos outros aspectos, as correlações clínicas entre os «ataques de sono» e os tumores do hipotálamo ou entre sintomas de narcolepsia e doenças do tronco cerebral [24], a apneia provocada por estados convulsivos [25-27], a possível recuperação de episódios de apneia prolongada pela estimulação vigorosa dos lactentes [28], doenças raras como a insónia fatal familiar com disautonomia e degenerescência selectiva de núcleos talâmicos [29] ou ainda as teorias do papel do tronco na etiopatogenia da morte súbita e inexplicada do lactente (MSIL) [30-32].

O laboratório do sono

A este grande interesse se ficou a dever o desenvolvimento da *polisomnografia* (PSG) [33-35], ou seja, o registo poligráfico (múltiplos canais) sincronizado, realizado no laboratório ou enfermaria durante toda uma noite de sono, de diversos parâmetros fisiológicos que geralmente incluem a actividade eléctrica cerebral (EEG), cardíaca (ECG), dos movimentos oculares (EOG), dos músculos torácicos (EMG dos intercostais) e/ou abdominais (diafragma), o fluxo aéreo nasal e, por vezes, a oxigenação (tensão parcial e saturação do O₂) e ventilação (tensão parcial do CO₂, transcutâneas), os movimentos das pernas (EMG), o refluxo gastroesofágico (pH endoesofágico) e a gravação dos ruídos respiratórios (microfone) e de imagem (vídeo). Por vezes, é utilizado apenas o *cardiopneumograma* (CPG) [36, 37] no domicílio ou em meio hospitalar, recorrendo-se então ao reconhecimento visual dos estádios do sono. A sensibilidade da PSG é, no entanto, significativamente superior à da CPG [38].

As *apneias* são habitualmente classificadas quanto à sua duração, frequência (*índice de apneia*) e tipo (*central* — fluxo aéreo e movimentos diafragmáticos ausentes, *obstrutiva* — esforço dos músculos respiratórios sem fluxo aéreo, ou *mista* — inicialmente central mas com componente obstrutivo depois).

Os síndromes de apneia do sono

A apneia do sono em prematuros é de há muito conhecida dos neonatologistas. Mais recentemente, porém, os pediatras, têm vindo a tornar-se mais conscientes e preocupados com um síndrome semelhante à *apneia da prematuridade*, mas verificando-se no período pós-neonatal e (frequentemente) após gestações de termo (*apneia do sono infantil*). Entre as causas desta preocupação estão a sua morbidade e o risco potencial, invocado mas não provado, para MSIL. Outras afecções do controle respiratório em crianças incluem os síndromes da hipoventilação alveolar, da apneia obstrutiva e da hipoventilação central (a «maldição de Ondina»).

Nos lactentes com apneia infantil idiopática podem observar-se, durante o sono, episódios de «apneia prolongada» (ver «Terminologia e definições»), muitas vezes associada a bradicardia nos prematuros, incidência aumentada de «apneia obstrutiva» e «mista», alta densidade de pequenas pausas respiratórias, «respiração periódica» excessiva e diminuição da resposta (despertar ou aumento de ventilação) à hipoxemia e hipercapnia [28, 39]. O tratamento é empírico, sendo os métodos mais utilizados a monitorização cárdio-respiratória no domicílio e a administração de estimulantes respiratórios como a cafeína e a teofilina [40], sendo no entanto ainda ambos controversos.

A apneia infantil tende a desaparecer com a idade, geralmente ainda durante o primeiro ano de vida. A maioria das crianças monitorizadas no domicílio sobrevive e os dados limitados de que se dispõe parecem sugerir que não vêm a apresentar outros problemas ou sequelas [41]; no entanto, naquelas que necessitam repetidamente de ressuscitação, a mortalidade pode ir até aos 10 %, com ou sem monitorização em casa [40].

Numa percentagem de crianças, que pode variar entre 25 [42] e 50 % [40], com um episódio grave de apneia infantil, existe uma causa específica e identificável, muitas vezes reversível. Na apneia idiopática coloca-se sempre a questão da recidiva (usando-se a monitorização cárdio-respiratória em casa para o demonstrar), embora nenhum teste possa avaliar com segurança o risco de novas apneias prolongadas ou de MSIL. Aproximadamente 37 % não apresentarão mais nenhum episódio idêntico; por outro lado, cerca de 12 % irão ter mais de 10 episódios de apneia grave, constituindo um grupo de maior risco para MSIL [43].

SUJEITOS E MÉTODOS

A. Casos de MSIL registados em Portugal

A MSIL ocorre em regra no próprio domicílio e só raramente em meio hospitalar. Os pais recorrerão por vezes a um serviço de urgência (SU) hospitalar, mas conseguirão frequentemente obter de um clínico assistente uma certidão de óbito dispensando a autópsia médico-legal. Para avaliação de possíveis dificuldades na obtenção de sujeitos de estudo foram contactados o Instituto de Medicina Legal do Porto (IMLP, Dr.^a Maria José Carneiro de Sousa), os Serviços de Anatomia Patológica do Hospital Geral de Santo António (HGSA, Dr. Silva Caspurro) e da Maternidade Júlio Dinis (MJD, Dr. Manuel Dias) e o Centro Regional de Informática do Norte (CRIN, Dr. Reis Abreu) do Serviço de Informática da Saúde (SIS) e foram revistas as «Estatísticas da Saúde» e «Estatísticas Demográficas» (1980-89) do Instituto Nacional de Estatística (INE).

No CRIN (SIS), é centralizada apenas a informação dos Hospitais de São João, Gaia e Maria Pia (desde 1982-83) e HGSA e MJD (desde 1985); não são, porém, disponíveis os dados dos SUs do HGSA e de Gaia. Nos serviços de anatomia patológica as vítimas de MSIL autopsiadas são uma raridade. Quanto às comarcas, uma simples investigação que conclua pela não existência de crime dispensa a autópsia quando na certidão de óbito conste uma causa indeterminada de morte. Mesmo no IMLP o seu número é reduzido (Quadros I e II, Fig. 1). As informações preliminares obtidas mostraram pois que os

QUADRO I

Casuística do Instituto de Medicina Legal do Porto

ANO	Autópsias totais	Morte natural 1S-2A	MSIL		Sexo	
			n	%	M	F
1979	1257	35	4	11.4	2	2
1980	1301	26	4	15.4	3	1
1981	1374	21	2	9.5	0	2
1982	1357	28	3	10.7	1	2
1983	1260	24	2	8.3	1	1
1984	1164	28	7	25.0	4	3
1985	1148	25	5	20.0	3	2
1986	1006	19	5	26.3	4	1
1987	1031	14	3	21.4	2	1
1988	1106	16	6	37.5	3	3
1989	1081	17	5	29.5	3	2
Totais	13085	253	46	(17.4)	26	20

QUADRO II

Distribuição sazonal dos 41 casos de MSIL do IMLP (1979-1989)

Jan.	Fev.	Mar.	Abr.	Mai.	Jun.	Jul.	Ago.	Set.	Out.	Nov.	Dez.
3	3	7	3	5	1	3	2	3	5	3	8

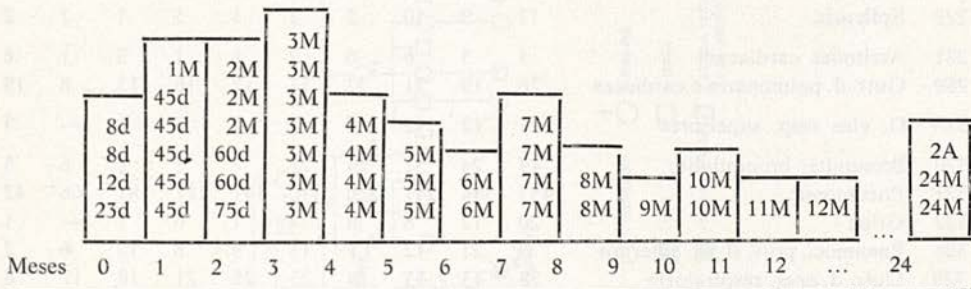


Fig. 1 — Histograma de frequências da MSIL por dias (d) e meses (M) de idade.

dados disponíveis em cada uma daquelas fontes são muito poucos para um estudo retrospectivo.

Procedeu-se ainda a uma revisão das causas de morte registadas anualmente em certidões de óbito [44]), em crianças com menos de um ano, após 1980 (CID-9). São ainda mostrados os números de nados-vivos por ano [45] e as estimativas (necessariamente grosseiras) da incidência anual de MSIL em Portugal (Quadro III).

B. A MSIL pode ter um modo autossómico dominante de hereditariedade

Em 1988 observei na consulta de Genética Médica (Serviço de Medicina 2) do Hospital Geral de Santo António, uma grande família [21-23] em que haviam falecido seis lactentes (quatro do sexo masculino e dois do sexo feminino), pertencentes a seis fratrias de duas gerações consecutivas dessa família (Fig. 2). Todas as crianças eram saudáveis até à data da morte, tendo falecido súbita e inexplicavelmente entre os 2 e os 3 meses de vida, à excepção de uma que falecera com 8 dias.

As consulentes eram quatro irmãs, entre os 25 e os 33 anos. Duas delas tinham tido (cada) um filho falecido súbita e inexplicavelmente durante o sono, além de outro filho normal; uma autópsia, normal, foi feita apenas num deles. As duas outras irmãs, uma com dois filhos e outra com três, tinham (cada) uma filha que tivera episódios de palidez ou cianose e diaforese durante o sono, entre os 3 e os 5 meses, de que recuperaram após estimulação intensa; uma

QUADRO III

Mortes declaradas anualmente como MSIL em certidões de óbito

ÓBITOS DE CRIANÇAS COM MENOS DE 1 ANO COM BASE NAS «ESTATÍSTICAS DA SAÚDE» E «ESTATÍSTICAS DEMOGRÁFICAS» (INE)

Cód.	Causa de morte	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
220	Meningite	64	46	49	31	25	14	15	9	18	11
225	Epilepsia	13	9	10	2	2	3	3	1	2	2
281	Arritmias cardíacas	4	5	6	6	2	4	1	3	1	6
289	Outr. d. pulmonares e cardíacas	26	19	31	32	17	12	16	13	8	19
31-	D. vias resp. superiores	21	12	12	2	1	1	5	1	—	3
320	Bronquite, bronquiolite	49	24	31	24	21	7	2	1	6	5
321	Pneumonia	453	344	247	210	170	141	117	81	66	42
322	Gripe	20	12	8	8	7	1	6	1	—	1
326	Pneumoc., prov. d. ag. externos	9	21	12	7	13	9	8	12	6	2
329	Outr. d. apar. respiratório	58	43	33	18	23	25	21	18	17	8
340	Doenças do esôfago	1	1	2	1	1	2	1	1	1	1
346	Outr. transt. func. digestiva	—	1	2	1	—	—	—	—	—	—
460	Hipertermia orig. desconhecida	—	2	4	1	—	—	—	—	2	—
461	Sint. relativ. coração	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
466	S. morte súbita lactente	11	2	8	3	14	13	8	7	12	8
467	Insufic. respiratória	10	11	3	9	10	10	6	4	7	5
469	Outr. afec. mal definidas	325	159	201	87	92	85	106	99	92	62
E529	Subvers., sufocação, outras	89	89	92	51	54	49	38	35	52	81
		1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
	Total falecidos < 1A	5852	1840	2992	2787	2389	2327	2017	1755	1595	1444
	Total falecidos < 28D	2447	1257	2083	1873	1616	1586	1369	1218	1055	956
	Total falecidos 28D-1A	1405	583	909	914	773	741	648	537	540	488
		1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
	ESTATÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	158352	151029	142805	126748	122121					
	Total de nados-vivos/ano:	152102	144327	130492	123218	118560					
	MSIL/1000 nados-vivos/ano *	0.07	0.01	0.05	0.02	0.10	0.10	0.06	0.06	0.10	0.07
		1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989

* Apenas mortes declaradas como MSIL (466).

destas irmãs tinha tido ela própria um episódio semelhante (MSIL «falhada»), tendo sido levada a um SU hospitalar, com poucos meses de idade. Uma quinta irmã tinha falecido subitamente durante a noite aos 3 meses de idade, com sinais de edema pulmonar. Dois primeiros primos maternos tinham também falecido aos 3 meses durante o sono (Fig. 2).

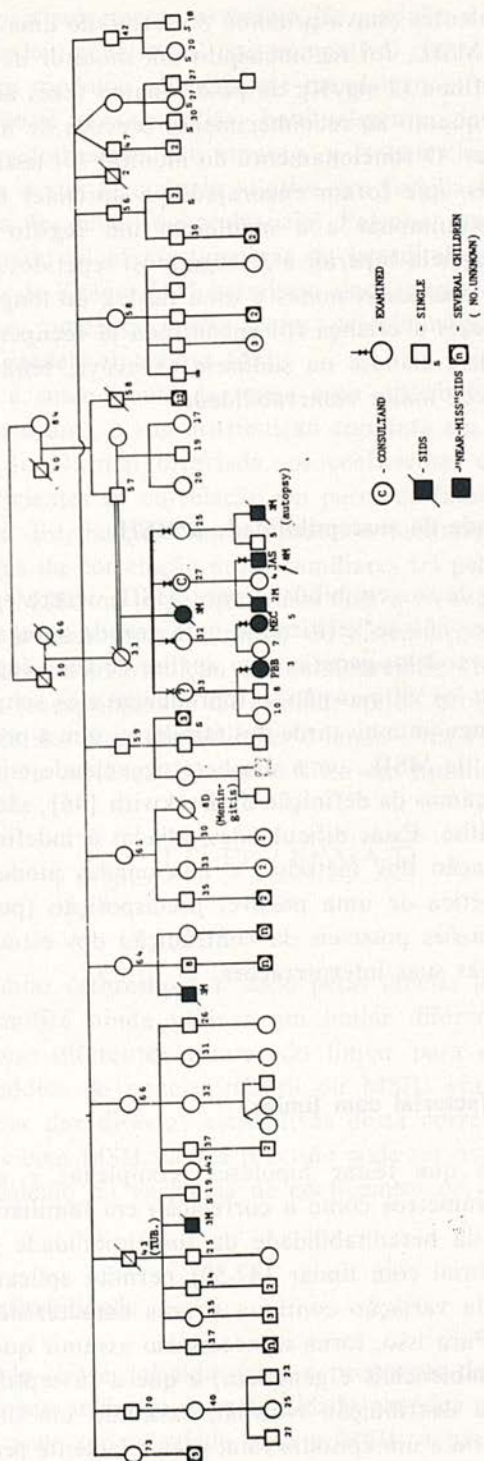


Fig. 2

Uma das consulentes estava próxima do termo de uma nova gestação. Dado o risco elevado de MSIL, foi recomendado um monitor de apneia para uso em casa e prescrita teofilina (2 mg/Kg de peso, quatro vezes ao dia); os pais foram ainda aconselhados quanto ao reconhecimento precoce de infecções respiratórias e às medidas a tomar. O funcionamento do monitor foi testado e as suas normas revistas com os pais, que foram encorajados a aprender e treinar técnicas de ressuscitação cárdio-pulmonar e a manterem um registo de alarmes. Foram registados alarmes (apneia superior a 20 segundos) repetidos durante o sono, num intervalo de quatro dias (duas noites e uma tarde), ao longo da 10.^a semana de vida. De todas as vezes a criança foi encontrada já recuperada, com respiração normal e sem palidez, cianose ou sudorese excessiva, tendo neste momento já ultrapassado a idade de maior vulnerabilidade.

C. A hereditabilidade da susceptibilidade a MSIL

A manifestação de susceptibilidade para MSIL ocorre apenas em alguns dos lactentes predispostos, não se verificando uma grande agregação familiar. Não é portanto fácil testar modelos genéticos na análise de genealogias ou numa análise formal de segregação (as vítimas não se reproduzem e os sobreviventes de «MSIL falhada» não se distinguem mais tarde dos familiares sem a predisposição). A complexidade nosológica da MSIL, ou a sua heterogeneidade etiológica, consoante a interpretação que façamos da definição de Beckwith [46], são um obstáculo sério adicional para a análise. Estas dificuldades, aliadas à indefinição dos critérios e à falta de padronização dos métodos, e adicionadas ainda à possibilidade de heterogeneidade genética de uma possível predisposição (poligénica ou mendeliana), serão aliás razões possíveis da contradição dos estudos efectuados e da controvérsia quanto às suas interpretações.

a. O modelo multifactorial com limiar

Assim, mais do que testar hipóteses (complexas e difíceis de provar), impõe-se calcular parâmetros como a correlação em familiares e, a partir deles, calcular estimativas da hereditabilidade da susceptibilidade para MSIL. O uso do modelo multifactorial com limiar [47-50] permite aplicar os métodos quantitativos de análise da variação contínua a uma característica complexa e discreta com a MSIL. Para isso, torna-se necessário assumir que existem na MSIL múltiplos factores (ambientais e genéticos) e que a susceptibilidade («liability») resultante segue uma distribuição Normal, existindo um limiar que, uma vez atingido, corresponderia a um episódio fatal para o lactente predisposto (Fig. 3A).

Este modelo é particularmente atractivo já que não é necessário assumir à partida qualquer modelo genético. É pois compatível com a pura determinação ambiental, como com modelos poligénicos e mendelianos (puros ou com reduzida penetração). Não é possível aliás, habitualmente, discriminar entre os diversos tipos de hereditariedade. No entanto, a frequência da susceptibilidade na população geral e a sua frequência relativa em familiares reflectem o peso relativo das determinações genética e ambiental. Falconer em 1965 [47], derivou o método utilizado para calcular estimativas da hereditabilidade a partir deste modelo. Os diagramas de Krüger [51] permitem ainda, para determinados valores da hereditabilidade e incidência, uma certa discriminação entre o modelo multifactorial e um modelo di-alélico [49].

Assumindo que a susceptibilidade segue uma distribuição Normal padrão (média zero e variância um), a sua distribuição conjunta em pares de familiares segue uma distribuição Normal bivariada, os coeficientes de regressão — b — correspondem a coeficientes de correlação em pares de familiares — r . Ou seja, a partir de tabelas da distribuição Normal podemos facilmente obter, por interpolação, as estimativas da correlação entre familiares (r) pela simples comparação da frequência da MSIL na população geral com a frequência em familiares.

Noutros termos, a razão entre a média da distribuição na população susceptível (A) e a média da distribuição em familiares de vítimas de MSIL (F) mede a regressão da susceptibilidade do familiar na do probando ($b = r$), assumindo que a variância das duas distribuições é igual. Uma forma mais genética, que prevê a redução na variância que se verifica em familiares, é

$$r = b = \frac{T(T-F) \sqrt{1-r^2 A(A-T)}}{A}$$

onde T é o valor limiar («threshold»), dado pelas tabelas da distribuição Normal. O modelo permitirá ainda utilizar um limiar diferente para cada sexo (Fig. 3B), assim como diferentes valores do limiar para diferentes níveis da susceptibilidade (episódios de apneia infantil ou MSIL «falhada» e anomalias na PSG). A variância das diversas estimativas desta correlação dependem do número de familiares com MSIL; a sua precisão pode ser avaliada recorrendo-se a fórmulas para o cálculo da variância de coeficientes de correlação [52, 53].

b. Cálculo da hereditabilidade

A hereditabilidade (h^2) é definida como a proporção da variabilidade fenotípica (V_F) que pode ser atribuída à variabilidade genética aditiva (V_A), ou seja $h^2 = V_A/V_F$, a qual pode ser calculada para a MSIL a partir da concordância

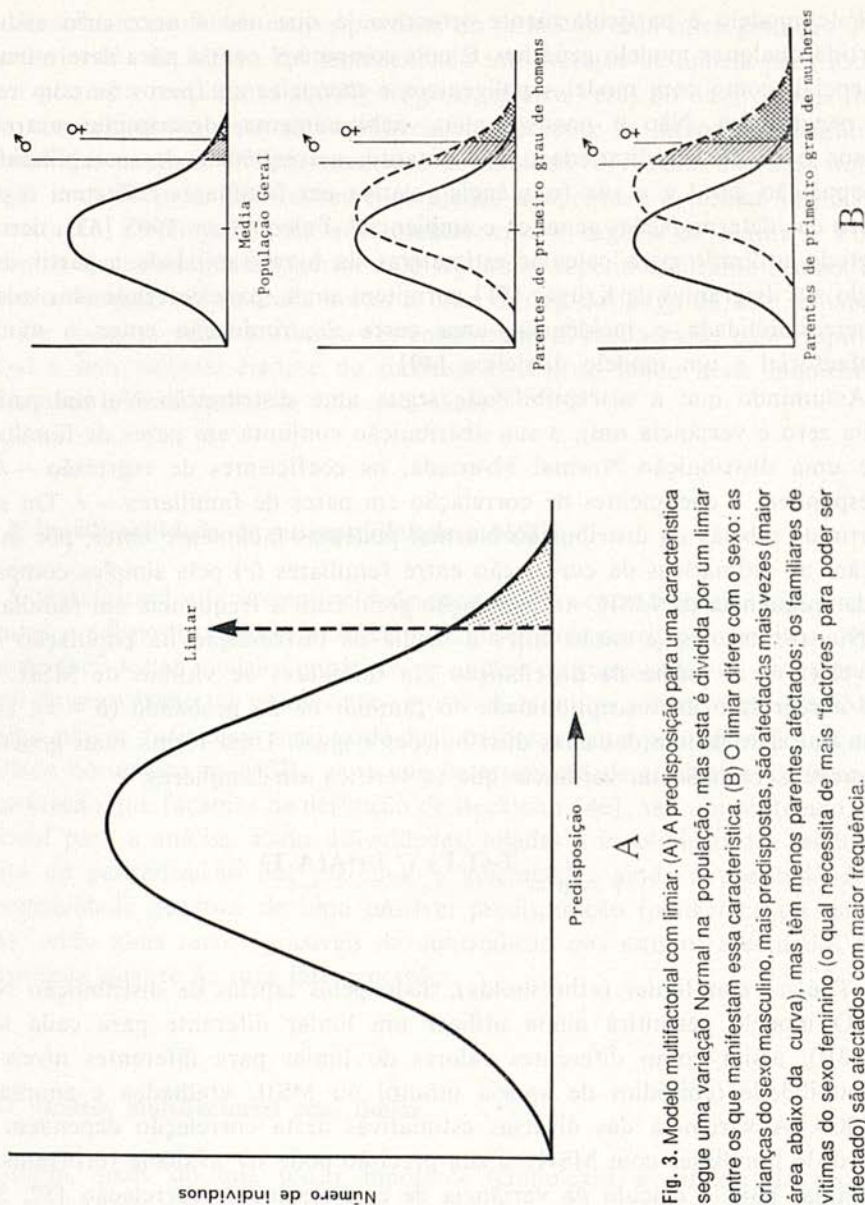


Fig. 3. Modelo multifactorial para uma característica segue uma variação Normal na população, mas esta é dividida por um limiar entre os que manifestam essa característica. (B) O limiar difere com o sexo: as crianças do sexo masculino, mais predispostas, são afectadas mais vezes (maior área abaixo da curva), mas têm menos parentes afectados; os familiares de vítimas do sexo feminino (o qual necessita de mais "factores" para poder ser afectado) são afectados com maior frequência.

entre os pares de gémeos MZ, parentes do primeiro grau (gémeos DZ ou outros irmãos), segundo grau (meios-irmãos e tios) ou terceiro grau (meios-irmãos dos pais, tios-avós e primos diretos). A V_A é $1/2$, $1/4$ e $1/8$ para parentes do 1.º, 2.º e 3.º graus (número médio de genes partilhados entre si, R).

A estimativa da hereditabilidade é, pois, dada pelo valor da correlação entre parentes (r), obtido das tabelas existentes, multiplicado pelo inverso do grau

de parentesco ($1/R$): 1 para os gêmeos MZ, 2 para os irmãos (incluindo gêmeos DZ), 4 para parentes de segundo e 8 para parentes de terceiro grau. As suas variâncias são no entanto muito diferentes: 4, 16 e 64 vezes superiores à obtida de pares de gêmeos MZ, para o 1.º, 2.º e 3.º grau de parentesco, indicando o número relativo de sujeitos necessários para se obter o mesmo grau de precisão.

A variabilidade entre gêmeos MZ e entre DZ ou outros irmãos está sujeita, além da variabilidade genética aditiva (V_A , efeito aditivo de múltiplos loci não ligados), à variabilidade da dominância genética (V_D para os primeiros e $1/4 V_D$ para os seguidos), deixando de ter significado para a maior parte dos restantes graus de parentesco. Os efeitos de genes ligados e de genes epistáticos, não sendo independentes, criam fontes adicionais de variabilidade; para salvaguarda da simplicidade, e porque o seu impacto pode ser muitas vezes desprezado, estas não foram utilizadas no modelo. Todos estes efeitos podem, no entanto, explicar discrepâncias encontradas entre diferentes estimativas.

c. Revisão e análise de dados familiares contidos na literatura

Beal e Blundell [54] estudaram a agregação familiar da MSIL, fornecendo dados importantes para possíveis análises genéticas (as quais estavam para além das suas preocupações). Os autores descrevem detalhadamente 14 fratrias com dois ou mais casos de MSIL, incluindo a ordem de nascimento, os meios-irmãos, abortamentos espontâneos e mortes perinatais, o que permite reconstruir as respectivas árvores familiares. Não são, porém, referidos os tamanhos das 516 fratrias (1155 irmãos) com apenas um caso de MSIL, o que impossibilita uma análise formal de segregação.

No mesmo trabalho, aqueles autores fornecem a frequência de casos de MSIL em familiares (agrupados por grau de parentesco), com as quais foi possível determinar coeficientes de correlação e estimativas da hereditabilidade (Quadro IV), usando o modelo multifactorial com limiar, com o método e a tabela propostos por Falconer [55].

D. Estudos em pares de gêmeos descritos na literatura

Foi ainda possível reunir informação da literatura internacional [46, 54, 56-66], sobre 702 pares de gêmeos em que pelo menos um falecera com MSIL: ambos vitimados em 63 pares (concordantes) e apenas um em 639 (discordantes). A zigotia era conhecida apenas em nove (6 MZ e 3 DZ), dos quais se descrevia também o sexo. Em 436 pares é referido apenas o sexo (idêntico ou diverso); de 257 não somos informados sobre a zigotia ou o sexo.

Face a esta realidade, utilizou-se um método original (Quadro V) para derivar informação inexistente nos dados publicados: foi usada a probabilidade

QUADRO IV

Estimativas da hereditabilidade da MSIL de acordo com os dados de Beal e Blundell [54]

Grau de parentesco	Total	MSIL	Incid./1000 n. v. (Int. Conf. 95 %)	Coefic. correl.	Estimativas da hereditabilidade
Primeiro	660	14	21.2 (9.5-33.0)	0.30	0.60
Segundo	1346	14	10.4 (4.6-16.2)	0.20	0.80
Terceiro	1510	10	7.6 (2.5-12.7)	0.14	1.12

QUADRO V

Cálculo das probabilidades de MZ e DZ se o sexo é idêntico ou diferente (mas não conhecido)

$P(MZ) = 0.30$ $P(\text{sexo idêntico} MZ) = 1$	$P(DZ) = 0.70;$ $P(\text{sexo idêntico} DZ) = 0.5$
$P(MZ \text{sexo idêntico}) = \frac{P(\text{sexo idêntico} MZ) \times P(MZ)}{P(\text{sexo idêntico} MZ) \times P(MZ) + P(\text{sexo idêntico} DZ) \times P(DZ)} =$ $= \frac{1 \times 0.3}{1 \times 0.3 + (0.5 \times 0.7)} = 0.3/0.65 = \mathbf{0.406}$	
$P(DZ \text{sexo idêntico}) = \frac{0.5 \times 0.7}{0.5 + (0.5 \times 0.7)} = \mathbf{0.594}$	
$P(MZ \text{sexo diferente}) = 0$	
$P(DZ \text{sexo diferente}) = 1$	

a priori de monozigotia — P(MZ) — de 0.30 [49] quando não era conhecido o sexo, enquanto o teorema de Bayes [67] foi utilizado para calcular as probabilidades *a posteriori* de monozigotia (≈ 0.41) e dizigotia (≈ 0.59) quando o sexo era conhecido e idêntico. Todos os pares de gêmeos foram assim convertidos em unidades equivalentes de pares de gêmeos (UEPGs) mono (MZ) ou diizigóticos (DZ), as quais foram utilizadas para o cálculo das taxas de concordância (Quadro VI).

Este tipo de abordagem permitiu uma aproximação muito maior da análise da componente genética, que nos estudos habituais em que se comparam, por falta de alternativa, gêmeos de sexo idêntico e de sexo diferente.

QUADRO VI
Concordância em pares de gémeos MZ e DZ na literatura

PARES DE GEMEOS	UEPGs MZ	UEPGs DZ
Concordantes (63):		
Sexo idêntico — 6 MZ + 1 DZ + 39 ?Z	6 + 39 × 0.41	1 + 39 × 0.59
Sexo diverso — 2 DZ + 13 ?Z	— 13 × 0	2 + 13 × 1
Sexo ignorado — 2 ?Z	— 2 × 0.30	— 2 × 0.70
Discordantes (639):		
Sexo idêntico — 242 ?Z	242 × 0.41	242 × 0.59
Sexo diverso — 142 ?Z	142 × 0	142 × 1
Sexo ignorado — 255 ?Z	255 × 0.30	255 × 0.70
Totais (702):		
Concordantes (PC)	22.59	40.41
Discordantes (PD)	175.72	463.28
TAXA DE CONCORDÂNCIA (PC/PC + PD)	0.11	0.08
RAZÃO DE CONCORDÂNCIA MZ/DZ (0.11/0.08) = 1.375		

Pares concordantes — ambos os gémeos falecidos com MSIL
Pares discordantes — um sobrevivente e um falecido com MSIL
UEPGs — unidades equivalentes de pares de gémeos
MZ — monozigóticos, DZ — dizigóticos, ?Z — zigtotia ignorada

RESULTADOS

A. A MSIL em Portugal

No Quadro I são mostrados os casos de MSIL autopsiados no IMLP (1979-89). Pode verificar-se que o número de casos têm vindo a ser registados em número crescente, representando já uma percentagem muito significativa das autópsias ali realizadas anualmente por morte natural entre uma semana e os dois anos de idade. Verifica-se apenas um ligeiro predomínio do sexo masculino. Apesar do número relativamente pequeno de casos, a sua distribuição sazonal (Quadro II) e o histograma de idades (Fig. 1) correspondem grosseiramente ao que se passa noutros países.

O número de mortes registadas como MSIL em certidões de óbito (CID-9) em todo o país no mesmo período é mostrado no Quadro III. Aí se pode constatar a paucidade de casos, embora muitos outros se possam esconder sob outros dos diagnósticos apresentados. São ainda mostradas as taxas de incidência anual calculadas (apenas como curiosidade) a partir dos casos diagnosticados e do número de nados-vivos por ano. A estas estimativas grosseiras da incidência, mais de vinte vezes inferiores ao que se verifica noutros países, não pode, porém, pelas razões já apontadas, ser atribuída demasiada importância. Apesar

de tudo, não se pode excluir que elas possam reflectir de facto uma menor incidência de MSIL no nosso país.

B. Relação da MSIL com a apneia do sono infantil e sua hereditariedade autossómica dominante

Cinco das vítimas da família atrás descrita eram apresentadas pelo lado materno da família; a outra, porém, era um filho de um tio materno das consulentes (transmissão de homem para homem), excluindo assim uma ligação ao cromossoma X e estabelecendo, nessa família, um modo autossómico dominante de hereditariedade da apneia infantil (MIM 10764) e, portanto, da susceptibilidade para MSIL [21-23].

Foram feitos PSGs (Dr. António Martins) a esta criança (5h aos 2 e 10h aos 3 meses) (Fig. 4) e às duas primas sintomáticas (quando lactentes), agora com 3 e 5 anos de idade (9h de sono cada) (Fig. 5). Os quatro exames mostraram um número excessivo de pequenas pausas respiratórias (até 5 segundos) e de respiração periódica, e ainda algumas apneias de tipo central entre 5 e 7 segundos. Os PSGs (7h de sono) das quatro irmãs (todas portadoras obrigatórias do gene), incluindo o da que foi sintomática em lactente, foram todos normais (PSGs não mostrados).

Foi, pois, assim possível demonstrar que uma apneia central do sono era herdada nesta família de modo autossómico dominante, predispondo os seus portadores para episódios cianóticos («ALTEs») e MSIL.

C. Estimativas da hereditabilidade

Os valores elevados obtidos para as estimativas da hereditabilidade (Quadro IV) constituem um forte argumento a favor de uma predisposição genética para a MSIL, embora não possam dar informação sobre o modelo genético em causa. De realçar que o efeito, quase certo, da heterogeneidade etiológica e dos erros (ou critérios inadequados) de diagnóstico, pode ter contribuído no sentido de diminuir os valores calculados para a hereditabilidade.

D. Concordância em pares de gémeos

A razão de concordância MZ/DZ para a MSIL (Quadro VI) era de 1.375 (0.11/0.08). Apesar de se notar uma maior concordância em gémeos MZ que em DZ, esta diferença não era ainda significativa ($X^2_1 = 1.92$, $P = 0.17$). Note-se, no entanto, que estas concordâncias são para a manifestação extrema (MSIL) de uma possível predisposição; a concordância para «ALTEs», episódios cianóticos ou apneia infantil (possível MSIL «falhada») poderia talvez mostrar um resultado diferente.

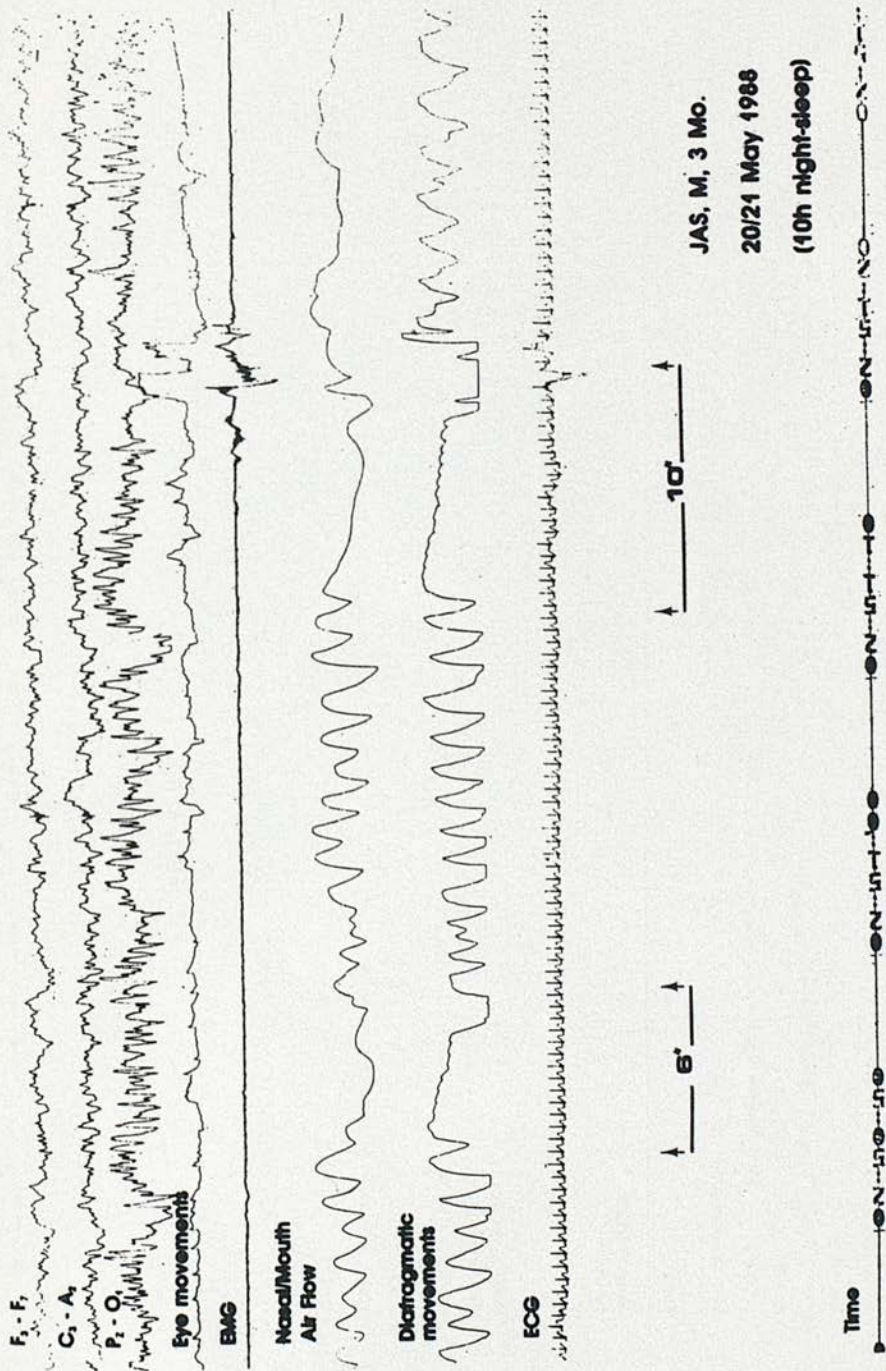


Fig. 4

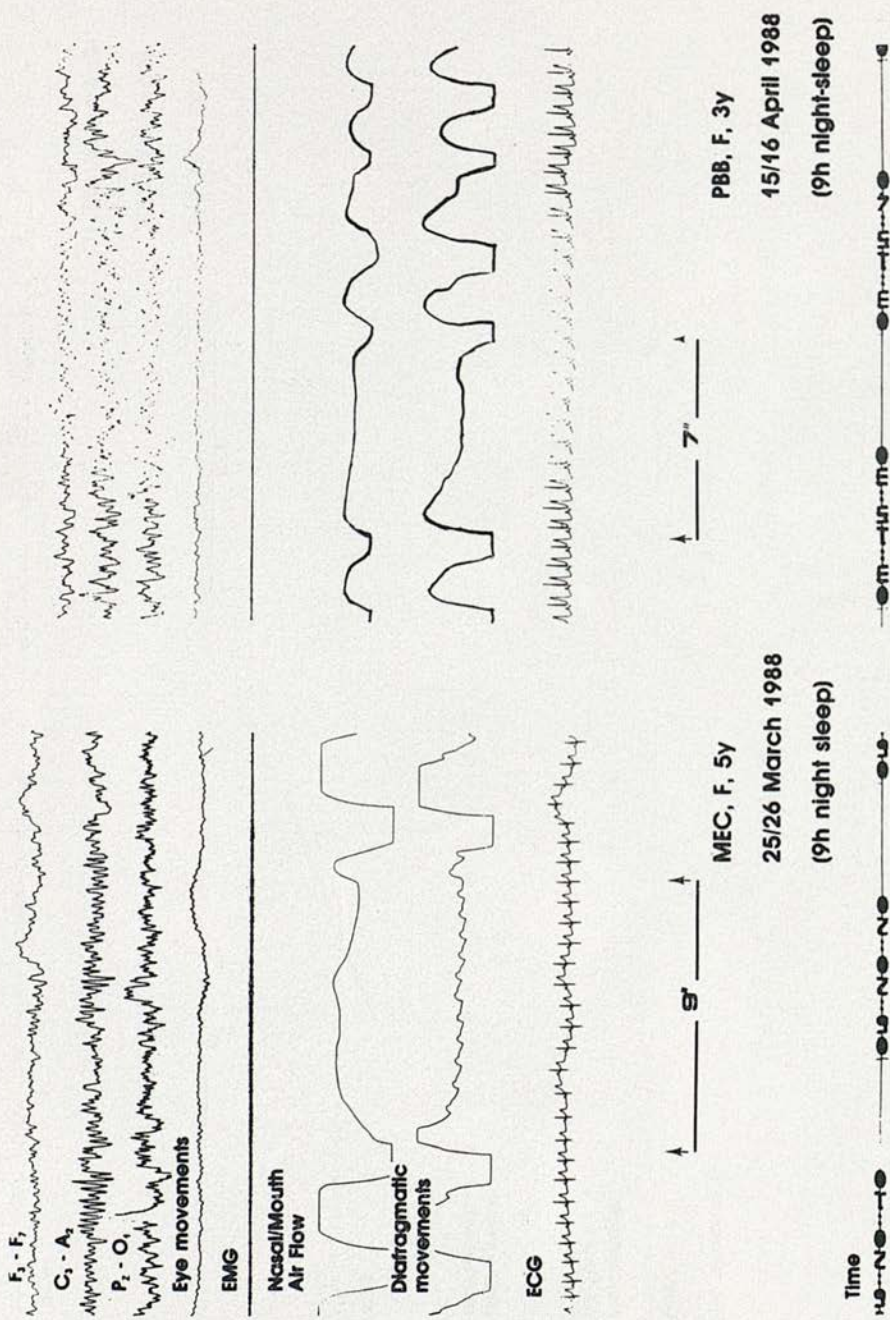


Fig. 5

Este é, porém, um estudo grosseiro, utilizando dados de diversas fontes, com definições de MSIL, critérios de diagnóstico e métodos de levantamento dos casos diferentes que necessita de ser melhorado e aprofundado. Outro problema é o de os pares de gêmeos concordantes (qualquer que seja o sexo ou a zigotia), muitas vezes com MSIL simultânea, tenderem a ser descritos com maior frequência na literatura que os discordantes. Por outro lado, o tempo limitado da manifestação da MSIL (90 % entre os 2 e os 4 meses) contribui talvez para taxas de concordância relativamente baixas (em pares MZ e DZ); a influência do ambiente pré e pós-natal, ambos partilhados por gêmeos do mesmo par (MZ ou DZ), pode justificar, em parte, a diferença pequena e não significativa entre pares de gêmeos MZ e DZ.

Sobretudo deve notar-se que a taxa de concordância depende da frequência da característica; é um paradoxo apenas aparente e bem conhecido dos geneticistas o da baixa concordância em gêmeos MZ para afecções com alta hereditabilidade mas de baixa frequência [48]. A concordância em 11 % de gêmeos MZ, sendo baixa é, apesar de tudo, cerca do dobro da que se verifica para as malformações cardíacas (5 %), por exemplo.

Assim, usando o modelo multifactorial de hereditariedade [55] e as tabelas de Krüger [51], a correlação entre gêmeos MZ é de 0.60 e a dos DZ é de cerca de 0.53, para uma frequência na população de 2/1000, o que dá estimativas da hereditabilidade muito elevadas (0.60 e 1.06, respectivamente).

Para obviar ao enviesamento produzido pelo efeito ambiental comum aos gêmeos, é por vezes utilizada a razão entre a frequência em gêmeos MZ e DZ, método que fornece uma estimativa da hereditabilidade entre 0.10 e 0.20, ou o cálculo de $h^2 = (r_{MZ} - r_{DZ}) = 0.14$, o que (sendo a mais baixa das estimativas obtidas) é ainda um valor apreciável. A baixa da estimativa por este método pode, porém, ser também um indício de hereditariedade monogénica (autossómica dominante?) em pelo menos uma parte dos casos. A razão entre as concordâncias em gêmeos MZ e DZ (que neste estudo foi de 1.375) é no máximo igual a 4 (na hereditariedade autossómica recessiva) ou a 2 (na dominante), enquanto que na hereditariedade poligénica pode atingir valores muito mais elevados.

Seja como for, o estudo da concordância em gêmeos reportados na literatura, com todos os inconvenientes apontados e utilizando os métodos descritos, fornece afinal mais um forte argumento a favor de uma predisposição genética importante na MSIL.

DISCUSSÃO

Factores de risco e etiológicos da MSIL

Apesar do maior reconhecimento público e da investigação intensa a que é sujeita há já mais de vinte anos, não é ainda conhecida a sua causa (ou causas)

ou qualquer método eficaz de prevenção. A incidência da MSIL tem-se mantido inalterada [17] ou tem mesmo aumentado [2, 18, 19] enquanto se multiplicam as explicações etiopatogénicas (Quadros VII e VIII) e proliferam as teorias quanto à sua fisiopatologia (Quadro IX).

QUADRO VII

Factores de risco e etiológicos da MSIL invocados e/ou demonstrados

idade (60 % entre dois a quatro meses de idade) [4, 81, 116]
irmãos de vítimas de MSIL [13, 16, 54, 81]
sexo masculino [4, 16, 71]
raça negra (EUA) [84]
etnia maori (Nova Zelândia) [16, 71, 81]
episódios anteriores de «MIL falhada» (ALTEs graves) [13, 84]
prematuridade [13, 71]
gémeos [16, 65]
baixo peso ao nascer [16, 71, 81, 117]
risco perinatal [13] e índices de Apgar baixos [84]
indução do parto e ocitocina [118, 119]; *contra*: [120-122]
displasia broncopulmonar [84, 123]
mães tóxico-dependentes [13, 124-126]; *contra*: [127]
mãe fumadora durante a gestação [16, 84, 128]
fumo passivo pós-natal (pais fumadores) [129, 130]
idade materna baixa [16, 71, 84] e maior paridade [71]
DTP [65]; *contra*: [15, 20, 131]
tosse convulsa [26, 27, 132]
botulismo [133, 134]
vírus citomegálico [20, 135]
vírus sincicial respiratório [26, 27]
rotavírus [136]
infecções respiratórias [26, 27, 98, 136] e outras [4, 136]
inverno [2, 4, 81, 98, 116]; variação sazonal [71, 137]
quedas bruscas de temperatura atmosférica [116, 138]
temperatura exterior e pressão atmosférica baixas [14, 116]
hipertermia, sobreaquecimento ou golpe de calor [79, 139, 140]
mais no fim da semana [2]
fora de casa [2, 116]; *contra*: [98]
famílias ou áreas pobres [16, 71, 98]; *contra*: [4, 7, 117]
factores (raciais/étnicos) de ordem cultural [20]
desleixo materno *contra*: [7, 117]
mães solteiras ou nascimentos extra-matrimoniais [71, 84]
dormindo na cama de adultos [2, 116]
(certos tipos de) colchões de água [141, 142]
posição no leito (decúbito ventral) [79, 143-145]
«stress» ou alterações no dia-a-dia da vida familiar [4]
hipóxia crónica [146]
apatia, sonolência, dificuldade em acordar [147-149]

QUADRO VIII
Etiologias propostas para a MSIL

Hipóteses principais:

- apneia anormal [26]
- imaturidade do controle cárdio-respiratório [31, 147, 150]
- resposta (despertar) anormal à hipóxia [123]
- imaturidade do SNA [68]
- imaturidade do processo neuronal do tronco cerebral [31, 32]
- obstrução das vias aéreas superiores [151]
- oclusão nasal — *contra*: [152]
- repolarização cardíaca (interv. QT) prolongada [146, 155]
- resposta primitiva à estimulação alfa-adrenérgica [154]
- anomalias da actividade cardíaca autónoma [37]
- arritmias cardíacas [155, 156]
- refluxo gastro-esofágico [157, 158]
- paralisia reflexa do medo [146]
- composição fosfolipídica alterada do surfactante [159, 160]
- peptídeos opióides exógenos (beta-casomorfina) [161]
- apneia induzida por convulsões [25, 26]
- hipoglicemia [27]
- infanticídio [114, 162, 163]

Implicados em certos casos particulares de MSIL:

- «erros inatos do metabolismo» [164, 165]
 - deficiência da desidrogenase da acetil-coA de cadeia média [166]
 - encefalopatia do choque hemorrágico [167]
 - policlorobifenil (PCB) [168]
 - metais poluentes [169]
 - origem anómala da artéria coronária direita (1 caso) [170]
 - hipersensibilidade aos salicilatos (1 caso) [171]
 - síndrome polimalformativo visceral com asplenia (1 caso) [172]
 - síndrome do X frágil [173]
 - síndrome de Marshall-Smith [174]
-

A relação possível entre a apneia infantil e a MSIL

A confusão existente quanto à relação possível entre a apneia do sono e a MSIL deve-se em grande parte à falta de dados adequados para definir o grau de sobreposição entre as duas situações: poucas crianças em quem uma apneia do sono foi diagnosticada morreram de MSIL, enquanto que a grande maioria das vítimas de MSIL não foi previamente identificada como tendo apneia infantil [40]. A designação de «*near-miss SIDS*» (ou «MSIL falhada») não só não esclarece nada, como tende mesmo a perpetuar essa confusão já que presume que aquela é uma forma incompleta ou reversível de MSIL (o que, naturalmente, é muito difícil de provar), implicando uma relação etiológica que

QUADRO IX

Marcadores possíveis da MSIL

beta-endorfina no LCR ou tronco cerebral [92, 175]; *contra*: [176]
respostas hipercárbicas ventilatórias [177]; *contra*: [178]
apneia do sono na PSG/CPG [35, 36, 179-181]; *contra*: [68]
variabilidade da FR aumentada [182, 183]; *contra*: [184]
variabilidade da FC diminuída [37, 183-185]; *contra*: [182]
reforço na bradicardia do reflexo laríngeo [186]
respostas do tronco cerebral evocadas (BAERs) *contra*: [32]
redução no tamanho da epífise [187]
megalencefalia [188]
níveis superiores ao normal de hemoglobina fetal [20]
aumento da concentração das imunoglobulinas pulmonares [103]
aumento da T₃ (necrópsia) [189, 190]; *contra*: [191-195]
hidrósia das células hepáticas [194]
níveis elevados de hipoxantina no vítreo [195]
aminoácidos específicos no vítreo *contra*: [196]
hemorragias petequiais intra-torácicas [150, 151]
hemorragias petequiais do timo [143, 197]
estase linfática [198]
sistemas de escalas clínicas [6]; *contra*: [98]

não foi ainda inequivocamente estabelecida. Assim, os termos «ALTE» («acute life-threatening event») [41] ou «episódio cianótico», e «apneia infantil» [22, 28, 40] são preferidos por alguns para descreverem as situações em que o lactente, previamente saudável, é encontrado, sobretudo durante o sono, pálido ou cianosado, suado e aparentemente sem respirar, necessitando de estimulação vigorosa ou de manobras de ressuscitação.

Estes episódios são mais frequentes entre um e quatro meses de idade [28], precisamente a idade de incidência máxima de MSIL, o que tem sido um dos argumentos a favor da sua relação causal. Outro argumento é o de os factores de risco para as duas situações serem semelhantes. Parece ser claro, por outro lado, que o risco aumentado de MSIL não é igual para todas as crianças com apneia [40, 68].

Pequenas pausas inspiratórias (isoladas ou parte integrante de respiração periódica), mais frequentemente durante o período de SA («REM»), e curtos episódios de apneia obstrutiva ocorrem em todos os lactentes saudáveis; sobretudo durante as primeiras semanas, durante as quais se alteram os padrões de pausas apneicas e de respiração periódica, a idade é fundamental para determinar a sua frequência e duração normais [26].

Com vista ao estudo da etiopatogenia da MSIL e ao reconhecimento dos principais factores de risco, muitos investigadores têm estudado (1) os irmãos

subsequentes e os pais de vítimas de MSIL, (2) lactentes que sofreram episódios de cianose e/ou apneia que assustaram os pais («ALTEs»), (3) modelos animais, (4) dados epidemiológicos e (5) autópsias em casos de MSIL. Os métodos mais utilizados (Quadro IX) têm sido (1) o estudo do despertar e da ventilação em resposta a condições de hipóxia ou hipercárbia induzidas, o (2) comportamento respiratório e (3) os padrões da frequência cardíaca. Muitos desses estudos têm sido valiosos para demonstrar o processo normal de maturação e desenvolvimento, mas nenhum conseguiu ainda provar ou refutar a relação entre a apneia infantil e a MSIL.

As principais teorias da etiopatogenia da MSIL, muitas das quais estreitamente relacionadas, foram resumidas no Quadro VIII. As crianças em alto risco para MSIL podem demonstrar uma variedade de anomalias da organização e maturação dos estádios do sono e da modulação dos mecanismos do controle cárdio-respiratório que ocorrem em SQ e SA, sendo particularmente preocupantes a diminuição da maturação do SQ que se torna evidente após as 44S e as anomalias descritas no SQ do controle reflexo da respiração e do despertar [69]. Para outros existe uma correspondência entre a alteração da capacidade de coordenação (em respirar, chupar e deglutir durante a amamentação) e o síndrome da apneia do sono, o que é interpretado como uma imaturidade do sistema nervoso autónomo (SNA) [68].

Os principais mecanismos invocados para explicar a apneia anormal são (1) a ausência de esforço inspiratório (falência primária do centro inspiratório, disfunção dos quimiorreceptores periféricos, inibição anormal pelo reflexo dos receptores das fibras C brônquicas e pulmonares ou inibição anormal supra-pôntica como nas convulsões); (2) a obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores (por tumores, anomalias congénitas, traumas e infecções, ou pela hipotonia na paralisia cerebral e nos síndromes de Down e Prader-Willi, por obstrução nasal, refluxo gastro-esofágico e sufocação por um adulto dormindo no mesmo leito); e (3) a apneia expiratória prolongada (possivelmente devida a atelectasias alveolares que desencadeiam o reflexo inibitório dos receptores pulmonares e provocam desequilíbrio na ventilação-perfusão, dando origem a episódios de cianose de início extremamente rápido) [26]. A maioria dos episódios apneicos anormais nos lactentes poderá ser provocada por este terceiro mecanismo, que provoca cianose em cerca de cinco a dez segundos, e perda de consciência por hipóxia cerebral dentro de 25 a 30 segundos após o início da apneia; pelo contrário, a apneia obstructiva durante o sono raramente origina episódios de cianose (que pode surgir apenas ao fim de 60 a 72 segundos) já que a hipoxemia provoca o despertar [26].

As investigações epidemiológicas e anátomo-patológicas na MSIL são compatíveis com a hipótese da apneia expiratória prolongada como o mecanismo final da morte num grande número de casos; a apneia anormal induzida pela actividade convulsiva e originada no sistema límbico, e a sufocação involuntária

pela mãe durante o sono, provocam hipoxemia grave e prolongada e devem contribuir para uma pequena proporção de casos de MSIL; a apneia obstrutiva do sono habitualmente provoca estridor inspiratório, recessão da grade costal, interrupção do sono, além de atraso de crescimento, sinais que alertam os pais e que raramente são elicitados em inquéritos retrospectivos após morte súbita, sendo assim provavelmente uma causa rara de MSIL [26]. A apneia expiratória prolongada aparecer por vezes no curso de infecções respiratórias [26], um dos principais factores de risco de MSIL.

Interpretações dos dados e estudos familiares efectuados

Face à baixa agregação familiar que se verifica na MSIL e aos resultados controversos em quase todos os tipos de estudos em familiares, não abundam as publicações que arrisquem uma interpretação quanto à natureza genética ou não da MSIL. Mesmo assim, Beal e Blundel [54] admitiram que factores ambientais e genéticos (estes presentes num pequeno grupo de famílias) possam contribuir para recorrência de MSIL nas famílias do sul da Austrália. Peterson [5] chegou mesmo a defender que o defeito de um único gene principal não pode explicar a MSIL, mas a causa subjacente pode ser genética (poligénica).

Já para Gould *et al.* [69], para quem o risco adviria de anomalias na organização e maturação dos estádios do sono e dos mecanismos do controle cárdio-respiratório, a capacidade de manter a homeostase fisiológica durante o sono prolongado seria um desafio para as crianças em risco. A fonte das anomalias provavelmente ocorreria antes do nascimento e, para os autores, seria ambiental e não genética; o grande desafio da investigação da MSIL seria uma melhor compreensão da relação entre a inibição prolongada, a homeostase, o despertar e o desenvolvimento. Sabe-se, porém, que quer a homeostase, quer o desenvolvimento se encontram fortemente sob controle genético.

Não tendo encontrado diferenças significativas entre a ventilação em pais de vítimas e controles, Couriel e Olinsky concluem que uma anomalia hereditária da função dos quimiorreceptores periféricos não deve ser um factor causal da MSIL [70]. Apesar dos factores de risco descritos e dos padrões que se reconhecem na sua distribuição, conclui-se num estudo da MSIL na Nova Zelândia que esses padrões não diferem dos das causas potencialmente evitáveis de morte pós-neonatal, pelo que se deveriam colocar os esforços no sentido de evitar essas causas em lugar de os concentrar apenas num grupo de lactentes em risco [71].

Argumentos a favor de uma componente genética na MSIL

São, porém, diversos os argumentos, até aqui inexplorados, a favor de uma possível componente hereditária na MSIL.

1. Aumento dos casos de morte pós-neonatal devidos a MSIL

Com a melhoria das condições sociais (habitação, saneamento, higiene, alimentação), a descoberta de antibióticos, as campanhas de vacinação e a melhoria dos cuidados médicos, tem vindo a diminuir a ocorrência de doenças carenciais e infecciosas, aumentando a proporção de doenças degenerativas e genéticas (ou com componente genética) encontradas na prática clínica diária. Por outro lado, é cada vez maior o número de indivíduos com doenças genéticas ou geneticamente susceptíveis a agressões ambientais que sobrevive e atinge a idade adulta, aumentando o número de genes deletérios ou que conferem susceptibilidades numa dada população. Os dados disponíveis em muitos países mostram que a MSIL é a principal causa da mortalidade pós-neonatal; certas estatísticas mostram mesmo um aumento progressivo na sua incidência ao longo dos períodos estudados, como acontece em Sheffield [18] e na Suécia [2].

2. Diferenças entre os sexos

A diferença entre os sexos é uma das razões que podem levar a suspeitar da implicação de factores genéticos entre as causas presumíveis do «síndrome». São muitos os estudos que apontam para uma maior incidência de MSIL no sexo masculino. Num deles, cobrindo quase 40% de todos os nascimentos na Suécia em 24 meses, a proporção de sexos era de 1.4 M/1F para a MSIL e 1.6:1 para os episódios cianóticos («ALTEs») [19]. Também na Nova Zelândia (NZ) se verifica esse predomínio em todos os casos de MSIL nascidos entre 1981 e 1983 [71]; na região de Auckland (NZ) entre 1984 e 1985 entre os factores de risco detectados continuava a encontrar-se o sexo masculino [16].

Uma indicação muito valiosa da possível influência de factores genéticos é o facto de a frequência em familiares maternos de vítimas de MSIL (12.8/1000) ser significativamente superior à dos familiares paternos (4.7/1000), o que os autores não comentam [54]. Num modelo multifactorial, a diferença seria facilmente explicável pela existência de um limiar de manifestação mais elevado no sexo feminino que, assim, para ser afectado, teria de ser portador (receptor e transmissor) de um maior número de «factores».

3. Diferenças geográficas e entre raças

A Suécia apresentava a mais baixa incidência descrita para a MSIL (0.54/1000 nados-vivos) num estudo de seis coortes em 1973-77 e 1979 (334 casos em 1973 mortes pós-perinatais — uma a 51 semanas) [2]. Num estudo multicêntrico, cobrindo quase 40% de todos os nascimentos entre 1984 e 1986, detectaram-se apenas 70 casos (0.94/1000 nados-vivos) [19].

A incidência de MSIL parece ser muito baixa também entre os povos asiáticos: em Hong Kong a MSIL é uma «raridade inexplicada» [72, 73], com uma incidência de 0.03/1000 em chineses (contra 2-3/1000 em britânicos) [74]; a incidência no Japão é de 1.2/1000 nados-vivos [75]. No entanto, entre os nativos do Alaska, uma etnia próxima dos povos asiáticos, a incidência de MSIL é superior à da população geral dos EUA [76, 77], atingindo mais de um em cada 170 lactentes [78].

A taxa de mortalidade pós-neonatal na Nova Zelândia (8.1/1000 nados-vivos [79]) é consideravelmente superior à de outros países com idêntico nível de desenvolvimento, devido em grande parte à elevada taxa de MSIL [80], responsável por cerca de 77% dessas mortes [79]. Entre 1981 e 1983, a taxa de MSIL era de 4.2/1000 nados-vivos [71]. No sul da vizinha Austrália a incidência da MSIL entre o nascimento e os dois anos de vida era de 2.1/1000 nados-vivos [54].

As variações geográficas parecem ser maiores nos países com taxas de MSIL mais elevadas, o que pode traduzir a presença de subgrupos com susceptibilidade genética aumentada nessas populações, não existindo onde a MSIL tem menor incidência como na Suécia [2]. Há uma variação regional considerável nas taxas de mortalidade pós-neonatal na Nova Zelândia [14], existindo um nítido gradiente norte-sul (no sul da Ilha do Sul a taxa era o dobro da do norte da Ilha do Norte) na incidência de MSIL [71]. Essas diferenças deverão ser, pelo menos em parte, explicadas pela incidência aumentada em Maoris [16, 71, 81].

Existem grandes variações geográficas na mortalidade pós-neonatal dentro do Mississippi, um dos estados americanos com as taxas mais elevadas; 71% da diferença no risco é explicada pela MSIL [82]. Apesar de a mortalidade neonatal entre os índios ser actualmente inferior à da população branca do Illinois, a sua taxa de mortalidade pós-neonatal permanece duas vezes superior, o que os autores atribuem às suas condições sócio-económicas [83]. No entanto, e também nos EUA, a MSIL é mais frequente em negros que em brancos [82, 84], mas menos frequente em «hispanicos» que na restante população não negra [20, 85], o que dificilmente pode ser explicado apenas por factores sócio-económicos.

4. Estudo de marcadores em familiares de vítimas de MSIL

Os estudos de marcadores clínicos, fisiológicos, químicos, anatómicos e outros, em irmãos e outros familiares de vítimas de MSIL, tem fornecido resultados contraditórios que poderão reflectir a heterogeneidade do risco dentro dos grupos estudados, a qual pode ser motivada por diferenças na predisposição genética. A maioria dos irmãos de vítimas de MSIL não têm sintomas respiratórios notórios [68], mas entre os irmãos sintomáticos (com episódios de

apneia necessitando ressuscitação) o risco de MSIL (25 %) e de novos episódios (50 %) é elevado [86]. Como comparação, diga-se que a mortalidade global em crianças com apneias graves e repetidas é de 10 % [40].

Os irmãos assintomáticos de vítimas de MSIL não diferem dos controles da mesma idade na pressão parcial transcutânea do O₂ durante o sono [87], na resposta à hipóxia e hipercápnia [88], na frequência cardíaca ou na variabilidade da frequência cardíaca [37], na frequência respiratória [89], nem nas variáveis respiratórias (pausas superiores a 5 e a 10 segundos e tempo de respiração periódica) estudadas pela CPG [90], embora com a PSG (cuja sensibilidade é maior [38]) estes últimos autores tivessem anteriormente encontrado mais pausas superiores a 5 segundos nos primeiros [91]. Também os equivalentes de beta endorfina no LCR eram significativamente mais elevados em irmãos de vítimas de MSIL [92].

Os pais de vítimas de MSIL têm respostas ventilatórias hipercárbicas e ao esforço respiratório normais [70, 93]. Num estudo de cinco famílias com um ou dois casos de MSIL e outra criança com apneia infantil de tipo obstructivo, ou com duas crianças com apneia infantil, os autores encontraram vias aéreas superiores demasiado estreitas em seus irmãos, pais e avós, relacionando os resultados com a morte ocasional durante o sono em lactentes com mandíbula malformada e a mortalidade infantil precoce nos lactentes com a sequência de Pierre Robin que pode ir até aos 25 %, reforçando a teoria de que as anomalias anatómicas das vias aéreas superiores podem ser um factor de risco (familiar) num subgrupo de vítimas de MSIL [94].

5. A falha dos métodos de identificação de indivíduos em alto risco e dos programas de prevenção baseados no risco epidemiológico

Programas de prevenção da MSIL têm sido levados a cabo em grande escala em regiões como Sheffield [6, 18, 95, 96], Nottingham [97, 98], Edimburgo [99] e St. Paul, Minnesota [100], entre muitas outras, após a detecção epidemiológica de grupos com risco aumentado, mas a sua eficácia tem sido muito questionada [98, 99, 101, 102]. Num estudo da MSIL em Nottingham [98] foi identificado um grupo de alto risco (9 % da população de lactentes) nos quais se poderia esperar que ocorressem 53 % das mortes pós-neonatais; este grupo foi seguido intensivamente no domicílio por técnicos de saúde e por médicos de família, que davam conselhos sobre o reconhecimento precoce de infecções respiratórias, um dos factores de risco detectados; contudo, não foi possível demonstrar que a introdução do programa tenha acelerado a melhoria na taxa de mortalidade pós-neonatal na região, pelo que o programa foi abandonado [98].

Esta falha pode ter ficado a dever-se ao facto de a definição de alto risco ter sido feita com base em factores epidemiológicos, não tendo em conta a

possível heterogeneidade etiológica da MSIL e as susceptibilidades genéticas que podem variar dentro dos grupos de maior risco, incluindo os irmãos de vítimas de MSIL.

Alguns estudos epidemiológicos referem que a incidência é paralela à das infecções respiratórias na comunidade pediátrica, levantando a possibilidade de a MSIL se dever a uma resposta anormal a uma intercorrência trivial [103]. A curva invulgar da idade de MSIL é no entanto independente de todos os outros factores de risco, sugerindo que possa existir um mecanismo importante que envolva o crescimento e o desenvolvimento [5, 20]. Ambas as considerações podem ser usadas como argumento a favor de um possível etiologia genética subjacente.

6. Incidência familiar e risco para irmãos de vítimas de MSIL

Também os estudos do risco em familiares de vítimas de MSIL têm mostrado resultados controversos. Peterson *et al.* [10] referem em 1980, uma incidência de 22/1000 em irmãos subsequentes de vítimas de MSIL, um risco 10 vezes superior à incidência num grupo control. Em 1986, os mesmos autores [105] declaram que não existe risco aumentado para os irmãos se for feita uma correcção para a idade materna e a ordem de nascimento: o risco relativo baixava de 3.7 para 2.8, o que estatisticamente não diferia de um [106].

Em 1984, Irgens *et al.* [107] descrevem que o risco para os irmãos subsequentes de vítimas de MSIL entre 7 e 364 dias era 4.6/1000 (4.4 vezes aumentado relativamente à incidência geral na Noruega). Beal [108], considerando as mesmas idades, encontra um risco de 1.4% (6.8 vezes aumentado) para irmãos subsequentes e de 2% (risco relativo de 10) em irmãos anteriores. Beal e Blundel [54], descrevem mais tarde riscos relativos para familiares de vítimas de MSIL entre 10 (irmãos anteriores) e 4 (parentes de 3.º grau); no entanto, em 92% das famílias com um caso de MSIL o risco de recorrência em irmãos subsequentes estava aumentado menos de duas vezes, enquanto que em 8% (famílias com casos de broncomalácia, com MSIL em crianças mais velhas e adultos jovens, ou muito pobres) esse risco estava significativamente aumentado. A atenção aumentada e uma intervenção mais pronta (médica ou dos pais) podem explicar o risco maior para os irmãos anteriores que para os irmãos seguintes de probandos [109].

Existem, porém, diversas descrições de casos múltiplos de MSIL na mesma família [22, 54, 110-113]. Certos patologistas [114] pouco resignados a não encontrarem qualquer explicação visível para a morte acreditam que muitos desses casos, particularmente quando se repetem na mesma fratria são infanticídios. Kelly insiste que em diversos desses casos [111] existiam anomalias na PSG (apneia prolongada, respiração periódica muito aumentada e bradicardia com respiração irregular) [115].

7. Concordância em pares de gêmeos

Beckwit [46] observou seis e identificou na literatura 185 pares de gêmeos em que apenas um morreu. Apenas num de 24 pares de gêmeos os dois gêmeos morreram (na mesma noite), no estudo de Beal e Blundel [54]. Adelson e Kinney [57] descreveram três vítimas de MSIL, entre 10 dias e 2 anos, cujos irmãos gêmeos sobreviveram. Coe e Hartman [58] referem três outros casos em que um dos gêmeos sobrevive. Estas descrições foram quase sempre incluídas em estudos gerais da MSIL, não preocupados com possíveis aspectos genéticos, pelo que a zigotia ou o sexo não são descritos.

Spiers [56] encontrou (1955 a 1967), 9 casos em que ambos os gêmeos morreram no mesmo dia e 14 em que morreram com um intervalo inferior a 30 dias, concluindo que essas mortes se deviam a uma experiência transitória comum, ocorrida pouco antes e cujo risco aumentado desaparecia cerca de um mês depois. Outra hipótese que se pode colocar, porém, é a de uma susceptibilidade genética que se manifesta durante um período vulnerável do desenvolvimento.

Smialek [66], preocupado com as frequentes suspeitas ou acusações de filicídio, descreve nove casos de MSIL simultânea em ambos os gêmeos (seis MZ e três DZ) entre os 2 e os 9 meses, e revê vários outros casos da literatura [61, 64]: Kraus e Borhani [63] observaram um par de gêmeos falecidos no mesmo dia; Valdes-Dapena [59] descreve um outro par de gêmeos nas mesmas circunstâncias; Geertinger [61] descreve em 1968 os casos do Instituto de Medicina Forense de Copenhague ao longo de 50 anos, e refere cinco pares (quatro de sexo idêntico) de gêmeos falecidos simultaneamente, entre 35 casos de MSIL em gêmeos, e, não encontrando casos de morte simultânea em gêmeos falecidos por outras causas, conclui que é a própria gemelaridade que predispõe para a morte por MSIL; Cooke e Welch [64] descrevem quatro pares de gêmeos de sexo diferente com MSIL simultânea, em Inglaterra; e, finalmente, Vogel descreve um outro par de MSIL simultânea em gêmeos na Alemanha [60]. Roberts descreve ainda um novo par de gêmeos do sexo masculino que morreram simultaneamente de morte súbita e inesperada, em 1985, 3h após imunização com DTP [65].

É possível verificar que, entre os dados disponíveis, as mortes simultâneas ocorreram com o dobro da frequência em gêmeos de sexo idêntico (12), em relação aos de sexo diferente (6), o mesmo acontecendo em relação aos que são referidos como MZ (6) e DZ (3). Assim, e apesar dos números escassos e da informação incompleta, este pode ser um forte argumento, que não foi porém nunca explorado, a favor de uma componente genética na MSIL.

A concordância em pares de gêmeos, embora fornecendo apenas um indício da susceptibilidade genética e não do modo de hereditariedade, é um estudo fundamental. Embora o número de pares de gêmeos em que pelo menos um

foi vitimado pela MSIL seja pequeno, é preciso recordar que um par de gémeos MZ fornece a mesma informação que 4 pares de irmãos, 19 pares tio-sobrinho ou 64 pares de primos.

O ambiente pós-natal pode não ser comparável para os pares de gémeos MZ e para os DZ, pois os pais podem providenciar um ambiente pós-natal mais aproximado para os MZ (mais parecidos e sempre do mesmo sexo), facto que as diferenças entre as estimativas a partir de uns e outros podem reflectir. A incidência aumentada no sexo masculino provoca um enviesamento nas concordâncias, já que os pares masculinos (MZ ou DZ) estarão sobre-representados em relação aos de sexo diverso (sempre DZ); a comparação apenas de pares MZ ou DZ do mesmo sexo pode minimizar este problema. A diferença entre a variabilidade em gémeos MZ e DZ do mesmo sexo poderá fornecer um teste da existência de uma componente genética da susceptibilidade. A comparação das estimativas da hereditabilidade obtidas a partir das correlações na susceptibilidade em gémeos MZ e em DZ, pode indicar o impacto de efeitos ambientais ou da dominância e epistasia.

Conclusões principais

(1.) A MSIL é mais frequente em familiares de probandos que em não familiares. (2.) A MSIL deverá ser um síndrome clínica e etiologicamente heterogéneo. (3.) Em qualquer caso, a componente genética global é importante (elevada hereditabilidade). (4.) Múltiplos genes e certos factores de risco ambiental podem ser determinantes na maioria dos casos (hereditariedade multifactorial). (5.) Numa proporção de famílias, pelo menos, a MSIL transmite-se de modo autossómico dominante (MIM 10764).

Os seja, existirá (pelo menos em certos casos) uma *susceptibilidade* geneticamente determinada para a MSIL. A sua manifestação poderá, porém, depender ainda da actuação de *factores extrínsecos* até ser atingido um *limiar* (diferente para cada sexo) durante um *período vulnerável* relativamente curto.

A *susceptibilidade* poderá ser mendeliana ou poligénica, e traduzir-se por um defeito (estrutural ou bioquímico) do SNC ou um atraso de maturação que afecte o controle cárdio-respiratório (tronco cerebral), predispondo a apneia durante o sono (período em que é maior a instabilidade daquele controle).

O *limiar de manifestação* da MSIL poderá ser atingido por *múltiplos factores*, que podem incluir um efeito *genético* (um modo autossómico dominante de hereditariedade ou um efeito poligénico), predominante ou não, mas sempre sujeito ao efeito adicional e aditivo de diversos factores de risco presentes no *ambiente* intra-uterino e pós-natal (como as infecções respiratórias e a temperatura exterior ou corporal).

Existirá ainda um *período crítico*, variável de criança para criança (entre um e seis meses de idade na maioria) mas talvez inferior a um mês para cada

uma, durante o qual as crianças susceptíveis seriam particularmente vulneráveis, possivelmente devido a um aumento da instabilidade do controle cárdio-respiratório durante o sono, em consequência do processo natural de maturação e reorganização dos estádios do sono que ocorre habitualmente algures durante os primeiros meses de vida.

Em resumo, a MSIL seria assim o resultado da conjugação de um processo natural do desenvolvimento (presente em todos os lactentes), com factores extrínsecos mais ou menos ubíquos (tais como as infecções respiratórias a que muitos são expostos) e com uma predisposição geneticamente determinada (apenas alguns mais susceptíveis perecerão).

Estudos propostos

Como propostas de trabalho surgidas da análise da experiência própria e do estudo de dados publicados na literatura internacional, parecem importantes as seguintes: (1.) Conhecer a verdadeira incidência da MSIL em Portugal. (2.) Estudar a frequência da MSIL em familiares de probandos (vítimas de MSIL autopsiadas) consoante o seu grau de parentesco, incluindo um estudo em pares de gémeos. (3.) Procurar identificar os principais factores de risco conhecidos entre os probandos e seus familiares e em grupos controle, e compará-los entre si e com estudos epidemiológicos em outros países. (4.) Calcular os valores da hereditabilidade da MSIL, utilizando estimativas da correlação em familiares. (5.) Estabelecer uma tabela de riscos empíricos de recorrência da MSIL para aconselhamento genético, consoante o número de casos anteriores na família e seu grau de parentesco. (6.) Procurar identificar uma possível heterogeneidade genética através do estudo particular de famílias com risco mais elevado. (7.) Finalmente, testar (por análise de genealogias e análise formal de segregação) os modelos genéticos que expliquem os valores da hereditabilidade e os riscos de recorrência para a incidência encontrada. Os principais esforços devem pois ser colocados num estudo prospectivo, após uma ampla campanha de sensibilização para a existência da MSIL.

AGRADECIMENTOS

Os PSGs foram efectuados e interpretados pelo Dr. Martins da Silva, Laboratório de Neurofisiologia do Departamento de Doenças Neurológicas do Hospital Geral de Santo António (HGSA), a quem o autor agradece reconhecidamente. Os dados referentes à casuística do Instituto de Medicina Legal do Porto foram compilados e amavelmente cedidos pela Dr.^a Maria José Carneiro de Sousa. Agradece-se ainda aos Drs. Silva Caspurro (Serviço de Anatomia Patológica, HGSA), Manuel Dias (Serviço de Anatomia Patológica, Maternidade de Júlio Diniz) e ao Prof. Dr. Reis Abreu (CRIN, Serviços de Informática da Saúde) os dados fornecidos.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BERGMAN, A. B., BECKWITH, J. B., RAY, C. G.: Sudden Infant Death Syndrome: proceedings of the Second International Conference on Causes of Sudden Death in Infants. Seattle: Univ. Washington Press, 1970; 14-22.
- [2] NORVENIUS, S. G.: Sudden infant death syndrome in Sweden in 1975-1977 and 1979. *Acta Paediatr. Scand.* 1987; 333 (Suppl.): 1-138.
- [3] BECKWITH, J. B.: The sudden infant death syndrome. *Curr Probl. Pediatr.* 1975; 3: 1-36.
- [4] EINSPIELER, C., HOLZER, A., SPANNRING, R., KURZ, R., KENNER, T.: Retrospektive Untersuchung über die Ereignisse vor dem plötzlichen Tod (SIDS) von 80 Säuglingen. *Pediatr. Pädol.* 1988; 25: 233-245.
- [5] PETERSON, D. R.: Clinical implications of sudden infant death syndrome epidemiology. *Pediatrician* 1988; 15: 198-203.
- [6] CARPENTER, R. G., GARDNER, A., HARRIS, J. et al: Prevention of unexpected infant death—a review of risk-related intervention in six centers. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 533: 96-105.
- [7] BARTOLOMEW, S. E., MacARTHUR, B. A., BAIN, A. D.: Sudden infant death syndrome in south east Scotland. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62: 951-956.
- [8] EMERY, J. L., CHANDRA, S., GILBERT-BARNES, E. F.: Findings in child deaths registered as sudden infant death syndrome (SIDS) in Madison, Wisconsin. *Pediatr. Pathol.* 1988; 8: 171-178.
- [9] SAMUELS, B. N., RUBIO, S.: SIDS and autopsies: does the medico-legal system in Georgia work for SIDS deaths? *J. Med. Assoc. Ga.* 1988; 77: 649-653.
- [10] LIMERICK, S.: Family and health-professional interactions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 533: 145-154.
- [11] MANDELL, F., DIRKS-SMITH, M. F.: The surviving child in the SIDS family. *Pediatrician* 1988; 15: 217-221.
- [12] MANDELL, F., McCLAIN, M.: Supporting the SIDS family. *Pediatrician* 1988; 15: 179-182.
- [13] BENTELE, K. H., ALBANI, M.: Are there tests predictive for prolonged apnoea and SIDS? A review of epidemiological and functional studies. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 342 (Suppl.): 1-21.
- [14] NELSON, E. A., TAYLOR, B. J.: Climatic and social associations with postneonatal mortality rates within New Zealand. *N. Z. Med. J.* 1988; 101: 443-446.
- [15] GRIFFIN, M. R., RAY, W. A., LIVENGOOD, J. R., SHAFFNER, W.: Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 618-623.
- [16] MITCHEL, E. A., HASSALL, I. B., BECROFT, D. M.: Postneonatal mortality review in Auckland: two years experience. *N. Z. Med. J.* 1987; 100: 269-272.
- [17] THACH, B. T.: Sudden infant death syndrome — Old causes rediscovered? *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 126-128.
- [18] TAYLOR, E. M., EMERY, J. L.: Trends in unexpected infant deaths in Sheffield. *Lancet* 1988; 2: 1121-1123.
- [19] WENNERGREN, G., MILERAD, J., LAGERCRANTZ, H., et al.: The epidemiology of sudden infant death syndrome and attacks of lifelessness in Sweden. *Acta Paediatr. Scand.* 1987; 76: 898-906.
- [20] VALDES-DAPENA, M.: Sudden infant death syndrome: overview of recent research developments from a pediatric pathologist's perspective. *Pediatrician* 1988; 15: 222-230.

- [21] SEQUEIROS, J.: A Apneia do Sono Infantil e o Síndrome da Morte Súbita e Inexplicada do Lactente (MSIL) — Estudo de uma Possível Componente Genética (prova complem. doutoramento), ICBAS, UP, Porto, 1989.
- [22] SEQUEIROS, J., MARTINS DA SILVA, A.: Autosomal dominant central sleep apnea: the sudden infant death syndrome (SIDS), infantile apnea («near-miss SIDS»), and asymptomatic carriers in two generations of a large family (abs). *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 45: A70.
- [23] McKUSICK, V. A.: *Mendelian Inheritance in Man*, 9th ed., Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1990.
- [24] GROSS, P. T.: Evaluation of sleep disorders, In: *Update on Diagnostic Techniques*. *Med. Clin. N. Am.*, 1986; 1349-1360.
- [25] MONOD, N., PEIRANO, P., PLOUIN, P., STERNBERG, B., BOUILLE, C.: Seizure-induced apnea. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1988; 535: 411-420.
- [26] SOUTHALL, D. P.: Role of apnea in the sudden infant death syndrome: a personal view. *Pediatrics*, 1988; 81: 73-84.
- [27] SOUTHALL, D. P.: Can we predict or prevent sudden unexpected deaths during infancy? *Pediatrician*, 1988; 15: 183-190.
- [28] McCULLOCH, K., VIDYASAGAR, D.: Infantile apnea. *A. Fam. Physic.*, 1986; 34: 105-114.
- [29] LUGARESI, E., MEDORI, R., MONTAGNA, P., et al.: Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 997-1003.
- [30] KINNEY, H. C., FILIANO, J. J.: Brainstem research in sudden infant death. *Pediatrician*, 1988; 15: 240-250.
- [31] SPIERS, P. S.: Risk of SIDS in siblings (Letter). *J. Pediatr.*, 1987; 111: 952-953.
- [32] PETTIGREW, A. G., RAHILLY, P. M.: Brainstem auditory evoked responses in infants at risk of sudden infant death. *Early Hum. Dev.*, 1985; 11: 99-111.
- [33] ADAMSON, M.: Polygraphic studies. *Arch. Dis. Child.*, 1987; 62: 972-975.
- [34] KAHN, A., BLUM, D., MONTAUK, L.: Polysomnographic studies and home monitoring of siblings of SIDS victims and of infants with no family history of sudden infant death. *Eur. J. Pediatr.*, 1986; 145: 351-356.
- [35] KAHN, A., BLUM, D., REBUFFAT, E., et al: Polysomnographic studies of infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 1988; 82: 721-727.
- [36] REITERER, F., SCHENKELI, R., KURZ, R., HAIDMAYER, R.: Effekt einer Aminophyllintherapie beim reifgeborenen Säugling mit Schlafapnoesyndrom. *Nonatsschr Kinderheilkd*, 1988; 136: 368-371.
- [37] PEIRANO, P., LACOMBE, J., KASTLER, B., GUILLON, G., VICENTE, G., MONOD, N.: Night sleep heart rate patterns recorded by cardiopneumography at home in normal and at-risk for SIDS infants. *Early Hum. Dev.*, 1988; 17: 175-186.
- [38] FLORES-GUEVARA, R., LACOMBE, J., MONOD, B., BERNHARD, N., GUIDASCI, S., MONOD, N.: Polysomnograms and cardiopneumograms in SIDS research. *Biol. Neonate.*, 1986; 49: 270-276.
- [39] HACHL, G., SCHABEL, F.: Erfahrungen mit der Aminophyllin-Prophylaxia (Euphylline) bei Aunoen und periodischer Atmung bei Säuglingen. *Pediatr. Padol.*, 1988; 23: 115-119.
- [40] ARIAGNO, R. L., GUILLEMINAULT, C.: Apnea during sleep in the pediatric patient. *Clin. Chest. Med.*, 1985; 6: 679-690.
- [41] KAHN, A., REBUFFAT, E., SOTTIAUX, M., BLUM, D.: Management of an infant with an apparent life-threatening event. *Pediatrician*, 1988; 15: 204-211.

- [42] SHANNON, D. C.: After the near-miss: monitoring for SIDS. *J. Respir. Dis.*, 1981; 2: 104-116.
- [43] ARIAGNO, R. L., GUILLEMINAULT, C., KOROBKIN, R., et al.: «Near-miss» for sudden infant death syndrome infants: A clinical problem. *Pediatrics*, 1983; 71: 726-730.
- [44] Instituto Nacional de Estatística (Serviços Centrais): Estatísticas da Saúde, Lisboa 1980-1989.
- [45] Instituto Nacional de Estatística (Serviços Centrais): Estatísticas Demográficas, Lisboa, 1980-1989.
- [46] BECKWITH, J. B.: The Sudden Infant Death Syndrome. In: U.S. Department of Health, Education and Welfare publication (HSA). Washington, D. C., Government Printing Office, 1976; 8-9.
- [47] CAVALLI-SFORZA, L. L., BODMER, W. F.: *The Genetics of Human Populations*. San Francisco: W. H. Freeman and Co., 1971.
- [48] FRASER, G., MAYO, O.: *Textbook of Human Genetics*. Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1975.
- [49] VOGEL, F., MOTULSKY, A. G.: *Human Genetics — Problems and Approaches*. Berlin: Springer-Verlag, 1979.
- [50] BULMER, M. G.: *The Mathematical Theory of Quantitative Genetics*. Oxford: Clarendon Press, 1980.
- [51] KRUGGER, J.: Zur Unterscheidung zwischen multifaktoriellem Erbgang mit Schwellenwerteffekt und einfachem diallelem Erbgang, *Hum. Genet.*, 1973; 17: 181-252.
- [52] BAILEY, N. T. J.: *Statistical Methods in Biology*. London: English Univ. Press, 1959.
- [53] ELANDT-JOHNSON, R. C.: *Probability Models and Statistical Methods in Genetics*. New York: Wiley, 1971.
- [54] BEAL, S. M., BLUNDELL, H. K.: Recurrence incidence of sudden infant death syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 1988; 63: 924-930.
- [55] FALCONER, D. S.: The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann. Hum. Genet.*, 1965; 29: 51.
- [56] SPIERS, P. S.: Estimated rates of concordancy for the sudden infant death syndrome. *Am. J. Epidemiol.*, 1974; 100: 1-7.
- [57] ADELSON, L., KINNEY, E. R.: Sudden and unexpected death in infancy and childhood. *Pediatrics*, 1956; 17: 663-699.
- [58] COE, J. I., HARTMAN, E. E.: Sudden unexpected death in infancy. *J. Pediatr.*, 1960; 56: 786-794.
- [59] VALDES-DAPENA, M.: Sudden Unexplained Infant Death, 1970 through 1975: An Evolution in Understanding. U.S. Department of Health, Education and Welfare (HSA) 80-5255. Washington, D.C.: Gov. Print. Office, 1980; 1-25.
- [60] VOGEL, F.: Sudden and unexplained death of two newborn siblings. *Hum. Genet.*, 1974; 22: 89-90.
- [61] GEERTINGER, P.: Sudden Death in Infancy. Springfield, I. L.: Charles C. Thomas, 1968; 11-14.
- [62] FROGGAT, P., LYNAS, M. A., MacKENZIE, G.: Epidemiology of sudden unexpected death in infants («cot death») in Northern Ireland. *Br. J. Prev. Coc. Med.*, 1971; 25: 119-223.
- [63] KRAUS, J. F., BORHANI, N. O.: Post-neonatal sudden unexplained death in California: a cohort study. *Am. J. Epidemiol.*, 1972; 95: 497-510.
- [64] COOKE, R. T., WELCH, R. G.: A study in cot death. *Brit. Med. J.*, 1964; 2: 1549-1554.
- [65] ROBERTS, S. C.: Vaccination and cot deaths in perspective. *Arch. Dis. Child.*, 1987; 62: 754-759.

- [66] SMIALEK, J. E.: Simultaneous sudden infant death syndrome in twins. *Pediatrics*, 1986; 77: 816-821.
- [67] MURPHY, E. A., MUTALIK, G. S.: The application of Bayesian methods in genetic counseling. *Hum. Hered.*, 1969; 19: 126-151.
- [68] HAIDMAYER, R., KENNER, T.: Physiological approaches to respiratory control mechanisms in infants. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1988; 533: 376-289.
- [69] GOULD, J. B., LEE, A. F., MORELOCK, S.: The relationship between sleep and sudden infant death. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1988; 533: 62-77.
- [70] COURIEL, J. M., OLINSKY, A.: Response to acute hypercapnia in the parents of victims of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 1984; 73: 652-655.
- [71] BORMAN, B., FRASER, J., DE BOER, G.: A national study of sudden infant death syndrome in New Zealand. *N. Z. Med. J.*, 1988; 101: 413-415.
- [72] DAVIES, D. P., LEE, N., LAU, E., CHAN, Y. F.: Cot death in Hong Kong: an unexplained rarity. *J. Singapore Paediatr. Soc.*, 1987; 29 (Suppl. 1): 123-125.
- [73] TSENG, R. Y. M.: Cot death in Hong Kong. *Lancet.*, 1986; i: 498.
- [74] DAVIES, D. P.: Cot deaths in Hong Kong: a rare problem? *Lancet.*, 1985; 2: 1346-1349.
- [75] SHIONO, H., TABATA, N., FUJIWARA, M., AZUMI, J., MORITA, M.: Sudden infant death syndrome in Japan. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.*, 1988; 9: 5-8.
- [76] ADAMS, M. M.: The descriptive epidemiology of sudden infant deaths among natives and whites in Alaska. *Am. J. Epidemiol.*, 1985; 122: 637-643.
- [77] BERNER, J. E.: The descriptive epidemiology of sudden infant deaths among natives and whites in Alaska (Letter). *Am. J. Epidemiol.*, 1986; 124: 492.
- [78] ADAMS, M. M.: The descriptive epidemiology of sudden infant deaths among natives and whites in Alaska (Reply). *Am. J. Epidemiol.*, 1986; 124: 492-493.
- [79] NEISON, E. A. S., TAYLOR, B. J., WEATHERALL, I. L.: Sleeping position and infant bedding may predispose to hyperthermia and the sudden infant death syndrome. *Lancet.*, 1989; i: 199-201.
- [80] GLUCKMAN, P. D.: Perinatal health. *N. Z. Med. J.*, 1988; 101: 685-687.
- [81] TONKIN, S. L., HUTTON, B.: Infant apnoea: a home monitoring programme. *N. Z. Med. J.*, 1988; 101: 261-263.
- [82] M. M. W. R.: Regional differences in postneonatal mortality — Mississippi, 1980-1983. *JAMA*, 1988; 259: 186-189.
- [83] HINIGFELD, L. S., KAPLAN, D. W.: Native American postneonatal mortality. *Pediatrics*, 1987; 80: 575-578.
- [84] MENY, R. G., BLACKMON, L., FLEISCHMAN, D., GUTBERLET, R., NAUMBURG, E.: Sudden infant death and home monitors. *Am. J. Dis. Child.*, 1989.
- [85] BLACK, L., DAVID, R. J., BROUILLETTE, R. T., HUNT, C. E.: Effects of birth weight and ethnicity on incidence of sudden infant death syndrome. *J. Pediatr.*, 1986; 108: 209-214.
- [86] OREN, J., KELLY, D., SHANNON, D. C.: Identification of a high-risk group for sudden infant death syndrome among infants who were resuscitated for sleep apnea. *Pediatrics*, 1986; 77: 495-499.
- [87] PEIRANO, P., LACOMBE, J., FLORES, R., SINGH, B. B., GUIDASCI, S., MONOD, N.: Pression transcutanée d'oxygène et apnées au cours des stades de sommeil chez des nourrissons normaux et à risque de MSIN. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.*, 1986; 16: 395-402.
- [88] LINDENBERG, J. A., NEWCOMB, J. D.: Hypercapnea and hypoxia challenge tests in infants at risk for sudden infant death syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 1986; 140: 466-470.

- [89] CURZI-DASCALOVA, L., FLORES-GUEVARA, R., GUIDASCI, S., KORN, G., MONOD, N.: Respiratory frequency during sleep in siblings of sudden infant death syndrome victims—A comparison with control, normal infants. *Early Hum. Dev.*, 1983; 8: 235-241.
- [90] FLORES-GUEVARA, R., STERNBERG, B., PEIRANO, P., GUIDASCI, S., DURUPT, N., MONOD, N.: Respiratory pauses and periodic breathing assessed by cardio-pneumography in normal infants and in SIDS siblings. *Neuroped.*, 1986; 17: 59-62.
- [91] FLORES-GUEVARA, R., CURZI-DASCALOVA, L., RADVANYI, M.-F., et al.: Respiratory pauses in normal infants and in siblings of victims of the Sudden Infant Death Syndrome. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1982; Suppl. 36: 631-640.
- [92] MYER, E. C., MORRIS, D. L., ADAMS, M. L., BRASE, D. A., DEWEY W. L.: Increased cerebrospinal fluid beta-endorphin immunoreactivity in infants with apnea and in siblings of victims of sudden infant death syndrome. *J. Pediatr.*, 1987; 111: 660-666.
- [93] LEWIS, N. C., McBRIDE, J. T., BROOKS, J. G.: Ventilatory chemosensitivity in parents of infants with sudden infant death syndrome. *J. Pediatr.*, 1988; 113: 307-311.
- [94] GUILLEMINAULT, C., HELDT, G., POWELL, N., RILEY, R.: Small upper airway in near-miss sudden infant death syndrome infants and their families, *Lancet.*, 1986; i: 402-407.
- [95] CARPENTER, R. G., EMERY, J. L., TAYLOR, E. M.: Sheffield cot death project (Letter). *Lancet*, 1986; i: 1331.
- [96] EMERY, J. L., TAYLOR, E. M.: Investigation of SIDS (Letter), *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 1676.
- [97] MADELEY, R. J., HULL, D., HOLLAND, T.: Prevention of postneonatal mortality. *Arch. Dis. Child.*, 1986; 61: 459-465.
- [98] MADELEY, R. J., HULL, D., ELWOOD, J. M.: Evaluation of the Nottingham birth scoring system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1988; 533: 106-118.
- [99] BAIN, A. D., BARTHOLOMEW, S. E. M.: Can increased surveillance prevent sudden infant deaths. *Lancet*, 1986; i: 856-857.
- [100] COLEMAN, J. M., REARDON, C., MAMMEL, M. C., BOROS, S. J.: The St. Paul Infant Apnea Program. An approach to the evaluation and treatment of infantile apnea. *Minn. Med.*, 1984; 67: 205-207.
- [101] BEAVEN, J. H.: Sheffield cot deaths project (Letter). *Lancet*, 1986; i: 682.
- [102] ALEXANDER, J. R., SOUTHALL, D. P.: Cot deaths and the Sheffield score. *Lancet*, 1986; ii: 399.
- [103] FORSYTH, K. D., WEEKS, S. S., KOH, L., SKINNER, J., BRADLEY, J.: Lung Immunoglobulins in the sudden infant death syndrome. *Brit. Med. J.*, 1989; 298: 23-26.
- [104] PETERSON, D. R., CHINN, N. M., FISHER, L. D.: The sudden infant death syndrome: repetitions in families. *J. Pediatr.*, 1980; 97: 265-267.
- [105] PETERSON, D. R., SABOTTA, E. E., DALING, J. R.: Infant mortality among subsequent siblings of infants who died of sudden infant death syndrome. *J. Pediatr.*, 1986; 108: 911-914.
- [106] IRGENS, L. M., SKAJAERVEN, R., PETERSON, D. R.: Sudden infant death syndrome and recurrence in subsequent siblings (Letter). *J. Pediatr.*, 1988; 112: 501-502.
- [107] IRGENS, L. M., SKAJAERVEN, R., PETERSON, D. R.: Prospective assessment of recurrence risk in sudden infant death syndrome siblings. *J. Pediatr.* 1984; 104: 349-351.

- [108] BEAL, S. M.: SIDS recurrence in families (pers. commun. cited by Hunt C. E., *J. Pediatr.* 1988; 112: 501-502). Fifth Annual Conference on Apnea of infancy, Palm Springs, C. A., 1987.
- [109] HUNT, C. E.: Sudden infant death syndrome and recurrence in subsequent siblings (Reply). *J. Pediatr.*, 1988; 112: 501-502.
- [110] STEINSCHNEIDER, A.: Prolonged apnea and the sudden infant death syndrome: Clinical and laboratory observations. *Pediatrics*, 1972; 50.
- [111] OREN, J., KELLY, D. H., SHANNON, D. C.: Familial occurrence of sudden infant death syndrome and apnea of infancy. *Pediatrics*, 1987; 80: 355-358.
- [112] HARKNESS, J. R., TOUBAS, P. L., CHOI, C. S., JORDAN, F. B.: Sudden infant death syndrome: four deaths in one family. *J. Okla State Med. Assoc.*, 1988; 81: 280-282.
- [113] DIAMOND, E. F.: Sudden infant death in five consecutive siblings. *I. M. J.*, 1986; 170; 33-34.
- [114] DIMAIO, V. J. M.: SIDS or murder? (Letter). *Pediatrics*, 1988; 81: 747.
- [115] KELLY, D. H.: SIDS or murder? (Reply). *Pediatrics*, 1988; 81: 747-748.
- [116] RAJS, J., HAMMARQUIST, F.: Sudden infant death in Stockholm—A forensic pathology study covering ten years. *Acta Paediatr. Scand.*, 1988; 77: 812-820.
- [117] BARTHOLOMEW, S., McARTHUR, B. A.: Comparison of infants dying from the sudden infant death syndrome with matched live controls. *Soc. Sci. Med.*, 1988; 27: 393-397.
- [118] EINSPIELER, C., KENNER, T.: A possible relation between oxytocin for induction of labor and sudden infant death syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 1660.
- [119] FEDRICK, J.: Sudden unexpected death in infants in the Oxford Record Linkage Area: details of pregnancy, delivery, and abnormality in the infant. *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 1974; 28: 164-171.
- [120] GOLDING, J.: More on oxytocin for induction of labor and sudden infant death syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 192-193.
- [121] GOLDING, J., LIMERICK, S., MACFARIANE, A.: Sudden infant death: patterns, puzzles and problems. Stepton Mallet: Open Books, 1985.
- [122] RESSEGUIE, L. J., NOLLER, K. L., NELSON, R. C., KURLAND, L. T.: More on oxytocin for induction of labor and sudden infant death syndrome (SIDS) (Letter). *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315:1 93.
- [123] GARG, M., KURZNER, S. I., BAUTISTA, D., KEENS, T. G.: Hypoxic arousal responses in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 1988; 82: 59-63.
- [124] ROSEN, T. S., JOHNSON, H. L.: Drug-addicted mothers, their infants, and SIDS. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1988; 533: 89-95.
- [125] THOMAS, D.: Infants of drug-addicted mothers. *Aust. Paediatr. J.*, 1988; 24: 167-168.
- [126] THOMAS, D. B.: Narcotic addiction and the sudden infant death syndrome (Letter). *Med. J. Aust.*, 1988; 149: 562.
- [127] BAUCHNER, H., ZUCKERMAN, B., McCLAIN, M., FRANK, D., FRIED, L. E., KAYNE, H.: Risk of sudden infant death syndrome among infants with in utero exposure to cocaine. *J. Pediatr.*, 1988; 113: 831-834.
- [128] NICHOLL, J. P., O'CAATHAIN, A.: Cigarette smoking and early neonatal death (Letter). *Brit. Med. J.*, 1988; 297: 487-488.
- [129] KUCHTA, M., KUCHTOVA, D., KOVAC, P.: Psivne fajcenie a nhale umrtia dojciat (SIDS). *Cesk. Pediatr.*, 1988; 43: 242-243.
- [130] MALLOY, M. H., KLEINMAN, J. C., LAND, G. H., SCHRAMM, W. F.: The association of maternal smoking with age and cause of infant death. *Am. J. Epidemiol.*, 1988; 128: 46-55.

- [131] BOUVIER-COLLE, M. H., INIZAN, J., HUGNY, B., MICHEL, E., HATTON, F.: Mort subite du nourrisson en France durant l'hiver 1986. *Arch. Fr. Pediatr.*, 1988; 45: 21-26.
- [132] NICOLL, A., GARDNER, A.: Whooping cough and unrecognized postperinatal mortality. *Arch. Dis. Child.*, 1988; 63: 41-47.
- [133] AURELI, P., FERRINI, A. M.: Identificazione di spore di *C. botulinum* in un caso di SIDS in Italia. *Minerva Pediatr.*, 1988; 40: 125-126.
- [134] GAUVREAU, L.: Le botulisme — Intoxication alimentaire e toxi-infection. *Union Med. Can.*, 1988; 117: 359-61, 365-7.
- [135] CREMER, U.: Selektiver Zytomegalievirusnachweis durch «in-situ» — Hybridisierung. *Z. Rechtsmed.*, 1988; 100: 237-242.
- [136] BENTELE, K. H., ALBANI, M.: Akute, lebensbedrohlich erscheinende Ereignisse (ALE) bei 62 Säuglingen: Anamnestiche und klinische Daten. *Klin. Padiatr.*, 1988; 200: 57-65.
- [137] PETERSON, D. R., SABOTTA, E. E., STRICKLAND, D.: Sudden infant death syndrome in epidemiologic perspective: etiologic implications of variation with season of the year. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1988; 533: 6-12.
- [138] MURPHY, M. F., CAMPBELL, M. J.: Sudden infant death syndrome and environmental temperature: an analysis using vital statistics. *J. Epidemiol. Community Health*, 1987; 41: 65-71.
- [139] PETERSON, D. R., DAVIS, N.: Malignant hyperthermia diathesis and sudden infant death syndrome (Letter). *Anesth. Analg.*, 1986; 65: 209.
- [140] GRAY, C., GREEN, M. A.: Underfloor heating: an unrecognized hazard in infancy. *Br. Med. J.*, 1988; 296: 1640-1641.
- [141] RAMANATHAN, R., CHANDRA, S., GILBERT-BARNES, E., FRANCIOSI, R.: Sudden infant death syndrome and water beds (Letter). *N. Engl. J. Med.*, 1988; 318: 1700.
- [142] FILARDO, T. W.: More on sudden infant death syndrome and water beds (Letter). *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319: 1415.
- [143] ENGELBERTS, A. C., DE JONGE, G. A.: Sleeping position and cot death (Letter). *Lancet*, 1988; 2: 899-900.
- [144] BEAL, S.: Sleeping position and sudden infant death syndrome (Letter). *Med. J. Aust.*, 1988; 149: 562.
- [145] LEE, M., DAVIES, D. P., CHAN, Y. F.: Prone or supine for preterm babies? (Letter). *Lancet*, 1988; i: 1332.
- [146] KAAD, B.: Krybbedod — Q. T. intervallet i E. K. G. og bradyaarytmier. *Tidsskr Nor. Laegeforen.*, 1989; 109: 186-192.
- [147] DANIELS, H., DEVLIEGER, H., CASAER, P., RAMAEKERS, V., VAN DER BROECK, J., EGGERMONT, E.: Feeding, behavioural state and cardiorespiratory control. *Acta Paediatr. Scand.*, 1988; 77: 369-373.
- [148] EINSPIELER, C., WIDDER, J., HOLZER, A., KENNER, T.: The predictive value of behavioural risk factors for sudden infant death. *Early Hum. Dev.*, 1988; 18: 101-109.
- [149] CHALLAMEL, M. J.: Syndrome de la mort subite du nourrisson et sommeil. *Rev. Prat.*, 1989; 39: 31-35.
- [150] KROUS, H. F.: Pathological considerations of sudden infant death syndrome. *Pediatrician*, 1988; 15: 231-239.
- [151] BECKWITH, J. B.: Intrathoracic petechial hemorrhages: a clue to the mechanism of death in sudden infant death syndrome? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1988; 533: 37-74.
- [152] RODENSTEIN, D. O., KAHN, A., BLUM, D., STANESCU, D. C.: Nasal occlusion during sleep in normal and near-miss for sudden death syndrome infants. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 1987; 23: 223-226.

- [153] SADEH, D., CHANNON, D. C., ABOUD, S., SAUL, J. P., AKSEIROD, S., COHEN, R. J.: Altered cardiac repolarization in some victims of sudden infant death syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 317: 1501-1505.
- [154] ROSEN, M. R., DANILO, P. Jr., ROBINSON, R. B., SHAH, A., STEINBERG, S. F.: Sympathetic neural and alfa-adrenergic modulation of arrhythmias. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1988; 533: 200-209.
- [155] GILLETTE, P. C., ROSS, B. A., FYFE, D. A., BUCKLES, D., ZEIGLER, V., HAROLD, M.: Neonatal cardiac arrhythmias and their potential role in sudden infant death syndrome. *Clin. Perinatol.*, 1988; 15: 699-712.
- [156] GUILLEMINAULT, C.: SIDS, near-miss SIDS and cardiac arrhythmia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1989; 533: 358-267.
- [157] THE LANCET: Gastro-oesophageal reflux and apparent life-threatening events in infancy. *Lancet*, 1988; ii: 261-262.
- [158] DEHAN, M., IMBERT, M. C., GAUTIER, J. P., et al.: Étude clinique et anatomopatologique de 59 cas de mort subite du nourrisson. *Arch. Fr. Pediatr.*, 1988; 45: 541-548.
- [159] HILL, C. M., BROWN, B. D., MORLEY, C. J., DAVIS, J. A., BARSON, A. J.: Pulmonary surfactant. II. In sudden infant death syndrome. *Early Hum. Dev.*, 1988; 16: 153-162.
- [160] GIBSON, R. A., McMURCHIE, E. J.: Decreased lung surfactant disaturated phosphatidylcholine in sudden infant death syndrome. *Early Hum. Dev.*, 1988; 17: 145-155.
- [161] RAMABADRAN, K., BANSINATH, M.: Opioid peptides from milk as a possible cause of sudden infant death syndrome. *Med. Hypotheses*, 1988; 27: 181-187.
- [162] EMERY, J. L., GILBERT, E. F., ZUGIBE, F.: Three crib deaths, a baby-minder and probable infanticide. *Med. Sci. Law.*, 1988; 28: 205-211.
- [163] PERROT, L. J., NAWOJCZYK, S.: Nonnatural death masquerading as SIDS (sudden infant death syndrome). *Am. J. Forensic. Med. Pathol.*, 1988; 9: 105-111.
- [164] LEONARD, J. V., GREEN, A., HOLTON, J. B., BARTLETT, K.: Inborn errors of metabolism and unexpected infant deaths (Letter). *Lancet*, 1988; 2: 854.
- [165] EMERY, J. L., HOWAT, A. J., VARIEND, S., VAWTER, G. F.: Investigation of inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. *Lancet*, 1988; ii: 29-31.
- [166] RINALDO, P., O'SHEA, J. J., COATES, P. M., HALE, D. E., STANLEY, C. A., TANAKA, K.: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency—Diagnosis by stable-isotope dilution measurement of urinary n-hexanoylglycine and 3-phenylpropionylglycine. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319: 1308-1305.
- [167] NELSON, E. A., TAYLOR, B. J., DEMPSTER, A. G.: Haemorrhagic shock encephalopathy syndrome. *N. Z. Med. J.*, 1988; 101: 69-71.
- [168] LENZ, J., KOHLER-SCHIDT, H.: P. C. S. als Leitsubstanzen für die Belastung von Säuglingen mit umweltrelevanten Chemikalien. *Beitr. Gerichtl. Med.*, 1988; 46: 357-362.
- [169] KOHLER-SCHMIDT, H., BERTRAM, H. P.: Belastung von Säuglingen mit Metallen. *Beitr. Gerichtl. Med.*, 1988; 46: 155-159.
- [170] NESS, M. J., McMANUS, B. M.: Anomalous right coronary artery origin in otherwise unexplained infant death. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1988; 112: 626-629.
- [171] HOLBOROW, P. L.: Salicylate hypersensitivity and cot death (Letter). *N. Z. Med. J.*, 1989; 100: 536.
- [172] KIUCHI, M., KAWACHI, Y., KIMURA, Y.: Sudden infant death due to asplenia syndrome. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.*, 1989; 9: 102-104.

- [173] FRYNS, J. P., MOERMAN, P., GILIS, F., D'ESPALLIER, L., VAN DEN BERGHE, H.: Suggestively increased rate of infant death in children of fra(X) positive mothers. *Am. J. Med. Genet.*, 1988; 50: 73-75.
- [174] YODER, C. C., WISWELL, T., CORNISH, J. D., CUNNINGHAM, B. E., CRUMBAKER, D. H.: Marshall-Smith syndrome: further delineation. *South. Med. J.*, 1988; 81: 1297-1300.
- [175] ORLOWSKI, J. P.: Cerebrospinal fluid endorphins and the infant apnea syndrome. *Pediatrics*, 1986; 78: 233-237.
- [176] HOLLANDER, N.: Beta-endorphin in the brainstem, pituitary, and spinal fluid of infants at autopsy: relation to sudden infant death syndrome. *Forensic. Sci. Int.*, 1988; 38: 67-74.
- [177] GRAFF, M. A., NOVO, R. P., SMITH, C., et al.: Ventilatory responses to carbon dioxide in infants at risk for sudden infant death syndrome. *Crit. Care. Med.*, 1986; 14: 873-877.
- [178] COLEMAN, J. M., MAMMEL, M. C., REARDON, C., BOROS, S. J.: Hypercarbic ventilatory responses of infants at risk for SIDS. *Pediatr. Pulmonol.*, 1987; 3: 226-230.
- [179] KAHN, A., MONTAUK, L., BLUM, D.: Diagnostic categories in infants referred for an acute event suggesting near-miss SIDS. *Eur. J. Pediatr.*, 1987; 146: 458-460.
- [180] OREN, J., KELLY, D. H., SHANNON, D. C.: Pneumogram recordings in infants resuscitated for apnea of infancy. *Pediatrics*, 1989; 885: 364-368.
- [181] SCHECHTMAN, V. L., HARPER, R. M., KLUGE, K. A., WILSON, A. J., HOFFMAN, H. J., SOUTHALL, D. P.: Cardiac and respiratory patterns in normal infants and victims of the sudden infant death syndrome. *Sleep*, 1988; 11: 413-424.
- [182] SHANNON, D. C., KELLY, D. H., AKSELROD, S., KILBORN, K. M.: Increased respiratory frequency and variability in high risk babies who die of sudden infant death syndrome. *Pediatr. Res.*, 1987; 22: 158-162.
- [183] GORDON, D., COHEN, R. J., KELLY, D., AKSELROD, S., SHANNON, D. C.: Sudden infant death syndrome: abnormalities in short term fluctuations in heart rate and respiratory activity. *Pediatr. Res.*, 1984; 18: 921-926.
- [184] VALIMAKI, I. A., NIEMINEN, T., ANTILA, K. J., SOUTHALL, D. P.: Heart-rate variability and SIDS — Examination of heart-rate patterns using an expert system generator. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1988; 533: 228-237.
- [185] KLUGE, K. A., HARPER, R. M., SCHECHTMAN, V. L., WILSON, A. J., HOFFMAN, H. J., SOUTHALL, D. P.: Spectral analysis assessment of respiratory sinus arrhythmia in normal infants and infants who subsequently died of sudden infant death syndrome. *Pediatr. Res.*, 1988; 24: 677-682.
- [186] WENNERGREN, G., HERTZBERG, T., MILERAD, J., BJURE, J., LAGERCRANTZ, H.: Hypoxia reinforces laryngeal reflex bradycardia in infants. *Acta Paediatr. Scand.*, 1989; 78: 11-17.
- [187] SPARKS, D. L., HUNSAKER, J. C., 3rd: Pineal gland in sudden infant death syndrome: preliminary observations. *J. Pineal. Res.*, 1988; 5: 111-118.
- [188] SHAW, C. M., SIEBERT, J. R., HAAS, J. E., ALVORD, E. C., Jr.: Megalencephaly in sudden infant death syndrome. *J. Child. Neurol.*, 1989; 4: 39-42.
- [189] CHACON, M. A., TILDON, J. T.: Elevated values of triiodothyronine in victims of sudden infant death syndrome. *J. Pediatr.*, 1981; 99: 758-760.
- [190] ROSS, I. S., MOFFATT, M. A., REID, I. W.: Thyroid hormones in the sudden infant death syndrome (SIDS). *Clin. Chim. Acta*, 1983; 129: 151-155.
- [191] SCHWARTZ, E. H., SHASASLOW, F. L., ERICKSON, M. M., HILLMAN, R. E., YUAN, M., HILLMAN, L. S.: Elevation of postmortem triiodothyronine in sudden infant death syndrome and in infants who died of other causes. *J. Pediatr.*, 1983; 102: 200-205.

- [192] FARRINGTON, C. J., WELLBY, M. L., CARTER, R. F., PANNALL, P. R.: Thyroid function and the sudden infant death syndrome (SIDS). *Endocr. Soc. Aust. Proc.*, 1984; 27: 25.
- [193] WELLBY, M. L., FARROR, C. J., PANNAL, P. R.: Importance of postmortem changes in measurements of thyroid function in studies of sudden infant death syndrome. *J. Clin. Pathol.*, 1987; 40: 631-632.
- [194] WEILER, G., RITTER, C.: Hufigkeit und Beweiswert eines Leberzellhydrops bei ausserer Erstickung und bei plotzlichem Kindstod. *Z. Rechtsmed.*, 1988; 100: 113-121.
- [195] ROGNUM, T. O., SAUGSTAD, O. D., OYASAETER, S., OLAISEN, B.: Elevated levels of hipoxanthine in vitreous humor indicate prolonged cerebral hypoxia in victims of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 1988; 82: 615-618.
- [196] PATRICK, W. J., LOGAN, R. W.: Free amino acid content of the vitreous humour in cot deaths. *Arch. Dis. Child.*, 1988; 63: 660-662.
- [197] RISSE, M., WEILER, G.: Vergleichende histologische Untersuchungen zur Genese petechialer Thymusblutungen. *Z. Rechtsmed.*, 1989; 102: 33-40.
- [198] OGBUIHI, S., ZINK, P.: Pulmonary lymphatics in SIDS — a comparative morphometric study. *Forensic. Int.*, 1988; 39: 197-206.

Siglas utilizadas:

- MSI** = morte súbita e inexplicada.
- MSIL** = (síndrome da) morte súbita e inexplicada do lactente.
- «SIDS»** = «sudden infant death syndrome».
- «ALTE»** = «apparent acute life-threatening event».
- PSG** = polisomnografia/polisomnograma.
- CPG** = cárdio-pneumografia/cárdio-pneumograma.
- DTP** = toxóide (vacina) difteria-tétano-pertussis.
- «REM»** = «random eye movements».
- SQ** = sono calmo (quieto) ou sono sem «REM».
- SA** = sono activo ou com «REM».
- SI** = estádios do sono intermédios.
- MZ** = (gémeos) monozigóticos ou idênticos.
- DZ** = (gémeos) dizigóticos ou fraternos.
- CID-9** = «Classificação Internacional das Doenças, Traumatismos e Causas de de Morte da OMS» (9.ª revisão — 1975), edição do INE.

Terminologia e definições:

MSIL — «a morte súbita de qualquer lactente ou criança jovem que não é explicada pela história e para a qual se não consegue demonstrar uma causa adequada após uma autópsia completa» (Beckwith, 1968) [1].

«**MSIL falhada**» — «near-miss SIDS», o mesmo que «ALTE».

«**ALTE**» (**episódio cianótico ou de apneia infantil**) — episódio de modificação do estado de consciência e da cor, e paragem aparente dos movimentos respiratórios.

Índice de apneia — número de apneias por hora de sono.

Apneia prolongada — apneia de duração igual ou superior a 20 segundos, ou de duração inferior mas com bradicardia, cianose, palidez ou dessaturação de oxigénio.

Respiração periódica — padrão respiratório em que ocorrem três ou mais pausas de três ou mais segundos, separadas de 20 segundos ou menos de respiração normal.

Respiração periódica excessiva — a que ocorre durante mais de 5 % da duração total do sono.

Idade gestacional — período de semanas completas decorridas entre o 1.º dia do último cataménio normal e o nascimento.

Taxa de mortalidade pós-neonatal — Óbitos em crianças com mais de 28 dias e menos de 1 ano, por 1000 nados-vivos.

Ordem de nascimento — número de filhos (nados-vivos e fetos mortos com 22 ou mais semanas de gestação) anteriores, mais um.

Hereditabilidade — proporção da variabilidade fenotípica total devida à variabilidade genética aditiva.

ESTUDO EXPERIMENTAL DO SOLANUM FASTIGIATUM WILL. PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS E GENÉTICAS

SOUSA, I.*, DIHEL, E. E.**, ALMEIDA, L. M.***,
ZAGALO-CARDOSO, J. A.***, CARDOSO, M. A.**** e
CARVALHEIRA, A. F.****

Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco — Brasil
Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Porto Alegre — Brasil
Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental da Faculdade de Medicina
da Universidade de Coimbra
Instituto de Biologia Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

RESUMO

Esta investigação teve como objectivo principal observar os efeitos fármaco e toxicológicos do Extracto Bruto (E. B.) do *Solanum fastigiatum*, nas mais variadas espécies animais. O material biológico foi constituído por ratinhos, ratos albinos, cobaias, pintos e sapos. De acordo com os dados bibliográficos e com as informações disponíveis, comprovámos, através da triagem farmacológica, a toxicidade do E. B., com efeitos que se intensificaram: salivacção seguida de um relaxamento muscular, levando à suspeita de uma acção curarizante e colinomimética (com predomínio dos efeitos nicotínicos sobre os muscarínicos). No órgão isolado (jejuno) houve deslocamento da curva de dose e efeito para a direita com a atropina, evidenciando acções colinérgicas muscarínicas sobre os efectores da musculatura lisa intestinal. O E. B. é absorvido pelo tracto gastrointestinal, eliminado pelo rim e difundido através dos tecidos. Embora em grau atenuado, a toxicidade do E. B. manifesta-se mesmo após a administração por via oral. Os efeitos que comprovámos são, aliás, condizentes com os efeitos abortivos imputados ao *S. fastigiatum* ao longo da sua utilização empírica com fins medicamentosos. A terceira fase do estudo visa a pesquisa e a comprovação de eventuais efeitos abortivos, teratológicos e mutagénicos do *S. fastigiatum*. A quarta fase incluirá um estudo farmacogenético, no sentido de elucidar eventuais diferenças interindividuais nas diversas fases metabólicas (farmacocinética) do E. B.

* Departamento de Antibióticos. Universidade Federal de Pernambuco. Brasil.

** Departamento de Farmácia. Universidade Federal de Porto Alegre. Brasil.

*** Assistentes da Universidade de Coimbra.

**** Investigadores Auxiliares da Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra.

SUMMARY

The main purpose of this investigation was to observe the pharmacological and toxicological effects of the Total Extract (T. E.) of *Solanum fastigiatum*, in different animal species. These studies were carried out in mice, rats, guinea pigs, chicken and toads. The T. E. toxicity was tested. In accordance with the bibliography and other informations, some effects were intensified: muscular relaxation after salivation, showing a probable curarizante and colinomimetic action (in which the nicotinic effects dominate the muscarinic ones). In the isolate organ (jejunum) there was displacement of dose and effect curve to the right with atropine, showing muscarinic and colinergic actions on the effectors of the intestinal smooth musculature. The T. E. is absorbed by the gastrointestinal tract, removed by the kidney and diffused across the tissues. Although in reduced degree, the T. E. toxicity shows itself clearly, even after the oral administration. The toxic effects that we confirmed are, otherwise, in agreement with the abortive effects attributed to the *S. fastigiatum* through its empiric application with medical purposes. The third phase of this study intends to clarify the probable abortive, teratological and mutagenic effects of the *S. fastigiatum*. The fourth phase will include a pharmacogenetic study, to clarify the probable interindividual differences in the metabolic process (pharmacocinetic) of the T. E. of *S. fastigiatum*.

I — INTRODUÇÃO

São muitas e variadas as espécies vegetais de utilização empírica, mais ou menos generalizada, com fins medicinais.

De um modo geral, poucas se encontram estudadas farmacológica e geneticamente.

Entre essas espécies, apontam-se as que figuram no Quadro I.

QUADRO I

DESIGNAÇÃO POPULAR	UTILIZAÇÃO
Melão de S. Caetano	Calmante, antidismenorreico
Erva cidreira	Ação anti-helmíntica
Violeta	Anestésico e anticancerígeno
Erva de S. João	Calmante
Hipericão	Hepatoprotector
Chou-chou	Hipotensor potente
Erva santa ou cidrão	Anti-obstipante
Pitanga	Diurético e regulador da cólica renal
Confrei	Cicatrizante tópico (Cangerígeno, hepatotóxico)
Colónia	Analgésico (extracto foliar)
Chá mate	Antibiótico (caule)
Mostarda	Abortivo
	Abortivo

O *Solanum fastigiatum* Will, da família Solanaceae, conhecido popularmente por Jubeba, Juripeba e Jurubeba, é frequentemente confundida com a verdadeira Jurubeba (*S. paniculatum*).

A sua utilização encontra-se bastante generalizada no Brasil, sobretudo no tratamento empírico das afecções gastrointestinais. Entre as indicações populares, contam-se ainda o tratamento da icterícia, bem como a esplenomegalia, (BRAGA, 1960; CRUZ, 1982; HOCHENE, 1939), tal como referimos no Quadro II.

QUADRO II

INDICAÇÕES EMPÍRICAS DO SOLANUM FASTIGIATUM

- Perturbações gastrointestinais (Hochene, 1939; Braga, 1960; Cruz, 1982)
- Icterícia
- Hepato-esplenomegalia

Apresenta uma toxicidade bastante acentuada para o gado, que se manifesta através de crises periódicas de tipo epileptiforme, evidenciadas por perda de equilíbrio, extensão do pescoço e membros anteriores, opistótono, queda lateral ou dorsal e tremores musculares (An. IX Cong. Est. Med. Vet. — UFMS, 1985). Quadro III.

QUADRO III

TOXICIDADE ANIMAL DO SOLANUM FASTIGIATUM

- Crises epileptiformes
- Ataxia
- Opistótono
- Tremores

Relativamente a esta espécie não foram encontradas referências bibliográficas, no Chemical Abstract, nos últimos 50 anos.

O género *Solanum* inclui algumas espécies utilizadas na alimentação, tais como o *S. lycopersicum* (tomate), o *S. melongena* (beringela) e fornecedores

de alcaloides precursores do núcleo esteroidal, tais como *S. nigrum* (precursor da solasodina), o *S. paniculatum* (precursor da jurubidina) (PRELOG and JEGER, 1953; REITZ, 1966). Quadro IV.

QUADRO IV

ESPÉCIES DO GÉNERO SOLANUM

<i>NOME CIENTÍFICO</i>	<i>NOME VULGAR</i>
<i>S. lycopersicum</i>	Tomate
<i>S. melongena</i>	Beringela
<i>S. paniculatum</i>	Jerubeba verdadeira
<i>S. nigrum</i>	Solasodina
<i>S. gilo</i>	Balãozinho
<i>S. fastigiatum</i>	Jubeba, Juripeba, Jurubeba

Alguns estudos farmacológicos de espécies como o *S. nigrum* (MELLO *et al.*, 1978), a *Phylis angulata* (MELLO and AFIATPOUR, 1985) e o *S. gilo* (MELLO e ALMEIDA, 1986), confirmaram a presença de acetilcolina na fracção hidrossolúvel do extracto bruto.

II — OBJECTIVO DO PRESENTE ESTUDO

A presente investigação teve como principal objectivo, pesquisar as acções farmacológicas do extracto bruto etanólico das folhas do *S. fastigiatum*, visando o estudo das suas indicações populares nas perturbações do aparelho digestivo e o estudo da sua toxicidade geral e fetal. No Quadro V sumarizam-se as quatro fases em que se desdobra este trabalho, das quais apenas as duas primeiras estão concluídas e são descritas neste artigo.

III — MATERIAL E MÉTODOS

As folhas do *S. fastigiatum*, devidamente identificado, foram colhidas no bairro Jardim Botânico de Porto Alegre, em Junho de 1988, secas em estufa de ar circulante e reduzidas a pó.

Sob o ponto de vista botânico, a planta é um arbusto de 1,2-1,5 metros de altura, glabro em toda a sua extensão, excepto no caule, que é coberto duma maneira esparsa por pêlos globo-estrelados de cor amarela. As folhas são soli-

QUADRO V

ESTUDO DO SOLANUM FASTIGIATUM

1. ^a Fase	2. ^a Fase
Estudo preliminar de efeitos gerais (Teste hipocrático)	Testes de efeitos especiais
Realizada	Realizada
3. ^a fase	4. ^a Fase
Testes toxicológicos em grávidas Pesquisa de efeitos abortivos e teratológicos	Estudo farmacogenético
Em realização	Em projecto

tárias com pecíolos ovado-elípticos, agudos ou largamente subtruncados e inteiros ou ligeiramente lobados ou largos, triangulares e agudos; bicolores com verde em cima, alternando com cor pálida. Pêlos estrelados, sésseis, dispersos e não adjacentes. Inflorescências terminais e laterais, ramosas com muitas flores estreladas; pedúnculo com 15-45 mm de comprimento na antese e pouco alongado no fruto; cálice poculiforme de 6-10 mm de diâmetro e profundamente 4-5-6 partido, lobos lanceolados, acuminados; corola branca de 20-37 mm de diâmetro, com pétalas curto lobadas; anteras alongadas com 5 mm de comprimento. Frutos erectos, amarelos e espessos, com sementes globosas, glabras de 8-10 mm de diâmetro (MORTON, 1972; PIZARRO, 1872; REITZ, 1967). Floresce de Setembro até Dezembro no Rio Grande do Sul, Oeste de Santa Catarina e Argentina.

III.1 — EXTRACÇÃO

O material botânico seco (100 g) foi triturado e mergulhado em etanol 96°/GL na proporção de 1:2. A filtração foi processada com renovação do solvente de 12 em 12 horas. Após 36 horas, obtivemos o extracto concentrado em evaporador rotatório, sob vácuo, à temperatura de 50° C.

O rendimento determinado do peso seco foi de 12,5%. O extracto foi ressuspenso em Tween 80 e numa solução salina a 0,9% ou água desionizada, para a realização da experiência.

III.2 — MATERIAL BIOLÓGICO

Foram utilizados ratinhos albinos de sexos diferentes com peso entre 20-30 gramas, cobaias de sexos diferentes com peso de 400 gr., pintos e sapos, pesando 50 gramas.

III.3 — LÍQUIDOS NUTRITIVOS

Utilizámos os seguintes líquidos nutritivos:

Ringer (mM) para Batráquios — (NaCl — 115,5; KCl — 2,0; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ — 0,7; Na_2HPO_4 — 1,3; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ — 1,8; Glicose — 11,1).

Tyrode (mM) — (NaCl — 135; KCl — 5; $\text{MgCl}_{12} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ — 1; NaHCO_3 — 15; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ — 1; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ — 2; Glicose — 11,1).

III.4 — DROGAS

Cloridrato de Acetilcolina (Sigma), D-Tubocurarina (Sigma), Neostigmina (Roche), D-Hidrocloreto de Histamina (Sigma), Sulfato de Atropina (Merck), Pentobarbital Sódico (Abbott), Uretana (B.V.O.), Heparina (Roche), Tween 80 (Riedel), Carvão Activo (Sigma).

III.5 — TESTES DE EFEITOS GERAIS

III.5.1 — *Teste hipocrático*

Foram utilizados ratos albinos de ambos os sexos, com idade aproximada de 60 dias e com um peso entre 150-200 gr.

O Extracto Bruto (EB 0,5, 1e 1,5 g) foi administrado por via intraperitoneal a dois ratos machos. Os animais controlo receberam o mesmo volume de uma solução salina a 0,9% mais Tween 80 a 5%. Os animais foram observados em cada 5 minutos durante a primeira hora e às 2, 4, 12 e 24 horas após a administração do extracto. Os efeitos observados foram anotados numa tabela padronizada adaptada da descrita por Malone.

III.5.2 — *Pressão arterial*

Os ratos com peso à volta de 200 g, foram anestesiados com Pentobarbital sódico (40 mg/Kg) e Uretana (800 mg/Kg) por via intraperitoneal. A veia ilíaca foi dissecada e cateterizada para administração das drogas. A artéria

carótida foi isolada, cateterizada e ligada a um manómetro de Hg. As variações de pressão arterial foram registadas num cilindro de papel fumado de um quimógrafo. O EB (1 mg/Kg a 10 mg/Kg) foi administrado e o efeito comparado com o da acetilcolina (0,1 a 0,5 μ g) após a injeção de atropina (1 mg/Kg). O volume máximo injectado foi de 0,4 ml.

III.6 — TESTES ESPECÍFICOS

III.6.1 — *Jejuno isolado de rato*

Os ratos foram anestesiados e sacrificados por deslocamento cervical. O jejuno foi isolado e lavado com líquido nutritivo (Tyrode) a 35° C.

Um segmento de 2 cm foi montado num banho de órgãos, contendo Tyrode a 30° C. As contracções foram registadas num quimógrafo através duma alavanca frontal com amplitude de seis vezes e uma carga de 1 gr. Após 30 min. de repouso foram obtidas curvas de controlo dose-efeito da acetilcolina (10-9 M a 10-3 M) a cada 30 min. de estabilização da preparação.

O extracto foi incubado nas doses de 10 a 25 μ g/ml, 5 min. antes da curva seguinte de ACH.

Os resultados foram representados num gráfico, relacionando o log. das doses (abscissa) com o valor percentual do efeito máximo, produzido pela acetilcolina (ordenada).

O EB foi aplicado intraluminalmente por meio de uma cânula de polietileno, amarrada a uma das extremidades do órgão.

Nestas experiências, o EB (100 μ g em 0,2 ml) foi incubado 5 min. antes da aplicação da acetilcolina no líquido de perfusão. Paralelamente foram registadas curvas dose-efeito cumulativas do EB (0,001 a 10 mg/ml).

III.6.2 — *Íleo isolado de cobaia*

Cobaias, em jejum de 12 horas, foram mortas por concussão cerebral. O íleo foi dissecado, isolado e um segmento foi adaptado a um banho de órgãos contendo Tyrode. As curvas dose-efeito de controlo de Histamina (10-10 M a 10-4 M) e da acetilcolina (10-9 M a 10-4 M) foram obtidas e comparadas às do EB (100 e 200 μ g em 0,2 ml), incubado intraluminalmente 5 min. antes do agonista.

III.6.3 — *Trânsito Intestinal (em ratinhos)*

Foram utilizados 15 ratinhos submetidos a um jejum de 12 horas e tratados com o EB (1 a 1,5 g/Kg) por via oral. O grupo de controlo recebeu 0,4 ml do

veículo (solução salina a 0,9% + Tween 80 a 5%) por via oral. 60 min. após a administração do EB e da solução de controlo, os animais receberam 0,5 ml de suspensão de carvão activo (10%) diluído em xarope de sacarose (70%) por via oral. 45 min. depois da administração do carvão activo, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical, retirando-se, em seguida, o tracto gastrointestinal entre a junção gastroesofágica e o cego, medindo-se o comprimento total das ansas intestinais e a distância percorrida pela suspensão do carvão. O efeito foi medido percentualmente, em função da distância percorrida pelo carvão e do comprimento total do intestino delgado.

III.6.4 — *Teste «in vivo» da actividade curarizante em pintos*

Utilizámos pintos, pesando aproximadamente 50 g, os quais receberam o EB (1-1,5 e 2 g/Kg, por via intramuscular). Os animais de controlo foram injectados com 0,5 ml de solução salina a 0,9% + Tween 80 a 5%.

III.6.5 — *Recto abdominal de sapo*

O animal foi espinhalado e o SNC destruído por meio dum estilete. O músculo recto abdominal foi dissecado desde a inserção no pubis até ao esterno. O tendão púbico foi amarrado numa haste fixa no interior dum banho de contracção com líquido nutritivo de Ringer, arejado à temperatura ambiente. A extremidade superior do tendão foi ligada à alavanca inscritora, com uma tensão de 2 g e uma ampliação de 6 vezes. As contracções foram registadas em papel fumado. Após repouso de uma hora foram obtidas curvas dose-efeito cumulativas de acetilcolina (10-7 a 10-2) em condições de controlo e na presença do EB (10 e 50 μ g/ml) incubado durante 5 min. As curvas foram feitas a intervalos de 60 min. e os resultados representados em gráficos, relacionando o $-\log.$ das doses e a percentagem das contracções, em função do efeito máximo da acetilcolina.

III.6.6 — *Preparação do nervo frénico — músculo diafragma de rato*

Os animais foram anestesiados com éter e mortos por deslocamento cervical. Após a abertura da cavidade torácica foram localizados os nervos frénicos, dissecados cuidadosamente e removidos juntamente com o diafragma. O conjunto neuromuscular foi adaptado a um banho de contracção, contendo Tyrode à temperatura ambiente (30° C), e as contracções foram registadas com uma alavanca de Starling.

No nervo foi introduzido um eléctrodo de platina e estimulado à frequência de 0,2 Hz e à voltagem supra máxima, determinada para cada preparação e pulso quadrado de 0,1 min. de duração. Após uma estabilização de 5 min. foi feita a incubação do EB (0,5 e 1 mg/ml) ou da D-tubocurarina ($4 \cdot 10^{-6}$ M). A Neostigmina (5^{-10} M) foi incubada para tentar reverter o bloqueio da contracção. Os resultados foram expressos num gráfico, em função da percentagem da concentração inicial e do tempo em minutos.

IV — RESULTADOS

IV.1 — EFEITOS GERAIS

IV.1.1 — *Teste hipocrático*

Foram utilizados ratos albinos de ambos os sexos com idade à volta de 60 dias e com peso variando entre 150 e 200 g. Aos 5 minutos após a injeção do EB (0,5 g/Kg) observou-se depressão, piloerecção e ptose palpebral. Aos 10 minutos, o animal que recebeu 1 g/Kg apresentou dispneia. Aos 25 minutos, o animal que recebeu 1,5 g/Kg apresentou efeitos mais acentuados, com intensa dispneia, levantamento do trem posterior, tremores, salivacção, relaxamento muscular e morte. Nos ratos tratados com doses de 0,5 e 1 g/Kg, as reacções foram leves e após 4 horas regrediram, equiparando-se aos animais de controlo.

IV.1.2 — *Pressão arterial carotídea no rato*

O EB administrado por via endovenosa produziu hipotensão dependente da dose. Com o aumento da mesma manteve-se a magnitude da hipotensão (Fig. 1). Essa mesma hipotensão de 15 a 40 mmHg, foi produzida após injeção

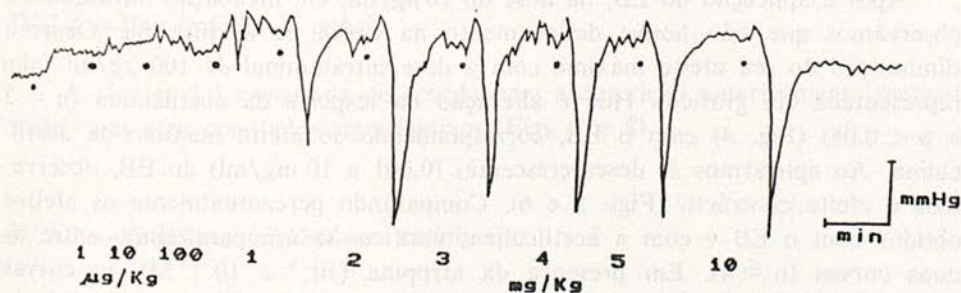


Fig. 1 — Efeito da injeção endovenosa do EB do *Solanum fastigiatum* na pressão arterial de ratos anestesiados com Pentobarbital sódico (40 mg/Kg) e Uretana (800 mg/Kg). Pressão arterial basal no início da experiência = 145 mm Hg

de EB (0,25; 0,5; 1 e 1,5 mg/Kg). A injeção prévia de atropina (1 mg/Kg) provocou um bloqueio dos efeitos das doses médias de acetilcolina (0,25 μ g/Kg) e do EB (1,5 mg/Kg) (Fig. 2).

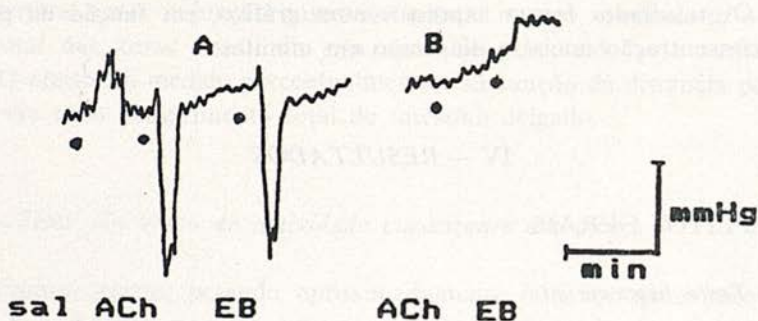


Fig. 2 — Pressão arterial de ratos anestesiados com Pentobarbital Sódico (40 mg/Kg) e Uretana (800 mg/Kg). Entre A (0,25 μ g/Kg) e B (1,5 mg/Kg) foi injectada Atropina (1 mg/Kg, e.v.). Notar o bloqueio da hipotensão produzido pela ACh e pelo EB

IV.2 — TESTES ESPECÍFICOS

IV.2.1 — *Jejuno isolado de rato*

A incubação do EB, na dose de 10 μ g/ml, não deslocou a curva de acetilcolina e também não baixou o seu efeito máximo (= 4) (Fig. 3). A dose de 25 μ g/ml também não deslocou a curva de acetilcolina. Porém, a diminuição do efeito máximo foi significativa ($n = 2$ e $p < 0,05$). Quando injectámos o EB observámos o efeito contráctil próprio.

Após a aplicação do EB, na dose do 10 μ g/ml, em incubação intraluminal, observámos que não houve deslocamento na curva de acetilcolina. Ocorreu diminuição do seu efeito máximo com a dose intraluminal de 100 μ g/ml (não representada em gráfico). Houve alteração na resposta da acetilcolina ($n = 2$ e $p < 0,05$) (Fig. 4) com o EB, correspondendo ao efeito máximo de acetilcolina. Ao aplicarmos as doses crescentes (0,001 a 10 mg/ml) do EB, observámos o efeito contráctil (Figs. 5 e 6). Comparando percentualmente os efeitos obtidos com o EB e com a acetilcolina, verificou-se um paralelismo entre as duas curvas ($n = 4$). Em presença da atropina (10^{-9} e 10^{-8} M), as curvas dose-efeito de acetilcolina foram deslocadas para a direita ED_{50} para a Ach de $3,23 \times 10^{-7}$ M para $8,4 \times 10^{-7}$ e (10^{-9} M Atr) para $9,07 \times 10^{-6}$ M (10^{-8} M Atr), paralelamente.

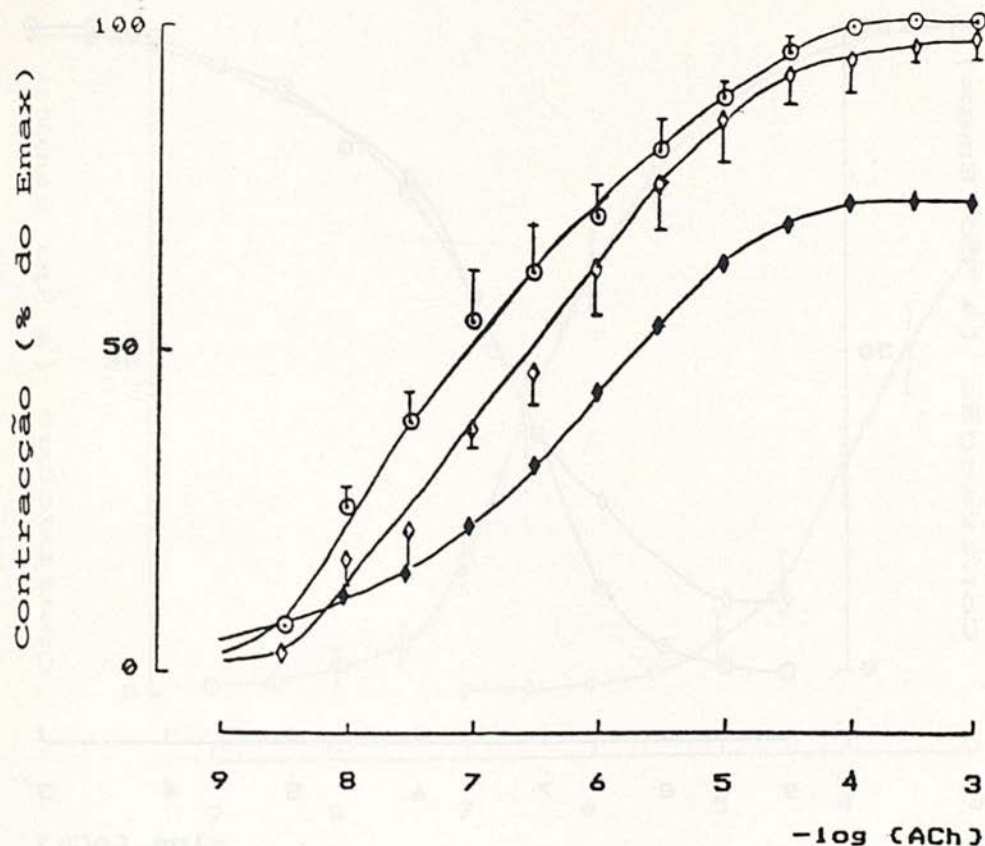


Fig. 3 — Curvas dose-efeito de acetilcolina em jejuno isolado do rato em condições controle (●—●) e na presença de EB do *Solanun fastigiatum*, incubado extraluminalmente nas doses de 10 µg/ml (◊—◊) e 25 µg/ml (◆—◆). Os pontos representam média + E.P.M. (n = 4 para Ach controle e Eb 10µ/ml; n = 2 para EB 25 µg/ml).

IV.2.2 — *ileo isolado de cobaia*

A técnica foi executada de acordo com a descrição anteriormente mencionada, mas sem resultados significativos (Figs. 7 e 8).

IV.2.3 — *Trânsito intestinal em ratinhos*

Obtivemos os seguintes resultados e percursos: 75,6 + 9,1%; 12,8 + 5,6% e 82,8 + 10,7%, respectivamente no tempo e nas condições utilizadas no trânsito intestinal.

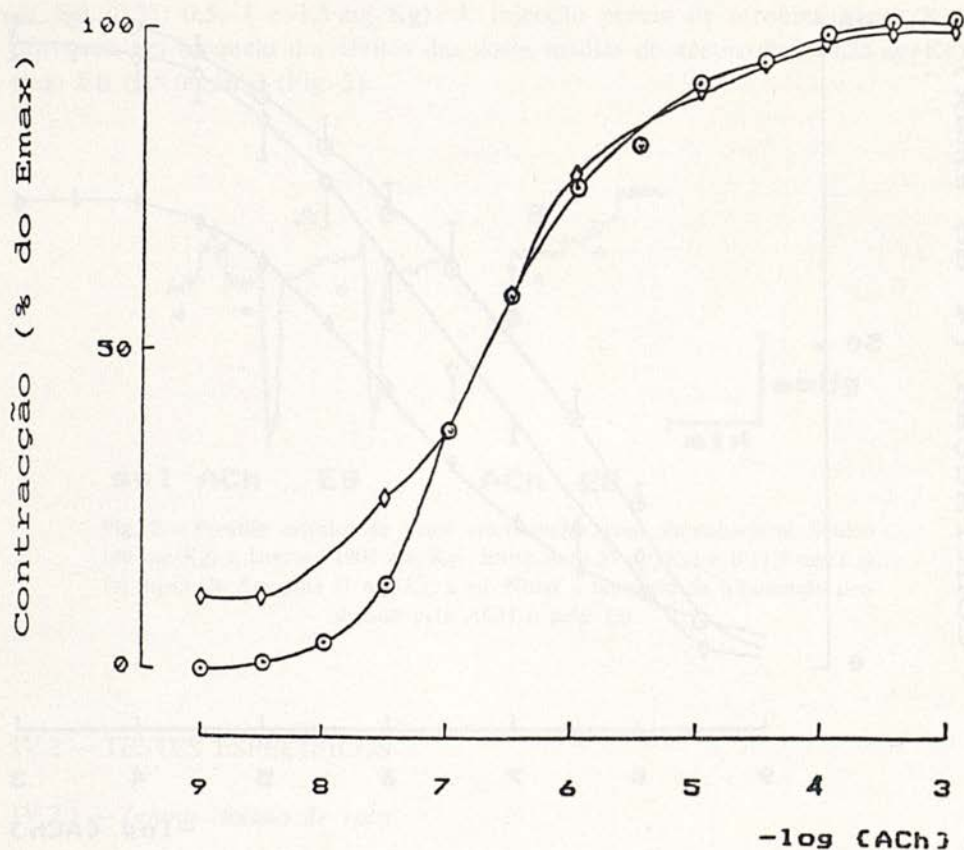


Fig. 4 — Curvas dose-efeito de acetilcolina em jejuno isolado de rato em condições controle (●—●) e na presença de EB do *Solanum fastigiatum*, incubado intraluminalmente, na dose de 100 $\mu\text{g/ml}$ (◇—◇). Os pontos representam a média ($n = 2$).

IV.2.4 — Teste «in vivo» da actividade curarizante em pintos

Nesta técnica não obtivemos resultados significativos.

IV.2.5 — Recto abdominal de sapo

A aplicação do EB na dose de 10 $\mu\text{g/ml}$ não modificou as curvas dose-efeito da acetilcolina (DE = 1,95. $10 - 5$ M para DE = 2,88. $10 - 5$ M).

A dose de 50 $\mu\text{g/ml}$ deslocou a curva dose-efeito da acetilcolina para a direita (DE = 1,95. $10 - 5$ M para DE = 1,47. $10 - 4$ M), sem alterar o efeito máximo ($n = 4$). Não houve contração na preparação quando o EB foi incubado.

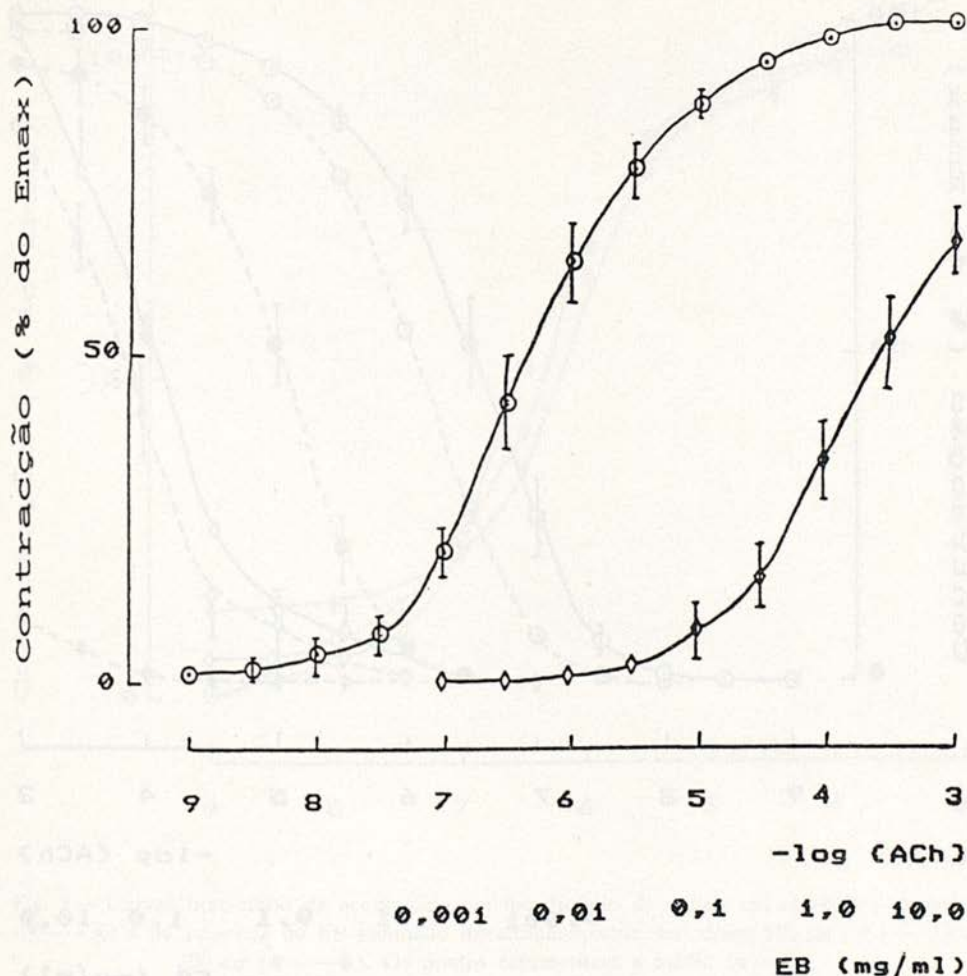


Fig. 5 — Curvas dose-efeito de acetilcolina (●—●) e do EB do *Solanum fastigiatum* (◇—◇) em jejuno isolado do rato. A curva do EB é em função do efeito máximo da acetilcolina na mesma preparação. Os pontos representam a média E.P.M. (n = 4). As doses do EB (abscissa) foram deslocadas à direita no gráfico para melhor ilustração.

IV.2.6 — Nervo frênico/diagrama de rato

O EB incubado, nas doses de 0,5 e 1 mg/ml, reduziu, aos 15 minutos, a amplitude da contração em 35 a 44%, mostrando um efeito dependente da dose (n = 2). Após lavagem das preparações, os efeitos do EB, nas duas doses, foram revertidos. A neostigmina, na dose de 10^{-6} M foi suficiente para reverter o efeito da D-tubocurarina. Os efeitos inibitórios nestas doses de EB foram potenciados.

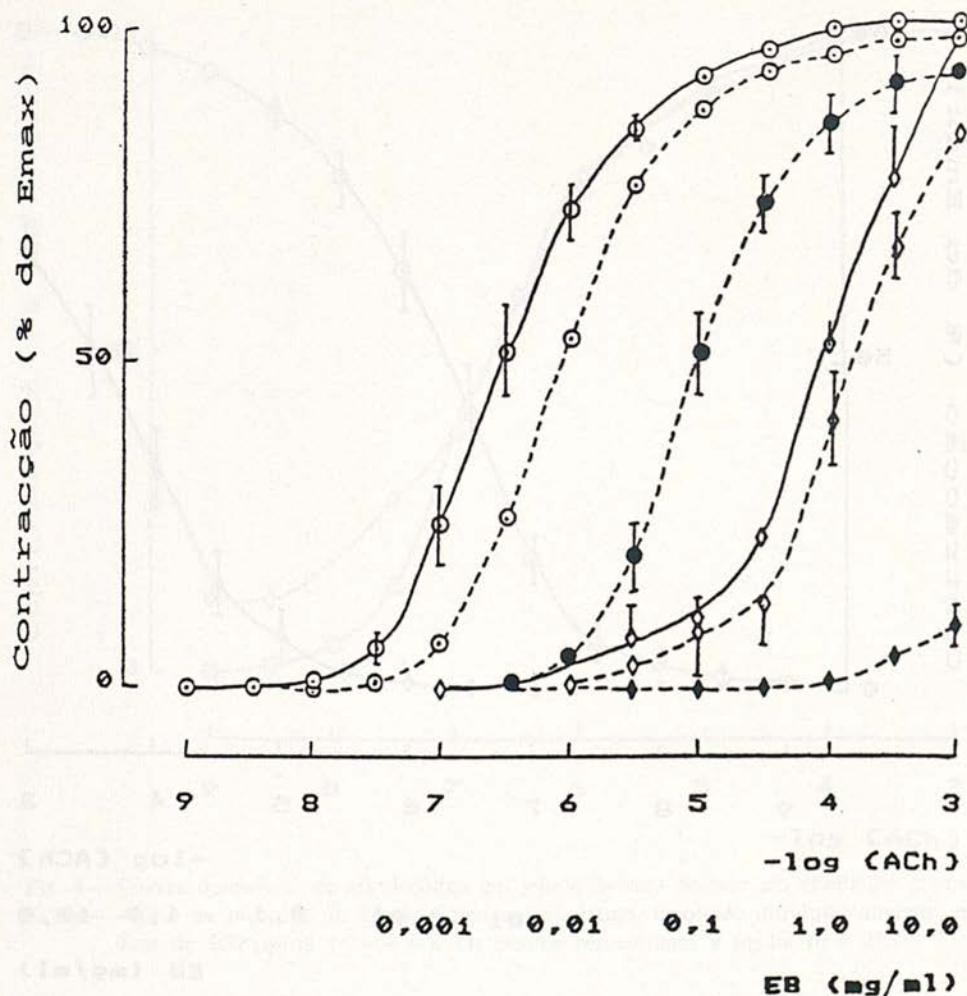


Fig. 6 — Curvas dose-efeito de acetilcolina (ACh) e do EB do *Solanum fastigiatum* em jejuno isolado de rato na ausência de ACh — só com EB (...◇—◇...), na presença de Atropina (...◆—◆...), ACh (...○—○...) e EB (...◇—◇—◇...). Os pontos (...●—●...) representam a média + E.P.M. (ACh controle n = 4; Atr 10⁻⁹ M + ACh n = 1; Atr 10⁻⁸ M + ACh n = 3 e EB controle n = 3, Atr 10⁻⁹ M + EB n = 2; Atr 10⁻⁸ M + EB n = 1)

V — DISCUSSÃO

O *Solanum fastigiatum* Will, da família Solanaceae, tem sido bastante utilizado, no sul do Brasil, com as denominações de Jupeba, Jurubela e Juripeba, sendo confundido com o *Solanum paniculatum* L.. Segundo informações popu-

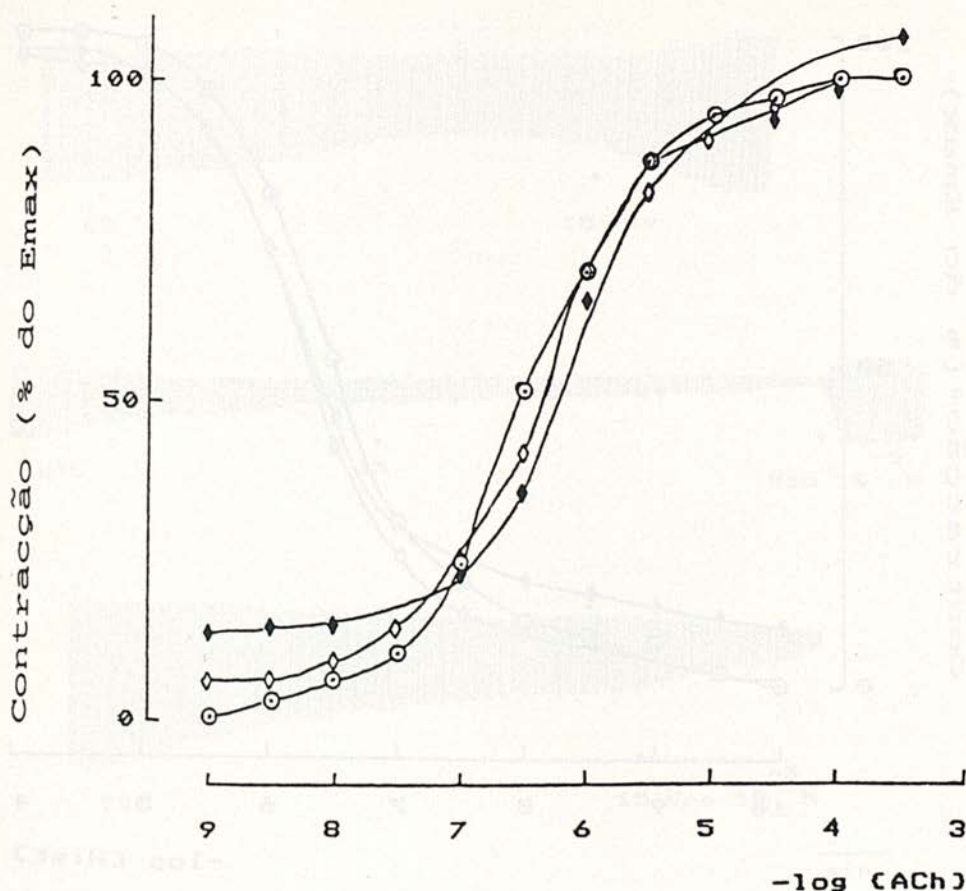


Fig. 7—Curvas dose-efeito de acetilcolina em íleo isolado de cobaia em condições controle (○—○) e na presença do EB incubado intraluminalmente, nas doses 100 µg (◇—◇) e 200 µg (◆—◆). Os pontos representam a média (n = 2)

lares, as folhas são utilizadas para tratamento das vias gastrointestinais e da espleno-hepatomegália. A sua toxicidade foi comprovada no gado. Com o objectivo de demonstrarmos a sua acção, fizemos um exame farmacológico sumário do EB etanólico das folhas do *S. fastigiatum* com administração intraperitoneal e observação dos aspectos depressivos dos animais. A sua toxicidade foi bem evidenciada quando os seus efeitos se intensificaram, provocando salivação intensa, seguida de relaxamento muscular, que levou à suspeita de uma acção curarizante e colinomimética (predomínio dos efeitos nicotínicos sobre os muscarínicos). Para comprovarmos com mais clareza estas acções, administrámos o EB em pintos, nos quais a salivação foi de grande intensidade e o relaxamento muscular bastante característico. Na administração do EB por via oral,

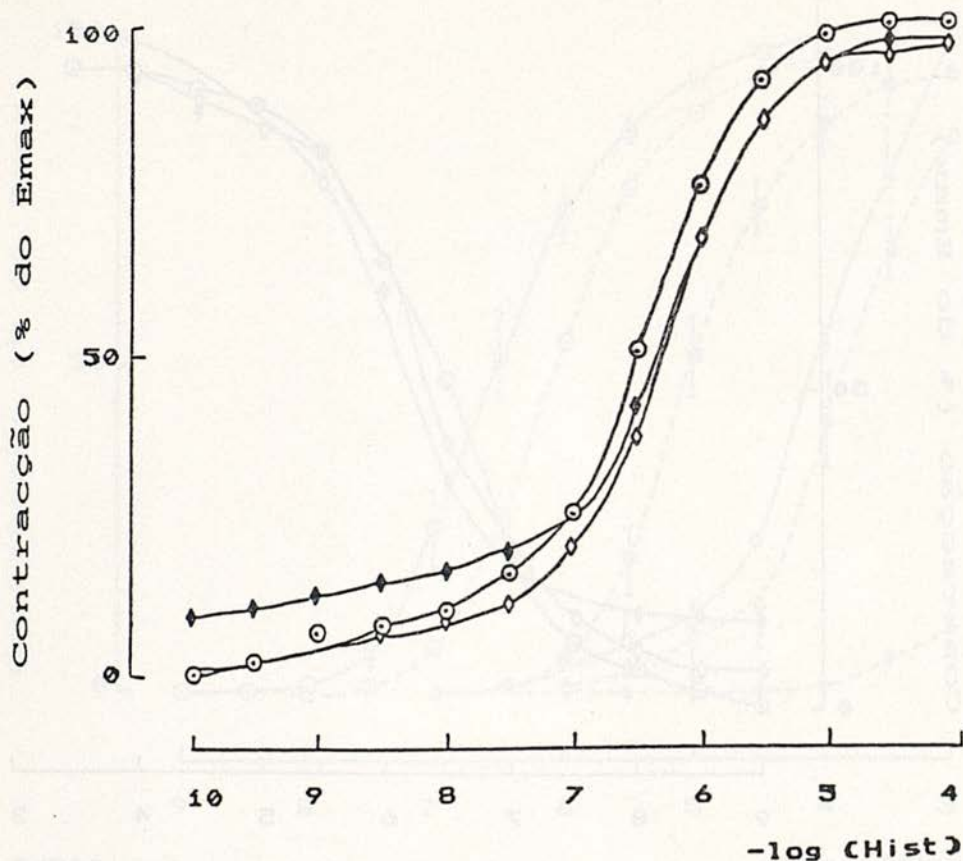


Fig. 8 — Curvas dose-efeito de histamina em íleo isolado de cobaia em condições controle (○—○) e na presença de EB, incubado intraluminalmente, nas doses de 100 µg (◇—◇) e 1000 µg (◆—◆). Os pontos representam a média (n = 2)

a sua toxicidade foi mascarada, tal como observámos nos animais em que utilizámos esta via, devido à menor absorção dos princípios activos tóxicos da planta. No registo da pressão arterial observámos hipotensão e bradicardia com a administração do EB em ratos. Aqueles foram bloqueados pelos efeitos muscarínicos da atropina nos seus receptores, provocando um efeito cardio-inibidor, já que a atropina actua nas células da musculatura cardíaca.

No jejuno isolado de rato observámos o efeito de contração do EB, obtendo curvas dose-efeito cumulativas, similares às da acetilcolina. Houve deslocamento para a direita destas curvas por acção da atropina, evidenciando uma acção colinérgica muscarínica sobre os efectores da musculatura lisa intestinal.

Ao aplicarmos o EB intraluminalmente, não houve alteração da resposta. A finalidade deste ensaio foi a eliminação dos efeitos não específicos do extracto

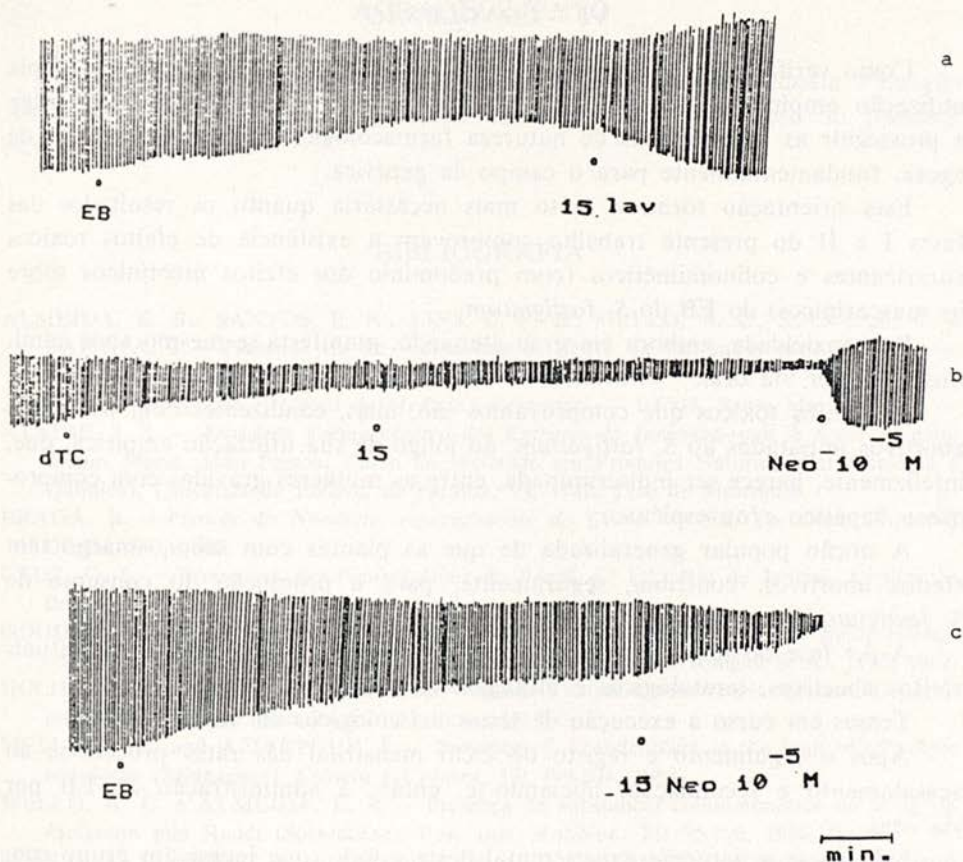


Fig. 9—Registo do efeito do EB do *Solanum* e da d-Tubocurarina (d-TC) sobre as contracções do músculo diafragma de rato, estimulado indirectamente, após lavagem (a) e na presença de neostigmina 10^{-5} M (b e c)

no mesmo meio agonista. Quando aplicámos a histamina não houve modificação, na resposta do órgão.

No nervo frénico/diafragma de rato, bem como no recto abdominal de sapo, observámos um efeito relaxante. Houve um deslocamento das curvas dose-efeito para a direita sem abaixamento do efeito máximo, comprovando uma resposta de antagonismo competitivo nos receptores nicotínicos, já que a nicotina, ou substâncias semelhantes, produzem uma descarga do mediador por estímulo ganglionar. As doses para reduzir as contracções no diafragma foram bem maiores do que as utilizadas no recto abdominal de sapo, mascarando uma possível acção competitiva.

VI — CONCLUSÃO

Como verificámos, o *Solanum fastigiatum* é uma espécie vegetal de ampla utilização empírica, com fins medicamentosos, cujo conhecimento nos obriga a prosseguir as investigações de natureza farmacológica orientadas, a partir de agora, fundamentalmente para o campo da genética.

Esta orientação torna-se tanto mais necessária quanto os resultados das fases I e II do presente trabalho comprovam a existência de efeitos tóxicos curarizantes e colinomiméticos (com predomínio dos efeitos nicotínicos sobre os muscarínicos) do EB do *S. fastigiatum*.

Esta toxicidade, embora em grau atenuado, manifesta-se mesmo após administração por via oral.

Os efeitos tóxicos que comprovámos são, aliás, condizentes com os efeitos abortivos imputados ao *S. fastigiatum*, ao longo da sua utilização empírica, que, infelizmente, parece ser indiscriminada, entre as mulheres grávidas com compromisso hepático e/ou esplênico.

A noção popular generalizada de que as plantas com sabor amargo têm efeitos abortivos, contribuí, seguramente, para a promoção do consumo do *S. fastigiatum*.

A 3.^a fase do nosso estudo visa a pesquisa e a comprovação de eventuais efeitos abortivos, teratológicos e mutagénicos da espécie em causa.

Temos em curso a execução de testes toxicológicos em ratas grávidas.

Após o seguimento e registo do ciclo menstrual das ratas procede-se ao acasalamento e fecundação, iniciando-se, então, a administração do EB por via oral.

Salienta-se a natureza experimntal deste estudo, que inclui um grupo controlo de ratas submetidas a placebo (soro fisiológico).

Em todas as ratas grávidas efectua-se uma pequena incisão abdominal, com uma periodicidade semanal (num total de 3 incisões), através da qual se observa o desenvolvimento embrionário e fetal.

Assim, pretende descartar-se a possibilidade de existirem outros factores de malformação fetal.

Parece-nos pertinente referir que a larga utilização comunitária da *S. fastigiatum*, no Brasil, permite estabelecer, como hipótese de trabalho, a pesquisa sistematizada de efeitos abortivos e teratológicos em mulheres grávidas, segundo um estudo epidemiológico com um desenho experimental de tipo retrospectivo.

No nosso horizonte está, ainda, a execução da fase IV, isto é, de um estudo farmacogenético do EB do *S. fastigiatum*, no sentido de elucidar eventuais diferenças interindividuais, nas diversas fases metabólicas (Farmacocinética).

Finalmente, aproveitamos esta ocasião para salientar a necessidade de promoção dos estudos de efeitos farmacológicos e genéticos de muitas outras plantas e substâncias de origem natural de utilização empírica, como remédios.

AGRADECIMENTO

Os autores manifestam o seu agradecimento a *Maria Cláudia Perdigão Andrade* pela colaboração dispensada, na elaboração da síntese do presente estudo.

BIBLIOGRAFIA

- ALMEIDA, E. R., SANTOS, E. R., LINS, C. F. B., MELLO, A. C., SOUCCAR, C. e LAPA, A. J. — Presença de da acetilcolina no fruto da «*Solanum melongena* L.» — *Rev. Inst. Antibióticos*, 22 (1/2): 113-120, 1984-85, Recife.
- Anais do IX Congresso Estadual de Medicina Veterinária* — UFMS, Santa Maria, 1985.
- ATAIDE, J. R. — *Atividade Farmacológica dos Extratos da Jurubeba-roxa, a Solanum patulosum Moric.* João Pessoa, Curso de Mestrado em Produtos Naturais (Farmacologia e Química), Universidade Federal de Paraíba, 99, 1982. Tese de Mestrado.
- BRAGA, R. — *Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará.* 2.^a Ed. Fortaleza, Imprensa Oficial, 540, 1960.
- CRUZ, G. L. — *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil.* 2.^a Ed., Rio de Janeiro, Civilização Brasileira, 599, 1982.
- GOODMAN, L. S., GILMAN, A. G., RALL, T. W. and MURAD, F. — *As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 7.^a Ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A., 1195, 1987.
- HOCHENE, F. C. — *Plantas e Substâncias Vegetais Tóxicas e Medicinais.* Editora, Departamento de Botânica. São Paulo, 355 ilust., 1939.
- MELLO, A. C. and AFIATPOUR, P. — Presence of Acetylcholine in the fruit of «*Physalis angulata*» (Solanaceae). *Ciência e Cultura*, 37: 799-804, 1985.
- MELLO, A. C. e ALMEIDA, E. R. — Presença de substância colinomimética no fruto da «*Solanum gilo* Raddi (Solanaceae). *Rev. Inst. Antibiot.*, 23: 95-106, 1986, Recife.
- MELLO, A. C., PEREC, C. J. and Rubio, M. C. — Acetylcholine-like activity in the fruit of the black nightshade (Solanaceae). *Acta Physiol. Latinoam.*, 28: 171-178, 1978.
- MORTON, C. — *A Revision of the Argentine Species of Solanum.* Cordoba, Argentina, 1972.
- PRELOG, V. and JEGER, O. — *The Chemistry of Solanum and veratrum alkaloids — The Alkaloids, Chemistry and Physiology.* Ed. R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Academic Press Inc. Publishers, 247-271, 1953, New York.
- REITZ, R. — Ed. *Flora Ilustrada Catarinense*, Itajai, 179-183, 1966.

ERRATUM

Referente ao N.º 3 — Volume XII (LXXVII) Lisboa 1991

ONDE SE LÊ:

DREPANOCITOSE: ALGUNS DADOS DE UM ESTUDO NA POPULAÇÃO DO CONCELHO DE CORUCHE

CAROLINO MONTEIRO*, JOSÉ RUEFF*,
ANA BELA FALCÃO^{+‡}, LUÍSA PORTUGAL⁺, GISELA MARTINS*,
M.^a ROSÁRIO ALMEIDA*, M.^a JOÃO MARTINS*

- * Faculdade de Ciências Médicas UNL, Departamento de Genética, I.H.M.T.,
Rua da Junqueira, 96 — 1300 Lisboa.
- + Centro de Saúde de Coruche, 2100 Coruche.
- ‡ Morada actual: Centro de Saúde de Vila Franca de Xira.

DEVE LER-SE:

DREPANOCITOSE: ALGUNS DADOS DE UM ESTUDO NA POPULAÇÃO DO CONCELHO DE CORUCHE

CAROLINO MONTEIRO*, JOSÉ RUEFF*,
ANA BELA FALCÃO^{+‡}, LUÍSA PORTUGAL⁺, GISELA MARTINS*,
M.^a ROSÁRIO ALMEIDA*, M.^a JOÃO MARTINS*, JOÃO TIAGO MEXIA**

- * Faculdade de Ciências Médicas UNL, Departamento de Genética, I.H.M.T.,
Rua da Junqueira, 96 — 1300 Lisboa.
- + Centro de Saúde de Coruche, 2100 Coruche.
- ‡ Morada actual: Centro de Saúde de Vila Franca de Xira.
- ** Faculdade de Ciências e Tecnologia UNL, Departamento de Matemática,
Quinta da Torre, 2825 Monte de Caparica.

ERRATUM

Relatório no M. 2 - Volume XII (XXVII) Julho 1981

ONDE SE LÊ:

DREPANOCITOSE:
ALGUNS DADOS DE UM ESTUDO NA POPULAÇÃO
DO CONCELHO DE CORUÇA

Carilhos Monteiro*, José Rivas**
ANA BILIA FALGÃO*, LUIZA PORTUGAL*, GISELA MARTINS*,
M. ROSÁRIO ALMEIDA*, M. JOÃO MARTINS*

* Faculdade de Ciências Médicas UPM, Departamento de Genética, ICMET,
Rua de Império, 90 - 4700 Lisboa
+ Centro de Saúde de Coruça, 4700 Coruça
** Unidade Local Centro de Saúde de Vila Franca do Xisto

DEVE LER-SE:

DREPANOCITOSE:
ALGUNS DADOS DE UM ESTUDO NA POPULAÇÃO
DO CONCELHO DE CORUÇA

Carilhos Monteiro*, José Rivas**
ANA BILIA FALGÃO*, LUIZA PORTUGAL*, GISELA MARTINS*,
M. ROSÁRIO ALMEIDA*, M. JOÃO MARTINS*, JOÃO JIÃO RIBEIRO**

* Faculdade de Ciências Médicas UPM, Departamento de Genética, ICMET,
Rua de Império, 90 - 4700 Lisboa
+ Centro de Saúde de Coruça, 4700 Coruça
** Unidade Local Centro de Saúde de Vila Franca do Xisto
** Faculdade de Ciências e Tecnologia UPM, Departamento de Biologia,
Quinta de Torre, 2625 Mafra de Górgona



BROTERIA GENÉTICA, Lisboa, XIII (LXXXVIII), 105-135, 1992

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA

FICHEIRO DE ACTIVIDADES DOS SÓCIOS

SÓCIOS HONORÁRIOS

PROF. DOUTOR AURÉLIO QUINTANILHA

(DESDE 18 DE FEVEREIRO DE 1974 e FALECIDO EM 27 DE JUNHO DE 1987)

PROF. DOUTOR ABÍLIO FERNANDES

(DESDE 29 DE DEZEMBRO DE 1975)

PROF. DOUTOR JOSÉ ANTUNES SERRA

(DESDE 26 DE JUNHO DE 1984 e FALECIDO EM 16 DE JUNHO DE 1990)

PROF. DOUTOR MIGUEL PEREIRA COUTINHO

(DESDE 16 DE JUNHO DE 1987)

SÓCIOS BENEMÉRITOS

INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGAÇÃO AGRÁRIA

(DESDE 12 DE DEZEMBRO DE 1982)

MARIA CÂNDIDA GHIRA

(DESDE 26 DE JUNHO DE 1984)

SÓCIOS AFECTIVOS E AGREGADOS

- ABREU, Maria Alexandra de Araújo Viegas*
 Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (UTAD), Quinta de Prados, 5000 Vila Real. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Cultura «in vitro» de Cereais (centeios, trigos e triticales)). G.P.
- ALBUQUERQUE DE MATOS, Rolanda Maria*
 Centro de Genética e Biologia Molecular, Av. Prof. Gama Pinto - 2, 1699 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Citogenética e Análise Genética de Helicídios e especialmente *Helix aspersa* e *Otala lactea*. Variação intra-específica em espécies polimórficas. Conservação do Recurso Natural que são os Helicídios de consumo. Conservação do Ambiente e alteração deste tendo como indicadores os Gastrópodes. Aplicações genéticas em Helicicultura. C.G.
 G.A.
 G.D.
 G.E.
- ALEXANDRE, Maria da Conceição Trabulo F.*
 Escola Secundária de Trancoso. 6420 Trancoso. Ensino Secundário.
- ALMEIDA, António José Leitão das Neves*
 Secção de Biologia. Faculdade de Farmácia, 1600 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Construção Genética de *Streptomyces*. Mapeamento do cromossoma de um mutante de *Bacillus subtilis*. G.M.
- ALMEIDA, Jorge Alexandre Matos Pinto de*
 Departamento de Botânica, Instituto Superior de Agronomia, 1339 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Transposões. G.M.
- ALMEIDA, Juliana M. Leandro Rebelo Cabral de*
 Escola Secundária Alves Martins, 3500 Viseu. Ensino Secundário.

(*)

C.G.	Citogenética
G.A.	Genética e Melhoramento Animal
G.D.	Genética da Diferenciação e Desenvolvimento
G.E.	Genética das Populações e Evolutiva
G.H.	Genética Humana
G.M.	Genética Molecular e Microbiana
G.P.	Genética e Melhoramento de Plantas

- ALMEIDA, Licinia de Jesus de*
Escola Secundária de Mira, 3070 Mira. Ensino Secundário.
- ALMEIDA, Luís Meneses de*
Serviço de Genética Médica da Faculdade de Medicina, 3049 Coimbra. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Aconselhamento Genético. Osteopatias Genotípicas. G.H.
G.E.
- ALMEIDA, Maria Adelaide Pereira de*
R. do Pedrogão, 54 Paredes, 2580 Alenquer. Ensino Secundário.
- ALMEIDA, Maria Helena Reis de Noronha Ribeiro de*
Departamento de Engenharia Florestal. Instituto Superior de Agronomia, 1399 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Estudos de Hibridação, Tolerância ao frio e Variabilidade Geográfica de *Eucalyptus globulus* Labill. G.P.
- ALMEIDA, Maria Judite Lourenço dos Santos*
Escola Secundária de Montemor-o-Velho, 3140 Montemor-o-Velho. Ensino Secundário.
- ALMEIDA, Maria Leonor Osório Solano de*
Laboratório de Genética Molecular, Faculdade de Ciências e Tecnologia, U.N.L. 2825 Monte da Caparica. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética Molecular Humana: aplicação da engenharia genética ao estudo de α , β e δ talassémias e tumor de Wilms. G.M.
G.H.
- ALMEIDA, Maria Margarida Falcão Pinto*
Escola Secundária Poeta António Aleixo, 8500 Portimão. Ensino Secundário.
- ALMEIDA, Vasco Manuel Leal Martins de*
Instituto de Antropologia, Faculdade de Ciências, 4000 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Citogenética e Genética Bioquímicas Humanas. C.G.
G.H.
- ALMEIDA, Victor Carlos Torres de*
Direcção Regional de Pecuária, Direcção de Serviços Veterinários, Divisão de Fomento e Melhoramento. Av. Comunidades Madeirenses, 9000 Funchal. Linhas de Investigação: Melhoramento em ovinos de carne e leite. G.A.
- AMARAL, Margarida Sofia Pereira Duarte*
Departamento de Química. Faculdade de Ciências. Bloco C1, Campo Grande, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: A resposta do Protozoário *Tetrahymena pyriformis* a um agente de stress: o meta-arsenito de sódio. Mecanismos de regulação da expressão genética envolvidos nesta resposta. G.M.
- AMARAL, Maria Glória Paulino Maia*
Escola Secundária n.º 1 de Ovar, 3380 Ovar. Ensino Secundário.

- AMORIM, António**
 Instituto de Antropologia, Faculdade de Ciências, 4000 Porto. Ensino G.H.
 Universitário. Linhas de Investigação: Genética Bioquímica. Mapeamento. Aplicações forenses e clínicas.
- ANDRADE, Joana Maria Saraiva Diamond Roxanes de**
 Laboratório de Patologia Experimental, Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Rua Prof. Lima Basto 1092 Lisboa Codex C.G.
 Linhas de Investigação: Exames citogenéticos de apoio à clínica oncológica.
- ANES, Elsa Maria Ribeiro dos Santos**
 Faculdade de Farmácia, 1600 Lisboa Codex. Ensino Universitário. G.M.
 Linhas de Investigação: Desenvolvimento de um sistema de clonagem e expressão genética em Mycobacterias.
- ANUNCIACÃO, Maria Clara Fernandes Trigo**
 Escola Secundária de Linda-a-Velha, 2795 Linda-a-Velha. Ensino Secundário.
- ARCHER, Luís**
 Laboratório de Genética Molecular, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, 2825 Monte da Caparica. Ensino G.M.
 Universitário. Linhas de Investigação: genética molecular humana; biotética; segurança em biotecnologia.
- ARRAIANO, Cecília Maria Pais de Faria de Andrade**
 Centro de Tecnologia Química e Biológica (C. T. Q. B.), Ap. 127, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Genética Molecular; mecanismos de regulação genética em procariontas. G.M.
- AZEVEDO, Deolinda Maria Rodrigues Jacinto de**
 Escola Secundária da Camarinha, 2900 Setúbal. Ensino Secundário.
- BAETA, José Manuel Pimentel**
 Direcção Serviços, Controlo e Qualidade de Sementes C.N.P.P.A. — INIA. Tapada da Ajuda, 1300 Lisboa. Linhas de Investigação: Controlo varietal. G.P.
- BAGULHO, Francisco João Cortes**
 Estação Nacional de Melhoramento de Plantas, Ap. 6, 7351 Elvas Codex. Linhas de Investigação: Melhoramento de cereais autogâmicos. G.P.
- BAPTISTA, Manuel Bonet Monteiro**
 Departamento de Botânica, Instituto Superior de Agronomia, 1399 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Fixação do Azoto; Fisiologia Vegetal.
- BAPTISTA, Maria Helena Serafim Guerreiro Brito**
 Inspeção-Geral do Ensino, Delegação Regional de Évora, Escola Preparatória André de Resende, 7034 Évora Codex. Ensino Secundário.

- BAPTISTA, Maria da Paz Dargent Campos Andrade Freire**
 Secção de Genética. Estação Agronómica Nacional, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Indução à androgenese «in vitro» em leguminosas. G.P.
 G.D.
- BARAHONA, Isabel Maria Corrêa Calvente**
 Instituto Gulbenkian de Ciência, Ap. 14, 2781 Oeiras Codex. Linhas de Investigação: Isolamento e caracterização de genes utilizando técnicas de Engenharia Genética. G.M.
- BARÃO, Maria Augusta Teixeira Duarte**
 Departamento de Botânica, Instituto Superior de Agronomia, 1399 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Estudo do controle genético do emparelhamento cromossómico e expressão nuclear. Melhoramento de trigos tetraploides. C.G.
 G.P.
- BARBOSA, Maria da Glória P.**
 Escola Secundária de Ponte de Lima, 4990 Ponte de Lima. Ensino Secundário.
- BARRACOSA, Helena Maria Guerreiro Pires**
 R. do Alportel, N.º 52 R/c, 8000 Faro. Ensino Secundário.
- BARRADAS, Manuel Torres**
 Estação Nacional de Melhoramento de Plantas, Ap. 6, 7351 Elvas Codex. Ensino Universitário. Coordenação de projectos de investigação no domínio do melhoramento de plantas. C.G.
- BARRADAS, Maria do Céu**
 Estação Nacional de Melhoramentos de Plantas, Ap. 6, 7351 Elvas Codex. Linhas de Investigação: Estudos citogenéticos em *Triticum e triticale*.
- BARRÃO, José Carvalho Braz**
 Professor responsável pelo Clube de Genética da Escola Secundária de Sá da Bandeira. Praça Prof. Egas Moniz, 2000 Santarém. Ensino Secundário.
- BARRETO, Maria Antónia Baltasar**
 Escola Secundária de Domingos Sequeira. Av. Arnesto Korrodi, 2400 Leiria, Ensino Secundário.
- BENTO, Maria Celeste Sena São Miguel**
 Instituto de Antropologia, Faculdade de Ciências, 4000 Porto. Linhas de Investigação: Genética Bioquímica Humana: Delegação de variabilidade genética a nível proteico. G.H.
- BESSA, Ana Maria Souto**
 Centro de Investigação das Ferrugens do Cafeeiro, Quinta do Marquês, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Melhoramento do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), selecção de genótipos e sua propagação *in vitro*. Station Fédérale de Recherches Agronomiques de Changins/Universidade de Neuchâtel (Suíça). Linhas de Investigação: Melhoramento do trigo (*Triticum aestivum* L.), variação somaclonal e selecção *in vitro* de plantas resistentes à *Septoria nodorum* Berck. G.P.

- BETTENCOURT, Aníbal Jardim**
 Centro de Investigação das Ferrugens do Cafeeiro, Estação Agronómica Nacional, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Genética de resistência à «ferrugem» em *Coffea*; Melhoramento de *Coffea arabica* para a resistência à «ferrugem». G.P.
- BOAVIDA, Maria Guida**
 Laboratório de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Mapa Genético Humano; Estudos Cromossómicos nas populações. G.H.
 G.C.
- BORBA, Helena Maria**
 Departamento de Genética, Faculdade de Ciências Médicas U.N.L. Rua da Junqueira, 96 1300 Lisboa. Ensino universitário. Linhas de Investigação: Toxicologia Genética. Testes de curto-termo utilizando procariontes. Monotorização biológica da exposição a genotoxícos ambientais.
- BRANDÃO, Celeste Fernandes da Silva**
 Instituto de Antropologia, Faculdade de Ciências, 4000 Porto. Linhas de Investigação: Estudo do endocruzamento em algumas populações humanas. Biologia e Ecologia das populações humanas. G.H.
 G.E.
- BRANDÃO, João Carlos Simões**
 Av. Cidade Lourenço Marques, Lote 159, 9.º - C Olivais Sul, 1800 Lisboa. Estudante.
- BRÁS, Maria Aldina Lopes**
 Serviço de Genética, Faculdade de Ciências Médicas, 1198 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Bioquímica nas alterações cromossómicas. G.H.
- BRITO, José Eduardo Lima**
 Divisão de Genética e Melhoramento de Plantas. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 5001 Vila Real Codex. Ensino Universitário. C.G.
- CABRITA, Pedro Manuel de Oliveira Pereira Vilela**
 Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, 2825 Monte da Caparica. Ensino Universitário.
- CAEIRO, Maria Filomena Ribeiro Aleobia da Silva Trebucho**
 Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências de Lisboa, Bloco C2 4.º piso, Campo Grande, 1700 Lisboa. Linhas de Investigação: Replicação e recombinação genética em células infectadas pelo vírus da Peste Suína Africana. Detecção precoce da expressão do sexo em *Actinidia deliciosa*. G.M.
 G.P.
- CALADO, Maria Celeste de Assunção Vaz Gomes**
 Escola Secundária Diogo de Gouveia, 7800 Beja. Ensino Secundário.
- CALHA, Maria de Lurdes Pinheiro**
 Escola Secundária de Santa Maria, R. Pedro Cintra, n.º 10, 2710 Sintra. Ensino Secundário.

- CANHOTO, Jorge Manuel Pataca Leal*
 Museu, Laboratório e Jardim Botânico — Universidade de Coimbra,
 3049 Coimbra Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: G.P.
 Morfogénese em cultura de tecidos vegetais.
- CANO, Maria Constança Fonseca R.*
 Escola Secundária N.º 1, 7899 Beja.
- CARDOSO, Maria Adelaide de Almeida Santos*
 Instituto de Biologia Médica, Faculdade de Medicina, 3049 Coimbra
 Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Ultraestrutura G.H.
 Celular e Citogenética Humana.
- CARDOSO, Maria Cristina Simões da Silva*
 Centro de Tecnologia Química e Biológica (C. T. Q. B.), Ap. 127,
 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Fagos temperados de *Bacillus* G.M.
subtilis.
- CARDOSO, Maria Helena M. S. S. Teixeira*
 Escola Secundária D. Dinis, 3000 Coimbra. Ensino Secundário.
- CARDOSO, Maria Luís Moral Westerman*
 Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães. Praça Pedro Nu-
 nes, 74, 4000 Porto. Linhas de Investigação: Diagnóstico Bioquímico
 de Doenças Hereditárias do Metabolismo. Acidurias orgânicas.
- CARNEIRO, Ana Paula da Conceição*
 Centro de Estudos de Bioquímica e Fisiologia Animal, Instituto Rocha
 Cabral, 1200 Lisboa. Linhas de Investigação: Regeneração Hepática. G.P.
- CARNEIRO, João Paulo Barbas Gonçalves*
 Estação Nacional de Melhoramento de Plantas, Ap. 6, 7351 Elvas
 Codex. Linhas de Investigação: Melhoramento de plantas forrageiras G.H.
 e pratenses.
- CARNEIRO, Maria Filomena L. I. M. N.*
 Centro de Investigação das Ferrugens do Cafeeiro, Estação Agronó-
 mica Nacional, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Mutagénese em G.P.
Coffea arabica L.e na *Hemileia vastatrix* Berk & Br. Cultura «in
 vitro» de tecidos de *Coffea* spp., nomeadamente de anteras/polén.
- CARNIDE, Olinda da Conceição Pinto*
 Divisão de Genética e Melhoramento de Plantas — Instituto Univer-
 sitário de Trás-os-Montes e Alto Douro, Ap. 202, 5001 Vila Real Codex. G.P.
 Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Estudos citogenéticos e
 melhoramento de cereais (Trigo, Centeio e Triticale).
- CARNIDE, Valdemar Pedrosa*
 Divisão de Genética e de Melhoramento de Plantas. Universidade de C.G.
 Trás-os-Montes e Alto Douro, Ap. 202, 5001 Vila Real Codex. Ensino G.P.
 Universitário. Linhas de Investigação: Citogenética e melhoramento de
 plantas com interesse forrageiro.

- CARREIRA, Maria da Conceição Penteado e Silva*
 Estação Nacional de Selecção e Reprodução Animal, Rua Elias Garcia, 38, Venda Nova, 2700 Amadora. Linhas de Investigação: Imunogenética. Grupos sanguíneos dos bovinos e Poliformismos Bioquímicos (Bovinos e Equídeos). G.A.
- CARVALHEIRA, António Ferreira*
 Instituto de Biologia Médica, Faculdade de Medicina, 3049 Coimbra Codex. Ensino Universitário. G.M.
- CARVALHO, Ana Mónica de Oliveira e Silva Rodrigues Garcia Ramos*
 Instituto de Antropologia, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 3000 Coimbra. Linhas de Investigação: Investigação de heterogeneidade electroforética de Proteínas detectáveis no sangue humano. G.H.
- CARVALHO, Maria da Assunção Siqueira de*
 Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Estudo do mapa génico. Citogenética humana. C.G. G.H.
- CARVALHO, Maria Egídia de Sousa Bettencourt de*
 Instituto de Ciências Biomédicas «Abel Salazar», 4000 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Regulação da actividade auto-lítica em *Streptococcus faecium*. G.M.
- CARVALHO, Maria Natália Alves Fernandes*
 Escola Secundária do Fundão, 6230, Fundão. Ensino Secundário.
- CARVALHO, Miguel António Ponces de*
 Rua da Bela Vista à Lapa, 55, 1200 Lisboa. Ensino Secundário.
- CARVALHO, Vítor Manuel Batista Moura de*
 Estudante da Faculdade de Ciências de Lisboa a estagiar no Laboratório de Citogenética do J. G. C. Largo Cristóvão da Gama, 14, 6.º B, 2700 Amadora.
- CASTANHAS, Lena Marília M. Vitória de Faria e Oliveira*
 Escola Secundária de José Estêvão, 3800 Aveiro. Ensino Secundário.
- CASTEDO, Sérgio Manuel Madeira Jorge*
 Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética Médica e Genética Oncológica. G.H.
- CASTRO, José Adalmiro Barbosa Dias de*
 Escola Secundária de Alexandre Herculano, Av. Camilo, 4300 Porto. Ensino Secundário.
- CASTRO, Marília Pisco*
 Escola Secundária da Sé, Estrada das Alcáçovas, 7000 Évora. Ensino Secundário.

- CASTRO-E-ALMEIDA, Maria Emília*
 Centro de Antropobiologia, Instituto de Investigação Científica Tropical, 1000 Lisboa. Linhas de Investigação: Diversidade Biológica Humana das populações actuais. G.H.
 G.E.
- CATARINO, Fernando Pereira Mangas*
 Departamento de Botânica, Faculdade de Ciências de Lisboa, 1295 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Endoploidia na diferenciação da suculência salina. C.G.
 G.D.
- CHAMBEL, Filomena A. Pinto Dias Teixeira*
 Escola Secundária de Mogadouro, 5200 Mogadouro. Ensino Secundário.
- CHAVECA, Maria Teresa Cardoso Marques da Cruz Franco*
 Faculdade de Farmácia, 1699 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Toxicologia genética em linhas celulares eucarióticas. G.H.
- CHAVES, Raquel Maria Garcia dos Santos*
 Faculdade de Ciências do Porto. Ensino Universitário.
- CONSTANT, Ruth Arez*
 Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Mapa génico humano. Estudos cromossómicos na população. C.G.
 G.H.
- CORREIA, António Carlos Matias*
 Departamento de Biologia. Universidade de Aveiro, 3800 Aveiro. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Isolamento e Caracterização de plasmídeos Bacterianos da Ria de Aveiro. G.M.
- CORREIA, Jorge Calado Antunes*
 Departamento de Produção Animal, Faculdade de Medicina Veterinária, 1199 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Melhoramento Genético Animal: porcos e coelhos. Conservação de Recursos Genéticos. G.E.
 G.A.
- CORREIA, Maria Ermelinda dos Santos*
 Escola Secundária de S. João do Estoril, 2765 S. João do Estoril. Ensino Secundário.
- COSTA, António Maurício Pinto da*
 Escola Secundária de Bocage, 2990 Setúbal. Ensino Secundário.
- COSTA, João Manuel de Vasconcelos*
 Instituto Gulbenkian de Ciência, Ap. 14, 2781 Oeiras Codex. Linhas de Investigação: Biologia e Genética Moleculares do Vírus da Peste Suína Africana.
- COSTA, José Eduardo Lima Pinto da*
 Instituto de Medicina Legal do Porto, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Hereditariedade das impressões digitais. Genética da Psiquiatria. Criminalidade e Genética. G.H.

COSTA, José Maria Loureiro

Pr. Dr. Pedro Teotónio Pereira, n.º 16 - 3.º Esq., 4300 Porto.

COUTINHO, José Norberto Prates

Departamento de Cereais. Estação Nacional de Melhoramento de Plantas, Ap. 6, 7351 Elvas Codex. Linhas de Investigação: Melhoramento de trigo: mole, rijo, triticale, cevadas dísticas e hexásticas e aveia. G.P.

COUTINHO, Miguel Pereira

Departamento de Botânica, Instituto Superior de Agronomia, 1399 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Melhoramento da Videira, particularmente no que se refere à resistência a doenças criptogâmicas. G.P.

CRISTÓVÃO, Luísa Maria Ferreira

Departamento de Genética, Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Faculdade de Ciências Médicas, Rua da Junqueira n.º 96, 1300 Lisboa. Linhas de Investigação: Radiogenética — Envolvendo o estudo de mecanismos lesivos e de reparação do DNA em células leucocitárias humanas.

CRUZ, Gil Silva

Instituto Botânico, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 3049 Coimbra Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Crescimento e diferenciação celular vegetal *in vitro*: — Morfologia e variação citogenética induzida em culturas de tecidos vegetais. C.G. G.D.

CUNHA, Adérito Luís Alves da

Escola Secundária Gama Barros, 2735 Cacém. Ensino Secundário.

CUNHA, Isabel Maria de Almeida Alves Pereira Carvalho

Escola Secundária Infanta D. Maria, 3000 Coimbra. Ensino Secundário.

CUNHA, Maria Fernanda Agostinho Gonçalves da

Escola Secundária de Almada (Pragal), 2800 Almada. Ensino Secundário.

CUNHA, Maria José Cabrita da Silva e

Escola Secundária João de Deus, 8000 Faro. Ensino Secundário.

CUNHA, Maria Regina de Morais Melícias Duarte

Escola Secundária das Caldas da Rainha, 2500 Caldas da Rainha Ensino Secundário.

CUNHA, Zaida Rodrigues Lopes da

Instituto Gulbenkian de Ciência, Ap. 14, 2781 Oeiras Codex. Linhas de Investigação: Citogenética do Trigo e outras Triticinae. Estudo Genético das proteínas de reserva. C.G.

- DE BOELPAEPE, Robert Emile Angèle*
Especializado no domínio da mutagénese vegetal e genética do ambiente. Rua Fernão Lopes, 14 - 4.º Esq., 2780 Oeiras. C.G.
- DIAS, Anabela da Natividade Lopes*
Laboratório de Genética Humana. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex. Ensino Secundário. Linhas de Investigação: Hibridação de células somáticas homem x murganho; estabelecimento de linhas linfoblastoides com o vírus de Epstein-Barr. C.G. G.H.
- DIAS, Maria Lisete Preto Galego*
Instituto Gulbenkian de Ciência, Ap. 14, 2781 Oeiras Codex. Linhas de Investigação: Regulação da Expressão Genética no Protozoário *Tetrahymena pyriformis*. G.M.
- DIAS, Maria Manuela Pascoal*
Escola Secundária Avelar Brotero, 3000 Coimbra. Ensino Secundário.
- DOMINGUES, Maria Helena Vaz*
Escola Secundária da Moita, 2860 Moita. Ensino Secundário.
- DUARTE, José Manuel Cardoso*
Departamento de Tecnologia de Indústrias Químicas — LNETI. Que- luz de Baixo, 2745 Queluz. Ensino Universitário. Linhas de Investi- gação: Produção de amino-ácido; produção de vitamina B-12. G.M.
- DUARTE, Júlio António Borgão*
Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências de Lisboa, Bloco C2, 4.º Piso, Campo Grande, 1700 Lisboa. Linhas de Investiga- ção: Estudo do Controle da Expressão Genética em *Saccharomyces cerevisial*. Genética da Tradução.
- DUARTE, Maria Aida da Costa e Silva da Conceição*
Faculdade de Farmácia, 1699 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Factores de virulência em estirpes bacterianas de origem clínica; Plasmídeos de resistência. G.M.
- ESCOLA SECUNDÁRIA DE MONTEMOR-O-NOVO*
7050 Montemor-o-Novo.
- ESCOLA SECUNDÁRIA DO MONTIJO*
2870 Montijo.
- ESCOLA SECUNDÁRIA DE MOURA*
7860 Moura.
- EVANGELISTA, José Manuel Gomes*
Escola Secundária n.º 1, 2870 Montijo. Ensino Secundário.
- FARIA, Graça Maria dos Santos Costa*
Escola C + S de Caranquejeira, 2415 Caranquejeira. Ensino Secundário.

- FARIA, Maria dos Anjos Inocência Teixeira de*
Escola Superior de Educação, 4900 Viana do Castelo. Ensino Superior Politécnico. Linhas de Investigação: Concepções alternativas e aprendizagem de conceitos — Ciências de Educação.
- FARIA, Maria Emília Nunes Caetano*
Escola Secundária Anselmo de Andrade, 2800 Almada. Ensino Secundário.
- FARINHA, Maria de Fátima Delgado Domingues*
Escola Secundária de Amato Lusitano, Av. Infante Santo, 6000 Castelo Branco. Ensino Secundário.
- FERNANDES, Abílio*
Instituto Botânico, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 3049 Coimbra Codex. Linhas de Investigação: Citoxonomia das plantas vasculares de Portugal. C.G.
- FERNANDES, Rosa Maria*
Sector de Química e Bioquímica, Escola Superior Agrária de Beja, 7800 Beja. Ensino Superior Politécnico. Linhas de Investigação: Química da água e produtos de origem animal. G.M.
- FERREIRA, Francisco da Fonseca*
Escola Secundária Infanta D. Maria, 3000 Coimbra. Ensino Secundário. Linhas de Investigação: Aprofundar e atualizar conhecimentos nos domínios da citogenética e da genética das populações e evolutiva. G.M.
- FERREIRA, Idalécia Freitas Artilheiro*
Escola Secundária de André de Gouveia, 7000 Évora. Ensino Secundário.
- FERREIRA, João Luís de Carvalho Baptista*
Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências, Edifício C2 - 4.º Piso, Campo Grande, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética e Biotecnologia de Fungos. Genética Mitocondrial e da Resistência a drogas em Fungos. G.M.
- FERREIRA, Paula Cristina dos Santos Fonseca*
Escola Secundária de Figueiró dos Vinhos, 3260 Figueiró dos Vinhos. Ensino Secundário.
- FIALHO, Maria Elisa de Oliveira Antunes de Sousa*
Escola Secundária de Benfca, 1500 Lisboa. Ensino Secundário.
- FIALHO, Maria da Graça Monteiro de Azevedo*
Departamento de Biologia, Faculdade de Ciências, Bloco C2, Campo Grande, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética da Produção da Bacitracina. G.M.

- FIGUEIREDO, Maria Manuela Sérvulo de**
Escola Secundária de Sá da Bandeira, 2000 Santarém. Ensino Secundário.
- FONSECA, Maria Celeste Correia**
Cidade Nova — Edifício 2 - 8.º, Letra F, Sto. António dos Cavaleiros, 2670 Loures.
- FRAGOSO, Maria Luísa Pessoa**
Escola Secundária de Linda-a-Velha, Rua Domingos Fernandes, 2795 Linda-a-Velha. Ensino Secundário.
- FURTADO, José Manuel Bértolo**
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Diagnóstico Pré-Natal de anomalias cromossómicas. G.H.
- GAMA, Maria da Conceição Ferraz de Sousa**
Escola Secundária Sá de Miranda, 4700 Braga. Ensino Secundário.
- GOMES, Maria Paula de Figueiredo**
Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Centro Norte, 4200 Porto. Linhas de Investigação: Citogenética de Leucemias e Tumores Sólidos. C.G. G.H.
- GOMES, Rui Artur Paiva Loureiro**
Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências, Edifício C2, Piso 4, Campo Grande, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Controle genético da divisão celular — Genes mitóticos do cromossoma 2 de *Drosophila melanogaster*. G.D.
- GONÇALVES, André Dias**
Escola Secundária D. Pedro V, 1500 Lisboa. Ensino Liceal.
- GONÇALVES, João Manuel Braz**
Faculdade de Farmácia, 1700 Lisboa. Linhas de Investigação: Construção de vectores de clonagem em Mycobacterias. Caracterização dos mecanismos de expressão genética em Mycobacterias. G.M.
- GONÇALVES, Maria Helena Lobo Maia**
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 4000 Porto. Linhas de Investigação: Regulação da actividade autolítica em *Streptococcus faecium*. G.M.
- GOUVEIA, João Óscar Sá Morais**
Escola Secundária de Valadares, 4405 Valadares. Ensino Secundário.
- GRAÇA, Maria del Carmen Dominguez Bentes**
Escola Secundária de S. Julião, 2900 Setúbal.

GRILO, Maria Leonor H. Teles

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 4000 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Estudo da interacção nucleocitoplasmática em mutantes deficientes na síntese da enzima citocromooxidase de *Neurospora crassa*, com o objectivo de obter informação sobre o mecanismo de regulação da síntese da enzima. Melhoria de estirpes de leveduras por meio de engenharia genética.

G.M.

GUEDES-PINTO, Henrique

Divisão de Genética e Melhoramento de Plantas, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 5001 Vila Real Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Citogenética de Cereais (triticale, trigo e centeio). Cultura «in vitro» em cereais e *vitis*. Melhoramento do triticale e trigo.

C.G.

G.P.

GUIMARÃES, Maria Ludovina Lopes Silva

Instituto Botânico, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 3049 Coimbra Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Morfogénese em cultura de tecidos vegetais. Cariótipo em cultura de tecidos vegetais.

C.G.

G.P.

GUSMÃO, Luís Filipe de Lemos Botelho

Departamento de Genética, Estação Agronómica Nacional (INIA), 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Avaliação de cultivares. Recursos Genéticos.

G.P.

HAGENFELDT, Maria Manuel A. D. Fonseca

Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Doenças metabólicas. Estudo de mecanismos metamólicos intermediários.

G.H.

HENRIQUES, Adriano Oliveira

Centro de Tecnologia Química e Biológica (C.T.Q.B.), Ap. 127, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Análise de Regulação do Mecanismo de Esporulação de *Bacillus subtilis*.

G.M.

INSTITUTO DE ANTROPOLOGIA DA UNIVERS. DE COIMBRA

Edifício S. Bento, 3000 Coimbra.

INSTITUTO POLITÉCNICO DO PORTO

4200 Porto.

ISIDORO, José Manuel Morais Ferreira

Rua D. Manuel de Basto Pina, 1-2.º Dto., 3000 Coimbra. Ensino Secundário.

JÁCOME, Maria de Guadalupe Soeiro da Graça Curado

Escola Secundária de Gil Eanes, 8600 Lagos. Ensino Secundário.

JESUS, Maria Antónia Galvão Parreira do Rosário Tomé de

Escola Secundária Machado de Castro, Rua Saraiva de Carvalho, n.º 39, 1200 Lisboa. Ensino Secundário.

- JORDÃO, Maria Isabel Nobre Franco de Portugal D.* G.M.
 Faculdade de Farmácia, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Desenvolvimento de um sistema de clonagem e expressão genética em Microbactérias.
- JORGE, Maria da Graça Gil* C.G.
 Laboratório de Patologia Experimental, Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 1095 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Actividade citogenética desenvolvida no apoio à clínica, sobretudo clínica oncológica.
- JORGE, Maria Margarida de Oliveira* C.G.
 Laboratório de Patologia Experimental, Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 1095 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Actividade citogenética desenvolvida no apoio à clínica, sobretudo clínica oncológica.
- LAIRES, António José C. Lucas*
 Faculdade de Ciências e Tecnologia, U.N.L., 2825 Monte da Caparica. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Toxicologia Genética. Tóxicos genóticos ambientais. Testes de curto-termo utilizando procariontes e eucariontes. Mecanismos de lesão por genotóxicos.
- LAVINHA, João M. L. B.* G.M.
 Laboratório de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Biologia molecular das doenças genéticas humanas: Talassémias e outras hemoglobinopatias, hemofilia, fibrose quística, tumor de Wilms, retinoblastoma e doença poliquística renal do adulto. G.H.
- LEÃO, Maria Cecília de Lemos Pinto Estrela* G.M.
 Departamento de Biologia, Universidade do Minho, 4700 Braga. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Termomicrobiologia. Produção de Etanol. Transporte de ácidos orgânicos em leveduras e sua regulação.
- LEITÃO, Maria do Carmo de Carvalho Póvoa*
 Departamento de Biologia — Divisão de Genética. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (UTAD), 5001 Vila Real Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Mutagénese.
- LENCASTRE, Hermínia Garcez de* G.M.
 Centro de Tecnologia Química e Biológica (C.T.Q.B.), Ap. 127, 2780 Oeiras. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Clonização de Genes de Esporulação de *Bacillus subtilis*. Mecanismo de transdução em *Bacillus subtilis*. Caracterização de mutantes de *Bacillus subtilis* resistentes ao fago SPP1.
- LIMA, Maria José Escária Santos Brito*
 Escola Secundária Gabriel Pereira, 7000 Évora. Ensino Secundário.
- LIMA, Nelson Manuel Viana da Silva*
 Área da Ciência Integrada, Universidade do Minho, 4700 Braga. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Estudo da Fisiologia e Genética de leveduras flocculantes.

- LOPES, Amândio Joaquim Madeira*
 Instituto Gulbenkian de Ciência, Ap. 14, 2781 Oeiras Codex. Ensino
 Universitário. Linhas de Investigação: Efeitos da temperatura e de
 antibióticos em perfis cinéticos e energéticos de leveduras com intere-
 sse médico e industrial. Mutantes resistentes e antibióticos e mutan-
 tes deficientes respiratórios.
- LOPES, Ana Cristina Alves Silva Santos*
 Faculdade de Ciências e Tecnologia, U.N.L., 2825 Monte da Caparica.
 Linhas de Investigação: Análise molecular de regiões do cromossoma
 11 implicadas na génese do Tumor de WILMS. G.H.
- LOURENÇO, Maria de Lurdes da Costa* G.H.
 Escola Secundária Nuno Álvares, 6000 Castelo Branco. Ensino Secun-
 dário.
- LUIS, José Henrique Pereira*
 Departamento de Protecção Radiológica LNETI, Estrada Nacional 10, C.G.
 2685 Sacavém. Linhas de Investigação: Citogenética humana, Radio-
 sensibilidade, Toxicologia genética das radiações.
- MAÇÃS, Benvindo Martins*
 Estação Nacional de Melhoramento de Plantas, Ap. 6, 7351 Elvas
 Codex. Linhas de Investigação: Melhoramento genético de cereais auto-
 gâmicos (trigo, triticale, cevada e aveia). G.P.
- MACHADO, Manuel Augusto Martins Peres*
 Escola Secundária N.º 1, Estrada do Alentejo, 2900 Setúbal. Ensino
 Secundário.
- MACHADO, Maria José Alves da Silva*
 Escola Secundária de Santa Maria do Oliva, 2300 Tomar. Ensino
 Secundário.
- MADEIRA, José Manuel de Jesus*
 Departamento de Zoologia e Antropologia. Faculdade de Ciências de
 Lisboa. Bloco C2 3.º Piso, Campo Grande, 1700 Lisboa.
- MADEIRA, Maria dos Anjos Mesquita*
 Escola Secundária de Pombal, 3100 Pombal. Ensino Secundário.
- MAIA, José dos Santos Nascimento*
 INIA — CRIDA de Entre-Douro e Minho, Gualter, 4700 Braga. Linhas
 de Investigação: Melhoramento de Milho, melhoramento de milho no
 sentido de resistência a doença e pragas; melhoramento do milho no
 sentido do aumento em conteúdo de proteína. C.G.
 G.P.
- MAIA, Maria de Fátima Valente Dias Pereira Batista*
 Escola Secundária Gil Vicente, 1100 Lisboa. Ensino Secundário.
- MALAFIA, Reinalda da Silva Gomes*
 Escola Secundária Carolina Michaelis, 4000 Porto. Ensino Secundário.

- MALHEIRO, Maria Isabel da Silva Nogueira Bastos*
Laboratório de Citogenética, Instituto de Ciências Biomédicas «Abel Salazar», 4000 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Cromossomopatias. Estudo ultraestrutural dos cromossomas humanos com especial incidência nas associações dos cromossomas acrocêntricos. Colaboração com a Universidade de Trás-os-Montes na caracterização cariológica dos bovinos maroneses. C.G.
G.H.
G.A.
- MANCO, Licínio Manuel Mendes*
Instituto de Antropologia, Faculdade de Ciências, 3000 Coimbra. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Heterogeneidade Electroforética das proteínas detectáveis no sangue humano. G.H.
- MARQUES, Adérito dos Santos Miguel Lourenço*
Escola Secundária de Sá da Bandeira, 2000 Santarém. Ensino Secundário.
- MARQUES, Duarte Victorino*
Centro de Investigação das Ferrugens do Cafeeiro, Estação Agronómica Nacional, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Análise genética e transferência de genes de resistência em *Coffea sp.* Cultura de tecidos de plantas «in vitro», nomeadamente do gén. *Coffea*. G.P.
- MARQUES, Ramira Ferreira Tavares Anatole*
Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Diagnóstico Pré-Natal de anomalias cromossómicas. C.G.
- MARTINS, Anabela Rodrigues Lourenço*
Escola Superior Agrária de Bragança, 5300 Bragança. Ensino Superior Politécnico. Linhas de Investigação: Multiplicação, Enraizamentos e Micorrização «in vitro» de *Castanea sativa*.
- MARTINS, Antero Lopes*
Departamento de Botânica — Instituto Superior de Agronomia, 1399 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Melhoria do da videira em relação à resistência a doenças Criptogâmicas. Selecção massal e clonal da videira. G.P.
- MARTINS, Deolinda da Costa*
Instituto de Higiene e Medicina Social, Faculdade de Medicina, 3049 Coimbra Codex. Ensino Universitário.
- MARTINS, Gisela Maria Janeiro*
Departamento de Genética. Faculdade de Ciências Médicas, Rua da Junqueira, 96, 1300 Lisboa. Linhas de Investigação: Pesquisa de Marcadores Bioquímicos e Moleculares em Patologia Gástrica e Intestinal, nomeadamente úlcera. G.M.
G.H.

MARTINS, João Manuel Neves

Departamento de Botânica, Instituto Superior de Agronomia, 1399 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Caracterização e melhoramento do género *Lupinus*. Selecção de linhas isentas em alcaloides e com elevados teores proteicos e lipídeos de *L. albus* e *L. mutabilis*. G.P.

MARTINS-LOUÇÃO, Maria Amélia

Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências de Lisboa, Campo Grande, Bloco C2, Piso 4, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Estudos de nutrição mineral em *Ceratonia siliqua* e *Quercus suber*. Trabalhos realizados a nível de campo e laboratório. Estudos de propagação de plantas lenhosas: estacas e micropropagação. C.G.

MARUJO, Joaquim Fernando Parra Pereira

Departamento de Antropologia, Unidade de Investigação em Antropociências. Universidade Internacional para a Terceira Idade, Rua das Flores, 85 - 1.º, 1200 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Paleontologia. Influências Genéticas no Desenvolvimento. Fontes Biológicas e Sociais do Comportamento Humano. A Dinâmica entre a Hereditariedade e o Meio Ambiente na Formação da Personalidade Humana. A Problemática do Envelhecimento e a Saúde Mental do Idoso. G.H.
G.E.
G.D.

MATA, Maria de Fátima Nunes

Escola Secundária de Nuno Álvares, 6000 Castelo Branco. Ensino Secundário.

MATIAS, Luís Manuel de Sousa

Hospital Distrital de V. N. F., 4760 Vila Nova de Famalicão.

MENDES, Júlio Manuel Diogo

Escola Secundária do Montijo, 2870 Montijo. Ensino Secundário.

MENDES, Manuel António dos Santos Carvalho

Escola C + S de Paços de Sousa, 4560 Penafiel. Ensino Secundário. G.P.
Linhas de Investigação: Aprofundar e actualizar conhecimentos nos domínios da Genética e Melhoramento de Plantas e Genética Humana. G.H.

MENDO, Maria Helena Pires

Escola Secundária de Mogadouro, 5200 Mogadouro. Ensino Secundário.

MENDONÇA, Isabel Maria Theriaga Mendes Varanda Gonçalves Lopes de Faculdade de Ciências e Tecnologia — Universidade Nova de Lisboa. Linhas de Investigação: Hemoglobinopatias.

MESQUITA, Maria do Céu da Rocha Tavares Vicente

Escola Secundária N.º 2 de Abrantes, 2200 Abrantes. Ensino Secundário.

- METELLO, Francisco Luís Marques*
 Instituto de Biologia, Faculdade de Medicina, 3049 Coimbra. Linhas
 de Investigação: Genética Médica. C.G.
 G.H.
- MEXIA, João Tiago Nunes*
 Faculdade de Ciências e Tecnologia, U.N.L., 2825 Monte da Caparica.
 Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Estatística e ensaios de
 adaptação em plantas.
- MIRANDA, Helena Costa Pinto dos Reis*
 Colégio de Nossa Senhora de Fátima, R. Padre António, n.º 11, 2400
 Leiria. Ensino Secundário. Linhas de Investigação: Metodologia do
 Ensino da Biologia.
- MONTEIRO, Ana Maria da Silva*
 Departamento de Botânica. Instituto Superior de Agronomia, 1399 C.G.
 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Resistên- G.P.
 cia de culturas (trigo) e herbicidas.
- MONTEIRO, Carolino José Nunes*
 Serviço de Genética, Faculdade de Ciências Médicas, R. da Junqueira, G.M.
 96, 1300 Lisboa. Linhas de Investigação: Poliformismos genéticos G.H.
 humanos.
- MONTEIRO, Luís Sieuve*
 Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 4000 Porto. Ensino G.A.
 Universitário. Linhas de Investigação: Genética de sistemas de con- G.E.
 trola; crescimento e deficiência alimentar.
- MONTEIRO, Maria Teresa Gomes Martins*
 Bairro Monac, n.º 36 - 1.º, 3000 Coimbra. Ensino Secundário.
- MORAIS, Maria Leonor Mota*
 Departamento de Botânica, Instituto Superior de Agronomia, 1399
 Lisboa Codex.
- MOREIRA, Ilídio*
 Departamento de Botânica, Instituto Superior de Agronomia, 1399 C.G.
 Lisboa Codex. Ensino Universitário.
- MOREIRA, Maria Filomena Lopes*
 Escola Preparatória de Chaves, n.º 1, 5400 Chaves.
- MORGADO, Maria Paula Marinho de Matos*
 Escola Secundária Sá de Miranda, 4700 Braga. Ensino Secundário.
- NETO, Isabel Maria Duarte Ferreira*
 Departamento de Genética, Escola Superior de Medicina Veterinária,
 1199 Lisboa Codex. Ensino Universitário.

- NEVES, Ana Maria Gomes de Sousa*
Escola Superior Agrária de Santarém, S. Pedro, 2300 Santarém. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Isolamento e caracterização dos genes Ubiquitina no protozoário ciliado *Tetrahymena pyriformis*. G.M.
- NEVES, Armando Augusto*
Escola Secundária de João de Deus, 8000 Faro, Ensino Secundário.
- NEVES, Maria de Lourdes Lemos Cabral das*
Escola Secundária D. Filipa de Lencastre, Bairro do Arco do Cego, 1000 Lisboa. Ensino Secundário.
- OLIVEIRA, António do Rosário*
Escola Superior Agrária de Beja, 7800 Beja. Ensino Superior Politécnico. Linhas de Investigação: Melhoramento Genético do Porco Alentejano. G.A.
- OLIVEIRA, Fátima Maria da Silva*
Escola Secundária do Funchal, 9000 Funchal. Ensino Secundário.
- OLIVEIRA, João Paulo Ferreira da Silva*
Serviço de Genética Médica. Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética Clínica (esp. doenças genéticas do rim e vias urinárias; trabalho de mestrado em curso: determinantes genéticos da resposta serológica à infecção pelo vírus da hepatite B). G.H.
- OLIVEIRA, José Carlos Alves dos Santos*
Faculdade de Ciências, 4000 Porto.
- OLIVEIRA, Manuela da Conceição Tavares Pontes de*
Escola Secundária da Bela Vista, 2900 Setúbal. Ensino Secundário.
- OLIVEIRA, Maria Helena Severino Moniz de*
Escola Secundária de Angra do Heroísmo, 9700 Angra do Heroísmo. Ensino Secundário.
- OLIVEIRA, Maria Lúcia Primo Nobre de*
Laboratório de Patologia Experimental, Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, 1093 Lisboa. Linhas de Investigação: Actividade citogenética desenvolvida no apoio à clínica, sobretudo clínica oncológica. C.G.
- OLIVEIRA, Paula Maria Seixas de*
Estudante da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Loteamento da Veiga, Bloco A3-3.º Dto., 5000 Vila Real.
- ORMONDE, José Eduardo Martins*
Museu, Laboratório e Jardim Botânico, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 3049 Coimbra Codex. Linhas de Investigação: Taxonomia de plantas vasculares dos Açores — Pteridófitos das Ilhas Macaronésicas — Citotaxonomia de Pteridófitos de Portugal e das Ilhas Macaronésicas. C.G.

- OSÓRIO, Rui Vaz*
 Instituto de Genética Médica, 4000 Porto. Linhas de Investigação: Prevenção das doenças congénitas hereditárias, nomeadamente o hipotireoidismo e a fenilcetonúria. G.H.
- PAIVA, Isabel Maria Palaio de Freitas Rodrigues*
 Urbanização Quinta da Fonte, Lote 1-2.º Esq., 3000 Coimbra. Ensino Secundário.
- PAIVA, Jorge Américo Rodrigues de*
 Instituto Botânico, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 3049 Coimbra Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Citotaxonomia e biosistemática de plantas vasculares; aeropalinologia. C.G.
- PALMARES, Maria do Carmo Valenzuela Sampaio Tavares*
 Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Linhas de Investigação: Citogenética em Patologia Humana. Estudos dos Cromossomas humanos em bandas finas. C.G.
 G.H.
 G.M.
- PAVEIA, Helena*
 Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências, Edifício C2-4.º Piso, Campo Grande, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Estudo da utilização da L-arabinose em *Bacillus subtilis*. G.M.
- PEGO, Silas*
 Núcleo de melhoramento de milho (NUMI) E.N.M.P. — INIA — Quinta dos Peões — Gualtar, 4700 Braga. Linhas de Investigação: Melhoramento de milho: (a) na estufa e (b) nos campos dos agricultores (Vale do Sousa); conservação e avaliação de recursos genéticos. G.P.
- PENEDA, Isabel Maria de Salles Guerra Jonet de Almeida*
 INIA — Estação Agronómica Nacional, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Localização de genes responsáveis por caracteres componentes da produção em trigo hexaploide. C.G.
 G.P.
- PEREIRA, António S. P. Nazaré*
 Departamento de Indústrias Alimentares, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 5001 Vila Real Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Mobilização microbiológica de recursos naturais; selecção de m. o. para usos biotecnológicos. Estudo de mecanismos de controle. G.M.
- PEREIRA, Maria João Colares*
 Departamento de Biologia e Antropologia, Faculdade de Ciências, Edifício C2-3.º Piso, Campo Grande 1700 Lisboa. Linhas de Investigação: Citogenética de peixes continentais. Poliploidia, hibridação e unissexualidade nos vertebrados inferiores (em particular peixes). C.G.
- PEREIRA, Maria Paula Goucha Gaspar*
 Escola Preparatória de Porto-de-Mós, 2480 Porto-de-Mós. Ensino Secundário.

- PEREIRA, Maria Salomé Baltar de Oliveira Cabral*
 Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. C.G.
 Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Hibridação Somática. G.H.
 Bandes de Alta Resolução dos Cromossomas Humanos. Detecção de
 Loci frágeis em *cromossomas humanos*.
- PIMENTA, Maria Celestina D. C. dos Santos*
 Instituto Botânico, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 3049 Coimbra G.D.
 Codex. Linhas de Investigação: Cultura de tecidos vegetais *in vitro*,
 (Diferenciação Citogenética).
- PINTO, Mary Claire Dolon Ferreira*
 Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex. C.G.
- PIRES, Maria de Lourdes F. Mourinha de Couto*
 Escola Secundária da Parede, 2775 Parede. Ensino Secundário.
- PLANTIER, Isabel Cecília Afonso*
 Escola Secundária Professor Reynaldo dos Santos. Bom Retiro, 2600
 Vila Franca de Xira. Ensino Secundário.
- PONTE, Maria da Graça Soares Rego*
 Escola Secundária Antero de Quental, Largo Mártires da Pátria, Ponta
 Delgada, 9500 Ponta Delgada (Açores). Ensino Secundário.
- PRATAS, Maria da Nazaré Lima e Antunes das Neves*
 Escola Secundária Rainha D. Leonor, 1700 Lisboa. Ensino Secundário.
- PROENÇA, Manuel Brito*
 Escola Secundária de Vila Nova de Paiva, 3650 Vila Nova de Paiva
 Ensino Secundário.
- QUEIRÓS, Maria Clara de Almeida de Barros*
 Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências, Edifício G.M.
 C2 - 4.º Piso, Campo Grande, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas
 de Investigação: Mutação, Processo de expressão da mutação.
- QUEIRÓS, Maria Margarida Marini A. A. Vilar*
 Museu, Laboratório e Jardim Botânico, Faculdade de Ciências e Tec-
 nologia, 3049 Coimbra Codex. Linhas de Investigação: Citotaxonomia C.G.
 de *Pteridophyta* e de *Spermatophyta* de Portugal e dos Açores.
- RAMÓA, Emília Ramalho Assunção*
 Escola Secundária Diogo de Gouveia, 7800 Beja. Ensino Secundário.
- RAMÓA, Sofia Tereza Assunção*
 Escola Secundária Diogo de Gouveia, 7800 Beja. Ensino Secundário.
- RAMOS, Pedro Manuel Ataíde Nogueira*
 Departamento de Genética, Faculdade de Ciências Médicas, 1198 G.M.
 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Doenças
 metabólicas.

- RANGEL-FIGUEIREDO, Maria Teresa*
 Departamento de Zootecnia, Divisão de Fisiologia Animal. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 5001 Vila Real Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Citogenética de animais domésticos — Bandejamento cromossómico e pesquisa de rearranjos cromossómicos relacionados com alterações nas características de interesse zootécnico. G.A.
- REBIMBAS, Maria do Céu Tavares*
 Instituto de Antropologia, Faculdade de Ciências, 4000 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Estudo dos coeficientes de consanguinidade das populações e sua evolução e o poliformismo génico dessas mesmas populações. G.M.
 G.H.
- REIS, Maria Isabel Campos dos*
 Genética Médica, Hospital Egas Moniz, 1500 Lisboa. Linhas de Investigação: Diagnóstico pré-Natal. G.H.
- RIBEIRO, Irmã Maria Teresa de Carvalho*
 Colégio de S. José, Quinta do Ramalhão, 2710 Sintra. Ensino Secundário.
- RIBEIRO, Maria Helena Nunes de Amorim*
 Escola Secundária Dr. Manuel Laranjeira, 4500 Espinho. Ensino Secundário.
- RIBEIRO, Maria João Prata Martins*
 Instituto de Zoologia, Faculdade de Ciências, 4000 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética. Bioquímica em Salmo-nídeos.
- RIBEIRO, Ruy André Ferreira de Figueiredo*
 Departamento de Genética, Escola Superior de Medicina Veterinária, 1199 Lisboa Codex. Ensino Universitário. G.A.
- RIJO, Luisete*
 Centro de Investigação das Ferrugens do Cafeeiro, Estação Agronómica Nacional, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Histopatologia da relação cafeeiro-ferrugem, envolvendo certos genes de resistência. G.P.
- ROCHA, Maria Ercília Lopes Narciso da*
 Escola Secundária de Alijó, 5070 Alijó. Ensino Secundário.
- ROCHETA, Margarida Pedro*
 Departamento de Botânica, Instituto Superior de Agronomia, Tapada da Ajuda, 1399 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: Elementos Transponíveis em *Anthrimum majus* particularmente Tam 1 em Incolorata. G.M.

- RODRIGUES-POUSADA, Claudina Amélia**
 Instituto Gulbenkian de Ciências, Ap. 14, 2781 Oeiras Codex. Ensino
 Universitária. Linhas de Investigação: Biosíntese dos microtubulares
 no protozoário *Tetrahymena* e na planta *Lupinus*. Stress ambiental:
 Estudo da expressão genética. G.M.
- RODRIGUES, Francisco Luís Mondragão**
 Estação Nacional de Melhoramento de Plantas, Ap. 6, 7351 Elvas
 Codex. Linhas de Investigação: Melhoramento genético de Fava e
 Ervilha. G.P.
- RODRIGUES, Maria Madalena Fonte**
 Escola Secundária n.º 2 de Lagos. Ensino Secundário.
- ROMANO, Maria da Conceição Gonçalves Silva**
 Estação Nacional de Melhoramento de Plantas, 7351 Elvas Codex.
 Linhas de Investigação: Citogenética de Trigo. Localização de genes
 em trigo cuja interferência tenha repercussão no melhoramento deste
 cereal. Estudos relativos à produção de trigo híbrido. C.G.
 G.P.
- ROMÃO, José Manuel da Luz**
 Dept. of Biological Sciences, Purdue University, W. Lafayette, IN
 47907, USA, Biologia Molecular das interações planta-parasita. Orga-
 nização do DNA repetitivo em *Magnaporthe phaseae*. C.G.
- ROMÃO, Luísa Maria Ferreira**
 Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 1699 Lisboa Codex.
 Linhas de Investigação: Genética Molecular das Hemoglobinopatias
 humanas. G.H.
- ROSA, Maria Isabel Borrego Franco da**
 Escola Secundária de Sebastião da Silva, 2780 Oeiras. Ensino Liceal.
- RUEFF, José A.**
 Departamento de Genética, Faculdade de Ciências Médicas, R. da
 Junqueira, 96, 1300 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investi-
 gação: Mutagénese ambiental. Cancerigénese. Hemoglobinopatias. Sis-
 temas de metabolização em toxicologia genética. Mecanismos de lesão
 por genotóxicos. G.M.
 G.D.
- SÁ-NOGUEIRA, Isabel Maria Godinho de**
 Centro de Tecnologia Química e Biológica (C.T.Q.B.), Ap. 127, 2780
 Oeiras. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Clonagem de
 genes do operão arabinose de *Bacillus subtilis*. G.M.
- SALAVESSA, João José Duarte Santos**
 Departamento de Genética, Escola Superior de Medicina Veterinária,
 1199 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação:
 Melhoramento genético de coelhos, poliformismos bioquímicos em
 mamíferos. G.A.

- SALVATERRA, Vanda Maria da Conceição*
Escola Secundária Sá da Bandeira, 2000 Santarém. Ensino Secundário.
- SAMPAYO, Tristão José de Melo*
Instituto Gulbenkian de Ciência, Apartado 14, 2781 Oeiras Codex. C.G.
Linhas de Investigação: Citogenética do Trigo.
- SANTOS, Agostinho Diogo Jorge de Almeida*
Serviço de Genética Médica, Universidade de Coimbra, 3049 Coimbra
Codex. Linhas de Investigação: Procriação medicamente assistida. G.H.
Gametogénese humana.
- SANTOS, Ana Cristina Pessoa Tavares dos*
Instituto Botânico Júlio Henriques, 3049 Coimbra Codex. Ensino Uni-
versitário. Linhas de Investigação: Área da Fisiologia Vegetal. G.D.
- SANTOS, Helena Maria Almeida Alaiz dos*
Laboratório de Patologia Experimental, Instituto Português de Onco-
logia de Francisco Gentil, 1039 Lisboa Codex. Linhas de Investigação: C.G.
Análises citogenéticas de apoio à clínica, especialmente oncológica.
- SANTOS, Heloísa Gonçalves dos*
Unidade de Genética e Pediatria do Hospital de Santa Maria. 1699 C.G.
Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética G.H.
Médica.
- SANTOS, Ilda Maria Barros dos*
Centro de Tecnologia Química e Biológica (C.T.Q.B.), Ap. 127, 2780 G.M.
Oeiras. Linhas de Investigação: Fagos temperados de *Bacillus subtilis*.
- SANTOS, Isabel Maria da Silva Veiga dos*
Instituto de Antropologia, Faculdade de Ciência, 4000 Porto. Linhas
de Investigação: Genética e Bioquímica humana: Detecção de varia- G.H.
bilidade genética a nível proteico.
- SANTOS, José Carlos Gonçalves*
Escola Secundária de Montemor-o-Velho, 3140 Montemor-o-Velho.
Ensino Secundário.
- SANTOS, Maria de Fátima Loureiro*
Instituto de Antropologia, Faculdade de Ciências, 4000 Porto. Linhas
de Investigação: Estudo familiar e populacional de associações de G.H.
transmissão entre marcadores genéticos.
- SANTOS, Maria Fernanda das Neves*
Escola Secundária Francisco R. Lobo, 2400 Leiria. Ensino Secundário.
- SANTOS, Maria José Trancoso G. S. Diniz*
Escola Secundária Santa Maria do Olival, 2300 Tomar. Ensino Secun-
dário.

- SANTOS, Mário Manuel Carmo de Almeida*
Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências, Edifício C2 - 4.º Piso, Campo Grande, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Mecanismos de absorção fágica. Homologia entre fagos de *Bacillus subtilis*. G.M.
- SARAIVA, Alzira Maria Rascão*
Escola Superior de Educação de Leiria, 2400 Leiria. Ensino Superior Politécnico.
- SARAIVA, Jorge Manuel Tavares Lopes de Andrade*
Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, 3049 Coimbra Codex. Ensino Universitário. G.H.
- SARAIVA, Maria João Mascarenhas*
Bioquímica, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 4000 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética de polineuropatia amiliodótica familiar. Mutagenese dirigida. G.M.
G.H.
- SARMENTO, Isabel de Kercadio Rodrigues*
Divisão de Genética e Melhoramento de Plantas, Instituto Universitário de Trás-os-Montes e Alto Douro. Ap. 202, 5001 Vila Real Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Citogenética e melhoramento de plantas. G.P.
- SAÚDE, Elsa Maria Reis Roque*
Escola Secundária Francisco Rodrigues Lobo, 2400 Leiria. Ensino Secundário.
- SEABRA, Maria Emília da Fonseca Barreto*
Escola Secundária Infanta D. Maria, 3000 Coimbra. Ensino Secundário.
- SEQUEIROS, António Jorge dos Santos Pereira de*
Departamento de Genética, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, 4000 Porto. Ensino Universitário. Citogenética Clínica. Linhas de Investigação: Cromossomopatias, Polineuropatia Amiloidótica Familiar, Doenças de Machado-Joseph. C.G.
G.H.
- SERUCA, Maria Raquel Campos*
Serviço de Genética, Instituto Português de Oncologia Professor Francisco Gentil (Centro-Norte), 4200 Porto. Linhas de Investigação: Caracterização Citogenética e Molecular das neoplasias gástricas. Caracterização das neoplasias do pulmão. C.G.
G.M.
- SILVA, Alberto Manuel Barros da*
Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética Médica. Citogenética de meioses humanas. Factores genéticos na infertilidade masculina. C.G.
G.H.

- SILVA, Florbela Maria Abreu Pereira da*
 Serviço de Genética, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Ensino C.G.
 Universitário. Linhas de Investigação: Citogenéticas de tumores sólidos. G.D.
- SILVA, Maria Adelina Rosa dos Santos*
 Escola Secundária Sá da Bandeira, 2000 Santarém.
- SILVA, Maria Cecília Cabeça*
 Instituto Gulbenkian de Ciência, Ap. 14, 2781 Oeiras Codex. Linhas de Investigação: Acção de Temperatura e Etanol no crescimento e morte de Leveduras. G.M.
- SILVA, Maria Celeste dos Santos Alves*
 Escola Secundária de Nuno Álvares Pereira, 6000 Castelo Branco. Ensino Secundário.
- SILVA, Maria da Graça Balreira*
 Escola Secundária de Amares, 4720 Amares. Ensino Secundário.
- SILVA, Maria Helena de Freitas Alves Bravo Almeida e*
 Escola Secundária Alexandre Herculano, 4200 Porto. Ensino Secundário.
- SILVA, Maria Madalena de Almeida Cerqueira da*
 Escola CTS de Vila de Rei, 6110 Vila de Rei. Ensino Secundário.
- SILVA, Pedro João Neves e*
 Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências, 1300 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Interação da genética populacional, dinâmica populacional e distribuição e estrutura espacial. Coevolução. G.E.
- SILVA, Rui Vidal Correia da*
 Faculdade de Farmácia, 1699 Lisboa Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Caracterização e estudo de ácidos ribonucleicos ribossomais de P. M. baixo (2S a 6S, excluindo 4S), nomeadamente por sequenciação de RNA e DNA, estudo de plasmídeos e de DNA mitocondrial por Engenharia Genética.
- SIMÕES, Maria Cristina Luíz Antunes*
 Estudante da Faculdade de Ciências, Alameda D. Afonso Henriques, n.º 5 - 4.º Dto., 1900 Lisboa.
- SIMÕES, Maria Fernanda Gamboias*
 Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Conselho Genético, Genética clínica: consulta de doenças neurológicas hereditárias. Consulta de genética. G.H.

- SOARES, Maria Helena Antunes*
 Instituto Gulbenkian de Ciência, Ap. 14, 2781 Oeiras Codex. Linhas de Investigação: Estudo da Biosíntese dos microtubulos em *Tetrahymena pyriformis*. G.M.
- SOUSA, Ana Clara Ferreira de Andrade e*
 Instituto Gulbenkian de Ciência, Ap. 14, 2781 Oeiras Codex. Linhas de Investigação: Citogenética do trigo. C.G.
- SOUSA, Manuel Maria Tavares de*
 Estação Nacional de Melhoramento de Plantas, Ap. 6, 7351 Elvas Codex. Linhas de Investigação: Melhoramento genético de pratenses e forrageiras alopáticas dos géneros *Medicago*, *Festuca* e *Dactylis*. G.P.
- SOUSA, Maria Armanda Ferreira*
 Escola Secundária de D. Sancho I, 4760 Vila Nova de Famalicão.
- TAVARES, Amândio Gomes Sampaio*
 Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Citogenética do Intersexo no homem. Genética das malformações congénitas multifactoriais. Efeitos populacionais da acção médica e do conselho genético. Genética do cancro. C.G.
G.H.
G.E.
- TAVARES, Maria da Purificação Valenzuela Sampaio*
 Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética Médica. Genética e citogenia dos casais com esterilidade ou abortamentos de repetição. Aconselhamento genético e seu efeito Bio-social. G.H.
- TAVARES, Paulo Emanuel de Resende Bastos*
 Centro de Tecnologia Química e Biologia (C.T.Q.B.), Ap. 127, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Mutações que afectam o processo de eucapsidão do DNA no bacteriófago SPP1 (fago lítico de *B. subtilis*). G.M.
- TEIXEIRA, José António Zagalo Cardoso*
 Disciplina de Biologia e Genética da Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Rua do Colégio Novo, 3000 Coimbra. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética Psiquiátrica. Aspectos Psicológicos, Sociais e Bioéticos em Genética Médica e no Aconselhamento Genético. G.M.
- TEIXEIRA, Maria do Carmo Rodrigues Neves*
 Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina, 4200 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Citogenética de tumores sólidos. C.G.
G.D.
- TEIXEIRA, Rogério dos Santos Cardoso*
 Instituto de Biologia Médica, Faculdade de Medicina, 3000 Coimbra. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Pesquisa de doenças monofactoriais, multifactoriais e por aberrações cromossómicas. Aconselhamento Genético. G.H.

- TENREIRO, Rogério Paulo de Andrade**
Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências, Bloco C2, 4.º Piso, Campo Grande, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Genética mitocondrial e de resistência a drogas em fungos. G.M.
- TRINÇÃO, Jacinta Amália Valente Rato Vieira**
Escola Secundária de Torres Novas, 2350 Torres Novas. Ensino Secundário.
- VASCONCELOS, Maria Beatriz Beça Gonçalves Porto e**
Laboratório de Citogenética, Instituto de Ciências Biomédicas «Abel Salazar», 4000 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Cromossomopatias. Estudos cromossómicos em indivíduos com doenças hematológicas malignas. C.G.
G.H.
- VASCONCELOS, Maria Elisa Vasconcelos Alves de Sousa de**
Escola Secundária António Nobre, 4200 Porto. Ensino Secundário.
- VAZ, António Manuel Rebelo**
Escola Secundária de Vila Nova de Ourém, 2490 Vila Nova de Ourém. Ensino Secundário.
- VELOSO, Maria Manuela de Faria**
Secção de Genética, Estação Agronómica Nacional, 2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Expressão genética das proteínas sintetizadas «de novo» em consequência de infecções provocadas por fungos. G.M.
G.P.
- VELOSO, Maria das Mercês Silva e Sousa de Matos**
Escola Secundária Raúl Proença, 2500 Caldas da Rainha. Ensino Secundário.
- VENTURA, Maria do Carmo Nunes S. Castelão**
Escola Secundária de Pombal, 3100 Pombal. Ensino Secundário.
- VICENTE, Joaquim Adelino Ferreira**
Instituto Botânico, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 3049 Coimbra Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Bioquímica Vegetal — Estudo de fosfohidrolases de membranas celulares de raízes e coleoptilos de milho (*Zea mays*). C.G.
- VIDEIRA, Arnaldo António de Moura Silvestre**
Laboratório de Genética Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, 4000 Porto. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Estudos sobre a biogénese do Complexo I (NADH: CoQ-Oxiductae) da cadeia respiratória de *Neurospora crassa*. G.M.
- VIEIRA, Maria da Graça Calisto Laureano Santos Alves**
Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências, Edifício C2-4.º Piso, Campo Grande, 1700 Lisboa. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Mecanismos moleculares da transdução de *Bacillus subtilis* pelo bacteriófago PBS1. G.M.

- VIEIRA, Maria Helena Simões Alves*
Escola Secundária José Falcão, 3000 Coimbra. Ensino Secundário.
- VIEIRA, Maria Rita de Almeida Clemente da Mota*
Instituto Botânico, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 3049 Coimbra C.G.
Codex. Ensino Universitário. Linhas de Investigação: Citogenética do G.P.
Triticales. Cultura de tecidos e protoplastos em cereais.
- VILARINHO, Laura*
Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães. Praça Pedro Nunes, 74, 4000 Porto. Linhas de Investigação: Diagnóstico Bioquímico G.H.
de Doenças Hereditárias do Metabolismo. Amino-acidopatias e Acidurias orgânicas.
- VITAL, João Otilio Lourenço*
Faculdade de Farmácia, 1699 Lisboa Codex. Ensino Universitário. G.M.
- VÍTOR, Jorge Manuel Barreto*
Faculdade de Farmácia, 1699 Lisboa Codex. Ensino Universitário.
Linhas de Investigação: 1) «Pesquisa e caracterização de Enzimas de Restrição do tipo II, contidas em microrganismos detectados em meios ambientes Portugueses» (Proj. n.º 272 JNICT). C.M. 2) «Pesquisa de *Streptomyces* produtores de antibióticos» (Proj. 4F, Centro de Est. Ciências Farmacêuticas — NINC) . BIOT. G.M.
- VOUGA, Luís Carlos Ferreira Pinto*
Centro de Cirurgia Torácica. 4200 Porto. Ensino Universitário. Linhas G.H.
de Investigação: Genética Humana.
- XAVIER, Gisela Maria Ricardo*
Escola Secundária de Tomás Cabreira, 8000 Faro. Ensino Secundário.
- ZILHÃO, Rita Maria Pulido Garcia*
Centro de Tecnologia Química e Biológica (C. T. Q. B.), Ap. 127, G.M.
2780 Oeiras. Linhas de Investigação: Genética de procariotas.



SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA

INFORMA QUE:

1. A revista Brotéria-Genética é distribuída gratuitamente aos sócios da S. P. G.
2. A quota actual de sócio da S. P. G. é de mil e quinhentos escudos anuais.
3. Se pretender tornar-se sócio da S.P.G., deve enviar, devidamente preenchida, a «Proposta para Sócio» que abaixo se inclui, para:

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA

Instituto Gulbenkian de Ciências

Apart. 14 — 2781 OEIRAS Codex

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA

PROPOSTA PARA SÓCIO

Nome _____

Profissão _____

Morada (para o envio de correspondência e cobrança de quotas) _____

Data ____/____/____

Assinatura _____

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA



INFORMAÇÃO

1. A presente proposta de estatutos é submetida à consideração dos membros da Sociedade Portuguesa de Genética, para que, se aprovada, seja submetida ao Conselho Superior de Genética, para a sua aprovação final.

2. A presente proposta de estatutos é submetida à consideração dos membros da Sociedade Portuguesa de Genética, para que, se aprovada, seja submetida ao Conselho Superior de Genética, para a sua aprovação final.

3. A presente proposta de estatutos é submetida à consideração dos membros da Sociedade Portuguesa de Genética, para que, se aprovada, seja submetida ao Conselho Superior de Genética, para a sua aprovação final.

4. A presente proposta de estatutos é submetida à consideração dos membros da Sociedade Portuguesa de Genética, para que, se aprovada, seja submetida ao Conselho Superior de Genética, para a sua aprovação final.

PROPOSTA PARA SOCIO

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA

PROPOSTA PARA SOCIO

Nome: _____

Profissão: _____

Endereço: _____

Assinatura: _____

Data: _____



SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA

FICHA DA ACTIVIDADE DOS SÓCIOS

N.B. — Dactilografar ou preencher com maiúsculas

Nome:

Direcção: Instituição (Dep. Fac. Univ. Escl.)

.....

.....

..... Código Postal

Residência

.....

..... Código Postal

Actividades: Ensino — Secundário

Universitário

Investigação — 1. Citogenética

— 2. Genética Molecular e Microbiana

— 3. Genética e Melhoramento de Plantas

— 4. Genética e Melhoramento Animal

— 5. Genética Humana

— 6. Genética das Populações e Evolutiva

— 7. Genética da Diferenciação e Desenvolvimento

Linhas de Investigação em que trabalha (não exceder três linhas)

.....

.....

.....

Assinatura Data

Enviar esta ficha preenchida para:

Dr.^a Maria José Marinho

Instituto Gulbenkian de Ciência

Apartado 14

2781 Oeiras Codex