

ALGUNS PROBLEMAS DE FISIO-PATOLOGIA DA NUTRIÇÃO (*)

PROF. F. A. DE MOURA CAMPOS

Lente catedrático de Fisiologia da Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo.

Escolhemos para assunto desta palestra tres problemas de fisiopatologia da nutrição que julgamos de interesse prático e sôbre os quais temos opinião propria, que surgiu depois de numerosas experiências. Estudaremos as seguintes questões:

- a) alteração do reflexo vestibulo-ocular, como sintoma precoce de avitaminose B₁;
- b) elevação do índice de ceratinização da conjuntiva bulbar, como sinal precoce de avitaminose A;
- c) alterações do cristalino e do figado na carencia de protídios.

ALTERAÇÃO DO REFLEXO VESTÍBULO-OCULAR NA AVITAMINOSE B₁ EXPERIMENTAL

O reflexo vestibulo-ocular, ou nistagmo, pode informar, pela sua presença e duração, as condições de integridade das vias vestibulares, cerebelares e óculo-motoras de um lado, ou de centros localizados no neuro-eixo, de outro. Sabe-se que as fibras do ramo vestibular do nervo acústico têm as suas células de origem no ganglio de SCARPA. Estas são bipolares, como as do ganglio de CORTI. O seu prolongamento periférico vae às ampolas dos canais semicirculares e o central dirige-se para a ponte de VAROLIO, terminando-se nos nucleos de DEITERS, BECHTEREW, ou no triangular interno. Estes nucleos pontinos estão ligados à medula (feixe vestibulo-espinhal), ao cerebelo (feixe vestibulo-cerebelar) e aos nucleos óculo-motores (feixe vestibulo-mesencefálico de VAN GEHUCHTEN). Compreende-se, agora, como as excitações labirínticas, deflagradas pelo deslocamento da endolinfa nos canais semicirculares, podem provocar, entre outros movimentos, abalos dos globos oculares.

(*) Palestra realisada na Sociedade de Endocrinologia e Nutrição em Agosto de 1945.

ALTERAÇÕES DO NISTAGMO NA AVITAMINOSE B₁

Entre os autores que têm estudado a avitaminose B₁ experimental poucos fizeram referencia ao nistagmo. CHURCH e colaboradores (1) registaram-no espontaneo, em 1933, em animais carenciados. Viram-no desaparecer após administração de levedura de cerveja. Não admitiram-no, porém, como tendo sido provocado por lesões estruturais, apesar de encontrarem comprometidos os núcleos pontinos do nervo vestibular; em 75 % dos animais privados de tiamina. DUTRA DE OLIVEIRA (2) verificou, também, a presença desse reflexo em alguns animais carenciados e portadores de sintomas cerebelares. Merecem, ainda, citação os trabalhos de CHURCH, FREEMAN e WARREN (3), de 1935, preconizando a pesquisa do nistagmo pela prova rotatoria para o diagnóstico da polineurite beribérica experimental. Nesse mesmo ano publicamos, com MOURA CAMPOS e MAFFEI (4) um longo trabalho sobre a avitaminose B₁, analisando a frequência e evolução dos sintomas nervosos e registrando lesões frequentes nas células de PURKINJE do cerebelo dos animais privados do complexo vitamínico B.

AUSTREGESILO e BORGES FORTES (5), AUSTREGESILO e AUSTREGESILO, FILHO (6) observaram, também, lesões cerebelares em animais carenciados de vitamina B₁. Posteriormente estudamos a duração do nistagmo, pesquisando-o pela prova rotatoria, nos animais submetidos a uma dieta deficiente (7), no mesmo assunto trabalhando, depois, os acadêmicos FIGUEIRA DE MELLO e JUNQUEIRA (8).

As seguintes conclusões foram formuladas (9), em um trabalho publicado em 1942:

- a) a duração do nistagmo variou proporcionalmente à velocidade de rotação;
- b) usando a mesma velocidade a duração do nistagmo foi sempre maior nos animais carenciados em complexo B;
- c) o alongamento do nistagmo surgiu mais precocemente que outros sintomas tradutores de carencia, como queda de peso e fenômenos neuro-musculares;
- d) aumento lento, mas progressivo, na duração do nistagmo foi observado em animais que ainda estavam aumentando de peso e, assim, mobilizando as suas reservas vitamínicas;
- e) encurtamento pronto na duração do nistagmo e sua redução abaixo da duração normal, média, foi registrado pela administração de mandioca crua ou de vitamina B₁ em natureza (gráfico n.º 1).

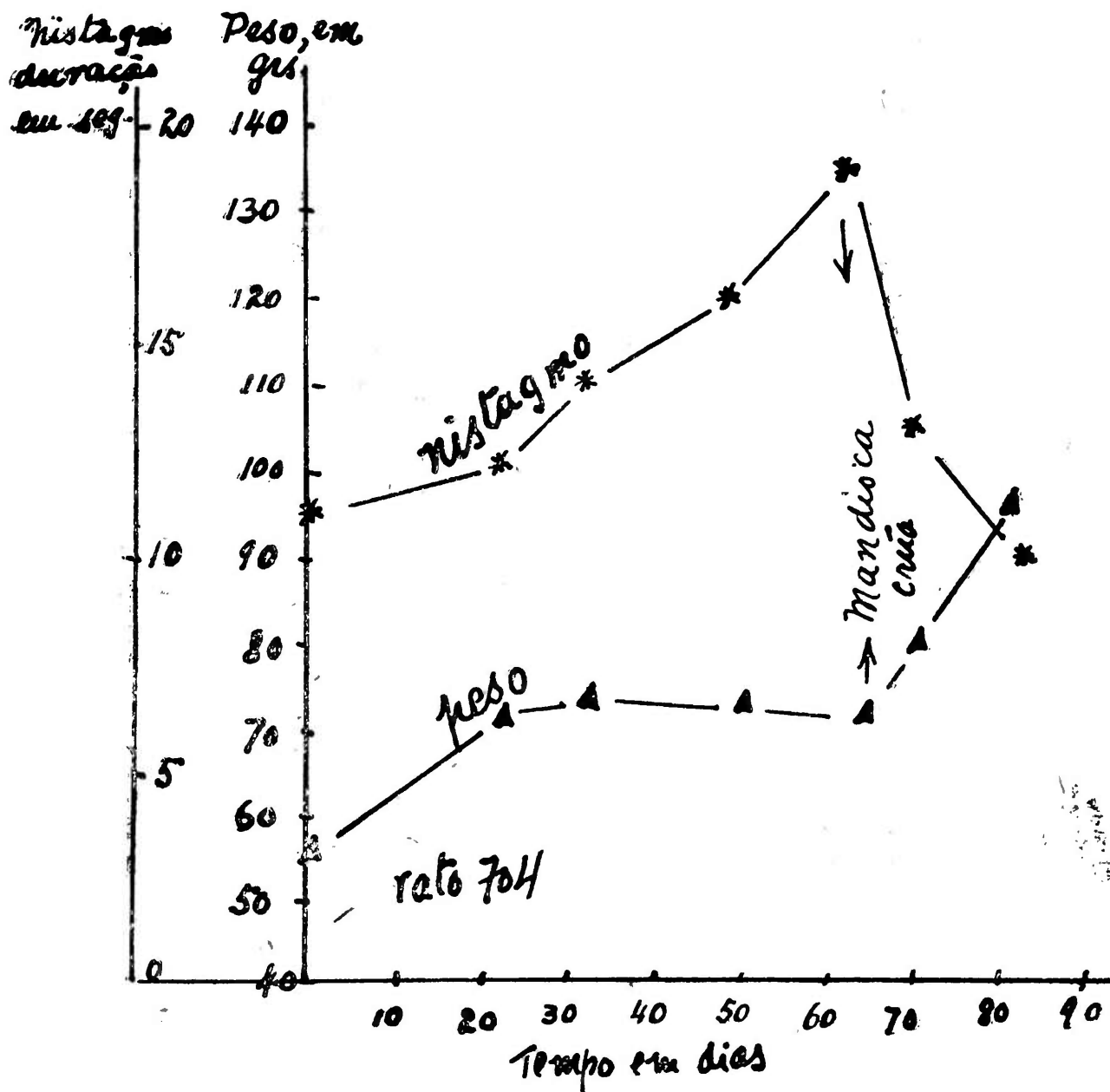


GRÁFICO N.º 1

Rato n.º 704. Curva de crescimento e curva de duração do nistagmo durante um período de carencia em complexo B e após administração de mandioca crua.

A mandioca crua é rica em vitaminas B₁, B₂ e B₆, segundo pesquisas nossas (10).

Acreditamos, assim, que a pesquisa do nistagmo e, sobretudo, a determinação da sua duração tem valor no diagnóstico precoce da avitaminose B₁ experimental.

DIAGNÓSTICO PRECOCE DA AVITAMINOSE A EXPERIMENTAL

Este problema foi estudado com CAMARGO NOGUEIRA e os resultados obtidos comunicados no IV Congresso Brasileiro de Oftalmologia (11).

O problema da pre-carência em vitamina anti-xeroftálmica mereceu, em 1935, a atenção de MOURIQUAND, ROLLET e COURBIERE (12), os quais fizeram referencia a um estado latente, inaparente, revelavel por molestias intercurrentes, ou nos casos de oscilações bruscas das condições gerais de vida. Empregando o biomicroscopio registaram em ratos lesões oculares, precedendo, de uma a duas semanas, as descritas comumente. Assim é que obtiveram os seguintes dados:

- Lesões oculares diagnosticadas pelo biomicroscopio —
após 35 - 35 dias de regime
carençado em vitamina A;
- Lesões oculares diagnosticadas pela vista desarmada —
após 43 - 48 dias de regime
carençado em vitamina A.

O emprego de raios ultra-violetas sôbre a cornea de ratos permitiu a obtenção de dados interessantes. Em animais normais as lesões deflagradas pela uvirradiação cicatrisavam-se em 3 a 4 dias. Nos carenciados de 24 dias a aplicação dos raios ultra-violetas provocava no 2.º dia uma turvação da cornea, aparecendo um exsudato na câmara anterior. Concluíram ser possível por esse método diagnosticar um estado de carencia em um período anterior de 6 dias ao do aparecimento das lesões reveláveis pela biomicroscopia.

Os dados obtidos por MOURIQUAND e colaboradores são preciosos, sem dúvida alguma. Mas o método preconizado por esses pesquisadores não é acessível a todos.

Método Pessoal — A vitamina A tem uma ação protetora sôbre os epitelios. E' fato comumente observado nos casos de carencia em vitamina A a sua substituição por epitelios ceratinizados. Alterações aparecem para o lado da mucosa ocular, dos aparelhos respiratorio, gênito-urinario, glândulas salivares, etc. O processo da colpoceratose, para a dosagem de vitamina A, encontra sua base nessa alteração histológica. Em experiências anteriores verificamos que não existe sempre uma relação estreita entre a queda de pêso corporal e o aparecimento de lesões macroscópicas dos globos oculares e anexos, nos animais privados de vitamina A (13). Em alguns animais notamos o aparecimento de lesões graves, como turvação e úlceras da cornea quando a curva ponderal ainda estava em ascensão. Em outros, pelo contrario, notamos sintomas leves de irritação ocular e

queda dos supercílios quando já era patente uma redução do pêso. Resolvemos, então, pesquisar a relação entre *curva de pêso, aparecimento de lesões oculares macroscópicas e índice de ceratinização da conjuntiva bulbar*.

Devemos lembrar que YOUMANS (14), em trabalho feito em 1937, citara as pesquisas de BLACKFAN e WOLBACH. Estes autores fizeram esfregaço da conjuntiva bulbar em casos de hemeralopia, registrando a presença de células corneificadas. No mesmo sentido trabalharam SWEET e KANG (15).

As nossas pesquisas seguiram uma orientação um pouco diferente. Ao envez de um simples exame de um esfregaço da conjuntiva bulbar procedíamos a uma contagem total das células, estabelecendo a relação:

células ceratinizadas

células nucleadas

Essa relação foi denominada *índice de ceratinização (I. C.)*.

A técnica de coloração empregada foi a de PAPANICOLAU. Vejamos os resultados obtidos. Quinze ratos normais foram escolhidos no biotério do Departamento de Fisiologia, em idades diversas e dos dois sexos. No Quadro n.º 1 figuram os dados registrados.

QUADRO N.º 1

ÍNDICE DE CERATINIZAÇÃO CONJUNTIVAL EM RATOS NORMAIS

riência Expe- n.º	Rato n.º	Cel. C/Cel. N(x)	(d)	(d) ²	OBSERVAÇÕES
1	1486	0,84	-0,01	0,0001	Número de casos (N) = 15 Σx $MA = \frac{\Sigma x}{N} = 0,85 \pm 0,15$ $DM = \frac{\Sigma d}{N} = \pm 0,15$ $\sigma = \pm \sqrt{\frac{\Sigma d^2}{N}} = \pm 0,20$ $EP = \pm 0,6745 = \pm 0,142$ $CV = \frac{100\sigma}{M} = 23,52\%$ $EPM = \pm 0,17$ $EP\sigma = \pm 0,13$
2	1491	0,81	-0,04	0,0016	
3	1446	0,81	-0,04	0,0016	
4	1487	0,66	-0,19	0,0361	
5	1534	0,61	-0,24	0,0576	
6	1494	0,52	-0,33	0,1089	
7	1532	0,52	-0,33	0,1089	
8	1535	0,85	0,00	0,0000	
9	1493	0,87	+0,02	0,0004	
10	1575	0,88	+0,03	0,0009	
11	1531	0,92	+0,07	0,0049	
12	1533	0,97	+0,12	0,0144	
13	1449	1,05	+0,20	0,0400	
14	1447	1,18	+0,33	0,1089	
15	1482	1,21	+0,36	0,1296	
N=15		$\Sigma x = 12,70$	$\Sigma d = 2,31$	$\Sigma d^2 = 0,6139$	

A *média aritmética* (MA) é dada pela fórmula $MA = \frac{x}{N}$

onde x representa os resultados obtidos e N o número de observações. Daí:

$$MA = \frac{\Sigma x}{N} = \frac{12,7}{15} = 0,85$$

Calculando o *desvio médio* (DM):

$$DM = \frac{\Sigma d}{N} = \frac{2,31}{5} = \pm 0,15$$

O índice de ceratinização médio foi, assim, igual a $0,85 \pm 0,15$.

Calculando agora o *desvio padrão*, representado por, σ (sigma) teremos:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{d^2}{N}} = \pm \sqrt{\frac{0,6139}{15}} = \pm 0,20$$

O cálculo demonstra que as probabilidades de uma dada medida ficam compreendidas entre $+3\sigma$ e -3σ . Vejamos o valor deste fato estatístico. O rato n.º 1447 que apresentou 1,18 como índice de ceratinização poderia ser tido, à primeira vista, como carenciado, isto é, com uma ceratinização elevada da conjuntiva bulbar. Mas o raciocínio feito em base estatística mostra que não, pois o afastamento da média é $d = +0,33$, sendo $3\sigma = +0,60$, que está dentro da dispersão normal. De outro lado o rato n.º 1480, do Quadro n.º 2, apresentou um índice igual a 1,9, com afastamento de $+1,05$. Isto representa nada menos que 5σ . De acordo com a lei de GAUS haveria apenas uma probabilidade em 1310 de se tratar de flutuação de amostra simples. Daí ser possível afirmar que se tratava de um caso de ceratinização anormal.

Tem valor nestes estudos a determinação do *coeficiente de variação* (C. V.), pois é excelente critério de medida de dispersão. Eis o seu cálculo:

Foram determinados o *erro provável* (E. P.):

$$EP = \pm 0,6745 \sigma = 0,142, \text{ o}$$

erro provável da média (E. P. M.)

$$EPM = \frac{0,6745}{\sqrt{N}} = \pm 0,17 \text{ e o}$$

erro provável do desvio padrão (E. P. σ)

$$EP\sigma = \frac{0,6745}{\sqrt{2N}} = \frac{0,6745}{\sqrt{30}} = \pm 0,13.$$

No Quadro n.º 2 figuram dados obtidos em animais colocados em regime sem vitamina A. Os resultados permitem um estudo comparativo entre I.C., oscilações ponderais e aparecimento de lesões oculares macroscópicas.

QUADRO N.º 2

Rato	Dias de regime sem vitamina A	Curva de peso	Lesões oculares macroscópicas	Índice de ceratinização
1473	46	em elevação	ausentes	$\frac{98}{16} = 5,5$
1474	46	em elevação	ausentes	$\frac{30}{9} = 3,3$
1476	46	estabilizada	ausentes	$\frac{36}{13} = 2,7$
1477	46	em elevação	ausentes	$\frac{30}{12} = 2,5$
1478	46	em declínio	ausentes	$\frac{59}{20} = 2,95$
1479	46	em elevação	ausentes	$\frac{42}{16} = 2,7$
1480	46	em elevação	ausentes	$\frac{65}{34} = 1,9$

Vê-se que em 5 ratos (ns. 1473, 1474, 1477, 1479 e 1480) o índice de ceratinização era alto antes de surgirem lesões oculares e queda de peso corporal. Em um outro — n.º 1476, sem lesões

oculares, fôra, porém, registada uma estabilização do peso. No rato n.º 1478 o índice foi somente pesquisado quando este já sofrera queda. O gráfico n.º 2 é bem demonstrativo.

Admitimos que um índice de ceratinização alto constitue sinal evidente e precoce de carencia experimental em vitamina antixeroftálmica. Resta introduzir a sua pesquisa na prática e verificar o seu exato valor semiológico.

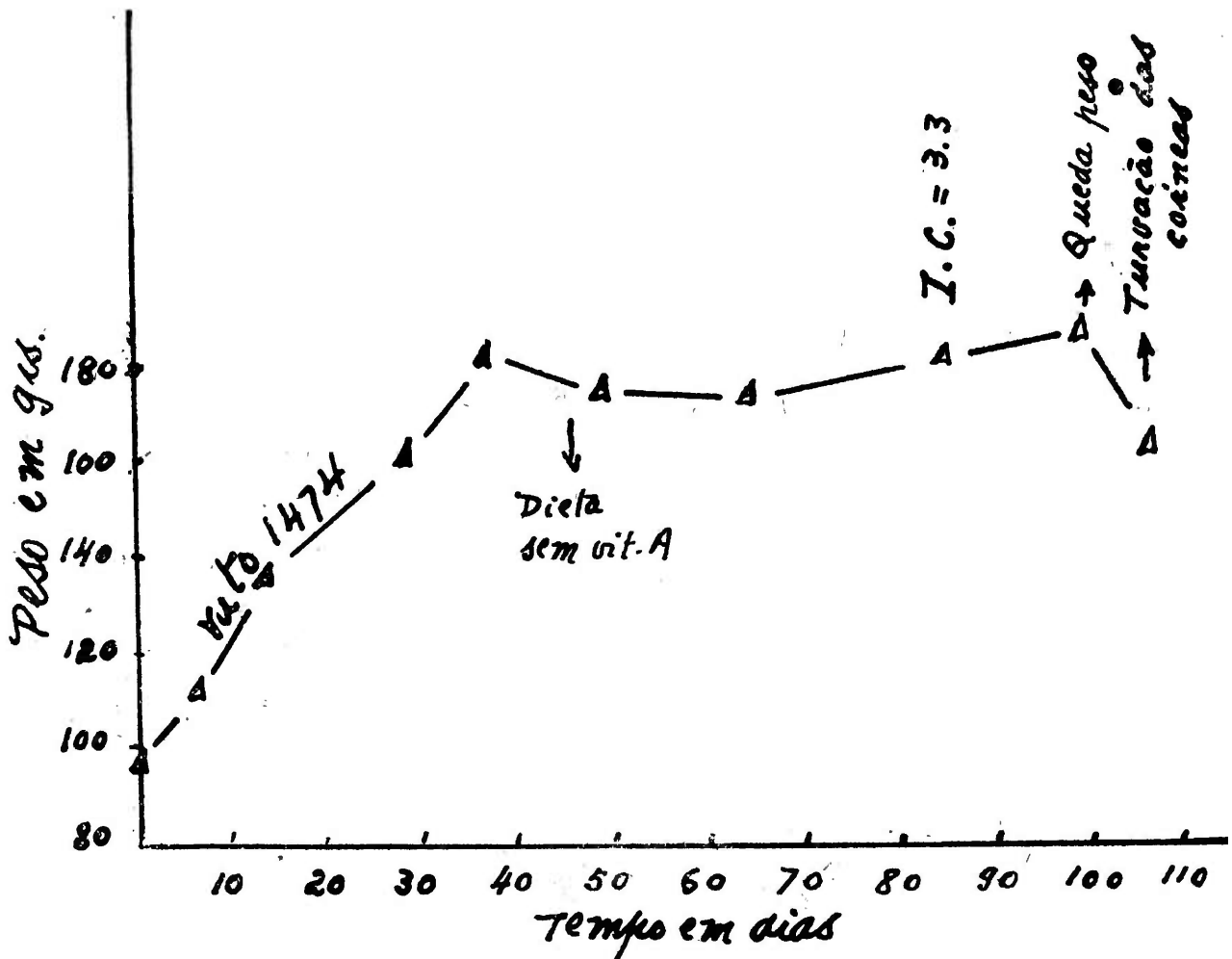


GRÁFICO N.º 2

Rato n.º 1474. Curva de crescimento. Observar que um elevado índice de ceratinização da conjuntiva bulbar (I.C. = 3,3) foi verificado antes da queda de peso e do aparecimento de lesões oculares.

Alterações do cristalino na carencia em protídios: — A opacificação do cristalino tem sido registada em varias condições de disturbio da nutrição. São bem conhecidos os trabalhos de Mitchell (16) em torno da ação cataractogênica da galatose e os de Eckardt e Johnson (17), Day, Darby e Cosgrove (18), observando opacificação das lentes em animais carenciados em riboflavina.

As nossas pesquisas com Barros Rezende (19) mostraram que ratos mantidos em dietas hipoproteicas podem apresentar catarata. Os seguintes dados foram obtidos com o emprego de uma lâmpada de fenda:

RATOS	CRISTALINO	CRESCIMENTO
1546	Início de opacificação	Deficiente
1547	OD. Opacificação central OE e difusa OD.	Deficiente
1548	Opacificação leve OE.	Deficiente
1549	Catarata bilateral.	Deficiente

Alterações do fígado na carencia em protídios: — Estas pesquisas foram realizadas com o acadêmico Nora Antunes. Animais mantidos durante longo período de tempo em uma dieta com 10% de caseína, embora normal em outros constituintes alimentares, apresentaram lesões hepáticas de natureza degenerativa e de intensidade variável. Foi observado um processo de esteatose em zonas nas quais as células do fígado não mostravam sinais regressivos. Em alguns animais havia desorganização das traves hepáticas, inchão turva e perda dos limites celulares. Congestão passiva, não muito intensa, em vários casos, com hemorragia discreta, em focos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Church, C. F. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1933, vol. 30, pag. 1158.
- 2) Dutra de Oliveira, J. — Brasil Médico, 1934, n.ºs 37 e 38, pag. 667 e 745.
- 3) Church, C. F., Freeman, C. F. e Warren, J. — The Amer. J. of Physiol., 1935, vol. III, pag. 660.
- 4) Moura Campos, C., Moura Campos, F. A. e Maffei, W. E. — Anais Fac. Med. S. Paulo, 1935, vol. II, fasc. 1; pag. 3.
- 5) Austregesilo, A. e Borges Fortes, A. — Livro Jubilar do Prof. Almeida Prado, 1941, pag. 125.
- 6) Austregesilo, A. e Austregesilo Filho, A. — Arq. Bras. de Med., 1941, Vol. 27, n.º 12, pag. 489.
- 7) Moura Campos, F. A. — Anais Fac. Med. S. Paulo, 1937, vol. 13, pag. 33.
- 8) Junqueira, L. C. U. e Figueira de Mello, F. — Revista de Medicina, 1940, vol. 24, n.º 84, pag. 74.
- 9) Moura Campos, F. A., Figueira de Mello, F. e Junqueira, L. C. U. — Anais IV Congresso Brasileiro de Oftalm. 1942, vol. 2, pag. 350.
- 10) Moura Campos, F. A. e outros — São Paulo Médico, 1944, Maio, pag. 207.

- 11) Moura Campos, F. A. e Camargo Nogueira, C. — Anais do IV Congresso Brasileiro de Oftalm., 1942, vol. 2, pag. 348.
- 12) Mouriquand, Rollet e Courbiere — Lyon Mèd. 1935, ano 67, vol. 150, n.º 14, pag. 413 e 424.
- 13) Moura Campos, F. A. — Folia Clin. et Biol., 1941, vol. 13, n.º 5, pag. 135.
- 14) Youmans, J. B., Marvin, F. A. C. P., Corlette, B. e Corlette, M. G. — The J. of Lab. and Clin. Med., 1938, vol. 23, n.º 7; pag. 663.
- 15) Sweet, L. K. e Kang, H. J. — Amer. J. Dis. Child., 1935, vol. 50, pag. 669.
- 16) Mitchell, H. S. — The J. of Nutrition, 1935, supl. 9, pag. 14; Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.; 1935, vol. 32, pag. 971.
- 17) Eckardt e Johnson — Arch. of Ophthalm. 1939, vol. 21, pag. 315.
- 18) Day, Darby e Cosgrove — The J. of Nutrition, 1938, vol. 15, pag. 87.
- 19) Moura Campos, F. A. e Barros Rezende, C. — Arch. of Ophth. 1942, vol. 28, pag. 1036; Rev. Oftalm. São Paulo, 1942, ano 9, n.º 3, pag. 123.