

PERY RIET CORRÊA

ASSISTENTE DE FISILOGIA NA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE PORTO ALEGRE

FISIOLOGIA
DO
ÁCIDO ASCÓRBICO

Tese de concurso à livre docência de Fisiologia na Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre.



1940

DA LITRARIA DO GLOBO — BARCELLOS, BERTASO & CIA.
PÔRTO ALEGRE

PERY RIET CORRÊA

ASSISTENTE DE FISILOGIA NA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE PÔRTO ALEGRE

FISIOLOGIA
DO
ÁCIDO ASCÓRBICO

Tese de concurso à livre docên-
cia de Fisiologia na Fa-
culdade de Medicina de
Pôrto Alegre.



1940

CF. GRAT. DA LIVRARIA DO GLOBO — BARCELLOS, BERTASO & CIA.
PÔRTO ALEGRE
FILIAIS: RIO DE JANEIRO, SANTA MARIA, PELOTAS E RIO GRANDE



Bib.Fac.Med.UFRGS

T-0238

Fisiologia do acido ascorbico

Este trabalho é dedicado

a meus pais

a minha espôsa e a meu filho

a Guillermo Hillcoat e exma sra.

ao Dr. Carlos Geyer e exma. sra.

P R E F Á C I O

Duas razões nos levam a apresentar esta tese à douta Congregação da Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre.

A primeira, é a satisfação de um dispositivo regulamentar que exige a apresentação de um trabalho dêste gênero como condição para inscrição em curso à livre-docência.

A segunda, o desejo de cooperar, ainda que modestamente, para a completa elucidação dêste assunto de tamanha importância na atualidade.

Depois de muito rebuscarmos, encontrámos, por fim, um assunto que correspondia à nossa preferência.

É êle o objeto desta tese — Fisiologia do ácido ascórbico.

Questão ainda em plena elaboração, difficilmente se encontrará outra em Fisiologia que tenha alcançado um progresso tão grande nestes últimos tempos.

É sobremaneira vasta a bibliografia existente.

A atestar a sua importância na cadeira de Fisiologia está o fato de ela constituir um novo capítulo à parte, entre outros que tiveram maior desenvolvimento nos últimos anos, no XII volume do excelente Tratado de Fisiologia de ROGER a aparecer brevemente.

O nosso trabalho pode ser dividido em duas partes: uma, a teórica, em que realizámos uma síntese dos conhecimentos atuais sôbre o ácido ascórbico, no que interessa à Fisiologia, a outra, a prática, em que

apresentamos a nossa modesta contribuição para êste estudo.

Dada a estreiteza do tempo de que dispusemos e a natureza das experiências, só nos foi possível realizá-las em um único indivíduo, em vez de fazê-lo em muitos, como era o nosso desejo, o que viria a aumentar o valor dos resultados encontrados.

Antes de terminar esta nota, queremos deixar consignados aquí os nossos agradecimentos ao Dr. Carlos Geyer pelo seu decisivo auxílio na feitura dêste trabalho, aos professores Tomaz Mariante e Mário Bernd e ao Dr. René Flores pela facilitação de suas bibliotecas particulares, às casas Merck e Rhodia pelo gentil oferecimento de seus produtos, que usámos em nossas experiências, e a todos que direta ou indiretamente nos emprestaram a sua ajuda.

ÍNDICE

PREFÁCIO	5
GENERALIDADES SÓBRE AS VITAMINAS	11
FISIOLOGIA DA VITAMINA C	
I — Histórico da vitamina C	21
II — Propriedades físico-químicas. Avaliação. Obtenção	27
III — Dosagem do ácido ascórbico	43
IV — Origem da vitamina C	53
V — Riqueza em vitamina C dos diferentes alimentos	63
VI — Absorção e utilização da vitamina C	69
VII — Distribuição nos diferentes tecidos	75
VIII — Propriedades fisiológicas	93
IX — Eliminação da vitamina C	115
X — Quota fisiológica	119
XI — Variações fisiológicas do teor em ácido ascórbico	127
XII — Fisiopatologia do ácido ascórbico	147
XIII — O ácido ascórbico como alimento e como medicamento.	161
CONCLUSÕES	169
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	173

GENERALIDADES SÔBRE AS VITAMINAS

Generalidades sôbre as vitaminas

Um estudo fisiológico completo da alimentação, não comporta apenas considerações sôbre as matérias protéicas, gorduras, hidratos de carbono e sais, como se fazia até bem poucos anos atrás, mas também sôbre as novas substâncias conhecidas pelo nome de vitaminas.

A observação de que os animais de experiência não podiam viver durante muito tempo alimentando-se exclusivamente de lípidos, glúcidos e proteínas levou FUNK a admitir a necessidade de outras substâncias a quem, por esta razão e por julgar tratar-se de substâncias de natureza protéica, lhes deu o nome de vitaminas.

HOPKINS chamou-lhes fatores acessórios da nutrição.

SIMMONET e RANDOIN as definem como sendo substâncias orgânicas que o organismo animal é, em geral, incapaz de elaborar, substâncias estas que em doses infinitesimais são indispensáveis ao desenvolvimento, entretenimento e funcionamento do organismo e cuja ausência determina perturbações e lesões características.

Por aí se vê que as vitaminas são absolutamente indispensáveis à vida, agindo, entretanto, em quantidades extremamente pequenas, em comparação com os outros alimentos.

Comumente, os animais são incapazes de sintetizar as vitaminas nos seus organismos. Mas pode suceder que o faça, em geral em número de uma ou quando muito de duas.

A maioria das vitaminas atualmente conhecidas é indispensável ao homem.

Diz-se que um animal é carenciável quando êle não elabora uma vitamina, sofrendo os efeitos da privação dela, e que não é carenciável, no caso contrário.

Os animais que não elaboram as vitaminas, retiram-nas do meio exterior e as incorporam ao seu organismo através da ali-

mentação, que as deverá conter nas proporções exigidas para o seu bom funcionamento.

Quase sempre as vitaminas estão presentes como tal nos alimentos, mas outras vezes se encontram sob a forma de provitaminas, que são verdadeiras vitaminas em estado potencial, sofrendo mais tarde, no organismo, modificações que as transformam nas vitaminas correspondentes.

E' o que acontece com o caroteno ou provitamina A, a ergosterina, etc.

A evolução dos conhecimentos sôbre a alimentação havia levado à conclusão de que ela deveria ser composta de proteínas, hidratos de carbono, gorduras e ainda, em pequena percentagem, de sais minerais.

Podia-se reuni-los em dois grupos de natureza química diferentes: os orgânicos e os minerais.

Os orgânicos, ao chegarem ao nível dos tecidos, *queimam-se*, fornecendo calorías ao animal.

Mais tarde, quando se quis sintetizar os alimentos, isto é, reunir no menor volume possível a quantidade necessária de cada uma daquelas substâncias que a experimentação havia estabelecido como ótima, a tentativa fracassou porque a sobrevivência do animal não era de grande duração.

Julgava-se, então, que tudo consistia em fornecer ao organismo substâncias que possuíssem um certo valor calórico e que servissem de material de construção ou de reparação dos tecidos.

Êste conceito parecia tão sôlidamente firmado que se procurou fazer variar a quantidade de cada alimento, cuidando que, no fim, a soma total das calorías fôsse a mesma.

Assim, calculou-se que 100 grs. de hidratos de carbono fornecem o mesmo número de calorías que 100 grs. de albuminóides ou 44, grs. de gorduras.

Podia-se fazer variar a quantidade de cada uma delas, de modo que o valor calórico total fôsse constante.

O fracasso destas tentativas pode ser atribuído, em grande parte, à falta de vitaminas no regime instituído.

Isto se compreende facilmente se se leva em conta que as vitaminas agem à maneira de mordentes ou fixadores, presidindo ao metabolismo dos tecidos e assegurando a utilização das demais substâncias nutritivas.

Por isso, para que uma ração alimentar seja completa deve conter hidratos de carbono, proteínas, gorduras, sais e vitaminas, e mais ainda, estas substâncias devem estar presentes em quantidade suficiente e manter o equilíbrio entre si.

A falta de um destes elementos torna a ração incompleta e pode-se assistir ao desencadeamento de perturbações cuja importância poderá ser prevista de antemão.

No caso de um animal carenciável em vitamina C, sabemos que a sua supressão dos alimentos será seguida no fim de algum tempo do aparecimento dos sintomas de escorbuto.

Privando-se os alimentos de vitaminas A ou B ou outra qualquer provocaremos o aparecimento de um conjunto de sintomas característicos a cada uma delas.

Mas não basta que estes princípios alimentares estejam sempre presentes na ração, é ainda necessário que a sua quantidade seja suficiente se não queremos assistir à revelação de um síndrome de carência parcial.

Há uma outra questão que atualmente ganha terreno de uma maneira rápida.

E' a do equilíbrio alimentar, que exige que os alimentos contidos na ração mantenham-se sempre em equilíbrio entre si, isto é, que as suas quantidades guardem uma proporção constante.

Assim, por exemplo, para obter-se o quadro de carência de uma vitamina nem sempre há necessidade que falte esta vitamina ou que exista em pequena quantidade, insuficiente para representar o papel a que foi chamada a desempenhar.

O quadro pode ser reproduzido desde que se provoque um desequilíbrio do regime alimentar.

Como veremos mais adiante, a falta de vitamina C, faz aparecer no cobaio o quadro sintomático do escorbuto. Este mesmo quadro, entretanto, poderá ser obtido, mesmo existindo em quantidades suficientes a vitamina C, se se estabelece um desequilíbrio na porção fosfo-cálcica da ração.

Do mesmo modo a obtenção do raquitismo experimental não será possível sem que haja carência da vitamina D simultaneamente com um desequilíbrio fosfo-cálcico. Um ou outro destes fatores, separadamente, é impotente por si só para realizar a experiência.

As próprias vitaminas devem guardar entre si a mesma proporção, porque há algumas que se opõem e outras que reforçam mutuamente a sua ação, de modo que o excesso de uma poderá anular ou exaltar o efeito da outra.

No estudo da nutrição é da mais alta importância o conhecimento das diferentes vitaminas e das quantidades delas que são necessárias. A falta completa de uma vitamina é designada pelo nome de avitaminose, e de hipovitaminose se é parcial.

Por possuírem constituições químicas diversas e ignorando-se muitas vezes esta composição, as vitaminas oferecem dificuldades para a sua classificação.

MAC COLLUM e KENNEDY classificaram-nas em hidrossolúveis e lipossolúveis, conforme se são solúveis na água ou nas gorduras. Esta é, geralmente, a classificação mais aceita.

Pode-se fazê-la baseada na ação que sobre elas exerce a temperatura, e serão termoláveis ou termoestáveis segundo forem ou não destruídas pelo calor.

Quanto à sua função biológica característica, pode-se ainda dividi-la em antiescorbúticas, antiraquítica, antiberibérica, etc.

Cada vitamina é comumente designada por uma letra que vem logo depois da palavra vitamina. Transcrevemos, a seguir, um quadro apresentando as diversas vitaminas, organizado por STEPP e KUHNAU e modificado por PEREGRINO JUNIOR.

Denominação Alfabética	Denominação Funcional	Sinonímia	Denominação Antiga	Descobridores
I) VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS				
VIT. A	Vit. Anti-xerofthalmica	Bioosterina (Takahashi-1922) Vit. Anti-infecciosa (Cramer-1929)	A-2 (Von Euler-1924)	Mc Collum Kenedy 1916
VIT. D	Vit. Antirraquítica	Calciferol (Angus, Askew e Coll. - 1931)	A-1 (Von Euler-1924) E. (Funk-1925)	E. Mellamby - 1918 Mc Collum-1921
VIT. E	Vit. Antiestérel		F. - (Funk) - 1925	Evan - 1923 Sure - 1923
SEM DEN. ALFABÉTICA	Vit. Lipossolúvel de crescimento		I D - (Von Euler-1924) F (T) Evans, Burr 1928	Stepp - 1909 Hopkins - 1912
SEM DEN. ALFABÉTICA	Fator Lipossolúvel do crescimento do lóvedo	Lecitina - Bios (Ide - 1931)		Ide - 1931

OBSERVAÇÕES

Fontes de Vitaminas

Óleo de fígado de bacalhau, óleo de halibut, óleo de cação, óleo de baleia, óleo de capivara, castanhas de cajú e do Pará, ovo, leite, manteiga, fígado, rim, miolos, tomate, espinafre, cenoura, beterraba, óleo de vegetais ricos em caroteno.

Óleo de fígado de bacalhau, óleo de halibut, óleo de cação, óleo de baleia, óleo de paca, óleo de tubarão, atum e outros, óleo de côco, gema de ovo, banana, leite fresco, e fígado dos pássaros.

Germe de trigo, gema de ovo, leite, manteiga, margarina, feijão da Geórgia, no chá, nos vegetais e nas vísceras de mamíferos ricos em xantofila.

QUADRO DE STEPP E KÜHNAU — MODIFICADO

Denominação Alfabética	Denominação Funcional	Sinonímia	Denominação Antiga	Descobridores	OBSERVAÇÕES
II) VITAMINAS HYDROSSOLÚVEIS					
VIT. B1 (Accessory Factor Com- müttee - 1928)	Vit. Antineuri- tica	Ativador (Schu- man - 1911) Vitamina (Funk - 1912) Antiberiberina (Susuki - 1912) Torulina (Eadie - 1912) Antineuritina (Hofmeister - 1918) Eutonina (Abb- derhalden-1918)	B-(Mc Collum, Kenedy - 1916) F-(Sherman, Atxmayer 1927) BP-(Salmon - 1927) FB-(Van Leer- sum - 1929)	Eijkman - 1897	Fontes de Vitaminas Lévedo de cerveja, germe de cereais, arroz com casca, germe de arroz, farelo, trigo, aveia, milho, cevada, centeio, espinafre, nabo, rabano, alface, repólho, couve, vagens, ervilhas, lentilhas, tomate, laranja, limão, uva, banana, mamão, abacate, leite, vísceras.
VIT. B2 Accessory Fo- od etc).	Substância An- tipelagrosa (Formada de 3 fatores: Dérmico, Ané- mico e de cres- cimento	Fator Antider- matitis (Per- ters - 1929) Vit. Antiané- mica - sT - (Su- re, Kik, Smith - 1931)	PB-(Goldberger - 1925) P-(Punk - 1925). B-(Chick-Ros- cco - 1927) GB-(Van Leer- sum - 1929) P-(Kruse, Mc Collum - 1929)	Goldberger-1925	Lévedo de cerveja, fígado de vitelo, Leite, gema de ovos, germe de trigo, trigo, milho, carne verde, repólho, espinafre, alface, cenoura, banana, maçã, laranja, cebola e nabo.
VIT. B3 (Williams, Wa- terman - 1927 Peters - 1930)	Vit. do cresci- mento do Pom- bo (Alcaillabil)	Vit. de Entrete- nimento ou de funcionamento Vit. de utiliza- ção nutritiva (Randoll, Le- roc, 1926). Terceiro Fator Ters 1929) do Pombo (Pe- Fator de levan- tamento da Nu- trição - Carter - 1930)	B4-(Peters - 1929)	Williams e Wate	

VIT. B4 (Reader e Peters) - 1930	Vit. de crescimento do rato (Alcalistável)	Terceiro fator do Rato	B3-(Reader - 1929)	Reader - 1929
VIT. B5 (Carter Kinnersley, Peters - 1930)	Vit. do crescimento do Pombo (Alcalistável)	Quarto fator do Pombo: fator de manutenção nutritiva. (Carter - 1930) Vit. de utilização celular (Randoin Leqoc - 1929)		Carter, Kinnersley e Peters - 1930
SEM DENOMINAÇÃO ALBÉTICA	Vit. de crescimento do Rato Alcalistável	Quarto fator do Rato (Peters 1930)	H Dr. (V. Euler 1924) Y (Chick-Copping - 1930)	Von Euler - 1924 Chick - Copping - 1930
SEM DENOMINAÇÃO ALBÉTICA	Fator de crescimento do lêvedo e bactérias. (Alcalistável)	Bios - (Wilders - 1901) Bios 1 - 11 - (Miller - 1924) - A. B. Y. Bios-Kerr-1928)	D-(Funk-Dubin 1921 - hDm-(V. Euler - 1924) PB-(V. Euler - 1931)	Wilders - 1901
SEM DENOMINAÇÃO ALBÉTICA	Fator estimulante da Fermentação	Biocatalisador - Ativador S - V. Euler-Swarts - 1924 S1 S2 - Philoson - 1930		Euler - Swarts 1924
VIT. C (Drummond - 1919)	Fator de crescimento da truta - Vit. Anti escorbútica	Antiescorbutina - Holet - 1912	H-(Mc. Cay, Bing, Dilley - 1928)	Holst - 1912
VIT. H	Vit. Preventiva da Seborréia	Fator da Pele		Gyorgy - 1931
III) VITAMINAS NÃO CLASSIFICÁVEIS				
SEM DENOMINAÇÃO AL-	Vit. do Cresc. do Rato	Fator Insol. do Rato	R-(Williams - Lews - 1930)	Hunt - 1928

Frutas e verduras frescas — limão, laranja, morango, banana, melancia, mamão, manga e pêra, agrião, alface, beterraba, cenoura, rabanete, cebola, leite, glândula e sangue.

FISIOLOGIA DO ÁCIDO ASCÓRBICO

I

Histórico da vitamina C

Remontam ao século XIII as primeiras descrições que se conhecem da enfermidade que leva o nome de escorbuto.

Comumente aparecia ela sob a forma de *epidemias*, nas grandes travessias marítimas, nas campanhas militares, e de uma maneira geral, tôda vez que havia diminuição do consumo de frutas e vegetais frescos.

Sabemos, por exemplo, a gravidade da epidemia de escorbuto que atingiu os exércitos de Luiz IX, em 1252, no Cairo.

Na famosa viagem de Vasco da Gama às Índias, em 1494, cêrca da metade da tripulação morreu vitimada pelo escorbuto. O mesmo passou-se com Franklin, Magalhães e outros navegadores.

No século XVII, em consequencia do desenvolvimento do tráfego marítimo, quando, então, a navegação à vela prolongava durante meses a travessia dos oceanos, presenciámos um aumento alarmante da frequência do escorbuto, o qual, entretanto, entrou em declínio com os novos conhecimentos adquiridos.

Para isso também muito contribuiu o encurtamento das viagens com a invenção da máquina a vapor.

As últimas grandes epidemias de que temos notícia foram as da época da fome na Rússia Oriental, em 1899, a do cêrco de Ladysmith na guerra dos boers e as das tropas germano-austriacas na última guerra mundial de 1914-1918.

Foi o holandês Euricius Cordus que em 1534 deu a esta

enfermidade o nome de escorbuto (de scharbock) que indica a existência de feridas na bôca.

Jacques Cartier, em 1536 fez a primeira descrição do tratamento do escorbuto, no qual empregou o extrato de acúleo de pinheiro com resultados surpreendentes.

Nicolas Venette (1671), Kramer (1720), Bachstrom (1734) e Leroy de Méricourt (1874) observaram o aparecimento de escorbuto entre as pessoas privadas de alimentos frescos e aconselharam o uso de suco de limão e de laranja, vegetais recém-colhidos, etc.

Em 1650, Glisson descreve pela primeira vez a forma infantil do escorbuto, mas lhe dá o nome de *raquitismo infantil agudo*.

Lind, notável cirurgião naval inglês, em 1747, tendo chegado à conclusão de que o suco de limão possuía real poder antiescorbutigênico, tornou obrigatório o seu uso diário na esquadra inglesa.

Chegara êle a esta conclusão depois de, numa viagem, haver submetido várias pessoas atacadas de escorbuto a um mesmo regime, dando, a umas, suco de frutas como o limão e a laranja e não o dando porém, às demais.

Viu, então, que sòmente se curavam as que haviam ingerido suco de limão e de laranja. Observou ainda que a propriedade antiescorbútica do limão não se conservava indefinidamente e que, por outro lado, o uso de espinafre sêco era desprovido de qualquer efeito.

Teve a nacente à idéia, de que o escorbuto provinha da falta de alimentos frescos, de vencer inumeras dificuldades.

A princípio, foi o fracasso na repetição de experiências, porque muitas vezes usavam frutos armazenados durante largo tempo, o que acarretava a sua alteração. Depois, foi a teoria microbiana, baseada no aparecimento da enfermidade sob a forma de *epidemias* que, em vão buscou o germe causador. Villemin, Petron, Mayer, Babés e tantos outros foram dos sustentadores desta doutrina.

Em 1859, Moeller descreveu novamente a forma infantil do escorbuto, dando-lhe ainda a denominação de raquitismo infantil agudo, e mais tarde, em 1883, Barlow completou esta descrição relacionando-a com a forma adulta do escorbuto.

Estas idéias de Barlow, porém, só foram aceitas depois de muita resistência. E' que, observaram os antagonistas, o raquitismo infantil agudo, como ainda lhe chamavam, apresenta sintomas diferentes do escorbuto do adulto, além de nem sempre coincidirem o aparecimento das *epidemias* de ambos.

Uma nova era, porém, devia iniciar-se para estes estudos com a descoberta do escorbuto experimental.

Smith, em 1859, assinalou-o, sem contudo atribuir-lhe grande importância. Mas foi só em 1912 que Axel Holst e Fröhlich observaram e descreveram que cobaios submetidos a um regime exclusivamente composto de pão branco e de grãos secos de aveia, trigo, etc., morriam com os sintomas característicos do escorbuto humano: hemorragias musculares e articulares, ulceração da mucosa duodenal, amolecimento dos dentes, fragilidade dos ossos longos, etc.

Levando mais longe os seus trabalhos, notaram que estes sintomas desapareciam logo que os cobaios ingeriam vegetais frescos, frutas, etc.

Diante destes fatos, Holst e Fröhlich afirmaram que o escorbuto era provocado pela ausência na alimentação de uma certa substância contida nos vegetais e frutas frescas.

Se de um lado o quadro apresentado pelos cobaios lembrava o escorbuto humano da forma do adulto, por outro, dada a presença de lesões ósseas e a ausência de hemorragias gengivais e cutâneas apreciáveis, lembrava também a forma infantil, hoje conhecida pelo nome de doença de Moeller-Barlow.

Prosseguindo em seus estudos, dos quais já conhecemos os brilhantes resultados, Holst e Fröhlich chegaram mesmo a ter noções bastantes exatas sobre as propriedades físico-químicas

Foi o holandês Euricius Cordus que em 1534 deu a esta

desta nova substância que eles vinham de afirmar a existência nos alimentos frescos.

Imediatamente estas pesquisas foram repetidas e confirmadas por numerosos experimentadores, como Weil, Mouriquand, etc.

Observou porém, Mac Collum que esta mesma alimentação que produzia sintomas de escorbuto no cobaio, quando dada a ratos, se mostrava suficiente para manter estes animais com vida e saúde durante todo o tempo da experiência.

E daí o concluir que os sintomas apresentados pelos cobaios provinham das perturbações causadas por constipação ou intoxicação produzidas pelos alimentos escorbúticos. Mais tarde Harden e Zilva demonstraram que a razão destas discordâncias residia no fato de que o cobaio é sensível à falta de alimentos frescos, e o rato não o é.

Funk, em 1914, e Drummond, em 1919, estudando esta questão, mostraram existir nos frutos, vegetais, etc., um fator preventivo contra o aparecimento do escorbuto.

Funk já dera a denominação de *vitamina* a um grupo de substâncias de natureza química desconhecida, mas comprovadamente indispensáveis à vida. Drummond acrescentou a letra C à palavra vitamina.

Passou, assim, a vitamina C a ser o fator contido nos vegetais e frutos frescos, que curava os indivíduos enfermos de escorbuto, e, nos sãos, impedia o seu aparecimento.

Freise atribue, então, a doença de Moeller-Barlow à falta de vitamina C.

Com a introdução da "vida asética" em experimentação, afastou-se definitivamente a possível intervenção microbiana.

Lessing, obteve o escorbuto, experimental em macacos, repetindo, assim, nestes animais o quadro apresentado pelo homem e o cobaio.

Agopian tenta, então, isolar a nova substância. Para tanto, partindo de suco de frutas e vegetais preparou soluções concen-

tradas de vitamina C por meio de precipitações por sais metálicos.

Em 1921, Zilva conseguiu concentrar suco de limão, des-citratando-o primeiro e depois removendo o açúcar nêle contido o que obteve, por meio da fermentação. Em novas tentativas de isolamento, agindo ainda sôbre suco de limão, Zilva precipitou a parte inativa por meio do alcool e a ativa pelo acetato de chumbo, obtendo, assim, um tal grau de concentração que na dose de 1,5 cc. por dia evitava o aparecimento do escorbuto no cobaio.

Bezssonoff também conseguiu um extrato concentrado, partindo do suco de couve, chegando até a obter cristais que davam a mesma reação que a vitamina C pelo processo por êle descoberto.

Em 1928, Szent-Györgyi, realizando estudos sôbre as propriedades redutoras dos tecidos animais e vegetais, isolou uma substância da suprarrenal do boi e do suco da laranja dotada de forte acidez e de grande poder redutor a que deu o nome de acido hexurônico, por ser um isômero do ácido glicurônico.

Constatou-se logo o enérgico poder antiescorbútico do ácido hexurônico que tem por fórmula bruta $C_6 H_8 O_6$.

King e Grettie, em 1929, obtém extrato de suco de limão em alta concentração.

Tillmans demonstrou a relação que existe entre a riqueza em vitamina C de uma planta e o seu poder redutor com o auxílio do 2.6. diclorofenolindofenol.

Em pesquisas executadas em 1931, Rygh e Per Laland isolaram uma substância a que deram o nome de metilnornarcotina que teria poder antiescorbútico igual ao da vitamina C. Posteriormente não foi possível comprovar êste efeito anunciado.

A-pesar-de ter sido descoberto em 1928 o acido hexurônico, foi somente em 1932 que o mesmo Szent-Györgyi, em colaboração com Sviberly, demonstrou a sua identidade com a vitamina C, passando a chamar-lhe ácido ascórbico.

Inúmeras foram as investigações que se fizeram sobre as propriedades físicas e a constituição química do ácido ascórbico (Haworth, Hirst, etc.) até que finalmente em 1933 Michel revelou a fórmula de estrutura química.

Iniciaram-se, então, pesquisas com o fim de obter a vitamina C sinteticamente. Este objetivo foi alcançado em 1933 por Reichstein, Karrer e Haworth.

Reichstein obteve, primeiramente, partindo da d-xilose, o ácido d-ascórbico para depois, em nova série de experiências, tendo como produto inicial a l-xilose obtida sinteticamente conseguir preparar o ácido l-ascórbico.

De aí para cá, multiplicaram-se as pesquisas e o progresso realizado de ano em ano é verdadeiramente impressionante.

O ácido l-ascórbico ou simplesmente ácido ascórbico é tomado atualmente como sinônimo da vitamina C e conhecido também pelo nome de ácido cevitâmico.

II

Propriedades físico-químicas. Avaliação. Obtenção

Para bem compreender-se o papel que o ácido ascórbico representa no organismo, são necessárias algumas noções de suas propriedades físicas e químicas. Vamos resumí-las brevemente.

Propriedades físicas. O ácido ascórbico se apresenta sob a forma de um pó branco finamente cristalino. Seus cristais são monocíclicos com um aspecto pseudo-ortorrômbico.

É facilmente solúvel na água, dando forte reação ácida e no álcool metílico, pouco solúvel no álcool etílico e acetona, ligeiramente solúvel no álcool butírico e insolúvel no éter, éter de petróleo, benzeno e clorofórmio.

Seu ponto de fusão é de 190 a 192.º Tem por rotação específica $[\alpha]_D^{20}$ valores variáveis segundo o seu dissolvente: na água é de 24.º e no metanol é de 50.º Este poder rotatório específico é para o sal de sódio do ácido ascórbico, de 102 a 105.º.

É dialisável.

Em solução ligeiramente ácida (solução de ácido clorídrico N/100) dá um espectro de absorção que se caracteriza por uma banda única com máximo a 245 m μ . e na soda decinormal a 300 m μ .

A determinação do potencial de oxido-redução duma solução de ácido ascórbico neutralizado dá resultados irregulares por sua rápida destruição. Basta mesmo expor uma solução de ácido ascórbico à luz para ver-se diminuído o seu potencial de oxido-redução.

Sabe-se, entretanto, que êle apresenta um potencial bastante elevado.

A ação da luz se faz por meio das irradiações azues, violetas, e ultravioletas em presença do oxigênio do ar atmosférico.

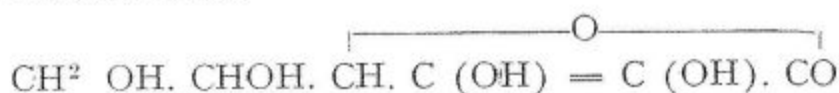
O ácido ascórbico é absorvido pelo carvão vegetal e pelas velas porosas.

Constituição e propriedades químicas. Pelos conhecimentos que possuímos atualmente sôbre a constituição química do ácido ascórbico, sabemos ser êle um derivado de estrutura relativamente simples do ácido 2. ceto 1-gulônico.

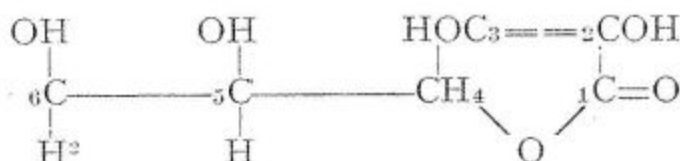
Êle tem por fórmula bruta



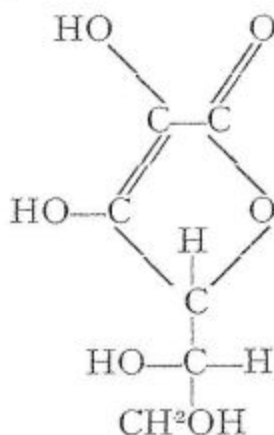
e por fórmula linear



Sua fórmula estrutural, segundo HIRST, é



e, segundo MICHEL



As soluções de ácido ascórbico são extremamente instáveis porque êle se oxida com grande facilidade mesmo à temperatura ambiente.

Esta oxidação se processa muito mais rapidamente pelo aquecimento ou quando a solução é obtida em meio neutro ou alcalino. Em meio ácido também o é, mas muito mais lentamente.

A oxidação se faz a custa do oxigênio do ar.

O produto formado pela oxidação do ácido ascórbico é o ácido dehidroascórbico, que tem a mesma constituição química do ácido ascórbico, menos a existência de dois átomos de hidrogênio.

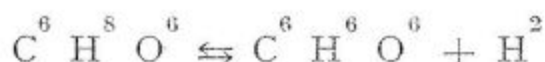
BEZSSONOFF e WOLOSZYN descrevem uma forma de oxidação parcial, com a perda de apenas um átomo de hidrogênio. Esta forma intermediária entre os ácidos acórbico e dehidroascórbico, tomou o nome de ácido monodehidroascórbico.

A oxidação se faz, não pela incorporação de átomos de oxigênio, mas pela deshidrogenação da molécula primitiva.

Esta reação é reversível. Sob a ação do hidrogênio sulfurado, são reintegrados os dois átomos de hidrogênio que havia perdido pela oxidação. A redução se faz igualmente pela ação do glutatião.

A reversibilidade desta reação posta em dúvida durante algum tempo foi definitivamente comprovada com o auxílio do espectroscópio, por RENÉ WUMSER e NELÍCIA MAYER que viram desaparecer a banda de absorção característica do ácido ascórbico após oxidação e o seu reaparecimento pela redução.

Esta reação pode ser representada da seguinte maneira:



Como consequência da sua fácil oxidação, o ácido ascórbico apresenta enérgico poder redutor. É esta a propriedade bioquímica mais característica dêste corpo e a que serve de base aos diferentes métodos de pesquisa e dosagem, assim como é a que explica grande número de fenômenos biológicos com êle relacionados.

A redução do ácido ascórbico oxidado ao nível dos tecidos coloca-o na posição de catalisador nos processos de oxidação.

A destruição, por oxidação, do ácido ascórbico reduzido, pode ser obtida experimentalmente se se o submete à ação de oxidantes fortes, como a água oxigenada, ou ao aquecimento em presença do oxigênio do ar, sobretudo tratando-se de soluções neutras ou alcalinas.

A destruição pelo calor parece fazer-se mais intensamente pelo aquecimento prolongado do que pela ação de altas temperaturas.

Estes conhecimentos são de grande valia para compreender-se a razão do desaparecimento da vitamina C dos alimentos após prolongada cocção.

O ácido ascórbico em meio ácido é oxidado por uma solução aquosa de iodo, que por sua vez se reduz, formando ácido iodídrico.

Em presença do acetato de cobre, êle perde o hidrogênio formando o ácido dehidroascórbico, reação esta que é reversível. Esta oxidação se faz também em presença de traços de cobre e de ferro.

As suas soluções tão tipicamente instáveis em contacto com o oxigênio atmosférico, conservam-se durante muito tempo em presença de gás carbônico.

Caracterização. Passemos, agora, em revista as principais reações químicas que o caracterizam.

O ácido ascórbico reduz o 2 · 6 · diclorofenolindofenol, transformando-o em seu leucoderivado.

Com uma mistura de ácidos fosfotúngstico e molibdotúngstico, dá, em alguns minutos, uma côr azulada.

Reduz a frio o nitrato de prata em solução alcalina ou neutra, o permanganato de potássio e o licor de Fehling.

Dá a reação de Molich, com o d-naftol e o ácido sulfúrico, corando-se em vermelho.

Em solução fracamente alcalina, dá, com o sulfato ferroso, em contacto com o ar, uma côr violácea.

Igual coloração observa-se sob a ação do perclorato de ferro.

Com o nitroprussiato, a cor azul inicial passa sucessivamente ao verde e ao amarelo.

Uma solução de acetato de urânio a 10%, em meio levemente alcalino, dá com o ácido ascórbico uma cor marron que desaparece pelo tratamento por um álcali.

O ácido ascórbico descora o azul de metileno.

Avaliação. Tanto sob o ponto de vista do interesse dietético e terapêutico como experimental, tornou-se desde logo evidente a necessidade de possuímos um meio de avaliação quantitativa da vitamina C.

Impunha-se a idéia da criação de uma unidade com a qual se pudesse comparar o valor da vitamina C contida nas diferentes substâncias em grau variável.

Dêste modo poderia ter-se o conhecimento exato da quantidade de vitamina C necessária à alimentação normal, isto é, a quota fisiológica, e as modificações trazidas aos alimentos no seu teor em vitamina pelos processos culinários habituais, bem assim o das doses usadas em terapêutica, onde esta substância foi depois largamente empregada.

Além disso, em experimentação, poderíamos evidenciar a sua existência nos alimentos e a quantidade necessária para evitar ou curar o escorbuto experimentalmente provocado nos animais.

A avaliação da riqueza em ácido ascórbico pode ser feita por dois processos: ou pela determinação físico-química da quantidade expressa em gramas ou pela biológica, expressa em unidades.

O processo físico-químico de avaliação do ácido ascórbico é baseado nas propriedades e reações químicas características a este corpo. Este assunto será tratado no próximo capítulo, razão por que deixaremos de encará-lo aqui.

A 1.^a Conferência Internacional de Londres reunida em 1921 escolheu como unidade internacional a quantidade de vitamina C contida em 0,10 grs. de suco de limão fresco e des-

citrado. Esta unidade tinha, entretanto, um valor relativo, porque a riqueza do limão em vitamina C varia segundo a época do ano em que foi colhido, com o grau de maturidade, com o tempo decorrido entre a colheita e o uso, com a qualidade, etc.

Posteriormente, a 2.^a Conferência de Londres adotou como unidade internacional a quantidade de 0,05 mgrs. de ácido ascórbico.

A avaliação biológica, muito mais específica do que a físico-química, baseia-se na determinação da quantidade mínima de alimento contendo vitamina C necessária para manter um animal sem escorbuto ou para curá-lo de um escorbuto preexistente.

Só o homem, o macaco e o cobaio são passíveis de contrair o escorbuto, já que os demais animais têm a propriedade de sintetizar o ácido ascórbico em seus organismos.

Por esta razão e por ser um animal de fácil aquisição, foi escolhido o cobaio para as experiências de determinação da unidade biológica.

É a unidade-cobaio.

Como vimos, esta unidade pode ser preventiva ou curativa. No primeiro caso, dá-se a ingerir ao animal a substância da qual se quer determinar o valor vitamínico, em quantidades variáveis, procurando-se qual a menor dose capaz de impedir o aparecimento do escorbuto durante pelo menos 60 dias.

No segundo caso, procura-se também qual a quantidade mínima necessária para curar o animal já atingido pelo escorbuto.

Para tanto, é necessário submetermos o cobaio a um regime escorbutigênico, isto é, privado de vitamina C, mas contendo as demais substâncias componentes da alimentação habitual.

Com êste regime satisfazemos duas condições: asseguramos a ausência na alimentação de outra vitamina C além da que queremos experimentar, o que de outra maneira falsearia os resultados, e garantimos um certo volume dos alimentos ingeridos evitando os distúrbios nutritivos que isso pudesse oca-

sionar e a presença dos outros elementos alimentares indispensáveis.

Numerosos destes regimes foram propostos.

Entre eles, poderíamos citar o de COHEN e MENDEL, que é composto de feijão, celulose, sal, lactato de cálcio, levedura dissecada e leite fervido e o de HUME e SKELTON, constituído de aveia e leite autoclavado a 120° durante uma hora.

Há o de SHERMANN, LA MER e CAMPBELL, que assegura a carência total de vitamina C, com a presença de todos os outros fatores fundamentais.

É a seguinte a sua composição:

manteiga	10%
aveia	39%
leite em pó, desnatado.....	30%
sal	1%
água à vontade.	

Citaremos ainda o da Mme. RANDOIN:

farinha de feijão branco.....	83,5%
lévedo seco	8%
gordura de manteiga.....	5,5%
sal	1%
lactato de cálcio	5%
papel de filtro	2%

Utilizam-se cobaios de 6 a 8 meses de idade e com um peso aproximado de 280 a 320 gramas.

Submetidos a um destes regimes escorbutigênicos, os animais apresentam nos primeiros dez dias um retardamento e depois uma parada no crescimento e na elevação da curva de peso que se mantém em "plateau" durante cerca de uma semana para cair rapidamente depois do vigésimo dia do início da experiência.

Os sintomas característicos do escorbuto apresentam-se na segunda ou terceira semana de regime escorbutigênico. As articulações amolecem, provocando grande dôr ao animal, obrigando-o a tomar, na caixa, uma posição característica: deitado de lado com os membros distendidos.

Perde êle a vivacidade habitual, enquanto suas gengivas tornam-se edematosas e hemorrágicas.

Com o decorrer dos dias estes sintomas vão se agravando até a morte do animal.

A duração total da doença é de 28 a 30 dias a contar do início do regime, dependendo também do pêso e da idade dos animais.

À autópsia, chama a atenção a predominância das hemorragias: hemorragias epidérmicas, hemorragias musculares, hemorragias articulares...

Há também uma diminuição da resistência dos ossos. As reservas de vitaminas C dos tecidos, principalmente das cápsulas suprarrenais, estão grandemente diminuídas, podendo mesmo não ser encontrado nem traços.

Uma interessante inovação foi introduzida no diagnóstico precoce do escorbuto experimental — o test dentário.

HÖJER, baseando-se nas alterações das raízes dos dentes incisivos, examinados histologicamente ao redor do 14.º dia de regime, propôs um método que tem a vantagem de encurtar o tempo de duração da prova.

Segundo a gravidade das alterações, pode-se dividir as lesões em cinco graus (VICENTE BATISTA): 1.º, escorbuto completo, que se exterioriza pela desorganização dos odontoblastas; 2.º, odontoblastas apresentando desorganização parcial; 3.º, odontoblastas com início de desorganização; 4.º, discreta desorganização dos odontoblastas; e 5.º, dente com estrutura normal.

KEY e ELFICK organizaram uma escala que permite expressar comparativamente estes resultados.

O cobaio submetido a um regime escorbutigênico pode apresentar um de dois quadros de escorbuto experimental.

Um dêles, ao qual já nos referimos, é o tipo de HOLST e FRÖHLICH e pode ser considerado como sendo a forma aguda com rápida evolução da enfermidade que dura de 28 a 30 dias.

O outro, é o tipo de MICHEL e MOURIQUAND, de evolução lenta, prolongando-se além dos 80 dias, com uma sintomatologia muito menos grave.

A razão desta diferença reside na carência total ou parcial de vitamina C na alimentação.

Para a determinação biológica do valor em vitamina C de uma substância, procede-se da seguinte maneira.

Separam-se dois lotes de cobaios de idade e pêso iguais, que serão submetidos a um mesmo regime escorbutigênico.

A um dos lotes, acrescenta-se ao regime dietético quantidades variáveis para cada cobaio da substância da qual se quer determinar o poder vitamínico.

A unidade-cobaia é a dose mínima capaz de assegurar o bom estado de saúde do animal durante todo o tempo da experiência, enquanto morrem os animais do lote testemunha, que receberam somente o regime dietético escorbutigênico.

Determina-se, assim, a unidade-cobaia preventiva que corresponde a 10 unidades internacionais.

Se a ingestão de alimentos contendo vitaminas só se realiza depois do aparecimento dos sintomas do escorbuto, é a unidade-cobaia a menor quantidade daquela substância necessária para restabelecer os animais. Também neste caso o controle é feito pela morte dos animais do lote testemunha.

A unidade-cobaia curativa corresponde a 15 unidades internacionais.

Obtenção. O ácido ascórbico pode ser otido puro, por extração, partindo-se dos tecidos vegetais ou animais ricos em vitamina C ou por preparação sintética, a partir de produtos químicos.

A extração do ácido ascórbico dos tecidos animais e vegetais foi realizada pela primeira vez por SZENT-GYÖGYI em 1928, empregando como matéria prima a parte cortical das

cápsulas suprarrenais do boi, e mais tarde, do pimentão (páprica), em colaboração com SVIBERLY.

Em resumo, foi o seguinte o método empregado por estes autores. Os pimentões são reduzidos a um puré que é tratado por uma solução de acetato de bário saturada a quente, retirando-se o suco por expressão em uma prensa. A este suco acrescenta-se acetato de chumbo e alcaliniza-se com amoníaco. Com o precipitado obtido pela centrifugação deste líquido, faz-se uma suspensão em águas acidulada com ácido sulfúrico. Trata-se mais uma vez pelos acetatos de chumbo e de bário. A solução é, então, concentrada a baixa temperatura até tomar uma consistência xaroposa.

Procede-se à retirada das impurezas, o que se obtém tratando sucessivamente pelo metanol, acetona e éter.

Finalmente é secado no dissecador, onde a substância apresenta-se sob a forma cristalina.

BEZSSONOFF, obteve-o a partir da couve; TILLMANS, do fruto da roseira, etc.

A síntese, como sabemos, foi realizada pela primeira vez por REICHSTEN, HARWORTH e outros, obtendo o ácido ascórbico sintético após uma série de reações químicas mais ou menos complicadas tendo como ponto de partida a l-xilose.

Atualmente existem vários métodos para a obtenção do ácido ascórbico sintético. Lembraremos, sem descrevê-los, para não sairmos dos limites do nosso trabalho, os métodos de MICHEEL, REICHSTEIN e outros.

A obtenção sintética da vitamina C, ao lado do progresso realizado, nos permite trabalhar com grandes quantidades desta substância, que é fornecida por um preço relativamente baixo.

Ao mesmo tempo que se obteve o ácido ascórbico sinteticamente, foram preparados vários derivados seus.

Vejamos alguns deles.

Está em primeiro lugar o ácido dehidroascórbico, que tem por fórmula $C^6 H^6 O^6$ e que se decompõe irreversivelmente pela ação da temperatura, ou pela forte alcalinização ou acidificação da sua solução em ácido oxálico, gás carbônico e uma

outra substância que possui as mesmas propriedades redutoras do ácido ascórbico, mas que é quimicamente diferente d'êle.

MENTZER afirma que o ácido dehidroascórbico possui a mesma atividade antiescorbutigênica que a sua forma reduzida.

JOSSERAND, ARMAND, ARLOING, MOREL e MOURIQUAND realizaram uma série de experiências tendentes a evidenciar o possível poder antiescorbutigênico de que porventura fôsse dotado o ácido dehidroascórbico.

Dada a importância d'êste derivado do ácido ascórbico, uma vez que êle também está presente no sangue e tecidos animais e por estar intimamente ligado ao ácido ascórbico nas reações de oxidação e de redução, parece-nos justificado descrever estas experiências.

Foram dispostos três lotes de cobaios a dois dos quais administraram doses variáveis de ácido dehidroascórbico conjuntamente com o regime escorbutigênico.

O outro lote não recebia nada além do regime escorbutigênico, ficando, portanto, como testemunha.

Pelos resultados finais concluíram ser o ácido dehidroascórbico dotado de poder antiescorbutigênico, mas necessitando para obter o mesmo resultado do ácido ascórbico, de doses cinco vezes maiores.

Pela ação do cloreto ferroso sobre o ascorbato de sódio foi obtido um derivado de nome ferrosorbone, que revelou possuir regular atividade antiescorbutigênica.

Outros derivados, tais como o ferriscorbone, o ácido monometil 2 · 3 · ascórbico, o ácido desoxi 2 1 — ascórbico (ácido ascórbamico), o ácido ranoascórbico, a isovitamina C ou d — eritro — 3 — ceto-hexônico, apresentam pouco ou nenhum poder vitamínico.

Identificação. Agora que já conhecemos as propriedades físicas e químicas do ácido ascórbico, devemos, antes de proseguirmos o nosso trabalho, demonstrar a identidade entre a vitamina C naturalmente existente nos tecidos animais e vegetais e o ácido ascórbico preparado sinteticamente.

Esta identificação foi feita em 1932 por SZENT-GYÖR-GYI e SVIBERLY os quais observaram serem iguais tôdas as propriedades químicas conhecidas da vitamina C e do ácido ascórbico.

Observou-se depois, ser igual a distribuição da vitamina C e do ácido ascórbico nos legumes e frutas.

TILLMANS contribuiu particularmente para esta completa identificação demonstrando o paralelismo existente entre a capacidade redutora de um vegetal e a sua riqueza em vitamina C, esta propriedade sendo o apanágio do ácido ascórbico.

Passando-se ao terreno experimental, procurou-se saber se o ácido ascórbico possuía real valor vitamínico. E aquí mais uma vez ficou demonstrada a absoluta identidade entre as duas substâncias.

Vejam os como se realizaram estas pesquisas.

Dois grupos de cobaios foram alimentados com um dos regimes escorbutigênicos que já conhecemos. Mas, enquanto um dos grupos ingeria concomitantemente quantidades de ácido ascórbico variáveis para cada cobaio, o outro recebia apenas o regime.

Desta maneira, ficou comprovado o poder antiescorbutigênico e, portanto, vitamínico do ácido ascórbico que evitou o aparecimento do escorbuto no grupo que o ingeria, enquanto morriam os cobaios do grupo testemunha.

Depois surgiram dúvidas de que à ação desenvolvida pelo ácido ascórbico fôsse dada a êle mesmo, antes lembrando-se a possível existência de impurezas que agissem em quantidades extremamente pequenas.

O fundamento desta hipótese era baseado na observação de que as demais vitaminas agem em quantidades muitas vezes menores do que a vitamina C, que necessita de doses relativamente grandes para revelar o seu efeito.

E com a descoberta de RYGH da metilnornarcotina, que teria poder antiescorbutigênico, imputou-se a esta substância a ação vitamínica da vitamina C, julgando-se ser ela a impureza que assegurava a sua ação.

Dissolvendo e recristalizando várias vezes o ácido ascórbico, SZENT-GYÖRGYI afastou a hipótese da existência de impurezas, que desta maneira teriam sido eliminadas, enquanto que o seu poder antiescorbutigênico permaneceu o mesmo.

BIRCH, HARRIS e RAY, provaram que a atividade antiescorbútica de uma substância podia ser prevista pelo seu teor em ácido ascórbico e que quando éste desaparece ela perde igualmente as suas propriedades vitamínicas.

SZENT-GYÖRGYI provou ainda que a atividade antiescorbútica do sumo da laranja e do limão era dada à presença de ácido ascórbico, e que a quantidade mínima desta substância necessária para proteger um cobaio submetido a um regime escorbutigênico continha a mesma quantidade de ácido ascórbico necessária para evitar o aparecimento do escorbuto na ausência de ingestão daqueles sucos.

Viu também que sob a ação de um regime escorbutigênico, diminuíam as reservas de vitamina C das cápsulas suprarrenais e que, ao contrário, elas aumentavam quando se dava ácido ascórbico ao cobaio.

Em outra série de experiências muito interessantes, curou cobaios carenciados em vitamina C, dando-lhes a comer suprarrenais de cobaios normais, não obtendo resultados quando as suprarrenais pertenciam a animais em regime escorbutigênico.

Com estas experiências clássicas ficou definitivamente comprovada a absoluta identidade entre a vitamina C e o ácido ascórbico.

O complexo vitamínico C. Entende-se por complexo vitamínico, um conjunto de substâncias químicas apresentando propriedades físicas e fisiológicas idênticas, tendo geralmente a mesma fonte natural e de quem a carência — talvez por esta mesma razão — se faz simultaneamente.

Desde 1926, admite-se a possibilidade da existência de outra vitamina C, formando com ela um verdadeiro complexo vitamínico.

Efetivamente, Mme. RANDOIN e LECOCQ observaram a produção de uma forma crônica de escorbuto experimental,

tipo MICHEEL e MOURIQUAND, quando à dieta escorbutigênica acrescentavam 5 cc. de suco de limão autoclavado durante uma hora a 120°.

Concluíram daí a existência, no suco de limão, de outro fator que resistiria à ação da temperatura.

Mais tarde, BEZSSONOFF observa que a menor quantidade de suco de limão fresco necessária para proteger um cobaio em regime escorbutigênico é de 3 cc.

Ora, êle atingiu à mesma finalidade dando ao animal, não os 3 cc. de suco de limão que constituem a dose mínima, mas 1,5 cc., com a condição de dar ao mesmo tempo 60 cc. de leite aquecido a 120° durante uma hora.

As suas conclusões foram iguais às dos autores anteriores — que o suco de limão possui dois fatores, sendo um termolábil, a vitamina C, e o outro termoestável a quem deu o nome de vitamina C². A vitamina C² do leite fervido somando-se à parcela do suco de limão perfazia a quantidade necessária.

SCOTTI-FOGLIENI, em 1928, tornou público uma observação sua de que o suco de limão destilado a 120° deixa um resíduo que administrado a um cobaio em regime escorbutigênico, evita o aparecimento do escorbuto, não permitindo contudo o crescimento. A ação seria completa quando se administram juntos o resíduo e o destilado do suco de limão.

Para alguns autores a vitamina C² seria o difenol de BEZSSONOFF ou a metilnornarcotina de RYGH.

Segundo RANDOIN e SIMMONET, ela seria formada por uma mistura de dois flavonol-glucosídeos: a hesperidina e o eriodictiol-glucosídeo.

De suas propriedades sabe-se que é estável a 100° e resistente à oxidação, dando as reações características dos difenóis.

De grande interesse para a elucidação desta questão são as experiências de VON EULER, que demonstraram que cobaios carentes em vitamina C são melhor protegidos contra a infecção experimental pelo pneumococo, com caldo de laranja ou de limão do que com a dose correspondente de ácido ascórbico.

Mais recentemente, em 1937, SZENT-GYÖRGYI, ARMENTANO, BEURATH e outros, comunicaram a descoberta de outra vitamina, a que deram o nome de vitamina P.

O ponto de partida destes trabalhos foi a observação do fracasso do emprêgo do ácido ascórbico em casos de hemorragias, que, de outro lado, se beneficiavam com o uso de caldo de limão.

O corpo por êles isolado, a citrina, pertence ao grupo químico das flavinas.

A carência isolada desta vitamina não teria manifestações clínicas, mas junto à carência C, reproduziria o quadro do escorbuto. Fornecendo vitamina P, cessam as hemorragias, mas persistem as lesões gengivais e articulares, enquanto que administrando vitamina C exclusivamente, estes sintomas desaparecem, continuando porém as hemorragias.

Desta maneira, o escorbuto corresponde à soma das carências P e C.

Por esta ação antihemorrágica particular, a vitamina P foi denominado vitamina da permeabilidade vascular.

Finalmente DAN e outros isolaram uma vitamina, a vitamina K, que teria ação sôbre a coagulação do sangue.

Com a ausência desta última vitamina na alimentação foi mesmo possível provocar-se o aparecimento de um síndrome semelhante ao do escorbuto, na galinha, animal que não é sensível à falta de vitamina C.

III

Dosagem do ácido ascórbico

Como ficou dito no capítulo anterior, além do processo biológico de pesquisa e avaliação do ácido ascórbico, podemos dispor de processos físicos e de químicos ou dos dois simultaneamente.

Princípios em que se baseiam os diferentes métodos de dosagem do ácido ascórbico. E' nas propriedades físicas e químicas do ácido ascórbico onde encontramos os fundamentos das diversas técnicas conhecidas.

Vamos passar em revista estas propriedades e sua imediata aplicação prática.

A coloração azul que o ácido ascórbico dá com o ácido fosfomolibdotúngstico foi o ponto de partida de uma técnica idealizado por BEZSSONOFF. Quanto maior fôr a quantidade de ácido ascórbico presente, tanto mais intensa será a coloração apresentada pela mistura. Inversamente, quanto menor a quantidade, menos intensa a coloração.

Sabemos que, em meio ácido, o ácido ascórbico, sob a ação de forte iluminação descora o azul metileno, transformando-o na sua leuco-base. Esta propriedade foi utilizada por MARTINI e BONSSIGNORE para o seu processo de dosagem, em que se compara a redução do azul de metileno pelo líquido em que se quer dosar o ácido ascórbico com a redução produzida por uma solução dêste ácido, de título conhecido.

No processo colorimétrico de MEDER, usa-se como reativo, o ácido fosfotúngstico (reativo de Follin), operando em presença de formol afim de evitar a ação do glutatião.

A técnica de dosagem de DRIGALSKI também é baseada na propriedade do ácido ascórbico que consiste em descorar uma solução de título conhecido, neste caso o iodo, tendo o amido como indicador.

FUJITA, IWATAKE e MIYATA, descreveram um processo baseado na côr azul que a vitamina C dá com o ácido sulfotúngstico.

O de SEMIHORA e PADIS funda-se na redução pelo ácido ascórbico, do ácido fosfo-18-túngstico.

O primitivo processo de TILLMANS, baseado na redução do 2.6. diclorofenolindofenol em seu leuco-derivado, sofreu inúmeras modificações e aperfeiçoamentos.

HARRIS e RAY, por exemplo, propõem que esta dosagem se realize em meio ácido de pH 2,5.

YAVORSKY, ALMADEN, KING, LEILIÊ, ZILVA, MANCEAU, POLICARD, FERRAND e muitos outros, introduziram alterações concernentes ao tempo de duração da reação.

MEUNIER estuda e aplica à dosagem, a velocidade de redução do diclorofenol pelo ácido ascórbico, com o auxílio do seu fotômetro.

DE LOUREIRO, CHEVALIER e CHORON, utilizam as modificações do espectro de absorção.

O processo de ESPIL, GENEVOIS e MANDILLON consiste na dosagem do ácido ascórbico pela redução e precipitação por meio da formação da hidrazona do ácido dehidroascórbico com a dinitro-2-4-fenilhidrazina.

TAUBER propôs o emprêgo do enzima, descoberto por ENGELHARDT, BEZSSONOFF e VERTRUYEN, na abóbora, e a que deram o nome de ascorbinase. Esta oxidase destruindo o ácido ascórbico de uma solução contendo outras substâncias redutoras, a dosagem feita antes e depois, por qualquer

um dos métodos usados, dá, por subtração, a quantidade de ácido ascórbico.

Existindo geralmente nos líquidos biológicos outras substâncias, além do ácido ascórbico, igualmente dotadas de poder redutor, sobretudo as pertencentes ao agrupamento sulfidrilado, tornou-se necessário removê-las.

EMMERIE e VAN EEKELEN, precipitam estas substâncias por intermédio do acetado de mercúrio. Este artifício acarreta, entretanto, a oxidação reversível de parte do ácido ascórbico, transformando-o em ácido dehidroascórbico, razão pela qual aqueles autores fazem passar uma corrente de hidrogênio sulfurado que reduz novamente o ácido dehidroascórbico em ascórbico.

DEWJATIN e DOROSCHENKO sugerem a defecação por meio do acetado de chumbo.

Com o mesmo fim, foi usado por MOOG uma solução de ácido tricloracético.

Finalmente tem sido aconselhada por alguns autores a defecação pelo ácido metafosfórico.

Técnicas. Inúmeras são as técnicas indicadas para avaliar a quantidade de ácido ascórbico contido nos líquidos e tecidos animais.

Seria exaustivo descrevê-las tôdas, por isso escolhemos algumas entre as mais conhecidas e principalmente as que dão melhores resultados.

Método de BEZSSONOFF. Por punção venosa, obtém-se, sangue, que é imediatamente agitado com oxalato de potássio afim de torná-lo incoagulável. O plasma obtido por centrifugação é defecado pelo ácido tricloracético a 20 % e novamente centrifugado durante três minutos. Filtra-se e a 4 cc. do filtrado junta-se uma gota de reativo de BEZSSONOFF (ácido fosfomolibdotúngstico a 2,5 %). Quinze minutos após haver acrescentado o reativo, faz-se a determinação colorimétrica.

Método de MARTINI e BONSSIGNORE. Obtido o plasma tornado incoagulável pela adição de oxalato de potássio,

junta-se-lhe um quinto do seu volume de uma solução de ácido salicílico a 25 %, agitando-se bem. Depois de 15 minutos de contacto entre o plasma e a solução de ácido salicílico, filtra-se, recolhendo-se o filtrado em um tubo graduado, e completando-se o volume de 5 cc. com uma solução de ácido acético a 30 %. Leva-se ao fotômetro de Pullfrich-Zeiss, acrescentando uma solução aquosa de azul de metileno a 29 mgrs. por mil.

MENTZER e GOUDOU propuseram uma modificação dêste método.

Eis aquí a técnica empregada por estes autores para a dosagem nos tecidos.

Tritura-se em um gral 5 gramas do tecido que se vai examinar, junto com uma pequena quantidade de areia, bem lavada e de uma solução de ácido tricloracético a 6,4 %, saturada de azoto. Filtra-se e centrifuga-se, operando-se rapidamente para que o tempo gasto não exceda de 5 minutos.

Sempre com a maior rapidez, junta-se à 0,1 a 5 cc. dêste líquido, segundo a sua riqueza em ácido ascórbico, a seguinte solução tampão: 2 cc. de uma solução citratada (citrato de sódio 30,0 bicarbonato de sódio 8,0, e água destilada 200 cc.) e 1 cc. de uma solução de hiposulfito de sódio a 5 %. Completa-se o volume de 8 cc. com uma solução de ácido tricloracético a 6,4 %.

Deixa-se, então, cair, com o auxílio de uma microbureta, 0,20 cc. de uma solução de azul de metileno a 1/10.000. Agita-se bem e expõe-se à ação da luz de uma lâmpada elétrica de 300 wats.

Descorada a solução, volta-se a acrescentar 0,20 cc. da solução de azul de metileno e expõe-se novamente à luz, e assim sucessivamente até que não haja mais descoramento.

Conhecendo-se o volume total da solução de azul de metileno usado, pode-se facilmente avaliar a quantidade de ácido ascórbico existente no tecido, por um simples cálculo, comparando com o volume gasto quando se emprega uma solução conhecida de ácido ascórbico.

PIJOAN e KLEMPERER usam uma técnica muito simples, que dá resultados satisfatórios. Ei-la.

Colocam-se de 6 a 7 cc. de sangue num tubo contendo 5 mgrs. de cianureto de potássio e 10 mgrs. de oxalato de potássio. Centrifuga-se. A 2 cc. de plasma, juntam-se 2 cc. de água destilada e 6 cc. de uma solução de ácido metafosfórico a 10 %.

Agita-se e centrifuga-se novamente.

Em um balão de 50 cc., colocam-se exatamente 2 cc. do líquido obtido por centrifugação e titula-se pelo diclorofenol em solução a 29 mgrs. por 100 cc. de água.

Processo de TILMANS modificado por HARRIS, BIRCH e RAY. Colocam-se em um balãozinho, 10 cc. de uma solução de diclorofenol, obtida pela diluição de um comprimido, dos fornecidos pela Casa Merck, em 100 cc. de água destilada mais 1 cc. de ácido acético.

Aspira-se o líquido em que se quer dosar o ácido ascórbico, a urina, por exemplo, em uma pipeta, deixando-o cair, depois, rapidamente, gota a gota, no balãozinho até completo descoramento da solução de diclorofenol.

Lê-se o volume gasto e faz-se o cálculo, baseado em que cada comprimido dissolvido é reduzido por 1 mgr. de ácido ascórbico. Tendo-se empregado a décima parte da solução, basta multiplicar 0,1 por 100 e dividir pelo volume do líquido empregado para se obter o resultado final.

HARVEY RIBEIRO DE SOUZA adapta este método de TILMANS modificado à dosagem no sangue. Esta técnica, a mais simples que conhecemos, consiste em misturar partes iguais de sangue, e ácido tricloracético a 20 %, filtrando-se e dosando o ácido ascórbico no filtrado pelo processo de TILMANS modificado, acima descrito.

Crítica dos métodos de dosagem do ácido ascórbico. Para que um método de dosagem possa ser considerado bom, deve ele preencher um certo número de condições consideradas essenciais.

Por ordem de importância está, em primeiro lugar, a especificidade do método.

Efetivamente, o valor dos resultados obtidos dependerá sempre da especificidade do método usado.

Quanto maior fôr esta especificidade, tanto mais rigorosos serão os resultados. E quando a especificidade for estricte, pelo menos em teoria, os resultados serão matematicamente certos, na ausência ou abstração de outras causas.

Ora, os diferentes métodos de dosagem do ácido ascórbico pecam por sua inespecificidade absoluta.

O fato dos reativos usados darem as mesmas reações com outras substâncias, cria obstáculos que se tem procurado contornar.

Em seguida vem a questão da dosagem total ou parcial da vitamina C.

Explicuemo-nos. O ácido ascórbico existe normalmente no organismo, em estado reduzido e, em pequena proporção, sob a forma oxidada, isto é, de ácido dehidroascórbico.

Segundo o método usado, podemos dosar unicamente a forma reduzida, ou ambas.

E' lógico que se procure dosar a soma total das duas formas sob as quais encontramos a vitamina C, porque, como sabemos, o ácido dehidroascórbico também possui apreciável poder antiescorbutigênico.

Por último, temos a considerar um fator importante, que consiste na brevidade da execução das reações necessárias à dosagem, pois que a exposição ao ar é capaz de provocar alterações que podem ser definitivas, como no caso de produzir-se uma oxidação de caráter irreversível.

À medida que aparecem novas técnicas, os seus autores vão sucessivamente mostrando os erros e as falhas dos métodos anteriores.

Um a um, todos êles foram colocados em plano inferior ao realizado pelo ideal de perfeição, que exige, naturalmente,

a aplicação de processos específicos para a obtenção de resultados precisos.

Façamos, agora, desfilarmos os diversos métodos em quanto os examinamos à luz destas condições.

A mesma reação de redução com o concomitante descolorimento que dá o ácido ascórbico com o 2.6.diclorofenolindofenol, observa-se com os compostos que possuem o agrupamento sulfidrilado, como a cisteína, o glutatião, a ergotineína, etc. Ora, como é sabido, estas substâncias encontram-se na maioria dos líquidos biológicos e tecidos animais, nos quaes queremos determinar o teor em ácido ascórbico.

Mas uma observação mais atenta do fenômeno revelou que esta redução se faz muito mais lentamente pelos compostos contendo o agrupamento sulfidrilado do que pelo ácido ascórbico.

Desta maneira, agindo rapidamente, de modo a não ultrapassar nunca a 1 minuto, provoca-se apenas a redução pelo ácido ascórbico, enquanto que a produzida pelos demais só se fará mais tarde, e conseqüentemente não haverá interferência.

HARRIS, RAY E BIRSCH observaram, além disso, que as substâncias possuindo o grupo sulfidrilado não reduzem o diclorofenol em meio fortemente ácido. Daí, a modificação por elles proposta ao método de TILLMANS, de operar-se em meio com pH 2,5.

Interessante artifício foi introduzido nas técnicas de dosagem depois da descoberta da ascorbinase. Por sugestão de TAUBER, dosa-se o ácido ascórbico antes e depois de submetê-lo à ação da oxidase, dando, a diferença dos resultados, os valores pertencentes ao ácido ascórbico, de um lado, e de outro, às demais substâncias redutoras.

Mas, depois, a própria especificidade da oxidase foi posta em dúvida (ZILVA, NEUWEILLER).

Com método de SEMIOHARA e PADIS dosa-se conjuntamente o ácido ascórbico e a cisteína.

A dosagem pelo iodo tem especificidade quase nula. Ela dá bons resultados nas soluções puras de ácido ascórbico mas

nos líquidos orgânicos e tecidos animais a porcentagem de erro pode elevar-se até 20 %.

O método que utiliza o azul de metileno, sem ser específico em absoluto, no parecer de grande número de autores, é o que fornece os resultados mais satisfatórios.

A redutona de VAN EULER reduz igualmente o azul de metileno, mas não é encontrada nos meios biológicos.

Foram propostas inúmeras técnicas destinadas a afastar as substâncias que dão as mesmas reações que o ácido ascórbico, prejudicando os resultados finais.

EMMERIE e VAN EEKELLEN precipitam os compostos sulfidrilados com uma solução de acetato de mercúrio. Mas este processo apresenta a desvantagem de oxidar reversivelmente parte do ácido ascórbico, desvantagem que estes autores procuraram remover, fazendo atravessar a mistura por uma corrente de hidrogênio sulfurado.

Tem-se acusado o acetato de mercúrio de precipitar também o ácido ascórbico ou que este se depõe sobre aquele, por um fenômeno de adsorção, dando resultados inferiores aos reais.

O uso da corrente de hidrogênio sulfurado, tem, por outro lado, a vantagem de reduzir a fração de ácido ascórbico oxidado que porventura existir, dando este processo de dosagem o valor total da vitamina C.

O processo de defecação pelo acetato neutro de chumbo, proposto por DEWJATNIN e DOROSCHENKO, não parece ter dado melhores resultados.

O ácido metafosfórico, muito empregado, não tem sido alvo de críticas muito enérgicas.

O mesmo não se dá com o ácido tricloracético, usado por MOOG, como defecador, pois atribue-se-lhe a propriedade de reduzir o diclorofenol.

O cianureto de potássio, que tem sido empregado com o fim de evitar a oxidação do ácido ascórbico também possuiria a propriedade de reduzir o diclorofenol.

DAINOW e JANCU, observaram um aumento do poder redutor da urina de indivíduos em tratamento pelos arsenobenzóis, verificando, mais tarde, ser a causa deste aumento a propriedade redutora daqueles corpos. Neste caso, o resultado obtido é igual à soma do teor em ácido ascórbico e dos arsenobenzóis presentes na urina.

Lembram ainda a possibilidade de que muitas outras substâncias que se eliminam pela urina, principalmente os medicamentos, possam alterar os resultados.

Do exposto, depende-se a enorme deficiência dos métodos empregados. Uns, pecando por excesso, outros, por falta. Uns, dosando só parcialmente o ácido ascórbico, destruindo-se a parte restante, outros, incluindo nos resultados, simultaneamente, compostos desprovidos de valor vitamínico.

Diante destes fatos, impunha-se uma revisão geral de todos os métodos, seguida de um estudo comparativo.

É o que encontramos abundantemente documentado em trabalhos recentes, de numerosos investigadores.

Assim, a dosagem por intermédio do iodo foi definitivamente abandonada, a não ser, para a titulação de soluções puras de ácido ascórbico.

De uma comparação feita entre o processo com base na redução do diclorofenol e o na do azul de metileno, resultou ser este mais específico que aquele, dando, entretanto, ambos, resultados muito bons.

GIROUD, GERO, RABINOWICZ e HARTMANN, em uma série de experiências comparativas, chegaram à conclusão de que os valores obtidos com o azul de metileno e o diclorofenol são vizinhos e que ambos devem ser empregados no estudo das taxas normais do organismo.

Além disso, tendo encontrado valores maiores para o diclorofenol que para o azul de metileno, procuraram conhecer a razão, concluindo por admitir a hipótese da existência de um corpo redutor cuja presença dependeria do ácido ascórbico ou que seria simplesmente um derivado dele, como o ácido mono-

dehidroascórbico, que reduziria o diclorofenol e não o azul de metileno.

Em geral, observa-se, segundo a técnica usada, uma causa de erro cuja porcentagem varia entre 0,5 e 10 %.

A-pezar-da existência desta causa de erro, ainda que não sejam exatos os valores absolutos obtidos, dada a constância desta diferença porcentual, os resultados são comparáveis entre si, sobretudo se se emprega sempre a mesma técnica.

IV

Origem da vitamina C

A questão da origem da vitamina C na natureza, continua sendo uma incógnita.

Conhece-se a sua distribuição natural nos animais e nos vegetais, a sua preferência de localização em determinados órgãos e regiões, mas ignoram-se ainda numerosos problemas concernentes ao lugar de origem e à substância formadora.

A maioria dos autores admite que os vegetais e os animais, com exceção do homem, do macaco e do cobaio, são capazes de sintetizar a vitamina C nos seus organismos. Aquí, o problema consiste em saber onde ela tem origem e se os animais e vegetais retiram-na do meio exterior já sob a forma de vitamina C, ou de provitamina C, completando apenas a sua elaboração.

Para ROGER, com a sua enorme autoridade como fisiologista, nem os animais nem os vegetais teriam a propriedade de sintetizar as vitaminas.

Para êle, a síntese vegetal consistiria na transformação das auximonas retiradas do solo, em provitamina, ou vitamina C, que sob esta ou aquela forma seria ingerida pelos animais.

Auximonas, são substâncias elaboradas por germes e retirados do solo pelos vegetais sobre os quais têm ação vitamínica, favorecendo o seu crescimento e nutrição.

São, pois, verdadeiras vitaminas vegetais.

Retirando do solo as auximonas, as plantas as transformariam em vitamina C tal como a conhecemos ou em provitamina C, e as armazenariam nas suas folhas e frutos.

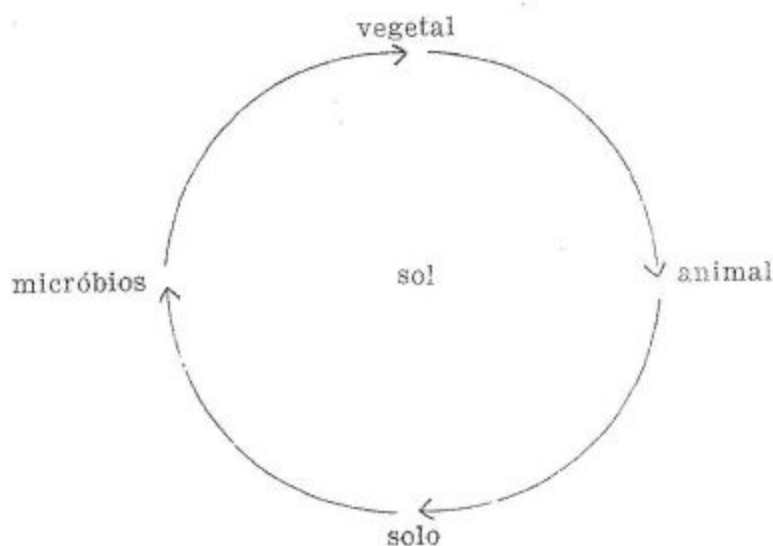
Estes, ingeridos pelos animais levariam aos seus organismos o produto já elaborado, e neste caso não haveria síntese animal, ou, o que é mais provável, êste produto seria a provitamina C, que aí posteriormente se transformaria em vitamina C.

Para ROGER, só as bactérias são capazes de elaborar as vitaminas e esta elaboração teria lugar no solo.

Descreve êle, assim, o ciclo das vitaminas: elaboração no solo por bactérias, cogumelos e saprófitas; absorção pelas raízes e acúmulos nas plantas; ingestão e utilização pelos animais; e por fim novamente o solo.

Desta maneira, os vegetais seriam apenas intermediários no ciclo eterno das vitaminas.

Da obra de RENATO AMORIM, intitulada "Metabolismo e nutrição" extraímos o esquema abaixo que nos parece perfeitamente demonstrativo do ciclo da vitamina C.



Por êste esquema, vemos que mais um fator colabora para a formação da vitamina C. E' que, realmente, parte da energia necessária às modificações sofridas nos diversos tempos do seu ciclo é fornecida pela luz solar.

Vamos agora, encarar a parte que tomam os vegetais na síntese natural da vitamina C.

Segundo KING, esta síntese se faria à custa do ácido glucorônico ou do ácido gá lacturônico. A vitamina C se formaria por modificação do grupo carboxil, seguida de lactonização e enolização.

A formação da vitamina C, mas sobretudo o seu acúmulo, se faz nas fôlhas, nos frutos, e em geral, nas partes verdes das plantas, sob a ação da luz solar. Daí as partes vegetais mais expostas ao sol serem mais ricas em vitamina C, como o são também em clorofila.

GIROUD, LEBLOND e RATSIMAMANGA constataram que os tecidos vegetais colorifilios são mais ricos em ácido ascórbico do que os desprovidos de clorofila, como as pétalas, raízes, etc. As partes verdes, são, pois, mais ricas em clorofila e em ácido ascórbico.

Igualmente podemos encontrar estreitas relações entre o ácido ascórbico e os carotenóides. Assim, por exemplo, observa-se que nos frutos, a maturação é acompanhada pelo desaparecimento da clorofila que cede lugar aos carotenóides, os quais dão a côr característica dos frutos maduros.

Ora, a sua riqueza em ácido ascórbico, longe de diminuir pelo desaparecimento da clorofila, aumenta pela presença dos carotenóides.

De resto, já foi evidenciada a presença desta última substância nos tecidos animais, com uma repartição semelhante à do ácido ascórbico.

Vejamos, agora, a parte que cabe aos animais no ciclo da vitamina C.

A grande maioria dos animais de laboratório, como o rato, coelho, pombo, etc., não são suscetíveis de contrair o escorbuto. Submetidos a um regime escorbutigênico prolongado, continuam eliminando normalmente ácido ascórbico pela urina, e, quando sacrificados, os seus órgãos possuem as mesmas taxas que os dos animais testemunhas, tratados com um regime alimentar contendo vitamina C.

Devemos, pois, admitir que a quase totalidade dos animais toma parte ativa na síntese do ácido ascórbico.

Segundo alguns experimentadores, todos os animais sem exceção, teriam esta propriedade. E explicam que aqueles, como o cobaio, aparentemente incapazes de sintetizar a vitamina C, em realidade o fazem, mas em quantidade inferior às suas necessidades, donde o ter de procurá-las no exterior afim de satisfazer a quota fisiológica.

Mas, aqui surge novamente a dupla interrogação: onde e à custa de que substância se faz esta síntese?

Grande número de pesquisadores, baseados em experiências muitas vezes contraditórias, procuram explicar estas questões.

Segundo GUHA e GHOSH, seria a glicose a substância inicial, a matéria prima, digamos, necessária à síntese do ácido ascórbico pelo organismo animal. Estes autores tendo injetado glicose ou manose em ratos, notaram cinco horas após, um aumento da taxa de ácido ascórbico dos tecidos. Chegaram mesmo a anunciar a descoberta de uma diástase que presidiria esta síntese: a manose dehidrose.

Trabalhos posteriores, entre os quais os de MENTZER e URBAIN, provaram que a injeção de glicose não só não produzia uma elevação das taxas históricas de ácido ascórbico, mas que muitas vezes havia até uma diminuição.

E' verdade que, ratos privados de glucídeos em sua alimentação durante muito tempo, apresentam uma diminuição da taxa de ácido ascórbico dos seus tecidos, mas isto pode ser explicado pelo estado de decadência física geral, ao lado de muitas outras manifestações patológicas.

WALDMANN e KRIJCHKOVSKY numa série de experiências muito interessantes, observaram que ratos alimentados exclusivamente com arroz, terminam, depois de algum tempo, por não mais eliminarem ácido ascórbico pela urina. Esta eliminação reaparecerá se se juntar à alimentação levedura e óleo de fígado de bacalhau, não reaparecendo se se juntar separada-

mente cada uma dessas substâncias. Daí o terem admitido que elas continham a provitamina C, e por sua riqueza em vitamina A e D, a influência das vitaminas lipossolúveis na síntese do ácido ascórbico.

ROHMER, BEZSSONOFF e STOERR repetiram estas experiências em um grupo de crianças de 1 a 8 meses de idade.

Submetendo estas crianças a uma alimentação constante de leite sêco e ácido, notaram que, a partir do 4.º ou 5.º dia, a eliminação pela urina cessava, atribuindo êste fato à pobreza da alimentação em vitamina A e C.

Continuando a submeter as crianças a esta dieta de base, dividiram-nas em dois grupos, a um dos quais era administrado gema de ovo e, ao outro, óleo de peixe, substâncias estas ricas em vitamina A e D.

Depois de cêrca de uma semana, reapareceu a eliminação urinária de ácido ascórbico, deduzindo daí o valor das vitaminas A e D, na síntese da vitamina C.

Maior valor atribuíram à vitamina A por sua distribuição idêntica à da C nos órgãos, assim como, nos tecidos vegetais, sob a forma de carotenoídes (provitamina A).

Estes autores admitem, além disso, que a síntese animal se faz sob a dependência de fatores externos.

Para demonstrá-lo, examinaram durante mais de um ano, leite de vaca de diversas procedências. Sabe-se que a vitamina C do leite de vaca é quase que exclusivamente de formação endógena. Pois, ao aproximar-se a primavera, notou-se um aumento da taxa de ácido ascórbico em tôdas as amostras de leite.

Ora, é exatamente no fim da estação hiberna que as pastagens são menos ricas em vitamina C. Concluem daí, que a síntese do ácido ascórbico está intimamente ligada à ação de fatores exteriores, como a luz, a temperatura, etc.

Já vimos, que para KING, o ácido glucorônico ou o galacturônico constituem o ponto de partida para a elaboração do ácido ascórbico.

Registraremos ainda as experiências realizadas por HAM-

DOWSKY, CARRIER e DELANOIS, que obtiveram um aumento de ácido ascórbico em pombos a quem haviam injetado dinitroderivados.

WOLLMANN, GIROUD e RÁTSIMAMANGA, realizaram experiências destinadas a evidenciar o papel representado pelas bactérias intestinais na síntese do ácido ascórbico pelos animais.

Para isso, utilizaram-se de um inseto ortóptero — a blatella germanica — durante muitos anos mantida em vida ascética. Dando a comer a estes animais alimentos previamente autoclavados a 120°, durante uma hora e meia, pois, completamente desprovidos, de vitamina C, puderam observar que a taxa do ácido ascórbico em seus tecidos era idêntica a dos mesmos insetos vivendo livremente e alimentando-se com vitamina C.

Daí, o excluírem a participação dos germes intestinais na síntese do ácido ascórbico endógeno.

Mas, em que região do organismo se faz esta síntese? Existe privilégio de algum órgão ou é realizada indiferentemente por todos os tecidos?

Os conhecimentos que se tem atualmente sobre este assunto são ainda muito limitados.

Vejamos a opinião dos autores que trataram destas questões.

Em curiosas experiências levadas a cabo por WIDEBAUER e KOSCHORRECK, fragmentos de intestinos completamente desembaraçados de seu conteúdo por lavagens cuidadosas, foram colocados durante uma hora a 37° num meio nutritivo composto de sôro de Ringer e sôro glicosado.

Ao fim dêste tempo, foi encontrado um maior poder reductor do intestino, o qual foi atribuído ao aumento da quantidade de ácido ascórbico.

Daí deduzirem que a síntese talvez se fizesse no intestino.

Mas vários outros pesquisadores, empenhados em repetir estas experiências, não o conseguiram.

Entretanto, HARDE e WOLFF encontraram taxas elevadas de ácido ascórbico no intestino delgado do rato em regi-

me escorbutigênico, o que os levou a levantar a hipótese sem contudo afirmá-la, de que o intestino seria provavelmente a sede da sua síntese no animal.

A questão não foi ainda resolvida, ficando aberta a novas investigações.

Um fato clínico, de observação secular, despertou a atenção dos modernos experimentadores: as crianças contando menos de seis meses de idade, só excepcionalmente apresentam um quadro de carência em vitamina C.

Separaram-se dois grupos de opiniões contrárias.

Um, admitindo a síntese do ácido ascórbico no feto e na criança recém-nascida, o outro, negando-a.

O fato, foi, a princípio, confirmado experimentalmente. Com alimentação fortemente carenciada em vitamina C, as crianças não apresentaram antes do sexto mês, sinais clínicos de escorbuto.

MOURIQUAND, COEUR e VIENNOIS, estão entre os que negam a síntese do ácido ascórbico pelo feto e por indivíduos jovens.

Eis aqui as experiências que realizaram com este fim. A reação de GIROUD e LEBLOND torna-se cada vez mais fraca e desaparece na suprarrenal de fetos de cobaias cujas mães vivem em regime carenciado em C, o que não acontece quando o regime alimentar é normal. Chegaram mesmo a observar muitas vezes lesões escorbúticas em fetos de cobaias o que não deveria suceder caso eles tivessem a faculdade de produzir ácido ascórbico.

Mais ainda, viram desaparecer a reação de GIROUD e LEBLOND das suprarrenais de cobaias recém-nascidos, de mães submetidas a regimes ricos em vitamina C, quando recebiam alimentação escorbutigênica durante 15 dias.

Demonstraram, assim, a impossibilidade dos jovens cobaias, em sintetizar a vitamina C, como o haviam feito para o feto.

Segundo eles, a ausência de escorbuto nos seis primeiros meses de vida da criança era devida a existência de reservas

de ácido ascórbico no seu organismo, reservas estas que se esgotariam neste prazo.

ROHMER e BEZSSONOFF, acham-se entre os que afirmam que fetos e crianças recém-nascidas sintetizam o ácido ascórbico.

Com o fim de estabelecer uma base a esta teoria, ROHMER, BEZSSONOFF e STOERR começaram por demonstrar a incapacidade do organismo de constituir reservas de vitamina C.

Realizaram provas que consistiram em demonstrar que fígados de cobaias recebendo vitamina C com a alimentação, são dotados de poder antiescorbutigênico e que êste poder desaparece rapidamente logo que os animais são submetidos a um regime carenciado em C.

Comprovaram ainda, que um cobaio escorbútico e em regime escorbutigênico não apresentava modificações no seu estado, se se lhe injetava de uma só vez doses elevadas de ácido ascórbico, desde que se continuasse com o regime carenciado. E que, cobaias que haviam recebido doses altas de ácido ascórbico durante muitos dias e eram submetidos a seguir a um regime escorbutigênico, apresentavam esta enfermidade ao mesmo tempo que os animais testemunhas.

Da experimentação animal, passaram à humana. Ao dosar o ácido ascórbico do líquido céfalo-raquidiano de crianças, observaram que a sua taxa se elevava após ingestão de grandes quantidades de vitamina C, enquanto que com um regime carenciado não houve baixa da taxa, o que só a síntese podia explicar.

Outras crianças, alimentadas com farinha de tournesol durante cêrca de 15 dias, mantiveram a taxa normal no líquido céfalo-raquidiano, continuando a eliminação pela urina, o que, só por si, asseguraria o esgotamento de possíveis reservas. Estas mesmas experiências, entretanto, não puderam ser repetidas em crianças de mais de dois anos, sendo interpretado pelos autores como havendo diminuição da capacidade de síntese durante a vida.

Efetivamente, GIROUD, RUIZ, RATSIMAMANGA,

RABINOWICZ e HARTMANN encontraram as taxas normais de ácido ascórbico mais elevadas no feto do que nas crianças recém-nascidas e, nestas, mais que no adulto.

Embora tratando-se de mães carenciadas em C, o teor em ácido ascórbico é mais elevado nos fetos do que nelas.

Isto se explicaria pela realização da síntese pelo feto, ou por uma maior afinidade dos tecidos dêste, pelo ácido ascórbico.

De outro lado, tendo-se observado (SCHOEN) uma maior resistência da mulher grávida à avitaminose C, imaginou-se que o excesso da produção de ácido ascórbico do feto passaria à mãe, à maneira de excreção.

NEUWEILER e HUBSCHER, dosando o ácido ascórbico no sangue da veia e da artéria do cordão umbilical, durante o parto, constataram que o sangue venoso era mais rico que o arterial, o que vinha dar fundamento àquela hipótese.

As taxas de ácido ascórbico, relativamente altas no cordão umbilical, mesmo nas mães em estado de hipovitaminose C, teriam o significado de uma reserva à disposição do feto, que assim ficaria protegido, dentro de certos limites, das variações da riqueza em ácido ascórbico da mãe.

WACHOLDER, reconhecendo a incontestável raridade do escorbuto na criança nos primeiros meses de vida extrauterina, é, entretanto, de opinião, que existem estados de carencia latente que não se manifestam por nenhum sintoma, mas que se pode evidenciar por processos de que dispomos atualmente.

V

Riqueza em vitamina C dos diferentes alimentos

A vitamina C se encontra profusamente espalhada na natureza.

A maioria das substâncias que constituem a alimentação humana, quer de origem vegetal, quer de origem animal, a contém em maior ou menor quantidade.

Mas é principalmente nos alimentos de origem vegetal onde se encontram as taxas mais altas de ácido ascórbico.

Já vimos que parece haver alguma relação entre a síntese de vitamina C e a função clorofiliana, pela constante presença dessas duas substâncias nas mesmas partes da planta, pela influência comum da luz solar sobre ambas, etc.

Dêste modo, a riqueza de uma planta em vitamina C, pode ser suspeitada pela sua riqueza em clorofila, portanto pela presença e variações de tonalidade da cor verde.

Os tecidos animais possuem também vitamina C, mas em muito menor proporção. De uma maneira geral, os óleos de origem animal ou vegetal não contêm ácido ascórbico.

A riqueza natural dos alimentos em vitamina C é grandemente diminuída em consequência dos diversos processos de preparação culinária, sobretudo pela intervenção da temperatura, como na cocção prolongada em presença do ar atmosférico.

Este fato explica a enorme proporção de indivíduos carenciados, nos países civilizados, onde, os alimentos, já por si pobres em vitamina C sofrem ainda uma série de manipulações que destroem parte da vitamina restante.

E porque a vitamina C, como as demais vitaminas, é indispensável à vida, e porque a sua incorporação ao indivíduo se faz normalmente através do tubo digestivo, é importante conhecer-se a riqueza em ácido ascórbico dos alimentos mais usados.

Com êste fim, organizámos uma tabela, compilação de vários autores, e que damos a seguir.

Não tendo sido possível, como era nosso desejo, representar por gramas o teor de ácido ascórbico de todos os alimentos, em alguns o faremos por meio de sinais convencionais.

Assim, X expressará a existência de leves traços de ácido ascórbico, XX, pequena quantidade; XXX, regular quantidade e XXXX, grande quantidade.

A ausência da vitamina C, será representada por zero.

Na coluna da direita colocaremos o volume do alimento para a taxa citada.

Convém notar que as cifras citadas não representam senão uma média aproximada dos valores encontrados.

Efetivamente, a quantidade de vitamina C contida num fruto, por exemplo, depende de múltiplos fatores, tais como a qualidade a que pertence, o grau de maturidade, a época do ano em que foi colhido, etc., além das causas de erro que segundo o processo de dosagem usado fará variar o resultado num ou noutro sentido.

O caso da erva-mate, é, a respeito, muito ilustrativo.

GATTI MENENDEZ e KNALLINSKY, tendo observado a ineficácia do uso da erva-mate em grande quantidade sob a forma de mate e tereré, pelos soldados paraguaios, na guerra do Chaco, como preventivo do escorbuto, afirmaram ser ela desprovida de vitamina C.

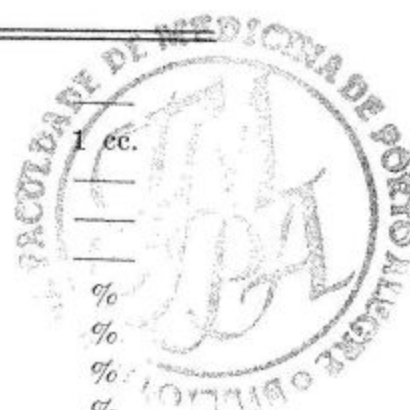
Quase ao mesmo tempo, ESCUDERO, SAGASTUME, SENRA e YANTORNO, obtêm a prova de sua existência e determinam como sendo a sua taxa de 15 a 31 miligr. por 100 grs. e MENDIVE estabelece uma outra mais baixa, de 7 miligr. ainda que a prova biológica, a única rigorosamente específica tenha sido negativa.

Podemos ainda acrescentar outro exemplo.

Enquanto o nosso limão é tão rico em vitamina C, tendo chegado até a constituir a base da unidade internacional, o limão da Índia é absolutamente privado dela (LORENZINI).

O que aconteceu com a erva-mate e o limão, dos exemplos citados, sucede com os demais alimentos, donde o valor relativo dos dados abaixo.

ALIMENTO	RIQUEZA	VOLUME
Ameixa	5 unidades cobaia	
Abacaxí	0,52 milligr.	1 cc.
Arroz	0	—
Aveia	0	—
Arroz descorticado	0	—
Almeirão	10 milligr.	%
Agrião	50 milligr.	%
Aipo	6 milligr.	%
Alho	50 milligr.	%
Alface	20 milligr.	%
Amora	25 milligr.	%
Acúleo de pinheiro	25 milligr.	100 cc. de suco
Bergamota	0,10 milligr.	1 cc.
Banana	5 unidades cobaia	—
Banha	0	—
Beterraba	XX	—
Batata	10 milligr.	%
Castanha do Pará	0	—
Clara de ovo	0	—
Cajú	1,00 milligr.	1 cc.
Cajá	0,56	1 cc.
Couve	40 milligr.	%
Carne de boi	X	—
Couve-flor	50 milligr.	%
Cebola	5 milligr.	%
Cereja preta	15 milligr.	%
Espinafre	8 milligr.	%



ALIMENTO	RIQUEZA	VOLUME
Ervilha	0	—
Espargos	25 milligr.	%
Erva-mate	7	%
Farinha de aveia	0	—
Farinha de trigo	0	—
Fígado	XX	—
Feijão verde	10 milligr.	%
Gordura de vitela	0	—
Gordura de carneiro	0	—
Gordura de porco	0	—
Gema de ovo	0	—
Groselha	XX	—
Leite de mulher	1.5 milligr.	%
Leite de vaca	0,5-1 milligr.	%
Laranja	0,67 milligr.	1 cc.
Limão	0,69 milligr.	1 cc.
Lima	0,55 milligr.	1 cc.
Lentilhas	0	—
Margarina	0	—
Manteiga	0	—
Maçã	5 unidades cobaia	—
Morango	50 milligr.	%
Manga	0,66 milligr.	1 cc.
Mamão	0,80	1 cc.
Mangaba	0,56 milligr.	1 cc.
Maracujá	0,44 milligr.	1 cc.
Milho branco	0	—
Milho amarelo	0	—
Melão	8 milligr.	%
Marmelo	15 milligr.	%
Nozes	0	—
Nabo	100 milligr.	%
Óleo de fígado de bacalhau ...	0	—
Óleo de fígado de halibut	0	—
Óleo de cação	0	—
Óleo de baleia	0	—
Óleo de capivara	0	—

ALIMENTO	RIQUEZA	VOLUME
Óleo de soja	0	—
Óleo de amendoim	0	—
Óleo de linhaça	0	—
Óleo de algodão	0	—
Óleo de oliva	0	—
Óleo de côco	0	—
Ostras	XIX	—
Pomelo	100 milligr.	%
Pêra	3 milligr.	%
Fítanga	0,13	1 cc.
Pepino	8 milligr.	%
Pimenta	25 gramas	50 gramas
Paprica	180 milligr.	100 cc. de suco
Queijo	0	—
Repólho	50 milligr.	%
Rabano	100 milligr.	%
Rabanete	25 milligr.	%
Rama de batata	36 milligr.	100
Sapotí	0,47 milligr.	1 cc.
Salsa	100 milligr.	%
Támara	3 milligr.	%
Tomate	100 milligr.	%
Trigo	0	—
Tangerina	25 milligr.	%
Uva	25 milligr.	%

VI

Absorção e utilização da vitamina C

A via natural de introdução da vitamina C no organismo, é a digestiva.

Ingerida com os alimentos, de que faz parte integrante, sofre ela, no interior do tubo digestivo, tôda sorte de influências, mecânicas e químicas, da digestão.

Entretanto, ainda não se conhece com exatidão os detalhes destas ações que sôbre ela se exercem.

Ao chegar ao estômago, a vitamina C, encontra condições favoráveis à sua conservação. Com efeito, as soluções ácidas de vitamina C, sendo muito mais estáveis de que as neutras, e sobretudo do que as alcalinas, aquelas condições se encontram realizadas no suco gástrico, que, como se sabe, apresenta forte grau de acidez.

MAHLO, demonstrou a ação protetora que exerce a acidez do suco gástrico sôbre a vitamina C, acrescentando que ela é adsorvida pelo muco ácido que lhe serve de colóide protetor contra a oxidação.

Novas provas desta ação podemos encontrar nas manifestações escorbúticas de indivíduos que padecem de aquilia gástrica ou dos que sofreram a ressecção do estômago, em ambos os casos achando-se diminuída ou anulada a reação ácida, a-pesar-da ingestão abundante de alimentos ricos em ácido ascórbico.

Já no intestino esta proteção desaparece porque aí a reação é francamente alcalina, o que, por consequência, não impede a ação das oxidases.

Aí, no intestino, temos de levar em conta também a ação destruidora de certas bactérias sobre a vitamina C.

Dos germes que se encontram habitualmente no intestino, alguns são inativos ou de ação limitada, enquanto que, outros, podem destruí-la completamente.

Entre estes últimos, contam-se certas raças de colibacilos e o bacilo paratífico B.

E' esta muitas vezes a razão da diminuição das reservas orgânicas de ácido ascórbico durante as afecções representadas pela invasão do organismo por um destes germes, não obstante ser inexistente uma carência alimentar propriamente dita.

Vejamos, agora, como e por onde se faz a sua absorção, isto é, a passagem da vitamina C do interior do intestino para a circulação.

Os grandes depósitos de ácido ascórbico existentes na parede intestinal, mesmo quando a sua introdução se faz por via parenteral, parecem estar demonstrando a importância biológica deste órgão com respeito a sua função vitamínica.

Sabemos que os hidratos de carbono sofrem no tubo digestivo uma série de modificações tendentes a simplificar a sua molécula, reduzindo-se à forma de monossacarídeos sob a qual eles são absorvidos; e que os albuminóides experimentam desintegrações de maior importância, ficando reduzidos à constituição de simples amino-ácidos para só então passarem à circulação.

Que se passará com a vitamina C?

Provavelmente, tratando-se de uma molécula de estrutura relativamente simples, de uma substância facilmente solúvel e dialisável, a absorção se fará em natureza, sem qualquer modificação.

Contudo, registraremos aqui um fato interessante cuja completa elucidação depende de novas pesquisas. A ingestão de ácido dehidroascórbico é seguida de um aumento da taxa de ácido ascórbico no sangue.

Onde se fará a redução do ácido dehidroascórbico em as-

córbico: ao nível do intestino, ou, mais tarde, depois de absorvido, pelos outros tecidos?

Uma e outra destas hipóteses ou as duas simultaneamente são admissíveis.

A absorção da vitamina C se faz sobretudo ao longo do intestino delgado.

JACOBSEN examinou o conteúdo intestinal das diferentes porções do intestino, do duodeno ao reto, procurando evidenciar a presença e, em caso positivo, a quantidade de ácido ascórbico nêle existente.

Foram os seguintes os resultados de sua observação: em todo o trajeto do intestino delgado foi possível encontrar sempre quantidades variáveis de ácido ascórbico; no ceco, encontrou ainda pequenas quantidades, enquanto que no colon, transverso e no reto, apenas encontrou leves traços.

Deduziu daí que a absorção se faz quase completamente no intestino delgado.

BOJER, SCHROEDER, WRIGHT, BANKE e outros afirmam que nem sempre o ácido ascórbico é absorvido na íntegra. Parte se perderia envolto pelas matérias fecais e parte seria destruída pelas bactérias e pela oxidação em meio alcalino.

A absorção da vitamina C pelo intestino pode ser acompanhada, usando-se para tanto uma das reações características do ácido ascórbico, como a do nitrato de prata.

Procede-se da seguinte maneira. A um cobaio carenciado, dá-se-lhe a ingerir uma dose regular de ácido ascórbico.

Sacrifica-se o animal e retira-se um fragmento do intestino delgado, que é tratado por uma solução de nitrato de prata a 10%, na obscuridade, e depois por uma solução de hipossulfito de sódio.

Graças a êste processo aprecia-se a distribuição da vitamina que se faz representar por depósitos de prata reduzida.

Dêste modo podemos observar a sua presença nas vilosidades e nos vasos intestinais, demonstrando o caminho que segue durante e após a absorção.

A partir daí, começa propriamente o ciclo metabólico da vitamina C no organismo.

Tudo que se sabe sobre a utilização da vitamina C ainda permanece no terreno das hipóteses.

Conhece-se, sim, a sua ação e as perturbações causadas pela sua ausência, mas desconhece-se o mecanismo desta ação.

Entretanto, baseando-se em sua propriedade bioquímica fundamental, o alto poder redutor, muitas hipóteses têm sido edificadas, procurando explicar a sua utilização.

VICENTE BAPTISTA reduz a duas as suas principais funções elementares. Uma delas, a estática, em que o ácido ascórbico agiria como estabilizador dos hormônios; a outra, a função dinâmica, em que atuaria como catalisador de certas reações orgânicas.

REICHSTEIN, em particular, ressalta a importância do ácido ascórbico na síntese dos hormônios. Este assunto encontra mais adiante, em outro capítulo, o desenvolvimento que merece.

O papel essencial do ácido ascórbico é, para SZENT-GYORGYI o de regulador do potencial de oxido-redução dos tecidos à custa da sua propriedade mais característica, o que explica uma série de ações desta substância no organismo.

Por sua oxidação reversível, funcionaria como *transportador de hidrogênio*, enquanto que por seu poder redutor combinar-se-ia com o oxigênio dos tecidos, formando água.

O conhecimento desta última ação encontra apóio numa experiência realizada por HOJER que demonstrou uma diminuição do consumo de oxigênio dos tecidos nos animais carenciados, e um aumento deste consumo quando se acrescenta vitamina C à alimentação.

Com o auxílio do processo de redução do nitrato de prata de GIROUD e LEBLOND pode-se revelar a presença de ácido ascórbico nas células.

Tôda célula o contém em maior ou menor quantidade, e a sua localização se faz exclusivamente no protoplasma.

O núcleo é privado d'ele por completo.

A existência de vitamina C na célula, as perturbações funcionais desta na sua ausência estão a revelar o seu papel no metabolismo íntimo dos tecidos.

De uma maneira geral pode-se dizer que um tecido é tanto mais rico em vitamina C quanto maior fôr a sua atividade metabólica.

O ácido cevitâmico introduzido no organismo, segundo GIROUD, após satisfazer as necessidades dos tecidos, completando as reservas naturais, destrói-se em parte, eliminando-se o excesso junto com os produtos de sua desintegração.

Um aumento do metabolismo, acarreta uma maior destruição de ácido ascórbico. E' o que sucede no trabalho muscular intenso, na febre, etc.

A sua destruição, está por conseguinte em relação direta com o grau de atividade.

GIROUD atribue-lhe ainda a função de catalisador de uma série de reações diastásicas, atuando só ou em presença de traços de ferro.

Também ativaria a ação de certas diástases proteolíticas, como a amílase animal, a esterase hepática, etc. e catalisaria a desaminação dos ácidos aminados.

Para RANDOIN, a função elementar do ácido ascórbico consistiria em presidir a utilização do material alimentar.

HOPKINS colabora nesta opinião, sugerindo que êle age à maneira de catalisador na fixação ou na assimilação de certos princípios importantes. E acrescenta que talvez entre na composição das diástases e dos hormônios.

Um fato está, entretanto, estabelecido; é que a vitamina C, como as demais vitaminas, em razão de agir em quantidades mínimas para assegurar a normalidade da nutrição, não tem valor energético, nem muito menos a importância de material construtivo.

Sua ação se assemelha a dos hormônios.

Considera-se-a como um ex-hormônio, protegendo ou completando a ação dos hormônios verdadeiros ou endhormônios.

Para MARANON êle agiria de preferência sôbre o parênquima glandular, regulando a sua produção e excreção ou faria parte do núcleo central dos hormônios.

Esta hipótese é reforçada pela riqueza em ácido ascórbico dos tecidos com função endócrina.

Por sua vez RANDONI, afirma que êle regulariza o tonus osmótico, intervindo, portanto, no metabolismo aquoso e mineral.

Resumindo, podemos dizer que a-pesar-da ignorância, em que atualmente nos encontramos, do modo de ação do ácido ascórbico, grande número dos fenômenos por êle presididos encontra explicação no seu enérgico poder de óxido-redução.

VII

Distribuição nos diferentes tecidos

O ácido ascórbico, passando à circulação, distribue-se pelos diferentes tecidos e órgãos da economia.

Aquí, deparamos com um problema que já recebeu solução satisfatória.

Sob que forma se encontra o ácido ascórbico armazenado no organismo? Sob a forma reduzida ou a oxidada? Ou sob a forma de ácido monodehidroascórbico?

A solução parcial foi obtida com relativa facilidade. O ácido ascórbico existe nos tecidos quase que totalmente sob a forma reduzida. Apenas uma pequena parte estaria sob a forma oxidada.

Para GIROUD, um quinto da soma total estaria sob esta última forma.

Também admite-se que uma parte mínima esteja representada pela forma de oxidação incompleta, isto é, de ácido monodehidroascórbico tal como o descreveram BEZSSONOFF e WOLOSZYŃ.

Foi o seguinte raciocínio que conduziu a esta solução.

O ácido ascórbico do tecido que se examina é dosado por qualquer um dos processos conhecidos. Em uma nova porção deste tecido, repete-se a dosagem, submetendo-se, porém, o seu extrato líquido, previamente, à ação de uma corrente de hidrogênio sulfurado. A primeira dosagem fornece o valor corres-

pondente ao ácido ascórbico reduzido. A diferença entre os dois resultados dá o valor da forma oxidada.

Como sabemos, a explicação desta técnica se encontra no fato de que o hidrogênio sulfurado reduz o ácido ascórbico oxidado.

Isto pôsto, vejamos como se faz a sua distribuição no organismo.

Todo tecido, como também toda célula, contém ácido ascórbico. Esta primeira afirmação demonstra que a função do ácido ascórbico é, no organismo, de ordem geral, interessando a todos os elementos.

Mas, a sua distribuição se faz desigualmente, isto é, cada tecido contém uma quantidade variável de ácido ascórbico, quantidade esta que varia não só de um tecido a outro, mas, no mesmo tecido, segundo o seu estado funcional.

O estudo da distribuição do ácido ascórbico nos tecidos tornou-se possível pelo emprêgo do método de GIROUD e LEBLOND baseado na redução do nitrato de prata. Com o auxílio dêste método, podemos seguir a localização do ácido ascórbico nos diferentes órgãos, nas diversas fases de seu funcionamento.

Combinado com os processos de dosagem, êle nos fornece dados valiosíssimos na apreciação do comportamento do ácido ascórbico e de sua intervenção nas funções orgânicas.

Duas leis regem a distribuição do ácido ascórbico no organismo. Uma, é a da localização eletiva em certos tecidos, a outra, é a da constância das taxas nos animais não carenciáveis.

O conhecimento destas leis é de suma importância porque permite compreender o papel do ácido ascórbico e, além disso, calcular a quantidade necessária a cada espécie animal.

Encaremos, primeiramente, a lei da localização específica.

Nem todas as células possuem as mesmas quantidades de ácido ascórbico em reserva. Umhas são muito ricas, outras apenas dele contêm traços.

O que se diz das células, consideradas em separado, pode-se repetir para os tecidos.

Compreende-se que o ácido ascórbico apresenta uma afinidade especial por certas células e tecidos, os quais são mais ricos que outros que o contêm em menor quantidade, em igual volume de massa tecidual.

Tomemos alguns exemplos. A hipófise, a suprarrenal e o ovário apresentam uma taxa de ácido ascórbico que se eleva a mais de 1 mgrs. por grama de tecido, enquanto que o tecido muscular e a medula óssea não têm mais que 0,01 mgrs. por grama.

Mas, ainda na mesma célula ou órgão, a repartição não se faz igualmente em todo êle.

Nas células, sabemos que só se encontra ácido ascórbico no protoplasma e que o núcleo não o possui.

Nos órgãos, esta repartição sendo irregular com relação às suas diferentes regiões, é, entretanto, constante no que diz respeito à sua presença nestas regiões.

Vamos dar outro exemplo. As cápsulas suprarrenais são, como se viu, muito ricas em ácido ascórbico. Mas, delas, a porção cortical é ainda mais rica que a medular. O valor médio daquela é de 149 mgs. por grama de suprarrenal de boi, e o desta é de 94 mgrs. por grama.

Focalizemos, agora, o córtex suprarrenal, e aí também a distribuição não é regular, a-pesar-de constante. As camadas reticuladas e fasciculadas do córtex suprarrenal constituem a parte mais rica em vitamina C, enquanto que a camada glomerulada é quase completamente desprovida dela.

A distribuição histórica específica neste ou naquele órgão ou tecido não se faz indiferentemente, mas está coordenada pela afinidade predominante dêle sôbre os demais.

Disso, resulta o conceito que possuímos do equilíbrio existente entre as taxas dos diferentes tecidos. Êste equilíbrio é constante.

Quando há diminuição das reservas em ácido ascórbico do organismo, o equilíbrio se mantém e a diminuição se faz paralelamente em todos os tecidos.

Prova da eletividade do ácido ascórbico por certos tecidos e do equilíbrio mantido entre as diversas taxas temos na seguinte experiência. Se se injeta uma solução de ácido ascórbico num cobaio escorbútico, êle não fica localizado nos tecidos onde foi injetado, mas distribue-se por todo o organismo conforme a sua eletividade, e as taxas dos diferentes tecidos elevam-se, mantendo a mesma proporção.

Outra experiência muito interessante foi realizada por JACOBSEN e é destinada a pôr em relêvo esta afinidade particular de certos tecidos pelo ácido ascórbico e o equilíbrio constante entre as taxas.

JACOBSEN submeteu um cobaio a um regime carenciado durante alguns dias, até o desaparecimento quase completo das reservas existentes. Deu-lhe então a ingerir de uma só vez 50 mgrs. de ácido ascórbico.

Eis o que observou; uma hora após a ingestão do ácido ascórbico, a maior parte dêle se encontrava na parede intestinal. Depois de 4 horas já havia um aumento das taxas, do fígado e das cápsulas suprarrenais. Cêrca de 20 horas após a ingestão, o intestino, o fígado, e as suprarrenais, continham ácido ascórbico na mesma proporção, entre si, que os animais normais.

Uma observação de DEMOLE e IPPEN podia dar lugar a dúvidas a êste respeito.

Efetivamente, estes autores dando a ingerir ácido ascórbico a cobaios escorbúticos, encontraram que havia um aumento mais rápido das taxas das suprarrenais que das do fígado.

Se de um lado isto vinha confirmar a maior afinidade do tecido das cápsulas suprarrenais pelo ácido ascórbico do que o fígado, por outro, êle vinha destruir o conceito de equilíbrio constante entre as taxas.

A verdade é que houve um maior aumento da taxa de ácido ascórbico nas suprarrenais que no fígado, mas êste aumento man-

teve a proporção necessária para que, chegando a um máximo, atinjam ambos simultaneamente suas taxas normais.

Estas taxas apresentam em um mesmo órgão, variações dentro de certos limites. E' típico o caso do ovário. Retirado de mulheres, êle apresenta uma riqueza em vitamina C variável segundo a fase do seu ciclo na ocasião em que foi feita a intervenção.

Este fato tem grande importância, porque êle já faz suspeitar as relações que porventura possam existir entre o ácido ascórbico e os hormônios sexuais.

A sua distribuição de uma maneira constante e característica para cada tecido está indicando a sua intervenção no funcionamento destes tecidos.

Esta repartição está, por outro lado, em nítida relação com a atividade funcional de um órgão ou tecido.

Quanto maior fôr esta atividade, maior será a riqueza em ácido ascórbico; inversamente quanto menor a atividade, menor a taxa.

Um exemplo ilustrará esta asserção. No cortex das cápsulas suprarrenais, as camadas reticuladas e fasciculadas são as mais ricas em ácido ascórbico e apresentam ao mesmo tempo grande atividade metabólica; enquanto que a camada glomerulada, que sabemos ser quase desprovida dêle, é, na opinião dos histofisiologistas, sob o ponto de vista funcional, uma zona de repouso.

Vejam, agora, a riqueza dos diferentes tecidos em ácido ascórbico.

A sua descrição será feita seguindo a classificação anatomofisiológica corrente dos órgãos.

A determinação da taxa de diversos tecidos tem sido feita por numerosos pesquisadores em várias espécies animais, assim como no homem.

Como compreenderemos mais tarde é importante registrar os resultados obtidos nos tecidos e órgãos humanos e animais, pois êles nos permitirão tirar conclusões muito interessantes.

Estes resultados referidos pelos autores representam uma média de várias dosagens, porque, como já sabemos, as taxas de ácido ascórbico dos tecidos variam sob a influência de causas fisiológicas. Esta variação, se faz entretanto, dentro de limites muito estreitos para os animais não carenciáveis.

Os limites da variação são muito mais amplos para os animais carenciáveis, que estão sob a directa dependência da alimentação.

Na apreciação destes resultados, não devemos esquecer o valor dos métodos usados para obtê-los, levando sobretudo, em conta, a existência, nos tecidos de outras substâncias que possam dar as mesmas reações químicas.

Devemos ainda levar em consideração a possível diminuição do teor em ácido ascórbico dos tecidos, quando decorrer um tempo mais ou menos longo entre a sua retirada do corpo do animal e a dosagem.

Efetivamente, GIROUD, RATSIMAMANGA, RABINOWICZ e HARTMANN comprovaram que no decorrer da cadaverização há um abaixamento progressivo das taxas à medida que aumenta o tempo que separa a dosagem, da morte do animal.

Vejam os resultados.

As pesquisas realizadas no *ôlho*, evidenciaram a grande riqueza deste órgão em ácido ascórbico. Ela é maior no cristalino, que tem, no boi, a média de 26 mgrs. por cento, vindo depois a retina com 20 mgrs. e o humor aquoso com 17 mgrs. (GIROUD).

VLADESCO e STEFANESCO dão para o humor aquoso do homem valores mais baixos, de 4, 8 a 5, 2 mgrs.

Na *pele*, GIROUD, LEBLOND e RATSIMAMANGA encontraram para o cavalo os seguintes valores; derma 0,03, corpo mucoso 0,11 e camada córnea 0,01; o que prova que nem todos os constituintes do tegumento cutâneo possuem a mesma riqueza em ácido ascórbico.

Na pele pigmentada as taxas são muito mais elevadas.

Ora, exatamente a pigmentação da pele dos indivíduos portadores de uma insuficiência das cápsulas suprarrenais desaparece pela ação do ácido ascórbico. Isto nos leva a pensar que esta ação antipigmentogênica não se faz unicamente pela sua presença na pele, mas por um mecanismo muito mais complexo, talvez, agindo indiretamente através das suprarrenais.

LUDANY e ZSELYONKA estudaram os valores obtidos pela dosagem nos *órgãos linfáticos* do cão, encontrando-os relativamente muito elevados.

Maior quantidade encontraram sobretudo nos gânglios linfáticos que apresentavam taxas variando de 26,8 a 39, mgs. não observando entretanto, diferenças apreciáveis de valores quando consideravam gânglios de regiões anatómicas distintas.

Para o *baço*, encontraram a taxa de 4,8 á 10,10 mgrs. e para a *medula do fêmur*, 1,8 á 2,4 mgrs.

Os valores obtidos para as *amígdalas* oscilam entre 17,3 e 37,6 mgrs.

No homem, DON ZIMMET e DUBOIS-FERRIÈRE encontraram uma taxa média de 0,20 á 0,25 por grama de tecido.

Estes autores usando o processo de GIROUD e LEBLOND, observaram que a distribuição do ácido ascórbico nas amígdalas se faz de preferência nas células conjuntivas do parênquima amigdaliano e na base das células epiteliais.

No *sistema nervoso*, os primeiros trabalhos foram realizados por PLAUT e BULOW, trabalhos estes que posteriormente foram confirmados por diversos autores.

Dosando o ácido ascórbico nas diferentes partes do sistema nervoso do boi, GIROUD, RATSIMAMANGA, LEBLOND, RABINOWICZ e DRIEUX, encontraram para a substância par-da, 15 mgrs. para a substância branca, 10 mgrs., nos gânglios espinhais 15 mgrs., nos simpáticos 23 mgrs., nos nervos simpáticos, 12 mgrs. e nos cérebros espinhais 4 mgrs.

Segundo BEZSSONOFF, VERTRUYEN, DIETZ e MEHL, a taxa no *líquido cefalo-raquidiano* da criança varia entre 6 e 19 mgrs. por litro, com uma média de 14,3 mgrs. quando

se emprega o método de TILLMANS, e de 12 a 16 mgrs. com um valor médio de 7,6 com o reativo de BEZSSONOFF.

Para o adulto, a taxa oscilaria entre 5 e 7 mgrs.

GIROUD, empregando o método do azul de metileno, encontrou para o *pulmão* 14, mgrs. 4.

No *aparelho digestivo* as taxas variam nos diferentes segmentos. GIROUD, LEBLOND, RATSIMAMANGA, DRIEUX e RABINOWICZ, encontraram, no boi, 3 mgrs., no esôfago, 6, no estômago, 18, no intestino delgado e 7 no intestino grosso. Para o intestino delgado, a taxa foi de 18 mgrs. para a camada mucosa e de apenas 5 mgrs. para a camada muscular.

JACOBSEN forneceu os seguintes resultados de sua observação; 0,20 mgrs. para o intestino delgado e 0,10 para o intestino grosso.

Lembraremos, de passagem, que estas taxas no intestino não são influenciadas pela proximidade, no seu interior, de alimentos contendo vitamina C, senão de uma maneira transitória, já que, uma vez completada a absorção, as taxas tendem ao equilíbrio natural. A prova confirmadora já foi dada com a experiência de JACOBSEN citada, em que se verificava a presença dos mesmos depósitos no intestino quando o ácido ascórbico era introduzido por via parenteral.

DEMOLE e ISSLER constataram que a taxa no *suco gástrico* é muito baixa, de 0,4 a 0,8 por cc. raramente passando de 1,0 mgrs.

Estes autores estudaram a relação existente entre a acidez do suco gástrico e a sua riqueza em ácido ascórbico, e concluíram que na aquilía há uma diminuição da taxa, a qual entretanto se mantém nos indivíduos normais e nos hiperclorídricos.

Notaram ainda, que estas taxas são relativamente fixas, não havendo senão discreto aumento quando se introduz no organismo grandes quantidades de ácido ascórbico.

DON ZIMMET e DUBOIS-FERRIÈRE dosaram-no na saliva humana, obtendo uma taxa média de 0,12.

Constitue um fato notável, êles terem encontrado um abai-xamento pronunciado e definitivo após amigdalectomia.

Para o *apêndice*, a taxa é de 0, 18 mgrs. Nêle a localização se faz preferentemente nas glândulas de Lieberkühn e em menor quantidade no parênquima linfóide.

Para o *fígado*, BESSEY e KING, dão o valor de 10 a 40 mgrs. Compreende-se a razão do grande amplitude de variação d'êstes resultados se se leva em conta a marcada influência exercida pela alimentação.

A taxa do *pâncreas* foi fixada entre 4 e 9 mgrs.

As primeiras determinações do teor no *sangue*, foram realizadas por EMMERIE, VAN EEKELEN, VAN EULER, WOLFF e outros. Os resultados obtidos são extremamente variáveis, imputando-se a culpa às diversas técnicas empregadas.

Esta diferença pode ser explicada em parte, pela maneira como são comunicados os resultados, porque para alguns autores as taxas obtidas referem-se ao sangue total e para outros, ao plasma ou ao sôro, que todos têm taxas diferentes.

REISS utilizando o método de BEZSSONOFF, encontrou 4 mgrs.; com o de MEUNIER, elevou-se a 6-16 mgrs. e com o de MARTINI-BONSSIGNORE, baixou a 2, 5-3 mgrs.

VAN EEKELEN, WIDMANN e SCHNEIDER encontraram idêntica distribuição de ácido ascórbico no plasma e nos glóbulos.

LUDANY e MEGAY dão para os *eritrócitos* taxas mais elevadas que para o plasma. Estes mesmos pesquisadores, estudaram a riqueza dos leucócitos da seguinte maneira.

Procede-se à injeção de uma certa quantidade de caldo acético no peritônio de ratos. Doze horas após, punciona-se o abdômen dos animais, retirando-se o líquido que aí se encontra, enriquecido de leucócitos.

Estes leucócitos são lavados, centrifugados, e decantados. Os glóbulos brancos, que ficam no fundo do tubo do centrifugador, são, depois, triturados com areia e tratados pelo ácido tricloracético. Filtra-se e dosa-se o ácido ascórbico, podendo-se

calcular a taxa individual, levando em conta o pêso e o volume do centrifugo e o número de leucócitos por centímetro cúbico.

A taxa assim obtida foi de 20 a 25 mgrs.

Os leucócitos utilizados para esta dosagem se encontravam na proporção de 60% de polinucleares e de 33% de linfócitos.

Estas pesquisas concordam com as observações de STEPHENS e HAWLEY que notaram um aumento da taxa de ácido ascórbico no sangue de leucêmicos.

Por serem os leucócitos os elementos mais ricos do sangue em ácido ascórbico, isso leva-nos a crer serem êles dotados de grande atividade metabólica.

O *tecido muscular*, em geral, é muito pobre, sendo um dos que apresentam taxa mais baixa. GIROUD, RABINOWICZ, DRIEUX, LEBLOND e RATSIMAMANGA obtiveram para o músculo liso do boi 6,3 mgrs., para o músculo esquelético 1,6 e para o músculo cardíaco 3,8 mgrs.

O *tecido conjuntivo*, igualmente pobre, teria, segundo as suas observações, apenas 2 mgrs.

Mas, mais pobre ainda seria a *gordura*, que comumente não alcançaria 1 mgr.

As taxas para o *rim* são de 6 a 20 mgrs.

A da *urina* é muito variável, estando condicionada em parte à alimentação, e à concentração da urina. Podemos, contudo, situar a média entre 5 e 10 mgrs. por cento.

A *bexiga* e o *útero*, órgãos que em seu conjunto podem ser considerados como massas musculares, têm uma taxa de 5 a 6 mgrs. e de 2 a 5 mgrs. respectivamente.

O teor da *mama* é de 17 a 30 mgrs. Na *placenta* seria de 17 mgrs. mas segundo NEUWEILER, êle chegaria a 37,5 mgrs.

O *líquido amniótico* é totalmente desprovido de ácido ascórbico.

Para o *esperma*, DON ZIMMET encontrou a taxa de 0,065 a 0,080 mgrs.

Mas, é nas glândulas de secreção interna, em particular no ovário, testículo, hipófise e suprarrenais, onde as taxas são mais elevadas.

As *suprarrenais*, pelas referências anteriores, já sabemos que contêm grandes quantidades de ácido ascórbico e que êste se localiza de preferência no córtex, existindo, entretanto, em teor muito alto na medula.

A riqueza da região medular é de 94 mgrs. e a da cortical, de 149 mgrs., no boi.

Sabemos, igualmente, que mesmo no córtex, a distribuição se faz de uma maneira desigual, existindo quase que exclusivamente na camada fasciculada e na reticulada, enquanto que a camada glomerulada é extremamente pobre.

Na *hipófise*, o lobo intermediário é o mais rico, seguindo-se-lhe o lobo anterior e finalmente o posterior. As taxas citadas por GIROUD, LEBLOND, RATISMAMANGA, RABINOWICZ e DRIEUX são: 170 mgrs. para o lobo anterior, 200 mgrs. para o intermediário e de apenas 60 mgrs. para o posterior.

O *testículo*, a-pesar-de ser ainda muito rico, apresenta taxas mais baixas. Aí também a distribuição se faz desigualmente. A parte mais rica é representada pelo tecido intersticial. Dosado em conjunto, a taxa obtida foi de 30 mgrs.

A dosagem nos *espermatozóides* foi de 19,6 mgrs.

No *ovário*, o teor em ácido ascórbico é muito variável, segundo a fase do ciclo em que se encontra. Uma dosagem no tecido ovariano, sem o corpo amarelo, revela a existência de uma taxa de valor aproximado de 20 mgrs. A dosagem no corpo amarelo em separado, dá 140 mgrs., enquanto que a determinação total do ovário mais o corpo amarelo dá 37 mgrs.

GIROUD e LEBLOND aplicando seu método ao estudo da localização do ácido ascórbico no ovário, provaram ser a célula foliculosa muito pobre, tornando-se gradativamente mais rica à medida que se transforma em célula luteínica.

Na evolução do corpo amarelo, a taxa modifica-se parale-

lamente: na forma recente, ela é de 75 mgrs., na forma adulta, é de 100 mgrs. e no corpo amarelo em regresso é de 58 mgrs.

Note-se a estricção relação existente entre o teor em ácido ascórbico e o funcionamento dêste tecido.

DEULOFEU e MENDIVE, realizando dosagens em bois argentinos, encontraram para a *tereóide* 0,23 a 0,16 para o *timus*, 0,5 a 0,6 e para as suprarrenais, 1, a 1,5.

Finalmente citaremos a taxa obtida por BISKIND e GLICK para a *epífise* da vaca: 12 mgrs. %.

Do magnífico trabalho de GIROUD, LEBLOND, DRIEUX, RATSIMAMANGA e RABINOWICZ, extraímos o quadro abaixo que contém os valores extremos e médios dos diversos órgãos e tecidos do boi e do cavalo.

	BOI		CAVALO	
	Médios	Extremos	Médios	Extremos
Tegumentos			2,52	1,2—4
Derma	0,03		12,80	7,6—16,7
Corpo mucoso	12,60	9,6—16	1,30	
Camada córnea			10,30	9—12
Tecido pigmentar				
Glândulas sebáceas ..	15,40			
Sistema nervoso				
Medula espinhal	6,50	6—9	13,8	
Cérebro subst. branca	10,1	9—12	12	10,5—12,8
Cérebro subst. parda.	15,1	15—15,7	17	14,7—19,3
Cérebro total	16,61		19	16,8—20
Camada óptica	7,10		1	
Gânglio raquidiano ..	15	9—23		
Gânglio simpático ...	23,1	10—59		
Nervo raquidiano ...	4			
Nervo simpático	12			
Nervo óptico	11,2	6,1—11,2	12	
Olho				

	BOI		CAVALO	
	Médios	Extremos	Médios	Extremos
Esclerótica	2	1,2—2	5,5	
Cristalino	26,4	20,8—35	34	
Humor vítreo	8,7	8,7—10,3	11	
Humor aquoso	17,3	17,3—22,4	28	
Retina	20	20—25,2	12,8	
Glândula lacrimal ...	11,3			
Glândulas endócrinas.				
Hipófise total	126	120—123	136	120,4—151,6
Hipófise lobo ant. ...	161,1	122,8—181	153,8	
Hipófise lobo interm..	198	179—223,6		
Hipófise lobo post. ..				
Hipófise lobo nervoso.	61	53,4—72	65	64,7—65
Epfise	22,7	20,8—24,5	36,9	20,7—52
Suprarrenal total ...	133	90—191	197,9	130—271
Suprarrenal córtex ..	149	93—214	192	166—241
Suprarrenal medular.	94	53—162	144,1	125—174,6
Tireóide	17	10—19,4	18,2	11,3—23,7
Paratireóide	45,7		44	40—49
Testículo	30	21,3—40,8	49	46—52,2
Células genitais	31,5		27	
Espermatozóides	19,6	12,3—27	10,75	10—11,5
Ovário (sem corpo				
am.)	20,5	9,7—48	47	30,9—63,5
Ovário (com corpo				
am.)	58,8	40—74,4		
Corpo amarelo	113,9	26—171,6	73	41—81
Líquido folicular	1,5	0,9—2,5	1,6	
Aparêlho genital				
Prostata	20,2		11,9	6—17
útero (músculo)	18,3		5,1	
útero (total)	7,7	2,5—12,9	5	
útero (mucosa)	13,7		7,2	
Mama	5		1,8	
Aparelho digestivo ..				
Esófago	3,4		2,3	
Estômago total	6,3	4—8,7	6,6	6,1—8
Estômago (mucosa) .			7,9	5,4—10,4

	BOI		CAVALO	
	Médios	Extremos	Médios	Extremos
Estômago (músculos)			4,5	4,2—4,8
Intestino delgado				
Intestino total	16	12,4—16	17,3	
Intestino (mucosa) ..	18,9			
Intestino (músculos).	5,9			
Intestino grosso	7		6	
Intestino grosso total	7,3	5,9—16	6,1	
Intestino grosso (mucosa)	6,3			
Intestino grosso (músculos)	2,2			
Fígado	29	19,3—36	20,3	13,8—28,3
Pâncreas	9,3	7—11	25,9	24—27,8
Parótida	7,7	4,5—7,7	62,1	51—161
Submaxilar	6,2	5—9	12,5	10—15
Aparêlho urinário ...				
Rim total	10,8	7,4—14,8	11	6,3—14,1
Rim córtex	11,6	9,2—14	9,9	8,4—14
Rim medular	8	7,6—8	9,9	7,5—11,8
Bexiga total	4,8		5,4	
Bexiga (mucosa)	2,3		21,7	
Bexiga (músculos) ..	4,3		5,7	
Aparêlho circulatório				
Artérias	2			
Veia	1,3			
Sangue	0,2		0,7	
Gânglios linfáticos ..	51	22—71,8	45	33—56
Medula óssea amarela	2,4			
Medula óssea verme- lha	11,4		2,2	
Baço	27,5	21,7—30,3	29,4	25,2—32,6
Timus	65	50—86		
Aparêlho respiratório				
Pulmão	18,2	15,3—21,2	17,6	15,6—19,5
Tecido muscular				
Músculos esqueléticos	1,6	0,7—2	1,2	
Músculos cardíaco ..	3,8		3,3	2,3—6,1

	BOI		CAVALO	
Músculos liso				
Músculos estômago ..	6,3	4—8,7	6,6	6,1—8
Músculos intestino ..	6,2			
Músculos bexiga	4,3		5,7	
Músculos útero	18,3		5,1	
Tecido conjuntivo e derivados				
Gordura cutânea	0,8	0,2—1	0,5	0,4—1,8
Gordura do rim	0,6		1,8	0,—53,8
Tendão	1,3			
Ossos			6	5—6,4
Cartilagem			2	
Sinovial			0,56	

Passemos à segunda lei, que trata da constância das taxas nos animais não carenciáveis

Um animal carenciável sendo submetido a um regime escorbútigênico, as taxas dos seus tecidos em ácido ascórbico vão diminuindo progressivamente, mantendo, entretanto sempre a mesma proporção, até desaparecerem por completo.

Então, o animal morre.

Se antes do animal morrer, fôr suspenso o regime carenciado dando-se-lhe a ingerir vitamina C, as suas taxas elevar-se-ão lentamente, conforme a riqueza da alimentação em ácido ascórbico.

Em outras palavras, as taxas históricas dos animais carenciáveis crescem ou diminuem paralelamente às variações semelhantes da vitamina C nos alimentos.

Notamos, pois que o organismo é capaz de constituir reservas, que se esgotarão rapidamente à medida que se reduz a ingestão de ácido ascórbico. Para nós, a própria expressão *tava*

nos tecidos significa a existência de reservas de ácido ascórbico nestes tecidos.

Os animais não carenciáveis, entretanto, apresentam taxas fixas nos seus tecidos, constituindo elas um valor constante para cada órgão. Mesmo variando a quantidade de vitamina da alimentação e até suprimindo-a, elas se conservam sensivelmente iguais.

E' verdade que existe uma pequena variação, dentro de limites muito estreitos, ligadas principalmente ao funcionamento do órgão.

Uma constatação muito interessante veio imprimir novos rumos à rápida evolução, nestes últimos anos, dos nossos conhecimentos sôbre a fisiologia do ácido ascórbico.

As dosagens efetuadas em diversos animais não carenciáveis forneceram os mesmos resultados para cada órgão.

Sabemos que os tecidos são diferentemente ricos em vitamina C e que esta repartição é eletiva e característica.

Pois bem. Nos animais que sintetizam o ácido ascórbico, a taxa de um determinado órgão é sempre a mesma.

E' a isto que se convencionou chamar de taxas normais ou fisiológicas.

A maior contribuição para o estudo dêste assunto, que conhecemos, é a de GIROUD, LEBLOND, GERO e RATSI-MAMANGA.

Estes pesquisadores dosaram em animais não carenciáveis, de espécies diferentes, o ácido ascórbico de certos órgãos, e compararam os resultados.

Damos aquí alguns dêles.

ANIMAL	Suprarrenal	Fígado	Rim	Músculo
Coelho	207	17,2	10,2	2,5
Lebre	207	24,5	13,5	
Rato	294	23,6	14,7	2,2
Cavalo	197,9	20,3	10,2	1,3
Elefante	109,4	21	5	2,3

ANIMAL	Suprarrenal	Fígado	Rim	Músculo
Porco	175,7	25,8	10,3	
Boi	133	29	10,8	2,2
Carneiro	104,5	20,6	10,9	2,5
Gato	111,7	18	16,7	1,5
Cão	143,7	26	13,8	1,7
Pato	169	22	28	
Galinha	127	30	14	
Rã (<i>viridis</i>)		21,7	11,8	1,3

Por aí se vê a constância das taxas para um mesmo órgão, em animais diferentes, com a condição de não serem carenciáveis.

Nos carenciáveis, essas taxas estão sobretudo em relação com a riqueza da alimentação em vitamina-C.

Taxas normais, são pois as taxas que se encontram em um mesmo órgão de todos os animais que sintetizam o ácido ascórbico, independentes da alimentação.

Nos animais carenciáveis, em estado normal, também as taxas são iguais às dos animais não carenciáveis. Para tanto teremos de considerar como “animais em estado normal” os que são abundantemente alimentados com substâncias ricas em ácido ascórbico.

Outro fato digno de nota é que, nos animais carenciáveis, a administração de grandes quantidades de ácido ascórbico per os ou por via parenteral é impotente para elevar as taxas de seus tecidos a valores situados acima das taxas normais dos animais não carenciáveis. E se isto se conseguir alguma vez, como no caso de injeção endovenosa de doses importantes, o excesso será imediatamente eliminado e as taxas conservar-se-ão dentro dos limites normais.

A fixidez característica destas taxas e a distribuição histórica eletiva nos dão a conhecer de um lado, a relação existente entre o órgão e sua riqueza em ácido ascórbico, e de outro lado, a relação entre esta e o funcionamento daquele.

VIII

Propriedades fisiológicas

Se é verdade que o mecanismo intimo da ação que o ácido ascórbico desempenha no organismo é pouco conhecido, não é menos certo que se conhecem as suas propriedades fisiológicas, propriedades estas que se revelam por perturbações funcionais na sua ausência e que desaparecem pela sua intervenção.

Do que estudamos nos capítulos anteriores, podemos concluir que a desigual distribuição do ácido ascórbico no organismo está estreitamente ligada à sua função nos diferentes órgãos e tecidos. Donde o significado fisiológico desta distribuição.

A supressão do ácido ascórbico da alimentação dos animais carenciáveis provoca uma série de lesões anatômicas e distúrbios funcionais que o levarão fatalmente à morte.

Pela observação dêstes distúrbios, podemos colher dados que nos permitem julgar as suas propriedades fisiológicas.

Assim, mais uma vez, Fisiologia serve-se da Patologia como instrumento de pesquisa e investigação.

Examinando cada uma das funções em separado, procuraremos pôr em evidência as propriedades fisiológicas do ácido ascórbico, primeiro, suprindo-o da alimentação, registrando as modificações observadas, e depois, voltando a administrá-lo, com o que deveremos normalizar as funções.

Vamos proceder ao exame das funções mais importantes em que é conhecida a sua ação.

Digestão. Procurou-se conhecer se a presença do ácido ascórbico no tubo digestivo representa algum papel na digestão das substâncias protéicas, hidrocarbonados e gorduras.

ST. JULIEN e HELLEY, em sua ausência nos alimentos, não observaram qualquer modificação na digestão daquelas substâncias.

Entretanto, SCHRODER, notou que a absorção dos hidratos de carbono se faz mais rapidamente quando a vitamina C está presente no tubo digestivo.

Crescimento. O ácido ascórbico não tem ação direta sobre o crescimento. As perturbações do crescimento dos ossos e outras que, às vezes, se observam, são atribuídas a influência indireta, por modificações do estado geral.

Hematopoiése. A observação clínica demonstrou existir alguma relação entre o ácido ascórbico e a hematopoiése.

Em um caso de anemia rebelde a todo outro tratamento, ROHMER e BEZSSONOFF, obtiveram a cura empregando o ácido ascórbico associado ao ferro. Dada em separado, qualquer uma destas duas substâncias não produziu nenhum efeito sobre a anemia.

Este fato despertou a atenção de ROHMER, BEZSSONOFF, SCHNEESAS-HOCH e SACREZ, que procuraram verificar se realmente êle mantém relações com a hematopoiése.

Inicialmente, submeteram um grupo de cobaios à carência vitamínica C.

Até o quinto dia, a contar do início do regime, não houve modificações apreciáveis do número de hematias e da taxa de hemoglobina, que, entretanto, apresentaram um leve abaixamento ao completar o nono dia. Nesta ocasião, administrando ácido ascórbico ao cobaio, registraram um aumento da atividade hematopoiética que se revelou pela normalização do número de hematias e da taxa de hemoglobina.

Estes mesmos autores determinaram a porcentagem de reticulocitos em cobaios normais antes e após uma injeção de ácido

ascórbico, encontrando um aumento, 7 horas após a injeção, que se elevou a 9% do valor inicial.

Por fim, procederam à dosagem do ácido ascórbico no líquido céfalo-raquidiano de crianças que apresentavam pronunciado grau de anemia, achando-o muito abaixado.

Estas constatações levaram os autores acima, a afirmar a participação do ácido ascórbico na hematopoiése, emitindo, ao mesmo tempo, a hipótese de que êle entra na formação do sangue. A maneira pela qual se fez esta participação, pensam, se limitaria á elaboração dos materiais necessários à síntese da hemoglobina.

Sôbre a influência exercida pelo ácido ascórbico sôbre o desenvolvimento dos monocitos em meio artificial, existe uma série de experiências de LILIAN BAKER, muito significativas.

Variando a quantidade de ácido ascórbico, nos meios nutritivos artificiais usados para o cultivo de monocitos, observou que a proliferação era mais intensa aí do que nos meios testemunhais isentos de ácido ascórbico. Os monocitos, que eram obtidos a partir do sangue de frango ou de baço de embrião de pinto, só apresentaram o aumento de proliferação após duas semanas de cultura, provavelmente, após esgotamento das reservas de vitamina que possuíam.

As variações da quantidade de ácido ascórbico de um meio a outro não tiveram influência apreciável.

Registando estas observações "in vitro" procuramos estabelecer uma relação com o processo de hematopoiése "in vivo", no qual seria necessário o ácido ascórbico para o normal desenvolvimento dos monocitos.

Parece ter ficado, assim, evidenciada a intervenção do fator C na hematopoiése.

Coagulação sanguínea. Uma observação de BUGER e SCHROEDER constituiu o ponto de partida para as pesquisas concernentes à ação do ácido ascórbico sôbre a coagulação do sangue.

O encurtamento do tempo de coagulação sanguínea de um hemofílico, de 6 horas para 20 minutos, por êles registado, após prolongado tratamento pela vitamina C, teria permitido deduzir sua notável influência sôbre a coagulabilidade do sangue, se o valor desta observação não se encontrasse grandemente diminuído pelo simultâneo tratamento por transfusões de sangue, que por si só explicam grande parte do resultado obtido.

Os efeitos da ação do ácido ascórbico sôbre a coagulação variam, segundo se experimenta "in vivo" ou "in vitro" ou ainda, se se usa um dos seus derivados.

As experiências "in vitro" realizadas por ARLOING, MOREL e JOSSERAND deram os seguintes resultados.

A determinação do tempo de coagulação do sangue de um cão testemunha deu 3 minutos. Acrescentando, depois, a diversos tubos de coagulação, vários derivados do ácido ascórbico, êles obtiveram: com o ácido ascórbico sódico 3,30', com o ferriscorbone cálcio 8, com o ferriscorbone de chumbo e sódio 20, com o ferriscorbone sódico e com o quinino-sódico, mais de uma hora, tempo também registado com o ferrosorbone sódico e com o de chumbo e sódio.

Por estes resultados concluíram que o derivado sódico do ácido ascórbico freia ligeiramente a coagulação; que entre todos os ferriscorbones, o cálcio é o que produz menor alongamento do tempo de coagulação e que os ferrosorbones são mais anti-coagulantes que os ferriscorbones.

Em experiências "in vitro" com sangue de coelho, HANUT obteve resultados diferentes.

A técnica empregada por êste autor foi a seguinte. Retira-se sangue de um coelho por punção da carótida, tornando-o em seguida incoagulável pela adição de fluoreto de sódio. Centrifuga-se, acrescentando-se ao plasma líquido sobrenadante, uma solução de soro fisiológico contendo quantidades variáveis de ácido ascórbico e mais uma solução calcificada que lhe confere novamente a propriedade de coagular.

Eis aqui os resultados obtidos. Quando a mistura plasma-ácido ascórbico contém este último na proporção de 0,05 á 0,2 por mil, ha uma marcada aceleração da coagulação com encurtamento do tempo de 25 à 30% do valor inicial. Na concentração de 5 por mil, a coagulação é retardada e a partir de 1 por mil, é impedida.

Para HANUT, a ação do ácido ascórbico "in vitro", sobre a coagulação do sangue, seria devida à sua função ácida. Efectivamente ele pode comprovar que, uma vez neutralizado, não se observam variações da coagulabilidade do sangue nem mesmo quando usado na proporção de 2 por mil.

Inversamente, alcalinizando-o em excesso, há, de novo, um aumento do tempo de coagulação, porque a reação fortemente alcalina realiza condições desfavoráveis à coagulação.

Diferentes foram os resultados comunicados por KUHN-NAU, que encontrou aceleração da coagulação "in vitro", principalmente quando ao ácido ascórbico se acrescentavam traços de um metal pesado, como por exemplo, o ferro, agindo, segundo admite o autor por uma ativação da trombina.

"In vivo", LAMBIN e VAN HECKE, após o uso de injeções endovenosas de ácido ascórbico, em coelhos, constataram uma diminuição do tempo de hemorragia.

HANUT, realizou também experiências "in vivo", mas orientou-as no sentido das modificações do tempo de coagulação.

Em 14 coelhos, pesando aproximadamente 2 quilos, injetou por via endovenosa, ácido ascórbico em solução neutra na dose de 4,5 a 5 mgrs. por quilo de animal. Colhendo sangue por punção da carótida, determinou as variações da coagulabilidade em função do tempo decorrido entre a injeção e a colheita.

Dos 14 coelhos, 12 apresentaram aceleração do tempo de coagulação, que era tanto mais acentuada quanto maior o tempo escoado entre a extração do sangue e a injeção de ácido ascórbico. Mas uma hora após a injeção, já uma terça parte dos animais apresentava a coagulação normalizada.

Em um caso, a aceleração foi precedida de um leve alongamento, noutro, não houve modificação senão duas horas depois da injeção, quando apareceu um leve retardamento, enquanto que um último, só apresentou modificações depois de duas horas, ocasião em que houve um passageiro encurtamento do tempo de coagulação.

Encarando os resultados em conjunto, HANUT conclue que, nos coelhos, a injeção endovenosa de ácido ascórbico provoca aceleração da coagulação do sangue.

Quer as soluções fôsem acidas ou neutras, os resultados foram idênticos, sendo portanto afastada a hipótese de atribuir-se à sua acidez a ação do ácido ascórbico.

Mais tarde, o mesmo autor repetiu estas experiências em cobaios normais e carenciados. Nos cobaios normais, a injeção de ácido ascórbico por via endovenosa provocou uma aceleração da coagulação de 9 a 25% do valor inicial.

Nos cobaios submetidos ao regime carenciado até o aparecimento dos sintomas do escorbuto, as variações da coagulabilidade do sangue não foram constantes.

Em muitos casos ela conservou-se normal, porém, em outros houve às vezes, leve retardamento.

LUNEDEI, GIANNONI e COTTI, tratando de indivíduos portadores de síndromes hemorrágicas diversos, acompanhados de aumento do tempo de coagulação, encontraram-no diminuído com o uso do ácido cevitâmico.

E' curioso notar que em certos casos de hemofília, há melhora com o tratamento, não havendo, entretanto redução notável do tempo de coagulação.

Parece existir um estado de carência do fator C em indivíduos portadores de afeções hemorrágicas, a-pesar-de nem sempre ter sido possível comprová-lo, pelos meios que habitualmente dispomos.

LLOPIS sustenta esta tese, baseando-se nas hemorragias características do escorbuto.

Afim de elucidar o papel do ácido ascórbico "in vivo", COTTI, realizou sistematicamente uma série de observações que passamos a relatar.

A determinação do tempo de coagulação do sangue de homens normais antes e após uma injeção endovenosa de ácido ascórbico, revelou um comportamento inconstante, pois enquanto uns tinham-no diminuído, como sucedera com os hemofílicos, outros não apresentavam modificações ou tinham até um alongamento dêste tempo. Êste alongamento teve, muitas vezes, a duração de 2 e até mesmo 3 dias.

A isto, deu COTTI, o nome de *reação paradoxal*.

Investigando as causas das modificações de coagulabilidade sanguínea pelo ácido ascórbico, COTTI procedeu à dosagem do cálcio sanguíneo, que não apresentou variações de importância, e do magnésio, cujo aumento não mantinha relações com as variações do tempo de coagulação.

Verificando as taxas de fibrinogênio do plasma, da trombina e da antitrombrina, antes e depois de injetar o ácido cevitâmico, pôde constatar fatos de grande importância.

As experiências foram realizadas em homens normais, havendo igual número de casos com aumento e diminuição do tempo de coagulação depois da injeção de ácido ascórbico. Em alguns casos, não houve nenhuma modificação.

Pelos resultados das dosagens, viu que nem o fibrinogênio, nem a antitrombina, apresentaram variações dignas de nota.

A trombina, esta sim, variou exatamente com o tempo de coagulação. Quanto maior era a quantidade de trombina menor era o tempo de coagulação, quanto maior êste, menor aquela. Quando um estacionava, o outro estacionava também.

Tentando explicar o seu mecanismo de ação, COTTI, admite que o ácido ascórbico age ativando ou inibindo a trombina, o que se faria à custa de seu alto poder redutor. Generalizando, esta ação seria desempenhada pelo sistema de oxido-redução do organismo, ao qual pertence o ácido ascórbico.

Os síndromes hemorrágicos, teriam, desta maneira, por explicação um distúrbio do sistema de oxido-redução que poderia ser reequilibrado pelo tratamento com o ácido ascórbico.

Ação vagotônica. O ácido ascórbico comporta-se no organismo como um verdadeiro agente vagotônico. Uma injeção endovenosa de doses elevadas provoca, em um tempo variável o aparecimento de um conjunto de sinais denunciadores da ação predominante do sistema parassimpático.

Registrou-se, assim, um retardamento do ritmo cardíaco, abaixamento da pressão arterial, vaso-dilatação periférica, aumento da diurese e da reserva alcalina, etc.

Assim, por exemplo, TISLOWITZ, administrando ácido ascórbico a cães, durante uma semana, pôde comprovar o aumento da reserva alcalina que ultrapassou de 10% y primeira dosagem.

Logo após as primeiras injeções já pôde observar um discreto aumento, mas nunca foi possível registrar uma diminuição.

A ação diurética foi também experimentalmente demonstrada por TISLOWITZ.

Operando sobre cães portadores de fístulas vesicais, de um pêso médio de 15 quilos e aos quais dava a ingerir uma alimentação contendo sempre a mesma quantidade de líquidos e sólidos, êle pôde observar uma eliminação media de urina de 20 a 22 cc. em uma hora.

Usando a via endovenosa, injetou diariamente 10 mgrs. de ácido ascórbico por quilo de animal. Dêste modo observou um aumento notável do volume de urina eliminada durante uma hora, que chegou a alcançar 40 e até 50 cc. O aumento não se fez sempre depois da primeira injeção. Era necessário uma nova no dia seguinte, e até mesmo uma terceira. Esta inconstância dos resultados é atribuída pelo autor às variações das reservas orgânicas de ácido ascórbico do animal.

Ficou assim demonstrado experimentalmente o seu efeito diurético.

OLIMPIO WANDERLEY chegou a idênticas conclusões, pela observação clínica.

G. e A. UNGAR, dedicaram-se ao estudo das variações da pressão arterial e do comportamento dos vasomotores. Com êste fim, realizaram uma experiência em que inscreviam a pressão arterial de cães cloralosados, tomando-a da extremidade central da carótida e da periférica da femoral.

Não foi possível obter modificações da pressão arterial pela injeção endovenosa de ácido ascórbico.

Em compensação, notaram que êle exerce pronunciada ação sôbre os reflexos vasomotores. Assim, a hipotensão provocada pela excitação do nervo de Hering está diminuída ou mesmo anulada.

Há, ao contrário, um refôrço da ação hipertensora reflexa obtida pela excitação elétrica da extremidade central do vago.

Esta ação só se revela meia hora após a injeção para desaparecer entre uma e uma e meia hora depois.

Também esta ação não se manifestou de uma maneira constante, observando-se às vezes, efeitos inversos, nos primeiros minutos que se seguem a injeção.

Para explicar o modo de ação, estes autores admitem que êle age sôbre a via centrífuga dos reflexos, o que se depreende da inibição dos efeitos que êle produz quando se excita a extremidade periférica do vago e pelo impedimento da ação vasoconstritora determinada pela excitação antidrômica dos nervos sensitivos.

O mecanismo íntimo desta ação, consistiria em modificar os efeitos das substâncias mediadoras da excitação nervosa, ativamente a adrenalina, com o que exagera os reflexos pressores, e inibindo os depressores, anulando a ação da acetilcolina.

Contrariamente a G. e A. UNGAR, DONATELLI, e SHEN, não puderam comprovar esta ação sôbre os reflexos hipotensores e hipertensores em cães cloralosados.

Dissemos que estes sinais observados após a injeção de

ácido ascórbico estavam em relação com um aumento da excitabilidade do vago.

Se não bastasse a sua semelhança com os sintomas apresentados pela vagotonia, manifestados em outras circunstâncias, poderíamos ainda citar as experiências de TOROK e NEUFELD, que suprimiram a ação do ácido ascórbico por meio de agentes farmacológicos, como, por exemplo, a atropina.

Espermatogênese. A presença do ácido ascórbico no organismo é indispensável a um certo número de funções.

Entre elas, destacaremos a espermatogênese, de quem a atividade varia em estreita relação com a taxa de ácido ascórbico.

Os trabalhos de DON ZIMMET relativos à ação espermatogênética, solucionaram definitivamente esta questão.

O método por êle empregado, foi o usual para reconhecer-se uma propriedade fisiológica do ácido ascórbico e que consiste em privar dêle um animal carenciável, enquanto se observa uma determinada função.

DON ZIMMET, submeteu cobaios a um regime carenciado durante 14 dias, voltando a dar-lhes vitamina de ahí em deante.

Nestas condições, observou as variações da taxa de ácido ascórbico e do volume do esperma ejaculado, da coagulação e da presença e vitalidade dos espermatozóides.

Vamos descrever estas experiências, observando em que sentido se fazem as variações.

A taxa normal em ácido ascórbico do esperma do cobaio oscila entre 0,065 e 0,080 mgrs. No sétimo dia de carência ela está reduzida a 0,03, no décimo quarto dia, a 0,015, para cair, no vigésimo primeiro dia a 0,008.

Se no 14.º dia, o cobaio passa a ingerir alimentos contendo o fator C, a taxa se normalizará em dois ou três dias.

Grandes cargas de vitamina, apenas conseguem moderada elevação, o que está de acôrdo com o atual conceito de taxas normais.

Afim de obter a ejaculação de esperma dos cobaios, DON ZIMMET emprega o processo de BATELLI, que consiste em aplicar uma corrente elétrica, na cabeça destes animais.

O volume normal de uma ejaculação do cobaio, varia entre 1,8 e 2,3 grs. No animal carenciado, o volume diminui para 1,3 gr. no 8.º dia, para 0,8 gr. no 14.º e 0,4 gr. no 21.º dia.

A ingestão de vitamina no 14.º dia faz voltar ao normal o volume do esperma.

A rápida coagulabilidade do esperma, que no cobaio normal se faz entre 1 e 3 segundos, sofre também a influência da carência, que se exterioriza por um aumento do tempo, aumento este que desaparecerá se se abandonar no 14.º dia, o regime carenciado.

A influência é mais marcada ainda sobre o número, forma e motilidade dos espermatozoides. O número normal destes no esperma do cobaio é de 6,250 a 7,500. No animal carenciado é de apenas 1.000 a 1.250 no 7.º dia, quando já se apresenta fortemente diminuída a motilidade ao mesmo tempo que aparecem formas anormais.

No 20.º dia de carência, os espermatozoides desaparecem do esperma ejaculado, encontrando-se ainda raros exemplares no epidídimo que, entretanto, permanecem imóveis.

Depois da ingestão de vitamina no 14.º dia, reaparecem os espermatozoides no esperma em condições absolutamente normais.

Nos cobaios normais, as grandes doses de ácido ascórbico não modificaram nem o número nem a mobilidade dos espermatozoides, mas parece ter havido um aumento de muitas horas de longevidade.

Este mesmo autor, estudando os efeitos da carência sobre a *reprodução*, notou que não tinha nenhuma ação sobre cobaias fêmeas até o 8.º dia, podendo ainda ficar gravidas e parir normalmente. Depois do 14.º dia, muitas fêmeas já não ficavam mais gravidas.

Metabolismo. O ácido ascórbico ocupa um lugar de destaque na regulação das trocas nutritivas dos tecidos.

As perturbações das funções celulares, as lesões anatômicas reveladas pela autópsia, causadas pela sua ausência, estão a atestá-lo.

Diversas substâncias, entre elas, o glutatião, a água, o cálcio, os glucídeos, etc., são influenciados em seus ciclos metabólicos pela ausência ou presença do ácido cevitâmico.

Vimos, pelas experiências de TISLOWITZ, que êle desempenha uma ação diurética de grande importância. Para TISLOWITZ esta ação seria precedida de um deslocamento de água dos tecidos para o sangue, equivalendo a dizer que êle intervém no metabolismo da água.

Normalmente, o ácido ascórbico, deve representar ao lado de outras substâncias já conhecidas, o papel de regulador do metabolismo da água. O edema escorbútico é a manifestação patológica da perturbação do metabolismo aquoso.

O metabolismo do cálcio é também largamente influenciado pela presença ou ausência do ácido ascórbico. As lesões estruturais dos ossos e dos dentes nos animais carenciados indicam até onde se faz esta ação.

Os ossos apresentam notável enfraquecimento de resistência, fraturando-se com facilidade, sem contudo haver uma diminuição da taxa de cálcio. Crê-se, por isso, que a ação do ácido ascórbico limita-se a intervir na maneira como o cálcio é fixado nos ossos e regular a taxa dêste no sangue.

Concordando com esta última hipótese, encontra-se uma diminuição da taxa de cálcio no leite das mulheres carenciadas.

Quanto às lesões dentárias, já nos referimos a elas como manifestações escorbúticas, de quem a precocidade no aparecimento, o que demonstra a sua importância, serviu para HOJER construir o seu test rápido de carência.

A própria cárie dentária, na opinião de alguns autores, seria a consequência de um estado de hipovitaminose.

A taxa lipásica do sangue, segundo as experiências de KRAUT e PATCHENKO-JUREVICZ, sofreria também a sua ação. Estes autores observaram que um extrato lipolítico previamente inativado, readquire as suas propriedades enzimáticas ao fim de 1 ou 2 horas, quando se lhe mistura uma pequena quantidade de ácido ascórbico. Na opinião deles, o ácido ascórbico faz parte constitutiva da esterase hepática.

A determinação da taxa lipástica do fígado de cães por eles realizada, e a de GAJDOS no sangue de cães e do homem revelou um aumento após uma injeção de ácido ascórbico.

Segundo STOICESCU e GINGOLD, o ácido ascórbico tem a propriedade de exagerar e prolongar a hipoglicemia insulínica e de opor-se parcialmente à hiperglicemia adrenalínica. Segundo os resultados de suas experiências, uma dose de 0,50 mgrs. de ácido ascórbico per os, como por via endovenosa, quando o indivíduo está em jejum, provoca o abaixamento da taxa de glicose do sangue, assim como uma moderação da hiperglicemia alimentar.

Com os trabalhos de STOICESCU e GINGOLD, não ficou resolvida a questão da influência do ácido ascórbico na regulação glicêmica, pois até hoje os resultados dos diversos pesquisadores continuam sendo contraditórios.

Eles mesmos demonstraram que a ação hipoglicemiante é muitas vezes inconstante, sobretudo nos diabéticos.

Procurando ver o que se passa na carencia total ou quase total, com respeito ao metabolismo dos hidratos de carbono, MOURIQUAND e MICHEL registraram uma queda da taxa de glicogênio hepático e muscular e muscular, enquanto que a do sangue conserva-se normal.

DUFFAU, realizando experiências em cobaios normais e carenciados, observou que a hipovitaminose C produz abaixamento da taxa dos glúcideos do músculo, simultaneamente com um aumento da do ácido láctico.

Dos resultados das experiências realizadas por JAIME VI-

GNOLI, houve discordância, segundo operava sobre o homem ou sobre animais.

No homem, a injeção endovenosa foi quase constantemente de efeito hipoglicemiante, ao passo que, usando como via de introdução, a muscular, houve hiperglicemia.

No cão, encontrou elevação da curva glicêmica.

Umás e outras variações, no sentido de aumento ou de diminuição, foram, aliás, muito discretas.

Convém notar que os pacientes das experiências de VIGNOLI eram enfermos de hospital e que, devido à própria enfermidade, ou devido ao regime a que estavam submetidos, podiam apresentar um certo grau de hipovitaminose.

STEPP só observou hipoglicemia após injeção, sendo sem efeito a ingestão.

Contrariamente, PFEGER e SCHOLL não puderam constatar ação hipoglicemiante nem pela via oral, nem pela parenteral.

AZERAD, LEWIN e BROCHEMIN fizeram também experiências em doentes, com doses que variaram de 50 a 600 mgrs. e não notaram modificações da taxa de glicose dignas de registo. E' verdade que havia pequenas variações ora para mais, ora para menos, afastando, dêste modo, a hipótese da ação hipoglicemiante.

Para afastar possíveis estados de hipovitaminose, saturaram os pacientes previamente, mas mesmo assim, não foi possível confirmar o abaixamento da curva glicêmica.

RATSIMAMANGA observa, por sua vez, um notável aumento do glucogênio muscular e hepático paralelamente com a dose de ácido ascórbico injetada.

Recentemente, GALLOT-QUEVILLE, estudou as condições em que se fazem as trocas gasosas em cobaios adultos normais e carenciados.

Comparando os resultados de uns e de outros, verificou que não há modificação apreciável no valor das trocas gasosas nos 14 a 16 primeiros dias de regime escorbutigênico, entrando, en-

tão, a diminuir, da mesma forma que o peso e a temperatura, em consequência da restrição dos alimentos, causada pela inapetência.

Ação sobre o desenvolvimento do tecido conjuntivo. RANDOIN e MAZOUÉ e mais tarde MAZOUÉ, estudaram a influência do ácido cevitâmico no desenvolvimento do tecido conjuntivo.

Este estudo foi baseado na aceleração ou retardamento da evolução de granulomas intraperitoneais provocados artificialmente, e permitiram aos citados autores afirmarem a sua importância no desenvolvimento deste tecido.

Glândulas de secreção interna. É de mais alta importância o estudo das relações mantidas entre as vitaminas, em particular a vitamina C, e os hormônios.

Lembraremos, de início, que estas relações são muito estreitas, invadindo frequentemente, o estudo de um, o terreno do outro.

De resto, procura-se atualmente, unificar estas duas substâncias.

Em geral, as vitaminas são elaboradas no reino vegetal e, depois, ingeridas pelos animais já sob a forma de vitamina, já sob a de provitamina.

Os hormônios, por sua vez, são sintetizados pelo organismo animal a custa de substâncias que compõem habitualmente a sua alimentação,

Mas esta distinção entre vitaminas e hormônios só é verdadeira até certo ponto.

Efetivamente, existem certas vitaminas que são elaboradas pelos animais. É o caso do rato, que é capaz de sintetizar a vitamina C. Para ele, esta vitamina é um hormônio.

Por outro lado, encontram-se no reino vegetal certos hormônios animais, como, por exemplo, o folicular.

É por esta razão que VON EULER, afirmando não existirem limites bem demarcados entre as vitaminas e os hormônios, propõe reuni-los sob a denominação comum de ergones.

Da mesma forma, RANDOIN e SIMMONET procuram ressaltar esta semelhança, chamando de endohormônios aos hormônios propriamente ditos e de exhormônios as vitaminas.

Assim como as vitaminas podem ser representadas por substâncias — as provitaminas — que mais tarde, no organismo completam a sua transformação na vitamina correspondente, assim também pode-se encontrar alguns hormônios que são ingeridos sob a forma de prohormônios, sofrendo, da mesma maneira, modificações tendentes a transformá-los nos respectivos hormônios.

Entre os prohormônios conhecidos, citaremos os pertencentes ao grupo da oestrone, de origem vegetal, e que, no animal, colabora na formação de certos hormônios.

Colocam-se, assim, os prohormônios no mesmo plano que as vitaminas que, segundo hoje se admite, desempenham papel importante na síntese animal dos hormônios.

A semelhança com os hormônios não é, pois, somente biológica, mas também química.

Além disso, uns e outros atuam de uma maneira idêntica quer pela estricte especificidade que observam, porque uma avitaminose só é curada pela vitamina que está em deficit, assim como uma insuficiência glandular só desaparece com o tratamento pelo extrato desta glândula, quer por que necessitam de pequenas quantidades para exercerem suas ações.

As vitaminas e os hormônios agem, muitas vezes, de uma maneira sinérgica, reforçando, um, a ação do outro, ou então, em sentido contrário, antagônico, opondo-se os seus efeitos.

Como exemplo de sinergismo de ação, citaremos a influência exercida pela vitamina A e o hormônio do lobo anterior da hipofise sobre o crescimento; a influência da vitamina D e do hormônio da paratireóide sobre o metabolismo do cálcio; a da B e da insulina sobre o metabolismo dos hidratos de carbono; a da E e dos hormônios sexuais nas atividades genitais, etc.

Finalmente, a analogia entre as vitaminas e os hormônios se manifesta pelas relações entre os transtornos endócrinos e as insuficiências vitamínicas.

A circunstância das cápsulas suprarrenais constituírem um dos maiores depósitos de vitamina C do organismo, já está chamando a atenção para a importância do papel que êle deve aí representar.

Estes depósitos sendo maiores na porção cortical que na medular, é aí que a sua ação deve ser mais considerável.

A importância vital da córtico-suprarrenal, como o demonstrou a experimentação, diz TOURNADE, deve ser atribuída às relações inter-vitamino-hormonais.

Quando um animal carenciável, como por exemplo, o co-baio, é submetido a um regime escorbutigênico, a taxa de ácido ascórbico das suprarrenais vão se abaixando progressivamente, o que dá lugar ao aparecimento de um conjunto de sintomas que pode ser considerado como uma manifestação de insuficiência suprarrenal.

Estes sintomas comuns à avitaminose C e à insuficiência suprarrenal, são: atrofia muscular, fatigabilidade, perturbações do metabolismo da água, etc.

E' interessante notar que parte dêstes sintomas quando desencadeados pela carência em C, são suprimidos, ou pelo menos atenuados, pelo tratamento com o hormônio cortical.

Inversamente, nos estados de insuficiência suprarrenal, como na doença de Addison, tem se registado notáveis modificações pelo emprêgo terapêutico do ácido ascórbico. Há mesmo, na literatura, um caso de cura desta enfermidade.

Tendo em conta os estados de insuficiência suprarrenal na avitaminose e na hipovitaminose C, e ser esta relativamente frequente, pode-se pensar que na maior parte dos casos, as insuficiências suprarrenais representam um sinal de carência e que, como tal, podem ser beneficiadas pelo tratamento com a vitamina C.

Mas é impossível manter com vida animais sem suprarrenais, tratando-os unicamente pela vitamina C.

A carência do fator C é acompanhada de diminuição do hormônio cortical, ao lado de modificações da estrutura das cápsulas suprarrenais. E o uso do hormônio cortical retarda o aparecimento e a evolução do escorbuto experimental.

Tudo isso faz pensar numa possível intervenção da vitamina C na síntese do hormônio cortical.

Além desta ação, admite-se geralmente que o ácido ascórbico protege a adrenalina contra a oxidação, reforçando os seus efeitos, assim como os da cortina, de quem o efeito ótimo é obtido quando em presença da vitamina C.

A influência exercida sobre o funcionamento do ovário revela-se por perturbações menstruais, que apresentam tendências às hemorragias, esterilidade feminina, em que se alternam os abortos e os partos prematuros, etc.

GIEDOSZ, estudando o ovário de coelhas, observou que o escorbuto provoca uma diminuição da sua atividade, que êle explica pelo desaparecimento do hormônio gonadotrópico, tratando-se portanto, de uma ação indireta.

A prova desta hipótese, obteve-a, regularizando a função do ovário de animais carenciados unicamente pela injeção daquele hormônio.

Levando mais longe estas experiências, injetou simultaneamente o ácido ascórbico e o hormônio gonadotrópico, o que lhe permitiu verificar um marcado desenvolvimento dos ovários e do útero.

A observação de que o escorbuto experimental aparece mais cedo nos animais tratados pelo extrato de tireóide, e as experiências de ABDERHALDEN, demonstrando que os animais tireoidectomizados apresentam uma sintomatologia carencial muito mais grave, indicam o papel que representa o ácido ascórbico no funcionamento da tireóide.

Estes fatos podem ser explicados, se recordarmos que o aumento da atividade metabólica, em quem a glândula tireóide

toma importante parte, acarreta a destruição mais intensa do ácido ascórbico, acelerando, dêste modo, a evolução do escorbuto.

Encontramos a confirmação desta hipótese nas observações de NESPOR que registou uma diminuição das taxas de ácido ascórbico quando submetia uma animal ao tratamento pelo extrato de tireóide.

Por fim, assinalaremos o antagonismo existente entre a vitamina C e a tireoidina.

Resistência orgânica e anafilaxia. O ácido ascórbico representa um papel de considerável importância na resistência do organismo às causas morbígenas, principalmente à infecção.

Esta função pode ser documentada pelas seguintes experiências.

GIROUD constatou modificações na evolução cíclica do vírus tífico de Nicolle em cobaios nos quais fazia variar o teor em vitamina C da alimentação.

P. e A. GIROUD submeteram vários grupos de cobaios a regimes alimentares diferentemente ricos em ácido ascórbico. Fazendo agir sobre êles germes de espécies diversas, notaram que os que ingeriam maiores quantidades de vitamina C, apresentavam maior resistência às infecções, e portanto, menor morbidade e menor mortalidade.

MESSINA e VERGA, procurando elucidar a maneira pela qual se faz êste aumento das resistências orgânicas, realizaram experiências com sangue "in vitro", verificando que com a adição de ácido ascórbico não há modificação da atividade fagocitária dos leucócitos, mas puderam demonstrar um notável aumento do poder opsonisante do plasma.

Quanto à anafilaxia, GIROUD colheu resultados muito interessantes.

Em um grupo de 17 cobaios testemunhas, sensibilizados, 12 morreram com a injeção desencadeadora.

Em outro grupo de animais, nos quais, antes da injeção de-

sencadeadora, haviam injetado ácido ascórbico, nenhum morreu, e a maioria nem apresentou acidentes de grande importância.

P. e A. GIROUD demonstraram da seguinte maneira o poder protetor do ácido ascórbico sobre os acidentes anafiláticos do coelho.

Operando sobre dois grupos de 3 coelhos cada um, viram que a injeção de ácido ascórbico feita de 30 segundos a 5 minutos antes da injeção desencadeadora, impede a morte dos animais, reduzindo os acidentes a um só animal, e assim mesmo, sem gravidade, enquanto que, dos testemunhas, dois morreram e um apresentou sérios acidentes.

Em nova série de experiências, dos 17 cobaios testemunhas, 12 morreram e os demais tiveram acidentes de caráter grave, ainda que de intensidade variável. No grupo de 17 cobaios a quem haviam injetado previamente ácido ascórbico, não morreu nenhum, havendo, entretanto alguns acidentes de ligeira importância.

GIROUD, RATSIMAMANGA e RABINOWIDZ experimentaram igualmente em cobaios, sensibilizando-os com soro de cavalo por via intradérmica. Os cobaios foram alimentados com regimes contendo, para uns, muita vitamina C, para outros, pouca, e finalmente outros eram isentos dela.

A injeção desencadeadora feita 15 dias após, provocou a morte de todos os que não recebiam vitamina, enquanto que os demais só apresentaram acidentes. Donde a conclusão a que foram levados de que o ácido ascórbico protege os cobaios contra os acidentes anafiláticos.

GENESIO PACHECO e MADUREIRA PARÁ injetaram ácido ascórbico em numerosos cobaios, em tempos variáveis com relação à injeção desencadeadora do shock, junto com ela e depois dela, concluindo que êle tem uma notável ação protetora, reduzindo a mortalidade.

Esta ação acentuou-se, quando injetado de uma só vez junto com a dose sensibilizadora ou antes dela.

E' interessante notar que, às vezes, os efeitos eram mais pronunciados com doses mais fracas.

Em experiências "in vitro", UNGAR, PARROT e LEVILLAIN, com órgãos de animais sensibilizados, observaram que, da mesma forma, o ácido ascórbico impede o shock anafilático, admitindo que êle inibe a libertação de uma substância que seria responsável pela sintomatologia do shock, e que julgam tratar-se da histamina.

IX

Eliminação da vitamina C

O excesso de ácido ascórbico do organismo, bem como os seus produtos de desintegração, são eliminados pelos emunctórios naturais.

A urina, é a principal via de eliminação do ácido ascórbico. Pode-se facilmente seguir o curso da eliminação urinária na evolução de uma hipovitaminose provocada. Basta, para tanto, submeter um indivíduo a um regime escorbutigênico.

A taxa de ácido ascórbico da urina, a princípio normal, vai se abaixando progressivamente até desaparecer de todo.

A ingestão de quantidades variáveis de vitamina C, fará reaparecer, em um tempo mais ou menos longo, após a recuperação das reservas orgânicas esgotadas pelo regime carenciado, a eliminação urinária.

De resto, em estado normal, o teor da urina em vitamina C depende da quantidade desta na alimentação.

O mecanismo pelo qual se opera a excreção renal é ainda pouco conhecido.

LEBLOND, em recentes trabalhos, procura solucionar este problema pela experimentação.

Empregando, primeiramente, o processo histoquímico de GIROUD e LEBLOND, procurou determinar os pontos de localização do ácido ascórbico no rim. Dêste modo, ficou evidenciado que êle existe nos tubos urinários, mas não nos glomérulos.

Mas depois, colhendo o líquido glomerular do rim da rã, após uma injeção endovenosa de ácido ascórbico, pôde demonstrar a sua existência neste líquido, o que está em contradição com o primeiro achado e fala a favor da eliminação pelo glomérulo.

Em novas experiências, ligou a artéria glomerular, realizando a perfusão do rim da rã, através da veia abdominal inferior com soro de RINGER adicionado de uma solução de ácido ascórbico. Dêste modo todo o líquido que atravessa o rim, o faz pelos tubos urinários. Ora, nêle, não foi possível demonstrar a existencia de ácido ascórbico.

Chega-se a conclusão de que êle é eliminado exclusivamente pelo glomérulo, como, aliás, acontece com as outras substâncias cristalóides, como a glicose, cloretos, uréia, etc.

A diferença entre o resultado da primeira experiência e os das duas últimas, pôde ser explicada, segundo LEBLON, ou por uma reabsorção do líquido glomerular carregado de vitamina C ao nível dos tubos, ou então os depósitos que êles apresentam constituem reservas naturais, iguais às dos demais tecidos e independentes da função excretora.

Qualquer que seja o mecanismo de eliminação, ficou estabelecido, que ela se faz pela urina, dependendo, entretanto da riqueza da alimentação em vitamina C.

BEZSSONOFF, WOLOSZYN, e LAZAROFF estudando a eliminação pela urina, viram que a maior parte se faz sob a forma de ácido ascórbico, restando ainda uma pequena porção que é representada pelos seus produtos de desintegração no organismo. Entre estes, o mais conhecido é o dienol X, substância redutora como o ácido ascórbico do qual provém, não possuindo, porém poder antiescorbutigênico.

Mas a sua eliminação não se faz unicamente pela urina. Na saliva e na bilis êle é também encontrado, ainda que em quantidades muito menores.

A eliminação pela saliva, comprovada pelas experiências de DON ZIMMET, não apresenta particularidades importantes.

LOEPER, CHABROL, COTTET e LESURE, compararam experimentalmente a eliminação pela bilis e pela urina. A comparação foi feita pela determinação da taxa na urina e na bilis de cães portadores de dupla fístula biliar e ureteral, antes e após uma injeção endovenosa de ácido ascórbico.

Os resultados por eles obtidos, podem ser condensados em duas conclusões: a taxa de eliminação urinária no cão normal é muitas vezes maior que a biliar e após a injeção, a urinária é mais elevada que a biliar.

Os valores da eliminação determinados na bilis do homem por sondagem duodenal, foram muito mais baixos ainda que na urina talvez por efeito da diluição no conteúdo líquido gastro-duodenal.

Tanto na eliminação pela saliva, como pela bilis, pode haver novamente reabsorção ao nível do intestino, de modo que no estudo da eliminação do ácido ascórbico, basta considerar unicamente a via urinária.

Quota fisiológica

Nos animais não-carenciáveis, as taxas dos tecidos em ácido ascórbico se mantêm normais, com pequenas variações, independentes da alimentação. As porções destruídas no organismo e as eliminadas, são rapidamente substituídas por outras sintetizadas pelo próprio animal.

O mesmo não se dá com os animais carenciáveis, de quem as taxas teciduais assim como as porções utilizadas e eliminadas, dependem da riqueza em ácido ascórbico dos alimentos ingeridos.

Assim sendo, é de interêsse conhecer-se qual a menor quantidade de ácido ascórbico, nos animais carenciáveis, necessária para manter o equilíbrio fisiológico, ou, em outras palavras, qual o valor da quota fisiológica.

Tendo sido demonstrada a necessidade imprecindível da participação do ácido ascórbico na alimentação habitual dos animais carenciáveis, resta-nos, agora, estudar a quantidade mínima capaz de assegurar o funcionamento normal do organismo.

Dêste modo, compreende-se-á por quota fisiológica, a menor quantidade de vitamina C que um animal carenciável necessita ingerir por dia, a qual deve ser igual à soma da quantidade destruída no seu organismo e da eliminada.

Com efeito, parte do ácido ascórbico introduzido no organismo vai fixar-se nos tecidos e constituir as reservas naturais, que, na ausência de ingestão de novas quantidades, assegurará a sobrevivência do animal durante um tempo mais ou menos longo.

Uma segunda parte é destruída por ocasião da sua intervenção nos processos vitais a que já nos referimos.

Por fim, uma terceira parte, é eliminada pelos emunctórios naturais, principalmente pela urina.

A diferença entre a quantidade ingerida e a eliminada, é igual à que ficou em depósito nos tecidos mais a que foi destruída.

Quando as reservas orgânicas estão completas, isto é, quando a alimentação é suficientemente rica em ácido ascórbico, o que realiza um organismo quimicamente normal sob o ponto de vista do teor em ácido cevitâmico, então a quota diária pode ser calculada unicamente pela soma da porção destruída e da eliminada.

Neste caso, a diferença entre a porção ingerida e a eliminada é representada pela porção destruída. E nestas condições, o raciocínio é muito simples, pois quanto maior a quantidade ingerida, para uma destruição de importância constante, maior será a eliminada.

A determinação da quota fisiológica tem sido feita de várias maneiras.

Tanto para o cobaio como para o homem, adulto ou jovem, numerosos têm sido os valores calculados pelos diferentes autores.

De uma maneira geral, pode-se dizer que as necessidades fisiológicas em vitamina C do lactante, são satisfeitas com 5 a 20 mgrs. diários, tomando os limites extremos colhidos na literatura.

Para o homem adulto estes limites são demarcados por 15 e 75 mgrs.

No cobaio, em regime escorbutigênico, a dose diária de 0,25 a 0,5 mgrs. impede a queda do pêso, mas não evita o aparecimento dos demais sintomas do escorbuto, o que já se obtém com doses superiores a 1 e 1,5 mgrs.

DEMOLE e IPPEN, chegaram a resultados diferentes, quando procuravam determinar a dose limiar curativa diária

para um cobaio de 250 grs. Iniciaram o tratamento de um grupo de cobaios em regime carenciado, dando simultaneamente 0,5 mgrs. de ácido ascórbico a cada um, investigando se esta quantidade era suficiente ou superior à necessária.

No caso de ser exatamente suficiente, não devia haver modificação das taxas dos tecidos, porque, sendo inferior, haveria uma diminuição destas para suprir a deficiência alimentar, enquanto que, sendo superior, aumentariam as reservas.

Alguns cobaios foram sacrificados antes do tratamento, para a determinação da taxa dos tecidos. Os que após instituição do tratamento apresentaram regressão completa dos sintomas escorbúuticos, foram sacrificados no 14.º, 28.º, 38.º, e 50.º dias contados a partir do início do tratamento.

A dosagem do ácido ascórbico dos tecidos revelou um ligeiro aumento, o que significa que a dose limiar curativa diária para o cobaio é ligeiramente inferior a 0,5 mgrs.

Daí o terem estes autores estabelecidos esta dose um pouco mais abaixo, em 0,4 mgrs.

Para RANDOIN, a dose mínima que no cobaio jovem permite o seu crescimento normal é de 2 mgrs. por quilo.

SZENT-GYORGYI, eleva-a a 3,3 mgrs. DANN e GOWGILL a 5 mgrs. e KRAMER E HERMANN a 7 mgrs.

No lactante, a dose necessária para evitar o aparecimento de sintomas de avitaminose é de 5 mgrs. Mas seria de 10 a 15 mgrs. diárias para substraí-lo aos efeitos de uma hipovitaminose.

MEUNIER e MENTZER, examinando a curva do pêso de lactantes enquanto estudavam a riqueza em ácido ascórbico do leite que ingeriam, observaram que entre um mês e um ano a criança necessita de 10 a 15 mgrs. por dia. Para o recém-nascido, com um peso médio de 3,200 grs. a dose ótima é ainda de 10 mgrs. diários.

Para NEUWEILER, a dose no lactante é de 6 mgrs. por quilo e por dia.

No homem adulto, o cálculo vinha sendo feito na base de 1 mgr. por quilo e por dia. Assim, um homem de 60 quilos,

deveria ingerir por dia, um mínimo de 60 mgrs. de ácido ascórbico.

As doses mínimas que se encontram na literatura são as mais variadas e contraditórias.

Enquanto NEUWEILER, como a maioria, indica o uso diário de 50 mgrs. RANDOIN, e SIMMONET fixam a dose em 30 mgrs., HARRIS e RAY em 25 mgrs. e RIETSCHER apenas em 15 mgrs., sem levar em conta o peso particular a cada indivíduo nem qualquer outro fator.

Já BEZSSONOFF avalia em 78 mgrs. a quota diária para um homem adulto de 65 quilos que GÖTHLIN rebaixa para 23 a 29 mgrs. para o adulto de 60 quilos.

MEUNIER e RAOUL propõem o cálculo da quota fisiológica em função do talhe do animal, o que é perfeitamente razoável.

Dos animais carenciáveis, são os menores os que, relativamente, necessitam de maiores quantidades de vitamina C, mas o valor absoluto para os animais de maior talhe é mais elevado.

Para o cálculo da quota fisiológica de cada indivíduo, usam a seguinte fórmula: $v = K M^d$, em que v é a quota que se quer determinar, K , uma constante variável para cada vitamina, mas fixada em quatro para vitamina C, M , o peso do animal expresso em quilos e d , um valor vizinho de $2/3$ ou seja 0,72. Assim, a quantidade diária de ácido ascórbico é igual a $4 \times M^{0,72}$.

Aplicando esta fórmula, uma criança recém-nascida com um peso de 3.200 grs., deve ingerir por dia $4 \times 3.200^{0,72} = 4 \times 2,31 = 9,24$ mgrs. Uma de 10 quilos terá por quota diária $4 \times 10^{0,72} = 4 \times 5,24$ ou 20,96 mgrs.

Da mesma forma um homem de 70 quilos deverá ingerir $4 \times 70^{0,72}$ ou 85,24 mgrs.

Existe um meio muito interessante, ainda que aproximado, de obter no homem, em cada caso particular, a quota mínima diária.

Para tal fim, começa-se por dar a ingerir ao indivíduo grandes doses diárias de vitamina C com o fim de completar as suas reservas hísticas.

Para saber se os depósitos de ácido ascórbico dos tecidos estão satisfeitos, recorrer-se-á às chamadas *provas de saturação*.

Eis aqui algumas destas provas.

Segundo JEZLER e KAPP a ingestão diária de 300 mgrs. de ácido ascórbico é seguida da eliminação de 50% de seu valor nas 12 primeiras horas que se seguiram à ingestão dentro de um período de 1 a 4 dias a contar do início da prova.

Nos casos em que há necessidade de prolongar a ingestão por mais alguns dias, fica demonstrado que as reservas orgânicas se achavam diminuídas por uma alimentação insuficiente.

Para YOUMANS há saturação normal dos tecidos quando tendo ingerido 600 mgrs. de ácido ascórbico de uma vez só, cerca de 180 mgrs. são eliminados nas 24 horas que se seguem.

WACHOLDER reduz a 500 mgrs. a quantidade a ingerir.

MAX-VAUTHEY propõe, com o mesmo fim, a determinação da ascorburia de base, isto é, a excreção horária em jejum.

E' a seguinte a técnica por êle seguida. Determina-se durante 3 dias, a quantidade em mgrs. de ácido scórbico eliminado pela urina durante uma hora (prévio esvaziamento da bexiga) estando o indivíduo em jejum. Durante os seguintes quatro dias, injeta-se por via intramuscular 600 mgrs. por dia.

Normalmente, isto é, quando o indivíduo apresenta saturação ótima dos tecidos, já no 3.º dia a taxa de eliminação horária em jejum dobrou do valor inicial.

Quando há necessidade de prolongar durante mais alguns dias as injeções, é porque as doses injetadas primeiro foram completar o deficit existente, só depois constatando-se o aumento da excreção urinária.

RALLI, FRIEDMANN e KASLOW, recomendam a aplicação de uma injeção indovenosa de 100 mgrs. dosando a ascorburia antes e depois de 3 e 21 horas.

A eliminação máxima se faz normalmente nas três primeiras horas e é de cerca de 40% da quantidade injetada.

Nos subnutridos ela é apenas de 11% e nos indivíduos escorbúuticos de 2,6%.

ROTTER pesquisa o grau de saturação de um indivíduo de uma maneira muito curiosa. Observara que uma injeção de uma solução de 2,6 diclorofenolindofenol feita na pata de um cobaio se descorava mais ou menos rapidamente conforme o grau de carência.

Esta observação sugeriu-lhe uma técnica aplicável ao homem. Consiste ela numa injeção intradérmica de uma solução esterilizada de diclorofenol, a 40 mgrs. % na pele do antebraço em região desprovida de pêlos, evitando-se, tanto quanto possível, as proximidades das pequenas veias que podem falsear os resultados.

Injeta-se, em quatro pontos diferentes, 0,01 cc. da solução, anotando o momento em que foi feita e aquele em que houve descoramento.

Nos indivíduos saturados, este tempo é de 5 minutos. Nos normais não saturados, é de 5 a 10 minutos. Acima de 10 minutos trata-se de indivíduos carenciados.

No processo que se propõe determinar o valor da quota fisiológica, a que nos referíamos, uma vez obtida a saturação por ingestão de grandes doses de ácido ascórbico durante muitos dias, saturação esta que se pode demonstrar com o auxílio de uma das provas que descrevemos, passa-se a administrar ao indivíduo uma dose diária fixa, digamos 50 mgrs., durante algum tempo.

Passados alguns dias, submete-se-o novamente à prova de saturação que deverá ser normal se a quota administrada fôr suficiente.

Pode-se fazer variar a dose num ou outro sentido até a determinação do limite mínimo, abaixo do qual a prova de saturação denunciará uma diminuição das reservas pela injeção diária insuficiente.

Com este método, a quota fisiológica média, para o homem adulto é de 50 mgrs.

Finalmente citaremos os trabalhos de GIROUD, LEBLOND, RATSIMAMANGA, RABINOWICZ, GERO e HARTMANN, que colocaram a questão noutra ponto. GIROUD, GERO, LEBLOND e RATSIMANNGA acham que a quota fisiológica é a quantidade mínima de vitamina C que deve ser ingerida por dia para manter as taxas normais dos tecidos dos animais carenciáveis ao mesmo nível que as dos não-racenciáveis.

Para eles, não são suficientes as quantidades correspondentes às porções destruídas e eliminada, sinão que é preciso acrescentar ainda a que ficou depositada nos tecidos em quantidade suficiente para que a sua riqueza iguale à dos tecidos dos animais que o sintetizam.

Para a realização da taxa normal nos cobaios, os autores tiveram de usar doses muito elevadas atingindo a 50 mgrs. por dia e por cobaio.

Um fato interessante digno de registo é que os cobaios em liberdade, podendo escolher livremente os alimentos de que necessitam, realizam espontaneamente a taxa normal, isto é, o teor em ácido ascórbico dos seus tecidos é igual ao dos animais não-carenciáveis.

JACOBSEN defende igual ponto de vista, afirmando que a dose mínima necessária aos cobaios não deve ser aquela que cura ou evita o escorbuto mas a que restabelece o poder reductor dos seus tecidos, igualando-o ao dos animais normais.

GIROUD, RABINOWICZ e HARTMANN, estudaram a realização da taxa normal no homem.

A dosagem do ácido ascórbico sendo feita diretamente nos diferentes tecidos, compreender-se-á desde logo as inúmeras dificuldades que tiveram que vencer.

Os resultados destas dosagens foram sempre surpreendentemente baixos.

Este fato poderia ser atribuído ou a uma diminuição das taxas pelo processo de cadaverização, já que é impossível retirar o órgão logo após a morte, ou a um esgotamento em consequência da enfermidade ou da dieta que comumente precede à morte.

Um e outro destes inconvenientes foram afastados. Aquele, pela comprovação de que a cadaverização só lentamente altera o valor das taxas não representando a diminuição mais que 20% do valor real, e pela observação que os autores fizeram em uma mulher, que comendo regularmente grande quantidade de laranja, apresentou, após a morte, taxas elevadas; este, pela constatação de valores positivamente baixos em pessoas sãs, mortas de acidentes, onde estava afastada a hipótese de diminuição pela doença e pela dieta.

A dose deve realizar a saturação ótima dos tecidos, isto é, a taxa normal igual à dos animais não-carenciáveis.

Por este método, ainda não foi possível a determinação da quota normal para homem, mas ficou provado que a quantidade diária habitualmente absorvida é inferior em muito às necessidades reais do organismo.

Variações fisiológicas do teor em ácido ascórbico

As taxas de ácido ascórbico dos tecidos, a que nos vimos referindo, não são absolutamente fixas, mas, ao contrário, sofrem oscilações de amplitude variável com a intensidade da causa provocadora.

As variações das taxas nos tecidos podem ser facilmente seguidas, no animal, pela dosagem direta nos tecidos.

No homem, isto não sendo possível senão excepcionalmente, se é obrigado a substituí-la pela dosagem no sangue e na urina, o que se faz umas vezes isoladamente, e outras, na mesma ocasião.

Numerosas são as causas que normalmente fazem variar o teor em ácido ascórbico dos diferentes tecidos.

Às vezes, as variações são exclusivamente locais, dependendo do grau de atividade metabólica de um órgão, mas, outras vezes, elas são gerais, e se fazem simultaneamente em todos os departamentos do organismo, como sucede no caso de modificação da riqueza em vitamina C dos alimentos, na febre, no exercício prolongado, etc.

Nos animais carenciáveis, o fator mais importante é, sem dúvida, a alimentação.

Será fácil compreender-se que, nêles, sendo a via digestiva a única porta de entrada para o ácido ascórbico, as taxas dos seus tecidos estarão diretamente em relação com a quantidade ingerida.

Quanto maior fôr a quota diária absorvida, tanto mais se aproximarão as taxas do limite normal, aquele que foi estabelecido pelas dosagens em animais não-carenciáveis.

No jejum, e na alimentação insuficiente, as taxas serão tanto mais baixas quanto mais prolongado fôr o jejum ou pobre a alimentação em vitamina C. Em outras palavras, um indivíduo em regime escorbútigênico parcial ou total, verá diminuir progressivamente os valores do ácido ascórbico dos seus tecidos, que se elevarão novamente com a modificação do regime alimentar.

Pode-se acompanhar, no homem, estas variações do teor em ácido ascórbico produzidas pela alimentação, dosando-o na urina e no sangue. Porque à medida que aumenta a quantidade ingerida, eleva-se a taxa sanguínea e a excreção urinária.

VILELA, dosando o ácido ascórbico no sangue antes e após a ingestão de vitamina C, pôde demonstrar o pronunciado aumento apresentado pela taxa. O valor mais alto que êle obteve, com uma dieta rica em vitamina C, foi de 1,83 %.

No mesmo indivíduo, em regime carente, já no 2.º dia a taxa havia se abaixado para 0,87, no 3.º dia, a 0,80 e após o 5.º dia, a 0,71. Êste abaixamento foi, entretanto, muito mais pronunciado em indivíduos nos quais a taxa inicial já era baixa.

Da mesma forma, pode-se constatar variações na urina.

Êste estudo é muito interessante, mas apresenta algumas dificuldades que se tem procurado remover. Em primeiro lugar, impõe-se a necessidade da dosagem do ácido ascórbico total, eliminado nas 24 horas.

Não tem valor as dosagens feitas isoladamente, em qualquer momento do dia, porque o resultado fornecido, seja expresso por cento ou pelo volume desta única emissão de urina, não dá uma idéia senão aproximada da taxa de eliminação.

Basta que, por uma razão qualquer, a diurese esteja aumentada ou diminuída, e os resultados serão baixos ou altos, independentes do real valor das taxas.

Comumente, quando se eleva a temperatura ambiente, diminue o volume da urina eliminada, que, em compensação, tem aumentada a sua concentração. O abaixamento da temperatura, sói produzir efeito inverso.

Num e noutro caso a taxa porcentual nos iludirá sôbre o verdadeiro teor da urina em ácido ascórbico.

A determinação do ácido ascórbico em mgrs. de uma única emissão de urina, é também desprovida de valor, pois o volume dependerá em parte do tempo que a separa da emissão anterior.

Uma dosagem, nestas circunstâncias, só nos pode informar da concentração urinária em ácido ascórbico.

Os valores de concentração que se encontram na literatura são extremamente variáveis.

Citaremos apenas os obtidos por TOMAZ MARIANTE (trabalho inédito), em que observou variações de concentração que vão desde menos de 1 mgr. até 20 mgrs. %. As dosagens feitas em 100 indivíduos normais nutrindo-se com a alimentação habitual, deram: de menos de 1 mgr., 2 % de 1 a 2 mgr., 46 %, de 2 mgr. e fração, 17 %, de 3 a 4 mgrs., 15 %, de 4 a 5 mgrs., 6 %, de 5 a 6 mgrs., 1 %, de 6 a 7 mgrs., 6 %, de 8 mgrs., 1 %, de 11 mgrs., 3 %, de 16 mgrs., 1 % e de 20 mgrs., 1 %.

Empregando o método de TILLMANN'S modificado por HARRIS e RAY, procedemos à determinação de alguns valores de concentração. Ei-los.

NOME	IDADE	SEXO	PROF.	RES.
I. C.	43	F	s/d.	7,14
L. G.	17	F	com.	7,69
A. B.	15	M	com.	10,00
H. S.	12	M	com.	12,50
A. L.	33	F	s/d.	9,09
R. C.	25	M	médico	11,11
J. C.	52	F	s/d.	12,50
V. C.	15	M	com.	9,09
R. F.	30	M	médico	8,33
V. O.	22	F	com.	10,00
A. S. M. ...	25	F	s/d.	2,50
A. H.	43	F	s/d.	2,50
M. R.	22	F	s/d.	2,20

Vê-se que os nossos resultados foram mais elevados que os obtidos por TOMAZ MARIANTE, mas são também mais uniformes porque, enquanto os dêles variam entre 1 e 20 mgrs. %, os nossos estão entre 2,2 e 12,50 mgrs. %.

Os últimos resultados, representados pelas taxas menos elevadas, foram obtidos em dias de temperatura ambiente baixa, portanto, houve aumento do volume da urina emitida e abaixamento da concentração.

Por tudo isso, somos de opinião que a dosagem deve ser feita no total emitido nas 24 horas.

Aquí também defrontamos com uma dificuldade, pois que há necessidade de proceder-se a dosagem cada vez que o indivíduo urina, afim de evitar a diminuição da taxa, pela destruição do ácido ascórbico em contacto com o ar.

Com algumas precauções pode-se contornar esta dificuldade. A urina deve ser guardada, nunca mais de 24 horas, em meio ácido (ácido clorídrico a 30 por mil), sob uma camada de vaselina líquida, na obscuridade e, de preferência, no frigorífico, afim de evitar a alteração do ácido ascórbico.

Nestas condições, os resultados relatados pelos diversos autores, têm sido extremamente diferentes.

A eliminação total, nas 24 horas, é de 76,8 mgrs. para BENTIVOGLIO, de 30 mgrs. para BEZSSONOFF e STOERR, de 36 a 79 mgrs. para DRIGALSKI, de 30 mgrs. para HARRIS e RAY e 20 para MAX VAUTHEY.

Entre nós, ARMANDO DE AGUIAR e PAULO MACHADO, encontraram 27 mgrs. e VILELA, 25 mgrs.

Estas diferenças explicam-se pelos métodos de dosagem usados, pelo país, raça, alimentação, etc.

SENDROY e SCHULTZ recomendam, para a avaliação da quantidade que deve ser normalmente eliminada, o uso da seguinte fórmula: $C \text{ (Vidade)} = I$, onde C é coeficiente de utilização equivalente ao produto da diferença entre a quantidade ingerida é a eliminada, multiplicada pelo pêso em quilos. A idade é expressa em anos. I, é o índice de utilização. Salien-

tam estes autores a correlação que deve existir entre o peso do indivíduo e a porcentagem excretada.

VICENTE BATISTA, estudando as relações existentes entre a taxa sanguínea e a eliminação urinária, procurou estabelecer um limiar renal, abaixo do qual cessa toda excreção. Este limiar seria, entretanto, muito baixo, permitindo normalmente a eliminação de quantidades de ácido ascórbico que, sendo necessárias ao organismo, exigem a sua imediata substituição.

Ele verificou que num indivíduo recebendo alimentação pobre em vitamina C, seguida de saturação por grandes doses, as taxas do sangue e da urina variavam simultaneamente no mesmo sentido.

Noutro indivíduo que recebia primeiramente uma dieta normal, e que foi depois submetido a um regime carenciado, observou as seguintes modificações: antes do início do regime, a taxa no sangue era de 1 mgr. e na urina, de 6,7 %, depois do início foi se abaixando progressivamente, atingindo simultaneamente 0,9 no sangue e 3,4 na urina. Com a continuação desta dieta, a taxa da urina desceu até atingir 1 mgr. quando a do sangue estava em 0,6 e desapareceu da urina, quando a do sangue passou dêste valor.

Voltando a saturar o mesmo indivíduo, elevaram-se novamente as taxas sanguínea e urinária.

Mas a elevação da taxa no sangue, parece ter também um limite superior, acima do qual ela só se mantém de uma maneira transitória, eliminando-se rapidamente o excesso.

DENOYELLE e SIRAND estudaram o ritmo de eliminação urinária em crianças de 3 a 10 meses, submetidas a um regime normal. A quantidade total nas 24 horas foi de 19,3 mgrs., variando a concentração entre 0,001 e 0,013.

A tentativa que fizeram, de construir uma curva de eliminação durante o dia, não foi coroada de êxito, tendo demonstrado que a concentração não parece diretamente influenciada pelo horário das refeições.

Em crianças de 2 a 7 anos pudéramos constatar um aumento da eliminação, que assim, acompanhou a idade e o peso. Foi também registado um aumento da concentração na urina. Neste caso a curva de concentração por êles obtida, foi igualmente irregular.

Isto se deu com a alimentação comum; mas dando a ingerir suco de frutas, três horas após, verificaram pronunciado aumento da eliminação pela urina.

Também quisemos observar se é possível acompanhar as variações nictémeras no adulto normal e as relações que mantêm as taxas no sangue e na urina entre si e com a alimentação.

Para tanto, torna-se indispensável que a quantidade de vitamina C ingerida por dia seja conhecida e constante, de outro modo as variações sendo dadas às modificações paralelas do teor nos alimentos.

Instituímos, por isso, um regime pobre em vitamina C, e que era constituído de: arroz, que é isento desta substância, feijão preparado em uma panela-autoclave, o que assegura a destruição de uma grande parte de sua vitamina, leite empobrecido pela pasteurização (TANNHAUSER) e pela ebulição prolongada, e finalmente ovos.

Qualquer pequena porção de vitamina que ainda pudesse subsistir nestes alimentos é incapaz de alterar os resultados.

Juntamente com estes alimentos, ingeríamos diariamente uma dose de vitamina conhecida e dividida em duas porções iguais, que eram tomadas, uma, no almoço, e a outra, na ceia.

A vitamina que usamos foi a contida no preparado Vitascorbol, da Química Rhodia.

Como dose diária usamos a obtida pelo cálculo da fórmula de MEUNIER e RAOUL. Sendo o nosso peso, de 72 quilos, aplicamos a fórmula $v = K \cdot M^{0,72}$ onde K é igual a 4 e M a 72.

Tem-se, portanto: $v = 4 \times 72^{0,72}$.

Prosseguindo o cálculo: $72^{0,72} = 0,72 \times \log. 72$, ou 1,337 que corresponde a 21,7401; donde $v = 4 \times 21,7401$ ou 86,96.

Assim, calculando segundo a fórmula recomendada por MEUNIER e RAOUL, a dose diária para um indivíduo pesando 72 quilos é de 86,96 mgrs.

Esta dose, como dissemos, foi repartida igualmente pelas duas refeições.

Com esta quota fixa, poderemos observar melhor as variações das taxas na urina e no sangue sob a influência da alimentação.

Durante os seis dias que precederam a prova, realizamos a saturação do organismo ingerindo diariamente 500 cc. de caldo de laranja. Com isto garantimos a cobertura das reservas naturais.

A urina foi dosada às 4 horas da manhã, pela primeira vez, e, depois, às 8, 12, 16 e 20 horas.

O processo empregado foi o de TILLMANS modificado por HARRIS e RAY.

O reativo foi sempre frescamente preparado (diclorofenol Merck) para evitar as causas de erro decorrentes do descolorimento da solução.

As urinas das 20, 4 e 8 horas eram acidificadas, protegidas por uma camada de vaselina líquida, e guardadas no frigorífico até às 12 horas, quando então, procedíamos à dosagem.

A determinação da ascorbemia * era feita às 12 e às 16

(*) Parece-nos ser preferível a forma *ASCORBEMIA*, conforme demonstrou amplamente o sr. Propício da Silveira Machado, conhecido estudioso de questões filológicas e autor de trabalhos sobre assuntos vernáculos, no seu interessante estudo "SIGNIFICAÇÃO ETIMOLÓGICA DE ASCÓRBICO E ESCORBUTO — *ASCORBEMIA* OU *ASCORBICEMIA* E NÃO *ASCORBINEMIA* OU *ASCORBENEMIA*", ainda não publicado, e onde, depois de investigar o sentido etimológico da palavra *escorbuto*, conforme os ensinamentos de Brachet, Meyer Lübke, Adolfo Coelho, Díez, Antenor Nascentes e outros, e de estudar o vocábulo *ascórbico* na terminologia médica, citando a autoridade de M. Joseph Sivadjian, Szent-Györgyi, Marfori, A. Pamplona, R. de Siqueira, Pedro A. Pinto, estabelece a "conexão entre as duas palavras, como cognatas, sendo morfologicamente assim cons-

horas, por tanto, antes e após a primeira ingestão de ácido ascórbico do dia.

O processo usado para esta dosagem foi o de TILLMANS modificado por HARVEY RIBEIRO DE SOUZA.

O regime alimentar com a ingestão da vitamina à parte, foi iniciado alguns dias antes de fazermos as verificações.

titudas: *a + scorb + ico*: *a*, “prefixo grego, denominado alfa privativo”, como define Carneiro Ribeiro (SERÕES, 109), raiz *scorb* e suf. átomo *ico*.

“Houve, como se vê, troca de prefixo e sufixo, porquanto, em *escorbuto* (*e + scorb + uto*), aparece o mesmo radical (*scorb*), a que, por prótese, se juntou *e* (*e + scorb*), visto que “recebem vogal os nomes que começam por *s* impuro, isto é, seguido de consoante”, como ensina João Ribeiro (GRAM., 303), — e “não existe em nossa língua nenhuma palavra iniciada por *s* impuro (*s* inicial mais consoante)”, como observa judiciosamente José de Sá Nunes (APRENDEI A LING. NACIONAL, 44); — e, finalmente, com o sufixo erudito *uto* (*e + scorb + uto*), formouse *escorbuto*. Quanto à permuta da letra inicial ou prefixo prostético, — diz o sr. Propício da Silveira Machado, depois de demonstrar a troca de afixos na formação das palavras, conforme os glotólogos J. J. Nunes, J. Leite de Vasconcelos, Gonçalves Viana, Mário Barreto, Antenor Nascentes — efetuada através do metaplasmo antítese, explica a formação da nova palavra, com substituição de sufixo, mantendo-se, porém, o mesmo radical: *a* (*e*) + *scorb + ico* (*uto*). Fica demonstrado que a palavra *ascórbico*, composta por afixação e pertencente aos vocábulos parassintéticos, tem sua proveniência em *escorbuto*, como vimos; e daí o principal emprego terapêutico do ácido *ascórbico*: que combate ou “tira”, “neutraliza”, o *escorbuto*, dizendo-se porisso, *antiescórbitico*. *Ascorbemia* (*ascorb + emia*), onde desapareceu o *h* de *hem*, alteração de *haima*, visto que se tornou medial, havendo portanto síncope (o *h*, como se sabe, representa “mero expoente etimológico” (Ed. C. Pereira, GRAM. HIST., 75) “ou sinal diacrítico de aspiração grega” (C. de Figueiredo, VÍCIOS, 39) ou ainda *nota aspirationis* (J. Henrique, GRAM. LAT., 12); *h non est littera*, dizem os latinos (E. Cruz, ANTOLOGIA, 680); *ascorbemia*, ao que se pode verificar do exposto, acha-se morfológicamente bem formada.

“Conforme as leis que presidem à lexicogenia, de *ascórbico* poderá formar-se também *ascorbicemia*, como, entre outras palavras de

Eis aqui os resultados que obtivemos.

Dia 11/6/940.

Urina

HORA	VOLUME	CONCEN- TRAÇÃO	A. A. EM MGRS.
4	230	5,88	13,52
8	130	10,00	13,00
12	140	8,33	11,66
16	180	9,09	16,36
20	220	6,25	13,75
	900		68,29

Sangue 12 horas — 2,22
 16 horas — 2,85

formação semelhante, de *úrico* mais *haima* proveio *uricemia*, cumprindo notar aqui somente a supressão da vogal final do suf. *ico*, pois a completa troca dêsse sufixo, permanecendo o mesmo radical *ur*, do grego *ouron*, — visto que “o grupo ditongal *ou* se contraiu em *u* forte”, consoante ensina o Prof. Francelino de Andrade (EST. DE PORT., 121) — daria, como deu, outra palavra, de significação diferente: *uremia*. E assim: *lacticemia*, de *lático* mais *haima* (Pedro A. Pinto, DIC., 356); *antracemia*, do gr. *ánthrax*, *-akos*, carbono, e *haima*, sangue, mais o sufixo *ia*.

“Quanto à forma *ascorbinemia* ou *ascorbenemia*, não vemos razão que a justifique, nem mesmo o infixo *n* que, não obstante ser letra eufônica — “infixo eufônico ou letra adventícia”, como lhe chama o filólogo Carlos Góis (DIC. DE AFIXOS, 186) — é também “um barbarismo”, como disse o professor Nascentes, em carta ao autor destas linhas, a-propósito da palavra *rinoceronte*, visto que em grego é *rhinókerōs*, fera de chifre (*kéras*) no nariz (*rhis*), pelo latim *rhinocerate*. O *n* aparece por analogia com elefante. No século XVI ainda era *rinocerote*... (Cons. Nasc. DIC. ETIM., 692).

“Talvez provenha a forma *ascorbinemia* da falsa analogia com

Dia 12/6/940.

Urina

HORA	VOLUME	CONCEN- TRAÇÃO	A. A. EM MGRS.
4	260	10,00	26,00
8	150	7,69	11,53
12	90	16,66	14,99
16	210	7,14	14,99
20	160	6,25	10,00
	870		77,51

Sangue

12 horas — 2,85

14 horas — 3,33

outras palavras onde o *n* pertence geralmente à vogal temática, por fazer parte da palavra de origem. (É o caso também da palavra *novel*, que até letradas pronunciavam erradamente *nóvel*, por falsa analogia com *móvel*, sem notarem que são diferentes os sufixos: em *móvel* (*mobile*), o sufixo é *vel* (*bile*), enquanto que “em *novel novo* — como sabiamente ensina Gonçalves Viana (APOSTILAS, II, 189) — o sufixo é *el* — *ellum*; o *v* pertence ao tema”) Assim, em *acetonemia*, há o vocábulo *acetona* mais *haima* e o sufixo *ia*, como *acetona* se deriva de *acetum*, vinagre, e o suf. *ona*; *hemoglobínia* (de *hemoglobina* + *haima*); *toxicínia* ou *toxinemia* (de *toxina* + *haima*); *triptonemia* (de *triptona* + *haima*)... Como se vê, justifica-se aqui o aparecimento do *n*, o que não acontece em *ascórbico*, para dar *arcorbínia* em vez de *ascorbínia* ou *ascorbicínia*, como vimos acima, exemplificando as duas formas, a que aduziremos mais os seguintes exemplos: *etilacetínia*, “de *etilacét*, abreviação de *etilacético*, gr. *haima*, sangue, e suf. *ia*” (Nasc. Op. Cit., 315); e assim: *hiperglicínia*, *leucínia*, *leucocitínia*; *cloretínia*, *clóremia*, *acidínia*...

s. m. o. —

Propício da Silveira Machado”

Dia 13/6/940.

Urina

HORA	VOLUME	CONCEN- TRAÇÃO	A. A. EM MGRS.
4	320	9,09	29,08
8	190	7,14	13,56
12	190	4,54	8,62
16	170	5,88	9,99
20	230	6,66	15,31
	<hr/> 1.100		<hr/> 76,56

Sangue

12 horas — 2,08

16 horas — 2,38

Dia 14/6/940.

Urina

HORA	VOLUME	CONCEN- TRAÇÃO	A. A. EM MGRS.
4	300	5,88	17,64
8	240	5,00	12,00
12	280	4,76	13,32
16	270	6,25	16,87
20	230	6,25	14,37
	<hr/> 1.320		<hr/> 74,20

Sangue

12 horas — 2,27

16 horas — 3,12

Examinando os resultados que obtivemos, nota-se, que na urina, as taxas não estão rigorosamente relacionadas com a ingestão de ácido ascórbico.

A quantidade eliminada às 12 horas, correspondendo, portanto, à emissão mais afastada da última ingestão, foi a mais baixa nos dias 11 e 13, mas já no dia 12 ela iguala à verificada quatro horas após a primeira ingestão; no dia 14 ela é um pouco mais elevada que a das 8 horas, não tendo havido ingestão neste período.

Exetutando-se o dia 11, nos demais, a maior eliminação correspondeu à primeira emissão da manhã, o que se compreenderá facilmente se se levar em conta que é a micção mais afastada da anterior.

Chama-nos a atenção ainda, a constância da concentração da última emissão que em três dias foi de 6,25 % e em um único de 6,66 %.

Em geral, notam-se valores mais elevados após a refeição. Mas já no dia 12 obtivemos o mesmo resultado antes e após a refeição das 12 horas.

No sangue, as dosagens acusaram constantemente um aumento marcado após a primeira ingestão, em relação aos resultados obtidos antes. Foram êles de 2,08 a 2,85 antes e de 2,38 a 3,33 depois.

Os resultados obtidos pela determinação da taxa ascorbêmica nunca foram iguais antes e depois do almoço nem muito menos superiores aos verificados antes da ingestão.

Observe-se que o total eliminado nas 24 horas é um pouco inferior à dose diária ingerida.

Com o fim de apreciarmos a absorção e a eliminação do ácido ascórbico com as concomitantes variações das taxas na urina e no sangue, nos submetemos à seguinte prova.

A ingestão de caldo de laranja durante muitos dias, assegurou a recuperação completa das reservas orgânicas.

Em jejum, determinamos os valores da ascorbemia e da ascorburia, esta última refletindo apenas o estado de concentração na urina, e obtivemos os seguintes resultados:

Em jejum

sangue	2,08 %
urina	4,00 %

A seguir, ingerimos 1.000 mgrs. de ácido ascórbico (Vitascorbol) de uma só vez, não tomando outro qualquer alimento durante todo o tempo da prova.

Os 20 comprimidos, de 0,050 mgrs. cada um, foram ingeridos com água.

Trinta minutos após a ingestão, verificamos novamente as taxas no sangue e na urina, e encontramos:

Após 30 minutos

sangue	3,33 %
urina	2,94 %

Novas dosagens foram feitas após 1 e 2 horas, a contar do momento da ingestão. Eis os resultados:

Após 60 minutos

sangue	3,12 %
urina	1,17 %

Após 120 minutos

sangue	3,44 %
urina	2,77 %

Pelo exame dos resultados citados, vemos que houve, meia hora após a ingestão das 1.000 mgrs. de ácido ascórbico, notável elevação da taxa sanguínea, que assim se manteve, com pequenas variações, durante pelo menos as duas horas que durou a prova.

O fato de, meia hora após a ingestão, o valor da ascorbemia se ter elevado de uma maneira tão pronunciada, prova que a absorção da vitamina C se faz rapidamente.

Devemos, entretanto, lembrar que a ingestão foi de dose importante, pura e em jejum.

Verificamos, depois, concordando com os resultados das experiências anteriores, que a elevação da taxa sanguínea depende rigorosamente da alimentação.

Por fim, nos deteremos na apreciação das razões porque houve tão marcada diminuição da taxa urinária, que, segundo os resultados obtidos, foi:

Em jejum	4,00 %
1/2 hora após	2,94 %
1 hora após	1,17 %
2 horas após	2,77 %

Estando relativamente baixa a temperatura ambiente no dia em que se realizou a experiência e a ingestão de pelo menos 150 cc. de água conjuntamente com a vitamina, podia-se pensar serem estas as causas do abaixamento da concentração da urina.

Esta hipótese, é, em parte, confirmada pelo grande volume de urina emitida após a ingestão, apresentando-se ela muito clara e com a densidade pouco acima de 1.000.

Mas julgamos ser êste aumento da diurese (que, de resto se manteve durante dois dias) proveniente da ação diurética de que é dotado o ácido ascórbico.

Levando em conta o volume de cada micção, as quantidades eliminadas foram:

Na primeira 1/2 hora	3,52 mgrs.
Na primeira hora	2,10 mgrs.
Na segunda hora	1,66 mgrs.

Houve, portanto, diminuição da quantidade eliminada, depois da ingestão.

Determinámos também a quantidade eliminada na última meia hora que precedeu a ingestão, e o resultado obtido foi de 1,60 mgrs.

De posse deste último resultado, vemos que logo após a ingestão elevou-se simultaneamente, a taxa no sangue e na urina, mas enquanto se manteve estável naquele, nesta decresceu rapidamente.

Passemos, agora, às outras causas que fazem variar o teor em ácido ascórbico dos tecidos.

Para demonstrar a influência da fadiga, RATSIMAMANGA realizou experiências com animais carenciáveis e não carenciáveis (ratos e cobaios).

Em animais testemunhas, determinou o pêso das suprarrenais, e a suas taxas em ácido ascórbico, submetendo, depois, os animais de prova à fadiga. Sacrificando-os, então, e examinando as suas suprarrenais, encontrou as reservas dêste órgão em ácido ascórbico fortemente diminuídas.

Êste abaixamento foi mais importante no cortex da suprarrenal do cobaio, que atingiu a 35 %. Mas dosando também a forma oxidada, observou que êle é de apenas 10 %, o que significa que uma parte do ácido ascórbico se destruiu ou desapareceu o que a outra se oxidou.

Os animais mantidos em repouso pouco mais de 24 horas após a prova da fadiga, apresentavam as suas taxas já normalizadas.

Eis aquí o resultado das experiências feitas por êle em ratos:

Testemunhas em repouso	Depois do trabalho	Depois de 24 horas de repouso	Depois de 48 horas de repouso
100	1 h. 82,60	82,20	127,50
100	4 h. 64,1	90,50	123,10

Sabe-se que os cobaios carenciados atingem a fadiga muito mais rapidamente que os testemunhas, e que, por outro lado, pode-se retardar o seu aparecimento por meio de injeções de ácido ascórbico e de cortina.

VON EEKELEN registou uma diminuição das taxas do fígado e das suprarrenais em ratos submetidos a fadiga. E JEZLER e KAPP observaram um aumento do consumo de vitamina na fadiga muscular do homem.

E' por êste motivo que HAMEL propõe a avaliação da quota fisiológica levando em conta também a profissão do indivíduo, o atleta, tendo naturalmente, necessidade de quantidades muito maiores do que os que levam vida sedentária.

As taxas são igualmente variáveis segundo a raça a que pertence o indivíduo, dependendo de um certo número de factores, como hábitos, alimentação, clima, etc.

Encontra-se, a propósito, na literatura médica, a curiosa citação de que os habitantes da península Kamtchatka, na Sibéria Oriental, não sofrem de carência em C, a-pezar-de longa privação de alimentos frescos.

A medida que aumenta a idade, o teor em ácido ascórbico dos tecidos diminue progressivamente. Os maiores valores encontram-se na criança recém-nascida.

Durante o período de gestação, há na mulher, uma constante diminuição dos valores de ácido ascórbico, causada pelo aumento de consumo que êste estado acarreta.

DALHEIM atribue os vômitos da gravidez a uma insuficiência suprarrenal causada pelo deficit em vitamina C. Enquanto que DOXIADES comprova o aumento do consumo pela melhora com as injeções de ácido ascórbico.

A eliminação urinária também é muito menor, e as provas de saturação todas acusam uma diminuição das reservas.

NEUWEILER e HUBSCHER, determinando a ascorbemia em mulheres grávidas, encontraram-na quase tão baixa como nos indivíduos escorbúticos, interpretando êste estado como sendo causado pela passagem *do ácido ascórbico* da mãe ao feto.

As mães que amamentam apresentam igualmente um deficit no sangue, que diminue, entretanto à medida que a mãe fornece menos leite à criança.

A queda da taxa sanguínea nas mulheres que amamentam, não é o prolongamento do deficit da gravidez, pois que ela não se apresenta nas mulheres que não amamentam.

NESPOR conseguiu comprovar a influência das estações do ano sobre as taxas de animais não carenciáveis.

Observando rãs, viu que na primavera, as suas taxas aumentavam, em comparação com as que tinham durante o inverno. Ora, êste animal sintetizando o ácido ascórbico, o aumento só pode ser atribuído à influência da estação do ano.

FRANTA também confirmou a influência da estação, demonstrando que as taxas do humor aquoso são reduzidas no outono em relação com as obtidas no verão.

TRIER chegou a idênticas conclusões. Determinando durante um ano, a taxa de ácido ascórbico, em doentes apiréticos, no sôro, notou que ela elevava-se quando chegava o verão.

A temperatura ambiente pode, em parte, explicar estas variações estacionárias das taxas, o calor diminuindo a atividade metabólica, o frio aumentando-a, e com êle o consumo do ácido ascórbico.

CURSCHMANN refere-se a um aumento da eliminação urinária após banhos frios, e diminuição depois dos quentes, o que se explicaria, de acôrdo com outras observações de VON GABBE, que registou elevação da taxa no sangue pelo banho quente, por uma retenção em consequência do retardamento das trocas nutritivas.

Sendo as glândulas de secreção interna os órgãos mais ricos em ácido ascórbico, é interessante conhecer-se as suas variações fisiológicas aí.

De um modo geral, a quantidade de ácido ascórbico presente em uma glândula endócrina, como, aliás, em todos os tecidos, está em relação com o grau de atividade metabólica.

No ovário, por exemplo, a taxa maior é encontrada no momento em que este órgão está em atividade secretória, diminuindo depois, durante a involução.

A taxa varia, pois exatamente com a evolução fisiológica. As dosagens feitas por FERRAND e POLICARD em ovários de mulheres, levaram às mesmas conclusões. As taxas mais altas foram encontradas entre o 8.º e o 15.º dia depois da ovulação.

Fica clara a relação existente entre a taxa de ácido ascórbico desta glândula e sua atividade fisiológica.

Nas cápsulas suprarrenais também pode-se registrar variações. LEBLOND e CHAMORRO encontraram-nas aí diminuídas, em ratos hipofisectomizados.

As excitações da suprarrenal, como por exemplo a produzida pelo mêdo, tornam positiva a reação negativa do nitrato de prata na medula, o que se atribue à redução do ácido ascórbico oxidado pelo aumento do metabolismo ou por um fenômeno de transporte entre a medula e a cortical.

Estes resultados não são constantes, observando-se até mesmo efeitos contrários.

GIROUD e SANTA, fazendo experiências em cães e gatos não encontraram quaisquer modificações pela excitação do esplâncnico.

Mas BOURNE obteve a reação do nitrato de prata positiva pela excitação elétrica do esplâncnico do coelho.

TONUTTI teria observado aumento das taxas nos órgãos simpaticotrópicos, sem modificação nos que dependem do parassimpático. Este autor observou, dêste modo, que as células tireoideas, e paratireoideas, normalmente pobres, se enriquecem e as células intersticiais do testículo ficam vazias, enquanto que se carregam as células germinais.

A observação de LUDANY, de que a secreção adrenalínica acarreta um aumento do ácido ascórbico do sôro, levou-o a interpretar este fato, contrariamente aos outros autores, como sendo uma mobilização da vitamina dos tecidos inervados pelo

simpático, concluindo que a taxa no sangue é regulada pela adrenalina.

HARRIS e BESNAK, operando sobre cães e gatos, obtiveram dados que lhes autorizam a negar que a taxa do ácido ascórbico esteja sob o controle do simpático.

Aquí ficam brevemente resumidas as principais variações que hoje se conhecem. Às investigações futuras cabe esclarecer um sem número de problemas apenas vislumbrados.

XII

Fisiopatologia do ácido ascórbico

A quantidade de vitamina C habitualmente ingerida pelo homem, nem sempre satisfaz as suas necessidades em ácido ascórbico.

A fisiopatologia do ácido ascórbico comporta um estudo das modificações da taxa, ora no sentido de um aumento, ora no de uma diminuição.

Quando o teor é inferior ao normal, diz-se que há uma hipovitaminose C e quando há ausência completa ou quase completa, trata-se de uma avitaminose C. Entre estes dois estados, que nada mais são do que graus diferentes de um mesmo fenômeno — o deficit em vitamina C — existem todos os estados intermediários imagináveis.

A taxa pode, ao contrário, estar aumentada, e, então, temos uma hipervitaminose C.

Em geral só o homem apresenta um certo grau de hipovitaminose e mais raramente de avitaminose C.

Nos animais, os que o sintetizam, tem sempre as taxas fixas, variáveis dentro de limites estreitos e independentes da alimentação, enquanto os carenciáveis, como a cobaia e o macaco, procuram na natureza alimentos que suprem esta falta, mantendo suas taxas normais.

O homem civilizado, entretanto, ingerindo alimentos que sofrem processos de cocção e outras manipulações que destroem ou diminuem em muito a vitamina C, apresentam, em

regra geral, um deficit em ácido ascórbico, isto é, a quantidade dêle ingerida comumente com os alimentos é inferior às suas necessidades, do que resulta viver constantemente em um estado de hipovitaminose C.

O grau de hipovitaminose que êle pode apresentar varia conforme a alimentação fôr mais ou menos pobre em vitamina C dependendo esta da raça, clima, etc.

Porém, segundo o fato constatado pela maioria dos modernos investigadores de todos os países do mundo, êste estado de carência, é constante, sendo variável a sua intensidade com os fatores que citamos.

O estudo da hipovitaminose C nos animais só pode ser feito pela experimentação, porque, como dissemos, quando em liberdade êles orientam-se instintivamente para os alimentos que o contem em quantidade suficiente para realizar espontaneamente a taxa normal dos seus tecidos.

A hipovitaminose e mesmo a avitaminose C, podem ser provocadas experimentalmente nos animais carenciáveis.

Por razões que se compreendem facilmente, o cobaio e o animal de escolha. Para realizar nêle um tipo de carência parcial ou completa, aquela correspondendo à hipovitaminose, esta à avitaminose C, é necessário empregarmos um dos regimes escorbutigênicos já citados.

Si o regime alimentar é absolutamente privado de vitamina, o animal apresenta, conforme o seu pêso e idade, no fim de um tempo que oscila entre 28 e 32 dias, os sintomas do escorbuto experimental. É o tipo de HOLST e FROHLICH, que já descrevemos.

MOURIQUAND, estudando a evolução dêste tipo de escorbuto experimental, dividiu-o em três fases. A primeira, é a fase eutrófica, em que o animal não sofre aparentemente a influência do regime, tendo, ao contrário, aumentado o seu pêso, com apetite normal, como normal é a assimilação, o crescimento, etc.

Sob o ponto de vista clínico, êle divide esta fase em dois períodos: um, o período que êle chama de precarência, em que há, a princípio, um estado de distrofia inaparente em que o animal não apresenta modificações de qualquer espécie, e tem uma duração de cêrca de 10 dias, e depois um estado de distrofia frusta, quando já começam a aparecer as dôres articulares; o outro, o de carência confirmada, em que já se instalam fenômenos carenciais típicos.

A segunda fase, é a fase do "plateau" representada pela estabilização dos sintomas, com a parada do crescimento e do pêso.

E por fim, a fase distrófica, que êle divide em: estado de curabilidade das distrofias por carência e da geral, curabilidade da distrofia por carência e incurabilidade da geral e finalmente incurabilidade total ou período preagônico.

O outro tipo de escorbuto experimental é o que foi descrito com o nome de MICHEL e MOURIQUAND. Neste caso o regime a que são submetidos os animais não é absolutamente privado de vitamina C, mas a contém em quantidades insuficientes para evitar o aparecimento do escorbuto.

Resulta disso que a sua evolução é muito mais lenta e retardada, os sintomas muito menos marcados.

A evolução completa dêste tipo de escorbuto tem uma duração que varia entre 60 e 70 dias.

A diferença entre os dois tipos de escorbuto experimental reside na ausência completa de vitamina na alimentação de um, que está presente ná do outro em pequenas quantidades.

Quanto aos sintomas, são os mesmos, mas menos acentuados e de mais longa duração no caso de carência incompleta ou parcial.

O estudo do escorbuto provocado no cobaio, os sintomas por êle apresentado nas diversas fases da evolução da doença, permitem comparando com o escorbuto humano e as formas de hipovitaminose, tirar importantes conclusões.

Nós quisemos repetir experimentalmente o tipo clássico do escorbuto, segundo HOLST e FROHLICH. Eis, como procedemos.

Dois grupos de cobaios de dois animais cada um foram submetidos, no dia 27 de maio do corrente ano ao regime escorbutigênico de HUME e SKELTON, que consta de aveia e leite autoclavado a 120.º durante uma hora.

Tôdas as demais condições eram idênticas para os dois grupos de animais, que, de resto, estavam colocados na mesma gaiola.

Diariamente, à mesma hora, procedíamos à pesagem dos cobaios, anotando os resultados.

Nos primeiros dias que se seguiram ao início da prova, todos os animais apresentaram ligeira diminuição de pêso, que atribuímos ao esvaziamento do intestino.

Depois, a curva do pêso elevou-se novamente, mantendo-se em "plateau", com oscilações de pequena importancia.

Cêrca do 18.º dia a contar do início da experiência, as curvas entraram a baixar. No 23.º dia, quando a diminuição do pêso já era marcada, começamos a injetar diariamente ácido ascórbico no grupo testemunha (cobaios n.º 3 e 4).

Imediatamente a curva do pêso começou a elevar-se nestes animais, que atingiram e sobrepassaram o pêso inicial. Até o fim da prova, estes animais, que continuaram a receber o mesmo regime escorbutigênico que os do outro grupo, mais as injeções de vitamina C, mantiveram-se com o aspecto geral bom, apetite e vivacidade normais.

No outro grupo (cobaio n.º 1 e 2), que recebia unicamente o regime escorbutigênico, a curva de pêso estacionou desde o momento que se começou o tratamento do grupo testemunha.

Supondo tratar-se da ingestão do ácido ascórbico eliminado pela urina dêstes últimos, separámo-los em outra gaiola, e o pêso seguiu descendo novamente.

Ao contrário dos animais testemunhas, foram aos poucos perdendo a vivacidade habitual, tornando-se tristonhos, com o

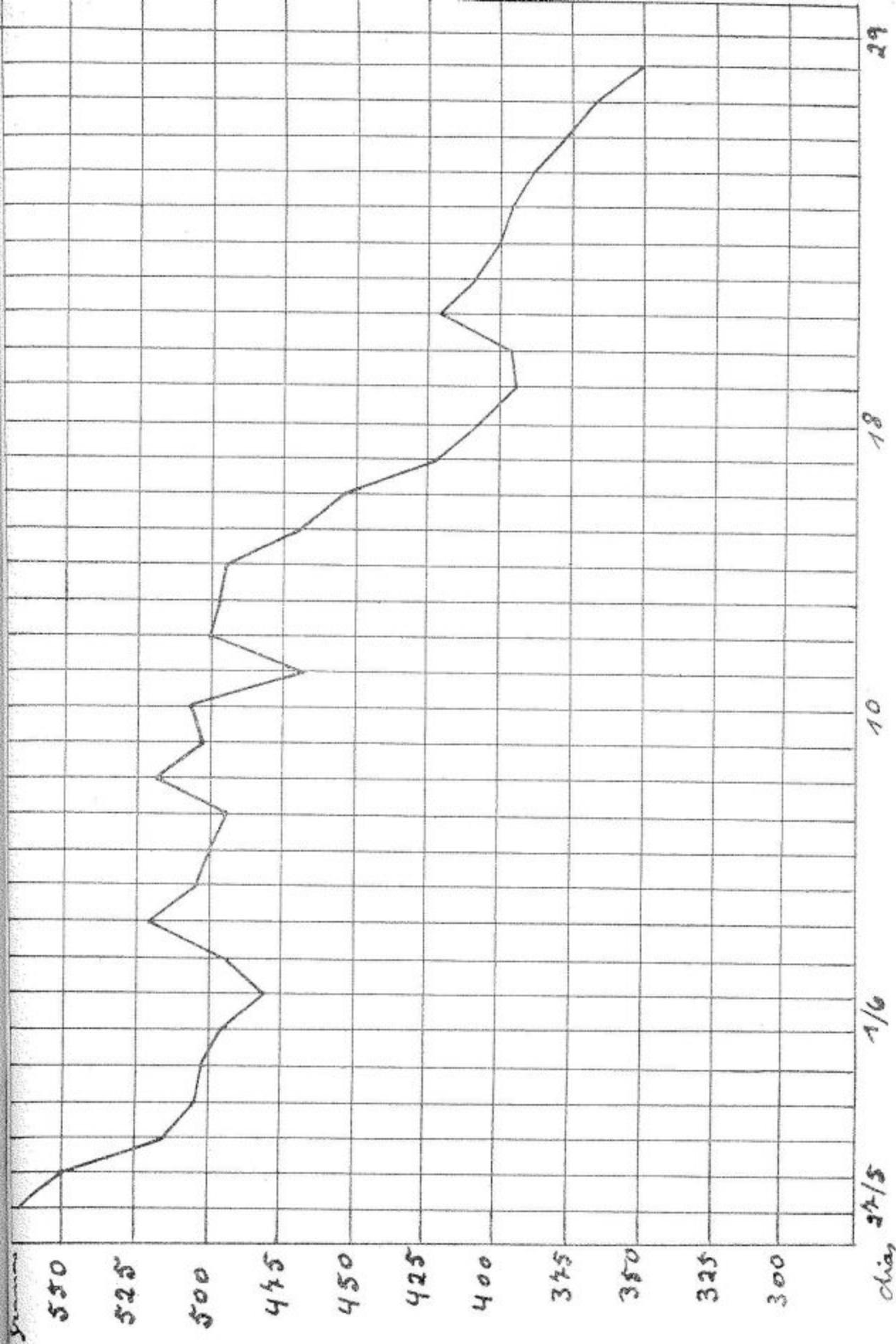


Fig. 1 — Representação grafica das variações do peso do cobalto n.º 1.

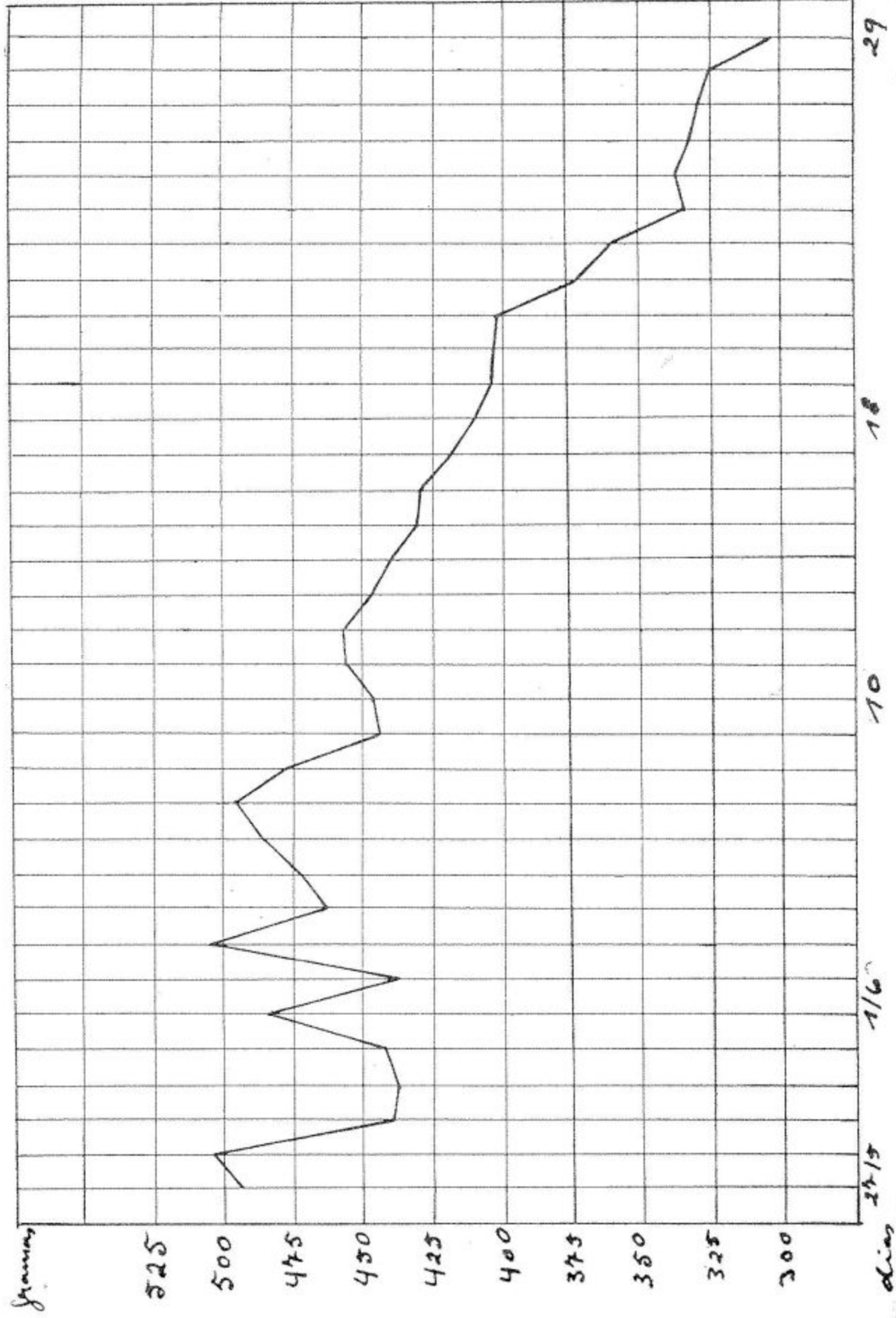


Fig. 2 — Cobato n.º 2.

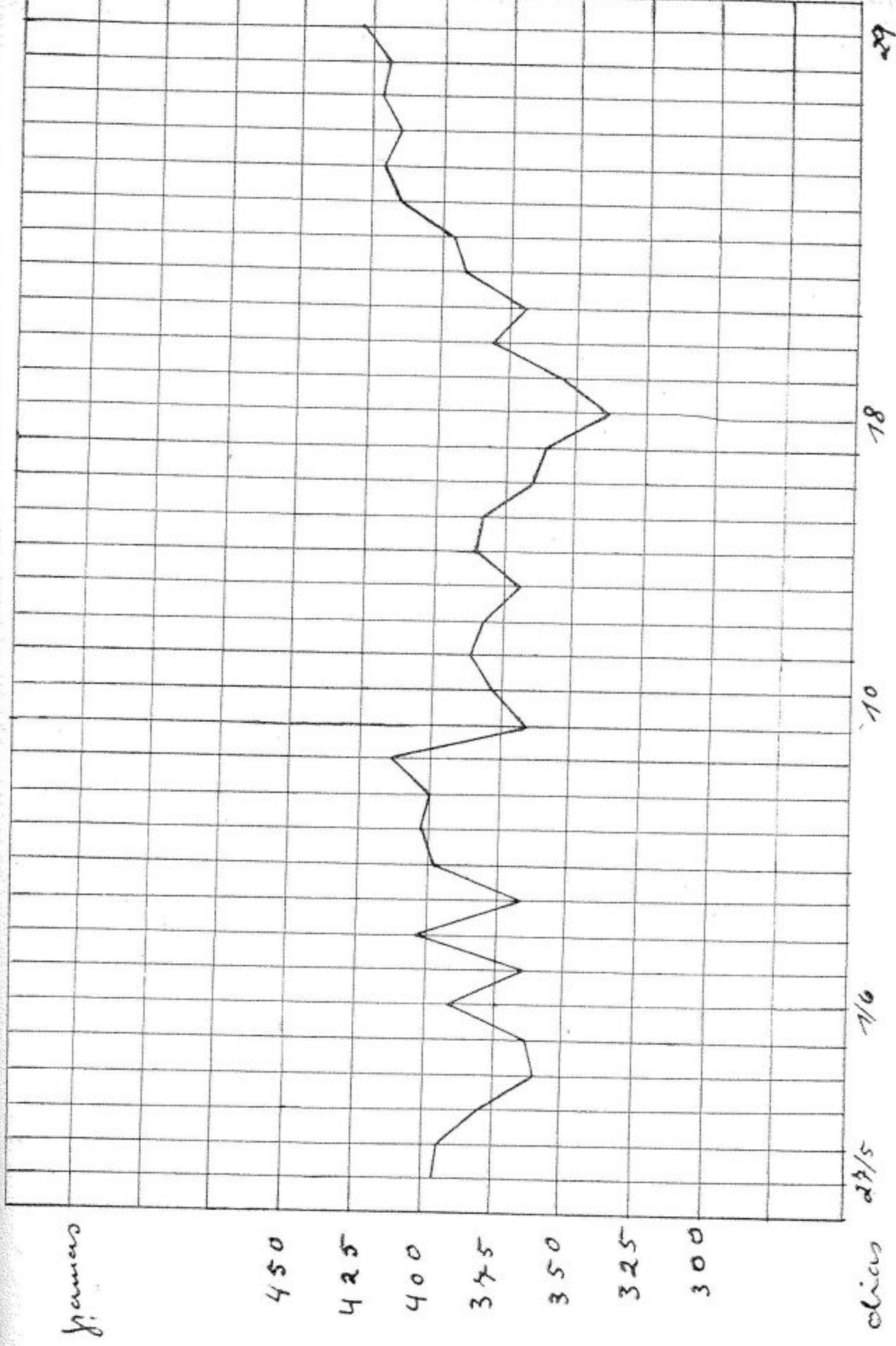


Fig. 3 — Cobaio n.° 3.

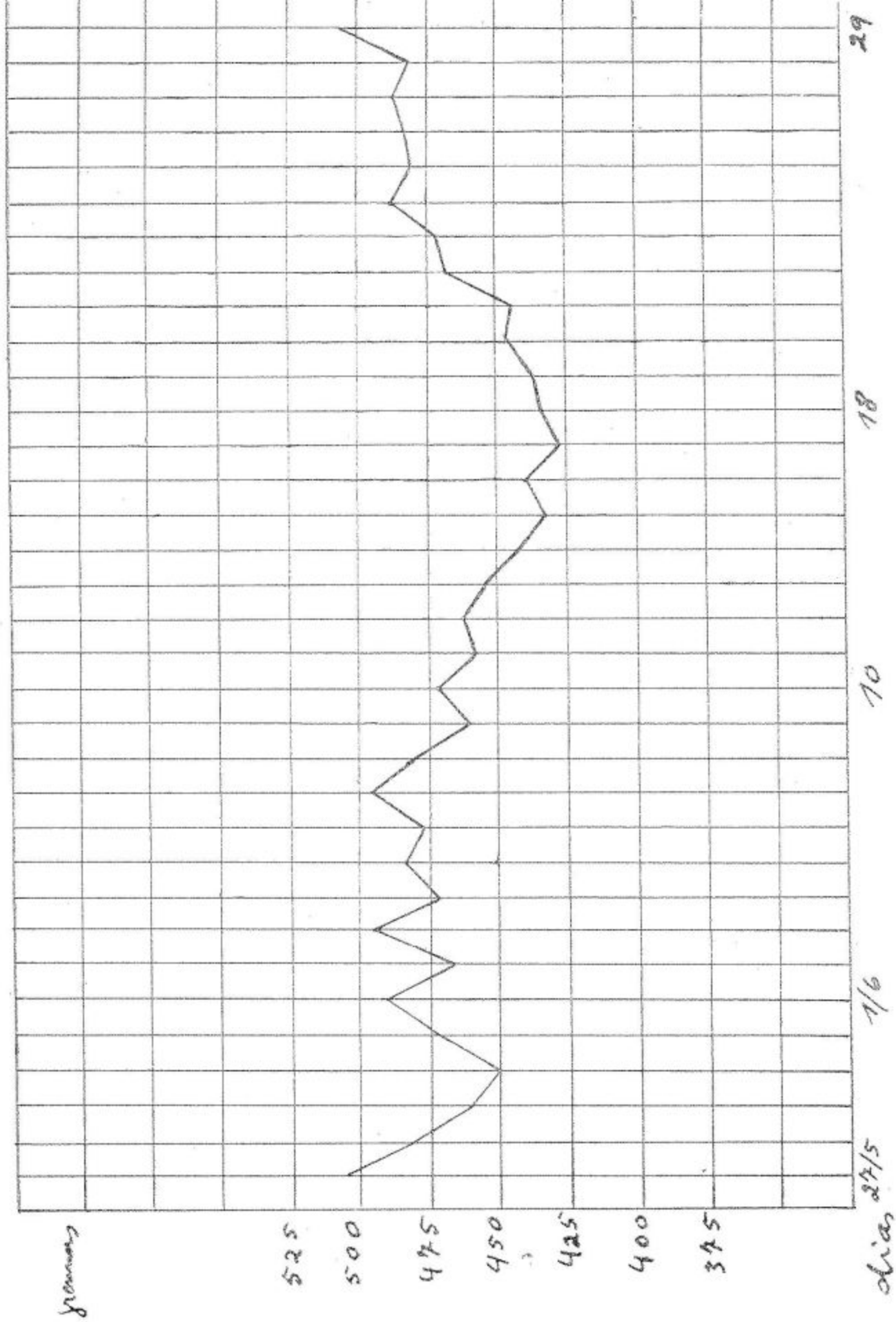


Fig. 4 — Cobato n.º 4.

pêlo eriçado, o apetite foi diminuindo, até que surgiram as primeiras hemorragias no 28.º dia.

Trinta e dois dias após, morria o cobaio n.º 1, apresentando todos os sintomas do escorbuto, e no 33º dia, morria o n.º 2 nas mesmas condições.

À autopsia, revelou-se normal a maioria dos órgãos. Constatamos, porem, amolecimento dos dentes, que se podia mover com facilidade, mas não foi possível destaca-los com um pequeno esforço.

Registramos, ainda, congestão do lobo inferior do pulmão esquerdo e pontos hemorrágicos sub-serosos no intestino, estomago e nas capsulas suprarenaes. Estas últimas encontravam-se altamente necrosadas, apresentando um tecido friavel, desfazendo-se facilmente.

Fato interessante, é que, se podem obter modificações do quadro clássico do escorbuto, privando de água o animal em regime escorbutigênico. Nestas condições, o tipo de HOLST e FROHLICH, por exemplo, tem aumentado o tempo de duração, que passa a ser de 36 dias, ao mesmo tempo que não apresenta mais os sintomas característicos.

Excetuar-se-a unicamente o emagrecimento, que deve ser atribuído à perda de água que não é substituída.

Isto nos mostra as modificações do quadro sintomático do escorbuto tal como êle tem sido descrito, por outros fatores estranhos à vitamina C mas a ela ligados indiretamente.

Do estudo no animal, passaremos ao no homem, em quem, se a hipovitaminose é muito frequente, a avitaminose é ao contrário, cada vez mais rara desde que se descobriu a sua etiologia e a maneira fácil de combatê-la.

A avitaminose, no homem, é representada pelo escorbuto espontâneo. Dentre as perturbações apresentadas quando da carência quase completa em fator C, destacaremos como mais importantes, do lado do aparelho circulatório, as anemias de diferentes tipos e as hemorragias capilares e gengivais; para o da nutrição, o retardamento do pêso e do crescimento, as per-

turbações do metabolismo de outras substâncias, como o ferro e o cálcio, as lesões dentárias, etc.

Os distúrbios do funcionamento endócrino e a tendência e pouca resistência às infecções dão ao quadro a nota característica.

Num grau extremo de carência, isto é, quando há ausência completa de vitamina, a vida não é mais possível, o que quer dizer que no escorbuto existe ainda pequeníssimas quantidades de ácido ascórbico.

O mecanismo da morte por avitaminose C, é ainda desconhecido, a não ser quando ela resulta de uma complicação, como uma infecção intercorrente, por exemplo.

Mas, como dissemos, a avitaminose é muito rara no homem. O que é mais frequente é a hipovitaminose e ela se torna tanto mais frequente quanto menor fôr a sua intensidade ou, em outras palavras, quanto menor o deficit existente.

Os tipos de hipovitaminose situados entre o estado de saúde perfeita e a avitaminose são os mais variados possíveis, tudo dependendo da maior ou menor riqueza da alimentação em vitamina, e, portanto, das taxas dos tecidos.

Em grau leve, ela passa despercebida — é a carência oculta ou frusta e corresponde, nos estudos do escorbuto experimental do cobaio feito por MOURIQUAND, ao período de pré-carência.

A julgar pelo que se encontra na literatura médica, a grande maioria das pessoas civilizadas apresenta êste grau de hipovitaminose, sendo mesmo raríssimo a realização do estado que chamaremos de quimicamente normal.

Num estado mais adiantado, aparece um ou outro sintoma, comumente isolado, e ela é dita monossintomática, ou mesmo um sintoma que não lhe é característico mas uma consequência indireta da hipovitaminose.

Quando a carência alcança uma certa intensidade, os sinais mórbidos são nítidos e característicos. A hipovitaminose é então definida.

Outras vezes ela se realiza de uma maneira mais complexa, simultaneamente com a carência de outras vitaminas, o que desfigura completamente o quadro.

No síndrome de hipovitaminose humana, podemos salienta alguns sintomas que lhe são muito peculiares.

São êles, os mesmos da avitaminose quase completa, mas atenuados, em razão da existência de quantidades de ácido ascórbico, e tanto mais atenuados quanto maior estas quantidades. Assim, pode ser repetido aqui, as tendências às hemorragias capilares e gengivais, as perturbações metabólicas e endocrínicas, a cárie dentária, a fadiga, etc.

Vem de longe êste estado carencial no homem. Êle teve origem no momento em que foram substituídos os alimentos frescos por outros que sofrem preparações prévias.

A carência hereditaria, criou a forma constitucional.

Passemos, agora, às causas da hipovitaminose no homem. Seguindo a classificação de VICENTE BAPTISTA, as separaremos em absolutas e relativas.

Diz-se que a hipovitaminose é absoluta, quando há realmente falta de vitamina C na alimentação ou quando ela não chega a ser absorvida, quer por um distúrbio da absorção, quer por ser destruída no intestino ou por existir um antagonismo de ação, como sucede nas dietas dos doentes, nas classes pobres, na alimentação artificial do lactente, nas afecções gastrointestinais, em particular quando são acompanhadas de aquilia e peristaltismo intestinal intenso, na incapacidade de utilização ou no desequilíbrio com as outras vitaminas, etc.

A hipovitaminose é relativa, quando as necessidades são aumentadas por um exagero de consumo, como acontece no trabalho, no crescimento, na gravidez, na amamentação, nas infecções, etc. Como se vê, pode existir um estado de hipovitaminose sem haver propriamente um deficit de vitamina C na alimentação.

O exemplo mais típico é dado pelo desequilíbrio alimentar, pela predominância de uma vitamina sobre as outras.

Cita-se o caso de um hospital de crianças norteamericano, às quaes eram administradas grandes quantidades de óleo de fígado de bacalhau e suco de limão, apresentando as crianças, depois de algum tempo, sintomas de escorbuto que só podem ser explicados pelo antagonismo existente entre as vitaminas A e C, uma vez que esta estava presente em quantidade suficiente para evitar o aparecimento daquela enfermidade.

Muitas vezes a hipovitaminose provém do não aproveitamento por parte do organismo da vitamina de que dispõe. É o que se convencionou chamar de disvitaminose.

A ilustrá-lo, está o caso de indivíduos, com urinas fortemente alcalinas e ricas em fosfatos, de quem o organismo é atravessado pela vitamina sem utilizá-la.

Há várias maneiras de se pôr em evidência um deficit de ácido ascórbico no homem.

Tem-se tentado conhecê-lo por meio da dosagem na urina e no sangue. A dosagem na urina só tem valor quando exprime a eliminação total das 24 horas. A não ser assim, tomando uma única dosagem isolada, os resultados podem conduzir a conclusões enganadoras.

Mas como o total da eliminação das 24 horas ainda não foi definitivamente estabelecido, ela também não pode servir de base sólida para se avaliar o deficit vitamínico.

O mesmo pode-se dizer para a dosagem no sangue. O estudo comparativo das duas dosagens, no sangue e na urina, fornecendo resultados mais seguros, é, entretanto, igualmente sem valor para o diagnóstico de uma hipovitaminose.

As provas de saturação de MAX-VAUTHEY, WACHOLDER, etc., que citamos, prestam-se melhor a êste fim.

Com efeito, quanto maior fôr o número de dias de ingestão de ácido ascórbico necessário para que se obtenha a eliminação da quantidade prefixada, tanto menor serão as reser-

vas orgânicas e tanto maior, por consequência, o deficit em vitamina. Porque a quantidade utilizada desde o início da prova até o aparecimento na urina é empregada na reparação das reservas que se encontravam diminuídas.

Lembraremos também o test de ROTTER, que, igualmente tem dado bons resultados.

Baseando-se na fragilidade dos capilares, tanto mais notável quanto mais adiantado o processo carencial, GOTHLIN imaginou um metodo de diagnóstico que consiste em aplicar no braço, um manguito de borracha semelhante aos dos aparelhos de determinação da pressão arterial. Pela aplicação dêste manguito aparecem, em pontos situados abaixo do lugar em que se faz a compressão, pequenas hemorragias cutâneas denunciadoras de uma fragilidade capilar que, por sua vez, revelam a existência de uma hipovitaminose.

Processo idêntico é o de DALLDORF, em que o manguito foi substituído por uma ventosa.

Antes de terminar esta nota, faremos referência à possível existência de uma hipervitaminose C.

A maior parte dos autores nega a existência de um tal estado, que significaria a presença do ácido ascórbico em excesso no organismo, com a produção de fenômenos tóxicos.

Expontaneamente, nunca se obtém uma hipervitaminose C, por maior que seja a ingestão de alimentos ricos em ácido ascórbico.

Êste, passando ao sangue, o organismo reage rapidamente, e, se as reservas naturais forem completas, o excesso será, em seguida, eliminado.

No homem, pôde-se comprovar ser o ácido ascórbico totalmente desprovido de toxidez.

WIDENBAUER, entretanto, faz referências a verdadeiros estados de intoxicação após a administração, a crianças, de doses que variaram de 650 a 850 mgrs. Segundo êle, estas doses podem produzir, nas crianças, certos sintomas caracte-

rísticos duma excitação vagal: dermatografismo, hiperemia cutânea, eritema rubeoliforme, aumento do peristaltismo intestinal e mais raramente urticária e edema. De resto, nunca se apresentou com gravidade, sendo mais acentuados em certos indivíduos sensíveis.

Em sua opinião, como na de GIROUD, esta ação pode ser atribuída à acidez do ácido ascórbico, desaparecendo quando se o substitue pelo seu sal sódico.

XIII

O ácido ascórbico como alimento e como medicamento

Com referência à vitamina C, nada há mais elegante do que traçar o limite teórico entre o normal e o patológico, como nada mais difícil do que estabelecê-lo na prática.

Até bem pouco tempo, considerava-se o ácido ascórbico uma substância cuja presença nos alimentos era indispensável para que se evitasse o aparecimento do escorbuto.

Por outro lado, era ela citada como sendo uma poderosa arma medicamentosa no tratamento daquela enfermidade.

Este fato, que já então começava a revelar a sua importância tanto em Fisiologia como em Clínica, despertou a atenção dos estudiosos do assunto que procuraram fixar a dose mínima que evita o aparecimento do escorbuto, e que foi chamada *dose preventiva* ou *fisiológica*; e a que o curava ou seja a *dose curativa*.

A tendência para estabelecer a dose fisiológica como a dose mínima necessária para evitar o aparecimento do escorbuto, viu-se, depois, ser errônea, porque se a enfermidade era realmente evitada, em compensação, não se realizavam as condições fisiológicas ideais.

É que, nesta questão da vitamina C, o limite que separa o absolutamente normal, do escorbuto, com suas manifestações clínicas características, é amplo e impreciso, razão por que as tentativas de determinação da dose fisiológica baseadas na delimitação da menor quantidade arriscam colocar o indivíduo em

um estado de deficit, meio caminho entre os extremos do normal e do patológico.

Vê-se, pois, que o ácido ascórbico representa o duplo papel de alimento e de medicamento.

De alimento, porque a sua ingestão, pelo menos nos animais carenciáveis, é indispensável à manutenção da vida e da saúde. De medicamento, porque esta pode ser restabelecida nos indivíduos portadores de uma avitaminose C.

Mais recentemente atribuiu-se à vitamina C o valor de um medicamento que age, não exclusivamente na avitaminose ou hipovitaminose C, mas também em outras enfermidades que, pelo menos aparentemente, não mantêm relações com elas.

Dêste modo, as suas ações terapêuticas podem ser divididas em duas: específica, quando se dirige ao tratamento da avitaminose e das hipovitaminose C e inespecífica quando o seu emprêgo está indicado em afecções outras que não as derivadas do deficit vitamínico.

Segundo KUHNAU, o ácido ascórbico apresenta três modos de ação: por especificidade estricta, por especificidade limitada e finalmente uma ação inespecífica.

O estudo e a aplicação da ação inespecífica são baseados na semelhança existente entre os sintomas de certas enfermidades e os da avitaminose C os quais foram depois confirmados pela prática.

Foi êste o caminho que levou à descoberta de que o ácido ascórbico não tem somente influência nos síndromos avitamínicos.

Assim, foram tratados sucessivamente com resultados animadores, síndromos hemorrágicos, anemias de tipos diferentes, estados alérgicos, como a asma, perturbações da pigmentogênese, dos sistemas ósseo e dentário, do crescimento, distúrbios endocrínicos, estados infecciosos, etc.

É possível que alguma destas afecções represente uma manifestação de avitaminose, o que restringiria a ação do ácido ascórbico a uma especificidade completa.

É muito simples determinar a dose limiar curativa. Basta administrar ao animal ou indivíduo escorbútico doses pequeníssimas de vitamina C, aumentando-as lentamente até desaparecerem os sinais da enfermidade. A dose mínima que obteve a cura completa é a dose limiar curativa.

Muito mais difícil de determinar é a dose fisiológica, isto é, aquela que satisfaz completamente as necessidades do organismo. É o que estudamos em outra parte com o nome de quota fisiológica.

A concepção da dose fisiológica, daquela que realiza as taxas normais, em que as reservas orgânicas em ácido ascórbico são semelhantes em valor às dos animais não-carenciáveis, abriu novos horizontes para o estudo dos estados de carência mínima e de sua prevenção.

As antigas idéias, segundo as quais era necessário ingerir diariamente uma certa quantidade mínima de vitamina C com o fim de evitar-se o escorbuto, cederam lugar às novas que exigem a ingestão de uma quantidade superior àquela mínima, não somente para evitar o escorbuto, mas também para satisfazer por completo as exigências do organismo.

Ora, o escorbuto é o extremo final de um estado de deficit vitamínico, e assim sendo, a dose de ácido ascórbico deve ser suficiente para intervir não no estado final, mas ao contrário, no inicial.

Uma falta parcial e mínima de vitamina, via de regra, não dá lugar ao aparecimento de nenhum sintoma de avitaminose ou mesmo de hipovitaminose, e o organismo estará aparentemente normal.

Basta, porém, que este organismo seja solicitado a um esforço maior, e, então, ela se manifestará. Se as suas reservas de vitaminas não forem absolutamente normais, a sua resistência será inferior à que poderia apresentar.

Podemos lembrar aqui, as variações da resistência do coelho frente à toxina diftérica, em função da dose de vitamina que ele recebe. Sabe-se que as doses grandes de ácido ascór-

bico aumentam a resistência dos cobaios ditos normais à toxina diftérica.

Se o cobaio fôsse absolutamente normal, a sua resistência às causas morbígenas em geral, e em particular à toxina diftérica, deveria ser máxima, e, portanto, não poderia ser aumentada. Se isto sucedeu é porque em realidade o animal não era são, senão em aperência, o que atesta a necessidade de quantidades elevadas de vitamina para a obtenção da maior resistência orgânica.

Isto confirma o que já dissemos alhures, de que a quota fisiológica mínima é muito maior do que a que geralmente se admite.

Diz SZENT-GYORGYI, em trabalho recente: "Para mim, a quantidade fisiológica de qualquer vitamina, será aquela que no seu meio original, o organismo em questão absorvia diariamente. Esta quantidade de vitamina assegura a capacidade de resistência máxima do organismo e seu funcionamento regular.

Uma quantidade mais fraca, ao contrário, ainda que não acarrete alterações aparentemente patológicas, causa necessariamente uma diminuição da força de resistência do organismo.

Mas as experiências realizadas até agora são insuficientes para determinar a quantidade desejável; e para que se possa estabelecer as necessidades efetivas do organismo em vitaminas, será pois preciso recorrer a um método experimental completamente novo.

Segundo êste método, não devemos nos contentar em tomar por medida a saúde aparente do animal ou o seu crescimento: devemos pôr o seu organismo à prova e medir a resistência. A dose diária necessária de vitamina assim obtida será provavelmente muito maior que a que se prescreve presentemente em vitaminologia.

Perceber-se-á, que na maioria dos casos, o organismo do homem civilizado não é completamente provido de vitamina e sofre duma avitaminose parcial. Esta avitaminose parcial, e a diminuição da força de resistência de que ela se acompanha, pode-se traduzir por tôda sorte de doenças.

A vitamina C parece dar belos resultados principalmente nas doenças febris, visto que nestas últimas, aumenta a necessidade de vitamina no organismo, de maneira que mesmo com uma boa alimentação pode sobrevir uma avitaminose relativa.

A leitura destes dados novos me sugere a seguinte questão: se se pode pelo emprêgo das vitaminas influenciar o curso de certas doenças, como a pneumonia, a nefrite, a miastemia, etc., ou mesmo eventualmente curá-las, o que teria sucedido se antes de adoecer, o paciente tivesse ingerido a quantidade de vitamina desejável? É uma velha noção médica que é mais fácil prevenir o mal do que curá-lo. A resposta provável a esta questão é que o paciente não teria adoecido se estivesse perfeitamente provido de vitamina”.

Eis, em resumo, a noção atual do papel da vitamina C no organismo, de quem os limites foram grandemente alargados, quando o conceito de dose mínima curativa foi substituído pelo de saturação ótima, com a normalização de tôdas as funções e o aumento au máximo das resistências orgânicas.

Vemos também a unidade existente entre as ações terapêuticas específicas e as aparentemente inespecíficas, tudo se resumindo na completa satisfação das necessidades do organismo que, dêste modo, fica colocado nas condições as mais favoráveis.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Em nossas conclusões finais, limitar-nos-emos em considerar unicamente as experiências que realizamos.

O regime escorbutigênico de HUME e SKELTON, composto de leite autoclavado e aveia, é completamente isento de vitamina C.

Os cobaios submetidos a êste regime apresentam, no fim do tempo habitual, o quadro clássico do escorbuto experimental do tipo HOLST e FROHLICH.

O escorbuto obtido é dado exclusivamente à falta de vitamina C, porque a injeção de ácido ascórbico impede o seu aparecimento nos animais testemunhas.

O regime escorbutigênico de HUME e SKELTON contém as demais substâncias alimentares necessárias para manter os cobaios com vida e saúde durante todo o tempo da experiência, com a condição de administrar-se a vitamina C à parte.

O método de TILLMANS modificado por HARRIS e RAY e o modificado por HARVEY RIBEIRO de SOUZA, satisfazem praticamente as exigências científicas.

A ingestão de ácido ascórbico é seguida imediatamente da elevação da taxa ascorbêmica. Esta elevação já se observa $\frac{1}{2}$ hora após a ingestão.

A ingestão de grandes quantidades de ácido ascórbico, em jejum, aumenta passageiramente a eliminação pela urina.

O ácido ascórbico possui notável poder diurético.

As variações da eliminação urinária não guardam relações com o horário das refeições.

São igualmente independentes as modificações da concentração da urina.

O aumento da excreção urinária acompanha a elevação da ascorbemia.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- ARTHUS (M.) Précis de chimie physiologique. 1939.
- AGUIAR (Armando) e MACHADO (Paulo). Estudo do metabolismo normal e patológico. O Hospital. 1939. XVI. 67.
- ANNES DIAS. Lições de clínica médica 2.^a série Ed. Globo P. Alegre.
- ANNES DIAS. As vitaminas em fisiologia e patologia digestiva. Resenha clínico-científica. 1938. VII. 529.
- ANNES DIAS. Metabologia clínica 3.^a série.
- ALFARO (Araoz) e UDAONDO (Bonorino). Tratado de semiologia y clínica propedeutica. 1931.
- AMORIM (Renato). Vitamina e nutrição. 1935.
- ARLOING (Fernando) MOREL (Albert) e JOSSERAND (André). Action "in vitro" des complexes fer-vitamine C diverses bases sur la coagulation sanguine. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 39.
- ARLOING (F.) MOREL (A.) JOSSERAND (A.) Nouvelles recherches sur l'action anti-coagulante "in vitro" de sels complexes dérivés de la vitamine C et du cuivre du titane ou du zinc, associés à d'autres métaux. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 1479.
- AZERAD (E.) LEWIS (J.) BROCHEMIN (R.) Action de la vitamine C sur la glycémie chez l'homme normal. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXX. 528.
- ARLOING (F.) MOREL (A.) JOSSERAND (A.) CHAMBOM (M.) CELLIERES (S.) Variations de la polypeptidémie chez des cancéreux par des injections intraveineuses de sels complexes dérivés de la vitamine C (ferriscorbones) C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 683.
- BAPTISTA (Vicente). Metabolismo de vitamina C no organismo humano. O Hospital. 1939. XVI. 771.
- BEZSSONOF (N.) WOLOSZYN (M.) LAZAROFF (S.) Sur l'excrétion simultanée de la vitamine C et des produits immédiats de sa dégradation. C. R. de la Soc. de Biol. 1937 CXXVI. 695.

- BEZSSONOFF (N.) e WOLOSZYN (M.) Les particularites de l'oxydation réversible de la vitamine C démontrés par l'épreuve sur le cobaye. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXII. 945.
- BEZSSONOFF (N.) e VERTRUYEN (H.) Sur l'application de l'ascorbinase au dosage de la vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVIII. 407.
- BEZSSONOFF (N.), e WOLOSZYN (V.). Sur le dosage de la vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 353.
- BEZSSONOFF (N.). Sur une erreur facilement commise au cours des dosages de la vitamine C, par réactif Bezssonoff C. R. de la Soc. de Biol. 1935. CXVIII. 1088.
- BOMSKOV (Christian). Methodik der vitaminforschung. 1935.
- BAPTISTA (Vicente). Vitaminas e avitaminoses. 1934.
- BRUGSCH (Th.). Tratado de patologia médica. 1934.
- BEZSSONOFF (N.) VERTRUYEN (H.). Sur l'application de l'acide ascorbique l'ascorbinase au dosage de la vitamine C, C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVIII. 407.
- BEZSSONOFF (N.) VERTRUYEN (H.) DIETZ (E.) MEHL (R.). Sur la recherche de la teneur réelle en vitamine C, du liquide céphaloraquidien chez l'enfant. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXII. 540.
- BAKER (Lilian). L'effet de l'acide ascorbique sur la prolifération des monocytes. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 427.
- BEZSSONOFF (N.) e SACREZ (R.). Sur l'action antiscorbutique de la monométhyl-vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 357.
- CURSCHMANN. Untersuchungen über steffwechsel und vitamin C haushalt nach kalten und heissen wasser und moorbädern Deut. Med. Woch. Ano IXII. 1939. 447.
- COTTI (Luigi) Ulteriori ricerche "in vivo" sull'influenza della vitamina C sulla coagulazione del sangue. Hematologica. 1936. XVII. 483.
- COLLIN (Remy). Les hormones.
- CHEVALIER (André) CHORON (Yvonne). Sur une méthode spectrophotométrique de dosage de l'acide ascorbique dans le sang sus. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 453.
- CHEVALIER (André) e CHORON (Yvonne) Sur une méthode spectrophotométrique de dosage de l'acide ascorbique dans le san. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 743.
- CHARLOTTE (Reiss). Remarques sur le dosage de l'acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXI. 522.

- CAILLEAU (Rela). L'activité de quelques substances voisines de la vitamine C, envisagées comme facteurs de croissance pour le flagellé "Eutrichemastix colubrorum". C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXI. 964.
- CELIA (C.) GEORGESCU (I-L). Sur le contenu en vitamine C de l'humeur aqueuse et sur son action antiscorbutique. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 1116.
- CHEVALIER (André) e CHORON (Yvonne). Sur la teneur du cerveau et du foie en vitamine C, chez de cobaye. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXV. 65.
- CODVELLE (E.) SIMONNET (H.) e MORNARD (J.). Recherches sur la carence occulte en acide ascorbique. La presse médicale. 1938. 1745.
- DOXIADES. Das Schwangerschaftserbrechen als zeichen einer hypovitaminosis C. 1939. Ano LXV. 217. Deut. Med. Woch.
- DENOYELLE (L.) SIRAND (E.). Elimination urinaire de l'acide ascorbique chez le nourrisson sain. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 655.
- DENOYELLE (L.) SIRAND (E.) Elimination de l'acide ascorbique chez le petit enfant de 2 a 7 ans. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 657.
- DENOYELLE (L.) SIRAND (E.) Influence du régime alimentaire sur l'élimination urinaire de l'acide ascorbique chez le nourrisson sain. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 756.
- DON ZIMMET. DUBOIS-FERRIERE (H.). Influence de l'amygdalectomie sur le taux de la vitamine C dans la salive humaine. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 246.
- DON ZIMMET. DUBOIS-FERRIERE (H.). Teneur en vitamine C et en glutation réduit de l'amygdale chez l'homme. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 247.
- DAINOW (I.) JANCU (L.) Erreurs de dosage de la vitamine C dans l'urine de maladies traitées par les arsénobenzènes. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXV. 244.
- DUFFAU (Roger). Influence de l'avitaminose C sur le métabolisme des glucides dans le muscle du cobaye. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXV. 436.
- DON ZIMMET. DUBOIS-FERRIERE (H.) Les variations du pouvoir réducteur (vitamine C) de la salive chez l'homme selon l'âge. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 103.
- DON ZIMMET. DUBOIS-FERRIERE (H.) Vitamine C (acide ascorbique) dans la salive chez l'enfant atteint de diverses maladies infectieuses. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 104.

- DELILLE (Armand) URBAING (G.) Hypovitaminose C et glutathionémie chez des jeunes sujets atteints de tuberculose pulmonaire. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVII. 522.
- DAINOW (I.) ZIMMET (D.) Production d'une hypovitaminose C localisée. Hypovitaminose C cérébrale chez le cobaye par ingestion d'alcool. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVII. 899.
- DONATELLI (L.) SHEN (T-C-R) Influence de l'adrénaline de la tyramine, de l'éserine de l'acide ascorbique, de la picrotoxine du gravitol et de l'ergométrine-ergobasine sur les réflexes vasomoteurs d'origine sino-carotidienne. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 37.
- DON ZIMMET. e SAUSER-HALL (P.) Le teneur en vitamine C (acide ascorbique) dans le produit d'éjaculation du cobaye. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXIII. 584.
- DEMOLE (V.) IPPEN (F.) Fixation de l'acide ascorbique (vitamine C) dans la surrénale et le foie du cobaye scorbutique. Détermination de la dose liminal curative d'acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 687.
- DON ZIMMET. DUBOIS-FERRIÈRE (H.). Influence de l'amygdectomie sur le taux de la vitamine C dans la salive humaine. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 246.
- DON ZIMMET. DUBOIS-FERRIÈRE (H.) Teneur en vitamine C en glutathion réduit de l'amygdale chez l'homme. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 247.
- DON ZIMMET. DUBOIS-FERRIÈRE (H.) Essai de localisation histo-chimique de la vitamine C dans les organes lymphoïdes (amygdale, appendice). C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXV. 996.
- DEMOLE (Michel) e ISSLER (A.) La teneur en vitamine C du suc gastrique. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXX. 1225.
- DEULOFEU (Venancio) e MENDIVE (Jorge). Quimica de las vitaminas. Es. As. 1935.
- ESPIL (L.) MANDILLONG (G.) Sur le dosage par réduction et précipitation de l'acide ascorbique et des corps cétoniques et aldéhydiques du sang. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 1187.
- ETTORI (Jean) GRANGAUD (René). Phénomène d'autoxydation et de catalyse inorganique dans les conditions d'activité de l'oxydase de l'acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 557.
- FERRAMOLA (Raul). Las vitaminas. Buenos Aires. 1936.

- GALVANI (José Gonzales). Empleo de la vitamina C en las enfermedades del hígado. Rev. Med. Latino-americana. XXV. 1940. 644.
- GLEY (E.) Traité élémentaire de physiologie. 1928.
- GIROUD (A.) RATSIMAMANGA (R.) RABINOWICZ (M.) SANTOS RUIZ (A.) CESA (I.). Capacité de synthèse de l'acide ascorbique chez le foetus humain. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXIII. 1038.
- GROLLMAN; The adrenals. 1936.
- GIROUD (A.) RATSIMAMANGA (A. R.) LEBLOND (C. P.) RABINOWICZ (M.) et DRIEUX (H.) Répartition générale de l'acide ascorbique dans l'organisme et déductions. Bull. de la soc. de Chimie. Biol. 1937. XIX. 1105.
- GIROUD (A.) LEBLOND (C. P.) RATSIMAMANGA (R.) e GERO (E.). Le taux normal en acide ascorbique. Bull. de la Soc. de Chimie. 1938. XX. 1079.
- GIROUD (A.) LEBLOND (C. P.) RATSIMAMANGA (R.) e GERO (E.). Réalisation du taux normal chez le cobaye. Bull. de la Soc. de Chimie. Biol. 1938. XX. 1088.
- GIROUD (A.) RABINOWICZ (M.) HARTMANN (E.) Le taux réalisé chez l'homme. Bull. de la Soc. de Chimie. Biol. 1938. XX. 1097.
- GIROUD (A.) SANTA (N.) L'acide ascorbique dans la médullesur-rénale. Ses variations supposées en fonction de son excitation. Bull. de la Soc. de Chimie. Biol. 1939. XXI. 1312.
- GIROUD (A.) GERO (E.) RABINOWICZ (M.) e HARTMANN (E.) Etude sur le taux de l'acide ascorbique tissulaire d'après les méthodes au dichlorophénol et au bleu de méthylène. Bull. de la Soc. de Chimie, Biol. 1939. XXI. 1021.
- GIROUD (A.) SANTOS RUIZ (A.) RATSIMAMANGA (R.) RABINOWICZ (M.) HARTMANN (E.) Capacité de synthèse de l'acide ascorbique chez les foetus. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. XXI. 1062.
- GIEDOSZ (B.) Sensibilisation de l'action de l'hormone gonadotrope par la vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 339.
- GIROUD (A.) SANTA (N.). Absence d'hormone corticale chez les animaux carencés en acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXI. 1176.
- GIEDOSZ (B.) Action de l'hormone gonadotrope au cours de l'avitaminose expérimentale C. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXVI. 1036.

- GIROUD (A.) CESA (I.) RATSIMAMANGA (R.) RABINOWICZ (M.) Variations de l'acide ascorbique dans l'ovaire et spécialement dans le tissu lutéinique. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXII. 899.
- GAJDOS (A.) Action de l'acide ascorbique sur le taux lipasique du sérum sanguin. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXI. 59.
- GIROUD (A.) LEBLOND (C. P.) RATSIMAMANGA (R.) L'acide ascorbique ou vitamine C dans les différentes parties de l'hypophyse. C. R. de la Soc. de Biol. 1935. CXVIII. 1311.
- GIROUD (A.) RATSIMAMANGA (R.) RABINOWICZ (M.) HARTMANN (E.). L'acide ascorbique au cours de la cadavérisation. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 739.
- GIROUD (A.) e (P.) Pouvoir protecteur de l'acide ascorbique sur les accidents mortels de la séro-anaphylaxie du lapin. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 1588.
- GIROUD (A.) SANTA (N.) Existe-t-il des variations de l'acide ascorbique dans la médulle-surrénale en rapport avec son excitation? C. R. de la Soc. de Biol. CXXX. 1476.
- GIROUD (A.) LEBLOND (C. P.) La vitamine C dans l'hypophyse. C. R. de la Soc. de Biol. 1934. CXVI. 629.
- GIROUD (A.) LEBLOND (C. P.) RATSIMAMANGA (R.) La vitamine C (acide ascorbique) dans la peau. C. R. de la Soc. de Biol. 1935. CXVIII. 321.
- GIROUD (P.) e (A.) Régimes insuffisamment vitaminés et microbes de sortie: morbidité et mortalité en fonction du régime. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVIII. 606.
- GIROUD (A e P) RATSIMAMANGA (R.) e RABINOWICZ (M.) Pouvoir antianaphylatique de l'acide ascorbique chez le cobaye; importance de l'alimentation et du taux de l'acide ascorbique sur la sensibilité de l'organisme. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXIII. 1146.
- GIROUD (A.) e (P.) Influence du régime alimentaire sur la sensibilité du lapin à la sero-anaphylaxie. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXII. 537.
- GIROUD (A.) GERO (E.) Teneur des tissus en acide ascorbique et hypothèse de diverses formes de cette substance. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXI. 494.
- GIROUD (A.) RATSIMAMANGA (R.) HARTMANN (E.) Sur la réalisation du taux normal en acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXVI. 988.

- GIROUD (A.) LEBLOND (C. P.) Variation de la teneur des tissus en acide ascorbique (vitamine C) C. R. de la Soc. de Biol. 1935. CXVIII. 1179.
- GIROUD. L'acide ascorbique. La presse Médicale. 1938, 1838.
- GOLDFIEM (Jean Schunck) La presse Médicale. 1936. 1382.
- GIROUD (A.) RATSIMAMANGA (R.) RABINOWICZ (M.) e HARTMANN (E.) Les besoins en vitamine C e et leur satisfaction chez l'homme. La presse Médicale. 1937. 1774.
- GALLOT-QUEILLE (S.) Recherches sur les échanges respiratoires chez le cobaye adulte normal et chez le cobaye adulte soumis à un régime privé de vitamine C pendanta toute la durée de la avitaminose C.
- HEDON (E.) Précis de physiologie. 1929.
- HARDE (E.) WOLFF (J.) Sur l'origine des vitamines C chez la souris. C. R. de la Soc. de Biol. 1934. CXVI. 288.
- HARDE (E.) Détermination de la vitamine C dans les tissus d'animaux par une modification de la méthode argentique. C. R. de la Soc. de Biol. 1934. CXVI. 153.
- HANDOVSKY (H.) CASIER (H.) DELAUNOIS (A-L) Production de substances fortement réductrices, surtout d'acide ascorbique dans de muscle du pigeon, et du cobaye après administration de dinitrodérives et métabolites C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXII. 303.
- HANUT (Charles-Joseph). Action de l'acide ascorbique sur la coagulation sanguine chez les cobayes normaux ou carencés en vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 1341.
- HANUT (Charles-Joseph). Action de l'acide ascorbique sur la coagulation sanguine "in vitro" chez le lapin. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 1338.
- HANUT (Charles-Joseph.) Action de l'acide ascorbique sur la coagulation "in vitro" et "in vive", chez de lapin C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 1338.
- IANCOU (Axente), OPRISIO (C.) e JULA (V.) Recherches sur la carence occulte en acide ascorbique. La presse médicale. 1939. nr. 47. pag. 936.
- ISSLER (A.) DEMOLE (Michel). Influence de la saturation en vitamine C sur le suc gastrique. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXX. 1227.
- JACOBSEN (Erik). L'intestin lieu de dépôt de l'acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1935. CXVIII. 924.
- KING (C. G.) The physiology of vitamin C. The Journal of Am. Med. As. CXI. 1938. 1098.

- LUDANY (G.) e MEGAY (K de) Teneur en acide ascorbique des leucocytes. 1937. CXXVI. 321. C. R. de la Soc. de Biol.
- LOEPER (M.) COTTET (J.) e LESURE (A.) Recherches sur la teneur du foie en acide ascorbique au cours des hépatites. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXII. 388.
- LEBLOND (C. P.) CHAMORRO (A.) Variations du taux d'acide ascorbique de la surrénale et des autres organes sous l'influence de l'hypophysectomie. C. R. de la Soc. de Biol. 1940 CXXXIII. 71.
- LECOQ (Raoul) FLENDER (Eliane) Influence de l'avitaminose C totale et du déséquilibre glucidique aigu sur la teneur en acide ascorbique de quelques tissus du pigeon. C. R. de la Soc. de Biol. CXXXI. 735.
- LOEPER (M.) Thérapeutique médicale. tomo IX.
- LORENZINI (Giovanni) Lições sobre a alimentação. 1935.
- LEBLOND (Charles Philippe) Mécanisme de l'élimination rénale de la vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVII. 208.
- LOEPER (M.) CHABROL (E.) COTTET (J.) LESURE (A.) élimination comparée de l'acide ascorbique par les glandes hépatique et renale. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXII. 404.
- LIBERT. Précis de pathologie générale. 1924.
- LUDANY (G de) e ZSELYONKA (L.) Teneur en acide ascorbique des organes lymphatiques. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXV. 198.
- LECOQ (Raoul) équilibre alimentaire et vitamines. La presse médicale. 1936. 2060.
- LOEPER (Maurice) COTTET (Jean) e ESCALIER (Geneviève) Variations respectives du glutathion et de l'acide ascorbique dans le foie. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXV. 502.
- MEUNIER (Paul) e RAOUL (Yves) Formules et tables de valeur pour le calcul des besoins en vitamine des animaux. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXII. 259.
- MOURIQUAND (G.) TETE (H.) e WENGER (G.) Dissociation du pouvoir antiscorbutique et antidystrophique de l'acide ascorbique dans le scorbut expérimental aigu et chronique. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 659.
- MOURIQUAND (G.) e ROLLET (J.) Révélation de la dystrophie inaparente oculaire (cristallin) dans l'avitaminose C. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXII. 1118.
- MOURIQUAND (G.) VIENNOIS (P.) Action de la cadavérisation sur la teneur des surrénales en acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXV. 289.

- MEUNIER (Paul) e RAOUL (Yves) La grandeur des besoins en vitamines des animaux en fonction de leur taille. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 1078.
- MAZOUÉ (Henriette) Action de l'acide ascorbique sur la formation des fibres conjonctives. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXVI. 991.
- MOURIQUAND (G.) TEET (H.) LAVAUD (J.) Sur l'interprétation des dosages de l'acide ascorbique des surrénales. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVII. 1500.
- MOURIQUAND (G.) EDEL (V.) DAUVERGNE (M.) LAVAUD (J.) Avitaminose C aigüe asymptotique. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 673.
- MEUNIER (P.) Sur le dosage de l'acide ascorbique des tissus par l'indophénol; Un procédé de colorimétrie cinétique. Bull. de la Soc. de Chimie. Biol. 1937. XIX. 877.
- MELAS-JOANNIDES (Z.) L'acide ascorbique dans le jus de fruits du genre Citrus en Grèce. Bull. de la Soc. de Chimie. Biol. 1939. XXI. 869.
- MOURIQUAND (G.) ARLOING (F.) MOREL (A.) JOSSERAND (A.) ARMAND (S.) Limites de la manifestation du pouvoir antiscorbutique dans les sels complexes dérivés de la vitamine C (ferroscorbone et ferriscorbone sodique) C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 661.
- MOURIQUAND (G.) WEILL (L.) SIMON (F.) Acide ascorbique, scorbut expérimental et réaction de Bezssonoff. C. R. de la Soc. de Biol. 1931. CXVI. 543.
- MOURIQUAND (G.) CŒUR (A.) Précarence C expérimentale et réaction de Bezssonoff. C. R. de la Soc. de Biol. 1935. CXVII. 556.
- MENTZER (Ch.) URBAIN (G.) Remarques sur la synthèse biochimique de la vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVIII. 270.
- MOURIQUAND (G.) CŒUR (A.) VIENNOIS (P.) Sur la synthèse de l'acide ascorbique par les organismes jeunes. Recherches Expérimentales. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 1005.
- MENTZER (C.) VIALARD-GOUDOU (A.) Contribution à l'étude de l'acide ascorbique réduit. Remarques sur le dosage par la méthode au bleu de méthylène. Bull. de la Soc. de Chimie. Biol. 1937. XIX. 707.
- MENTZER (C.) Dosage de l'acide ascorbique total par le méthode au bleu de méthylène. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXV. 330.

- MIRIMANOFF (A.) Le dosage de la vitamine C dans l'urine est-il possible en présence d'arsénobenzène? C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 292.
- MEUNIER (Paul) MENTZER (Charles) Sur le dosage de l'acide ascorbique dans le lait. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 1075.
- MENDIVE (Jorge) Sobre la presencia de acido ascorbico en la yerba mate del comercio. Rev. del. Inst. Bact. del Dep. Nac. de Hig. 1938. VIII. 400.
- MARANON (G.) Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo. Buenos Aires. 1938.
- MOURIQUAND (G.) DAUVERGNE (M.) e EDEL (V.) Décalcification "irréversible" du col fémoral dans l'avitaminose C chronique. La presse médicale. 1940. 268.
- MOURIQUAND (G.) EDEL (V.) CŒUR (A.) JOLY (J.) Action de l'acide ascorbique aux différents stades du scorbut expérimental. C. R. de la Soc. de Biol. 1935 CXVIII. 886.
- NORDMANN (Jean) e VERTRUYEN (Henry) Le pouvoir-tampon d'oxydation-réduction du cristallin après action de l'ascorbinate. C. R. de la Soc de Biol. 1938. CXXVIII. 410.
- NESPOR (Eugène) Variations saisonnières de la teneur en acide ascorbique des organes de la grenouille. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXIII. 928.
- NESPOR (Eugène) Influence de la thyroïde sur le réserves de vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXII. 427.
- NEUWEILER (W.) e HUBSCHER (J.) Études des échanges en vitamine C. De la mère et du nourrisson. La Presse Médicale. 1938. 734.
- POLICARD (André) FERRAND (Marcel) Teneur en acide ascorbique de l'ovaire et du corpus jaune suivant les divers stades du cycle oestrien. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXIII. 1081.
- POLICARD (A.) FERRAND (M.) La teneur en acide ascorbique de l'ovaire et du corps jaune suivant les divers stades du cycle oestrien. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXII. 200.
- PACHECO (Genesio) e PARÂ (Madureira) Vitamine C et phénomène de Schwartzman. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 417.
- PACHECO (Genesio) e PARÂ (Madureira) Vitamine C et anaphylaxie. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXIX. 419.
- POULSSON. Farmacologia 1931.

- PAUL (E. Boyle) o efeito da carência de ácido ascórbico na amelogênese dos dentes nas cobaias. Boletim Odontológico Paulista 1939. XIII. 159.
- PEREGRINO Jor. Vitaminologia. 1939.
- POVOA (Helien) Metabolismo. 1934.
- PIMENTA (Nevie) Dosagem da vitamina C. O Hospital. 1939. XVI. 439.
- RATSIMAMANGA (Rakoto) Rapports de l'acide ascorbique et de l'activité musculaire. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXVI. 1134.
- RANDOIN (Lucie) e MAZOUÉ (Henriette) Rôle de la vitamine C dans le développement de scléroses expérimentales. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXII. 1184. ..
- ROHMER (P.) BEZSSONOFF (N.) STOERR (E.) Sur l'incapacité pour l'animal de constituer des réserves de vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 988.
- ROHMER (P.) BEZSSONOFF (N.) SCHENEEGANS-HOC (Suzanne) SACREZ (Robert) La vitamine C et l'hématopoïèse. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVII. 1279.
- REISS (Ch.) Remarques sur le dosage de l'acide ascorbique dans le sang. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. 522. CXXXI.
- REISS (Ch.) Action de quelques anesthésiques sur la teneur du sang en acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1940. CXXXIII. 291.
- RANDOIN (Lucie) Sur le degré d'activité antiscorbutique de l'acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1934. CXVI. 4.
- ROMEIRO (Vieira) Terapêutica clínica.
- ROGER (G. H.) e BINET. Traité de physiologie normale et pathologique. tomos I, II, IV, e XI.
- RAVINA (A.) L'année thérapeutique. 1939.
- ROHMER (P.) BEZSSONOFF (N.) SACREZ (R.) STOERR (E.) Sur l'excrétion urinaire de la vitamine C. C. R. de la Soc. de Biol. 1934. CXVI. 1414.
- ROHMER (H.) BEZSSONOFF (N.) STOERR (E.) PERIER (J.) La teneur en vitamine C du sang et des urines après injections massives. C. R. de la Soc. de Biol. 1935. CXVIII. 1090.
- RATSIMAMANGA (R.) Variations de la teneur en acide ascorbique dans la surrénale au cours du travail. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXI. 863.
- RANDOIN (L.) GIROUD (A.) RAKOTO-RATSIMAMANGA (A.) Un tissu chlorophyllien est-il réellement beaucoup plus riche en acide ascorbique que le même tissu dépourvu de chlorophylle. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXVI. 1068.

- ROHMER (P.) BEZSSONOFF (N.) STOERR (E.) Sur le rôle des vitamines liposolubles dans la synthèse de la vitamine C par l'organisme animal. C. R. de la Soc. de Biol. 1935. CXVIII. 56.
- ROHMER (P.) BEZSSONOFF (N.) STOERR (E.) L'influence des facteurs non alimentaires sur la synthèse de la vitamine C par l'organisme animal. C. R. de la Soc. de Biol. 1935. CXVIII. 58.
- ROGER (G. H.) Introduction à l'étude de la médecine. 1926.
- RANDOIN (L.) e NETTER (M. R.) La nature chimie de la vitamine C ou des vitamines C. Bull. de la Soc. de Chimie Biol. 1933. XV. 275.
- RANDOIN (L.) e SIMMONET (H.) Les vittamines. Paris 1939.
- ROHMER (P.) BEZSSONOFF (N.) STOERR (E.) La teneur particulièrement élevée au liquide céphaloraquidien en vitamine C chez le prémature et le nouveau-né normal. C. R. de la Soc. de Biol. 1936, CXXI. 987.
- SOUZA (Harvey Ribeiro) O ácido ascórbico na saúde e nas doenças. Imprensa Médica. 1938. XIV. 3.
- SCHMIDT (A. A.) TOULTCHINSKATA (K. Z;) Méthode simplifiée de préparation de l'acide ascorbique. (vitamine C cristallisée) Bull. de la Soc. de Chimie. Biol. 1937. XIX. 1200.
- SIVADJIAN (Joseph) La chimie des vitamines et des hormones. 1938.
- STEPP-KUHNAU-SCHROEDER. As vitaminas e seu emprêgo terapêutico. 1937.
- SACERDOTE (Paolo) Variations du taux de l'acide ascorbique du sang et des tissus au cours de l'anexémie. An. de phys. et de phys. et de physicochimie Biol. 1938. XIV. 271.
- SZENT-GYORGYI (A.) Les propriétés thérapeutiques des vitamines. La Presse Médicale. 1938. 995.
- SZENT-GYORGYI (A.) L'acide ascorbique. Bull. de la Soc. de Chimie. Biol. 1933. XV. 695.
- SIMONNET (H.) Prophylaxie des avitaminoses et ravitaillement. Paris Médical. 1940. 179.
- TISLOWITZ (R.) Vitamines et métabolisme de l'eau. Influence de l'acide ascorbique sur la diurèse. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 914.
- TISLOWITZ (R.) Influence de l'acide ascorbique sur le système végétatif et sur l'équilibre acido-alcalin. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI. 916.
- THANNHAUSER (S. J.) Tratato de metabolismo y enfermedades de la nutrición. 1932.

- TUPINAMBA (A. A.) e LIMA (A. Oliveira) Considerações sobre a dosagem do ácido ascórbico no sangue. Brasil-médico. 1939. Ano LIII. 28.
- TUPINAMBA (A. A.) e LIMA (A OLIVEITA) Dosagem da vitamina C na saliva. Brasil-médico. 1939. Ano LIII. 390.
- UNGAR (G.) PARROT (J. L.) e LEVILLAIN (A.) Action inhibitrice de l'acide ascorbique sur le choc anaphylatique des organes isolés. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXV. 1015.
- UNGAR (G.) e (A.) Action de l'acide ascorbique sur les réflexes vasomoteurs. C. R. de la Soc. de Biol. 1938. CXXVII. 666.
- VAUTHEY (Max) Études sur le métabolisme de la vitamine C Arch. des maladies de l'app. digest. et des maladies de la nut. 1939. 1939. XXV. 33.
- VILLELA (Gilberto) Élimination de l'acide ascorbique (vitamine C) par l'urine normal à Rio de Janeiro. C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXVI. 609.
- VIGNOLI (Prof. Jaime) Fisiologia da regulação glicêmica. Tese 1938.
- VILLELA (Gilberto) Ascorbinemia. O Hospital. 1938. XIII. 1007.
- VAUTHEY (Max) Études sur le métabolisme de la vitamine C. Arch. des maladies de l'app. digest. et des mal. de la nut. 1938. XXVIII. 351.
- VLADESCO (P.) e STEFANESCO (H.) Teneur en acide ascorbique des yeux, chez différentes espèces animales. C. R. de la Soc. de Biol. 1939. CXXXII. 169.
- WANDERLEY (Olimpio) Ácido ascórbico. Ação anti-infecciosa e diurética. O Hospital 1939. XV. 365.
- WOLLMANN (E.) GIROUD (A.) e RATSIMAMANGA (R.) Synthèse de la vitamine C chez un insecte orthoptère C. R. de la Soc. de Biol. 1937. CXXIV. 434.
- WURMSER (René) e MAYER (Nelicia). Sur la réversibilité de l'oxidation de l'acide ascorbique. C. R. de la Soc. de Biol. 1936. CXXI 3.