

## INQUÉRITO SÔBRE O ESTADO DE NUTRIÇÃO DE UM GRUPO DA POPULAÇÃO DA CIDADE DE SÃO PAULO °

### III — Investigação sôbre a ocorrência de hipovitaminoses do Complexo B (tiamina, riboflavina e niacina).

YARO RIBEIRO GANDRA \*

Não é comum que, ao examinar clinicamente uma pessoa, encontremos sintomatologia indicativa de carência única, isolada, pois que, exceptuando-se os casos em que está presente perturbação específica no aproveitamento de um determinado nutriente, as causas gerais que determinam o consumo inadequado de um componente nutritivo, determinam, ao mesmo tempo, o consumo também inadequado de uma série de nutrientes importantes dando como conseqüência um quadro de policarência.

Com exceção dos casos de deficiência de certos minerais, tais como o iodo, o ferro, e de vitaminas C, D e K, deparamos, quase que sempre, com os quadros clínicos de carência múltipla.

Se esta concomitância de deficiências é a regra geral, torna-se ela muito mais evidente quando se trata de deficiências do grupo de vitaminas do complexo B. Os membros do complexo B estão intimamente relacionados, quer por suas fontes de origem, quer ainda pelas funções que exercem nos sistemas de oxi-redução nos seres vivos, como parte integrante que são de enzimas. Todos os trabalhos que vêm tratando do assunto têm demonstrado a interrelação desses elementos nas requisições metabólicas, evidenciando a interdependência da função de uma com a de outra dessas vitaminas. Nestes casos, os desequilíbrios alimentares responsáveis pela avitaminose são devidos às carências dos vários membros do complexo B, principalmente à tiamina, à riboflavina, à niacina e à piridoxina.

Se levarmos em consideração esta freqüente concomitância, os vários graus de intensidade em que podem estar se manifestando as deficiências aludidas e, ainda, a variação individual que se observa na sintomatologia de cada caso particular, fácil nos é imaginar quão complexo e com que particularidades pode se manifestar um quadro clínico de deficiência do com-

---

Recebido para publicação em 20-9-1955.

° Trabalho pa Cadeira de Higiene Alimentar (Prof. Francisco Antônio Cardoso) da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

\* Docente-livre e assistente da Cadeira.

plexo B. A variação dos quadros clínicos das deficiências do complexo B é notada também segundo a idade do paciente; tem-se como clássica, por exemplo, a divisão da deficiência tiamínica em beribéri infantil e beribéri do adulto.

Por outro lado, há sinais e sintomas menos específicos que ocorrem indiferentemente nas diversas deficiências de elementos do complexo B. São sinais e sintomas comuns às deficiências dessas vitaminas e, muitas vezes, quando remanescem de um tratamento específico, por exemplo, pela tiamina, podem desaparecer com a terapêutica riboflavínica ou nicotinamídica.

O número de indivíduos que apresentam sinais de deficiência do complexo B, é muito grande. São pacientes que, tidos geralmente como neurastênicos, apresentam irritabilidade, falta de memória, sensação de fraqueza, fadiga visual, sensação de pêsso e adormecimento nos membros, torpor, ardor no epigástro, anorexia, prisão de ventre ou diarréia, sensação de desconforto cardíaco, diminuição da capacidade de trabalho, perda de pêsso, enfim aquilo que se chama de polineuropatia nutricional.

São pacientes que se submeteram, por longo período, a uma diéta desequilibrada por excesso de hidratos de carbono e concomitante deficiência relativa de vitaminas do complexo B; são numericamente mais importantes que aqueles que apresentam beribéri clássico, a pelagra, ou arriboflavinose evidente; constituem, pelo número que atingem, problema social e sanitário de grande importância no mundo todo.

As deficiências de vitaminas do complexo B são encontradas em todos os países do mundo onde a alimentação é rica em hidratos de carbono.

#### A DEFICIÊNCIA DE TIAMINA

Apesar de vaga, a sintomatologia da deficiência da tiamina no homem é assunto sôbre o qual já se têm suficientes conhecimentos para que possa ser identificada quando presente. A maior dificuldade ainda reside no diagnóstico dos casos leves quando os sintomas iniciais pouco têm de característicos, ou patognômicos.

A conceituação da sintomatologia da atiaminose, foi grandemente firmada com os trabalhos de Williams e colaboradores<sup>58, 60, 61</sup>, (1940, 1942, 1943), que, provocando a avitaminose B<sub>1</sub> em grupos de voluntários com diéttas pobres em tiamina em relação às ingestões calóricas, puderam observar o aparecimento progressivo de sinais e sintomas curáveis, por sua vez, com terapêutica específica. Êstes trabalhos foram posteriormente confirmados por outros autores.

Antes de atingir os quadros clássicos do beribéri, os pacientes apresentam uma série de sinais e sintomas vagos, inespecíficos, tais como, fadigabilidade, sensação de malestar, palpitações, dores abdominais, prisão de ventre, sensação de fraqueza, pêsso nos membros inferiores, etc. Com o pro-

gredir da deficiência então podem aparecer dores nevrálgicas, taquicardia, dispnéia, sensação de adormecimento nos membros inferiores, perda de peso, vômito, diarreia, câimbras, alterações de reflexos, edema, parestesias e atrofia muscular. A nevrite periférica é o quadro mais freqüente e que aparece com maior regularidade na fase prodrômica da doença.

De maneira geral, podemos dizer que as principais manifestações da carência tiamínica são decorrentes de perturbações do sistema nervoso, circulatório, digestivo e metabólico. Da predominância da sintomatologia nervosa sobre a cardíaca ou vice-versa é que decorre a divisão do beribéri em sêco e úmido e da duração do período sintomático decorre a classificação em crônico ou agudo.

O quadro clínico da deficiência em questão varia, entretanto, de indivíduo para indivíduo, havendo, para cada um, tendência específica em aparecer determinado grupo de sintomas e sinais. Também o quadro clínico pode variar conforme estejam o indivíduo ou a coletividade submetidos a uma dieta constante ou inconstantemente baixa em tiamina.

Fatores intercorrentes, e destes o mais comum é a simultaneidade de deficiências de outras vitaminas do complexo B, modificam constantemente o quadro clínico do beribéri. Intercorrências, tais como excesso de hidratos de carbono na dieta, alcoolismo, gestação, fase de crescimento, hipertireoidismo, etc., podem provocar o aparecimento do beribéri ou exacerbar a intensidade da sintomatologia.

O que parece haver em nosso meio, é a deficiência tiamínica decorrente de uma longa história de dieta insatisfatória, hipercalórica, sobrecarregada por excesso de hidratos de carbono e pobre em fontes de tiamina. Na maior parte dos casos que examinamos encontramos a fase prodrômica da doença.

Em nossa pesquisa escolhemos sinais e sintomas tidos até então como os mais indicativos da hipovitaminose B<sub>1</sub>, sendo evidente que cada um de per si não possui significado patognomônico.

Sintomas muito vagos foram incluídos, às vezes, neste inquérito, apenas com o intuito de pesquisar seus respectivos comportamentos juntamente com os de outros tidos como mais indicativos da deficiência em questão.

Os casos típicos de beribéri evidentemente não causariam dificuldades quanto à sua classificação, mas os casos não típicos, frustos mesmo, em pleno período prodrômico, algumas vezes apresentam dificuldades ao especialista quando este tenta classificá-los.

Por este motivo, à semelhança do que já foi feito na pesquisa clínica de outras deficiências, resolvemos apresentar, pura e simplesmente, a ocorrência dos sintomas e sinais. Os números que encontramos nos dão idéia da gravidade do problema em foco.

Seguindo a ficha clínica que organizamos e já publicada<sup>22</sup> (1954) e examinando 4208 indivíduos de uma coletividade também já definida, encontramos resultados que tentamos agrupar de acordo com a predominância das perturbações nervosas, digestivas e cardíacas.

## A) MANIFESTAÇÕES NERVOSAS

A sintomatologia nervosa em grande parte parece corresponder às finas alterações na estrutura das células e fibras nervosas, alterações essas já encontradas em pesquisas anatomo-patológicas e que são algumas reversíveis e outras não.

O método cronaximétrico tem demonstrado, nas deficiências incipientes de B<sub>1</sub>, alterações nas cronaxias neuromusculares indicando não lesão anatômica, mas funcional.

Seriam catabolitos que, pela escassez de tiamina, acumular-se-iam no sistema nervoso, ocasionando primeiro, disfunção e depois, pela continuação, lesão orgânica. Autores como Muralt<sup>39</sup> (1947) acham que a própria tiamina seria mesmo um catabolito e não somente um agente catalítico nas reações metabólicas das células nervosas.

Não constitui mais dúvida a relação entre a polinevrite beribérica e a deficiência tiamínica.

A síndrome de Wernicke ou polioencefalite superior homogênea, caracterizada por paralisias dos músculos dos olhos, obnubilação, sonolência e coma, tem respondido à terapêutica específica pela tiamina.

Restrições experimentais de vitamina B<sub>1</sub>, da ordem de um ou dois décimos de miligrama de tiamina por mil calorias, já são capazes de provocar distúrbios periféricos tais como fraqueza muscular e torpor, principalmente nos membros inferiores, falta de apetite, sensação de constrição abdominal, de picadas e parestesias dos membros inferiores.

Restrições mais graves de tiamina vão ocasionar distúrbios dos centros nervosos superiores, que podem se traduzir por insônia, cefaléia, vertigens, irritabilidade, incoordenação de idéias, inquietação.

A perda da sensibilidade cutânea, as sensações de adormecimento ou de picadas, a diminuição dos reflexos tendinosos ou da percepção à vibração, a fraqueza muscular e posteriores atrofia muscular são manifestações nervosas da deficiência de tiamina. Os membros superiores são, em regra, mais raramente afetados.

Para um inquérito do tipo do nosso achamos interessante levar os seguintes itens à indagação.

1 — *Nervosismo*

Nervosismo é um termo de definição pouco precisa que, na realidade, se designa por um conjunto de sintomas mais ou menos variáveis de indivíduo para indivíduo.

Entretanto, é muito comum ouvir-se referência a este estado de cousas. São sintomas que ocorrem mesmo na ausência de lesões orgânicas correspondente. Jolliffe e colaboradores<sup>29</sup> (1939), assim como Williams e colaboradores<sup>59</sup> (1940) conseguiram produzir este sintoma em voluntários,

assim como provocar o seu desaparecimento com a terapêutica tiamínica subsequente ministrada.

Nervosismo, evidentemente, não é específico do beribéri mas quase sempre precede o desenvolvimento desta deficiência. É freqüente também nos casos de pelagra.

Metcofi e colaboradores<sup>36</sup> (1945) examinando 39 famílias em Norris Point encontraram em 1944, 22,8% de indivíduos portadores de "Nervosismo e irritabilidade".

Nós, em 4190 indivíduos argüidos obtivemos resposta positiva em 3183 indivíduos, isto é, em 75,96% da coletividade estudada.

## 2 — *Falta de memória*

Este outro sintoma pesquisado pouco tem de patognomônico, no que se refere a deficiência tiamínica, mas de igual modo que o anterior, é ocorrência que faz parte constante das queixas de clientes com sintomatologia vaga de nervosismo e irritabilidade.

Os trabalhos de Williams e colaboradores<sup>59, 60, 61</sup> (1940, 1942, 1943) referem-se à ocorrência de queixas de falta de memória em parte dos indivíduos experimentalmente sujeitos à dieta carente em tiamina.

Duncan<sup>19</sup> (1942) cita observações de Spies, Bradley, Rosebaun e Knott, as quais referem o aparecimento deste sintoma antes da ocorrência da neurite periférica propriamente dita.

Em nosso inquérito, dos 4195 argüidos neste item, 45,31% informaram sofrer de falta de memória.

## 3 — *Sensação de desconforto*

Alguns autores referem-se à progressiva sensação de desconforto como um dos sintomas que podem estar presentes na deficiência tiamínica.

Hulse<sup>27</sup> (1944), trabalhando com estudantes de 20-25 anos, submeteu-os à dieta de 2700-3000 calorias e 0,2mg de tiamina por dia, durante 18 dias. A observação clínica demonstrou sensível declínio da sensação de bem estar, corrigível pela ministração de tiamina. Williams<sup>60</sup> (1942) registrou também, em suas experiências, o aparecimento da sensação de desconforto entre os voluntários que recebiam taxa insuficiente de tiamina.

Em nossa amostra 34,37% dos 4196 argüidos neste ítem referiram sensação de desconforto.

## 4 — *Lassitude*

Freqüentemente cita-se, na vaga sintomatologia do período prodrômico da hipovitaminose B<sub>1</sub>, a presença de cansaço fácil, de tédio, fadiga, prostração de forças, sensações estas aqui qualificadas como lassitude.

Das 4185 respostas aproveitáveis de nossa amostra, 1522, isto é, 36,37% foram positivas. Metcoff<sup>36</sup> (1945), em Norris Point, encontrou queixas de fraqueza geral em 5% dos 79 indivíduos examinados.

#### 5 — *Freqüentes posições de relaxamento*

Em íntima relação com o sintoma anterior acha-se o presente sinal. É a sensação de cansaço físico a causa determinante das posições de descanso. O desvio da posição ereta, de aprumo, ou a procura constante de um ponto de apóio pode perfeitamente constituir parte do quadro pouco definido do período prodrômico da hipovitaminose B<sub>1</sub>, uma vez que esta também pode determinar a lassitude, o cansaço muscular, a fadiga fácil.

A anotação dêste sinal decorreu da observação da posição do corpo do paciente durante o exame clínico e anamnese.

Costa<sup>14</sup> (1944), encontrou, em crianças, 55,6% com posição corporal defeituosa, enquanto que Carvalho e Cruz<sup>13</sup> (1952), 19,46%.

De 3886 observações feitas, segundo critério exposto, 989, isto é, 25,45%, foram positivas.

Supor que esta ocorrência esteja de certo modo relacionada com a presença de lassitude é lícito se considerarmos que, dos que se queixaram de lassitude, 51,94%, apresentaram freqüentes posições de relaxamento enquanto que, dos que não referiam lassitude, 7,32% apenas, demonstraram, durante o exame, aquelas posições corporais.

#### 6 — *Movimentos voluntários incoordenados*

Encontramos presentes em 8,63% de nossa amostra.

#### 7 — *Sensação de adormecimento*

As alterações da sensibilidade são muito freqüentes nas hipovitaminoses B<sub>1</sub>. Casos latentes ou iniciais de beribéri podem apresentar áreas cutâneas com evidente diminuição da sensibilidade.

Em 4171 respostas, 1337, isto é, 32,05%, acusaram êste sintoma.

#### 8 — *Sensação de formigamento*

Esta sensação, juntamente com outras dêste tipo, costuma ocorrer em indivíduos com diétas deficientes em vitamina B<sub>1</sub>. Por ser desta maneira referida pelos pacientes que argüimos é que resolvemos adotar a terminologia ora citada.

Goldsmith<sup>24</sup> (1950), encontrou em Norris Point, sensação de "Numbness and tingling", respectivamente, em 1944 e 1948, em 24 e 18% dos examinados.

Dos 4185 que responderam a êste ítem, 27,62% acusaram a sensação de formigamento.

#### 9 — *Sensação de picadas*

Esta sensação acompanha a anterior.

Dos que acusaram sensação de picadas 72,14% também acusaram sensações de formigamento.

Dos que negaram a sensação de picadas, 13,00% acusaram a presença de sensação de formigamento.

Dos 4124 argüidos neste ítem, 25,41% referem sentir com freqüência sensação de picadas nas diferentes regiões da pele.

#### 10 — *Câimbras*

No evoluir da hipovitaminose B<sub>1</sub> os espasmos e contrações dolorosas são freqüentes. Muitos autores, e principalmente aqueles da escola espanhola de Jimenez Diaz, têm considerado a câimbra como sinal carencial de avitaminose B<sub>1</sub>. Dor muscular, fraqueza das pernas e câimbras são sintomas iniciais da nevrite periférica.

Salcedo<sup>48</sup> (1948), em Batan, encontrou câimbras em 60,63% dos indivíduos com beribéri em vários graus. Goldsmith<sup>24</sup> (1950), em Norris Point, encontrou 23,00%, em 1944, e 25%, em 1948, de queixas de câimbras nas pernas.

Oliveira e colaboradores<sup>44</sup> (1952), em 1500 convocados para o Exército, encontraram queixas de câimbras em 11,20%.

Carvalho e Cruz<sup>13</sup> (1952), em escolares de Curitiba, encontraram-na presente em 5,16% dos examinados. Nós encontramos a referida queixa em 29,11% dos examinados.

#### 11 — *Hipotonia, edema e dor espontânea nas panturrilhas*

Os membros inferiores sofrem mais, na deficiência de B<sub>1</sub>, que os superiores. A pesquisa do tonus, de dor e edema nas panturrilhas é usual e justificável no beribéri. William<sup>59, 60, 61</sup> (1940, 1942, 1943), em alguns de seus voluntários submetidos a dietas deficientes em tiamina, notou nas panturrilhas o aparecimento de hipotonia e dor à pressão.

Borsook e colaboradores<sup>8</sup> (1943) encontraram, na California, em apenas 0,4% dos examinados. Aykroyd e colaboradores<sup>4</sup> (1949) encontraram em 2%, em Newfoundland (Outports e St. John's), enquanto que Goldsmith

e coautores<sup>24</sup> (1950), também em Newfoundland (Norris Point), encontraram em 7%.

Planchart<sup>47</sup> (1950), na Venezuela, encontrou êste sinal em 4,52% dos examinados.

Entre os beribéricos que Salcedo examinou, havia hipotonia e dor nas panturrilhas em 47,15% dos casos; entretanto, tratava-se de indivíduos com beribéri, é verdade que, incluindo os casos por êle classificados como duvidosos.

Oliveira e colaboradores<sup>44</sup> (1952) encontraram "dor à pressão nas panturrilhas" em 23,8% dos convocados do serviço militar.

Para pesquisar a hipotonia dos músculos da panturrilha, colocávamos a palma da mão sôbre a barriga da perna e a comprimíamos firmemente, porém sem empregar fôrça; ao acusamento de dor por parte do paciente dávamos o sinal como positivo.

Nas panturrilhas pesquisamos hipotonia, dor espontânea e edema, e encontramos presentes, respectivamente, em 23,66%, 22,53% e 1,98% dos examinados.

Com o edema das panturrilhas, estas ficam volumosas, dando a impressão de grande desenvolvimento da musculatura, entretanto, a marcha fica dificultosa, e a resolução do edema pode por a descoberto certa atrofia muscular.

## 12 — *Reflexo aquileu e patelar*

Um dos sinais que podem estar presentes na deficiência de tiamina é a arreflexia. São unânimes os autores em afirmar que, de início, há uma hipersensibilidade dos reflexos para, logo depois, haver diminuição, chegando, posteriormente, até à abolição dos mesmos. A ausência dos reflexos tendinosos é encontrada também em uma série grande de doenças.

William<sup>59, 60</sup> (1940, 1942) e colaboradores acusaram diminuição ou ausência de reflexos quando indivíduos se submetiam a diétas muito pobres em tiamina.

É alteração que geralmente aparece nos casos de deficiência crônica de tiamina.

Borsook e col.<sup>8</sup> (1943) encontraram ausência de reflexo aquileu e patelar em 0,3% dos casos e ausência sômente de reflexo aquileu em 1,8%.

Goldsmith e colaboradores<sup>24</sup> (1950) encontraram perda de reflexos em 4% dos examinados, em 1944, e 3%, na repetição do exame clínico, em 1948.



Aykroyd e colaboradores<sup>4</sup> (1949), em 1948, obtiveram ausência de respostas de reflexo aquileu em 5,7% e patelar em 3,1% dos examinados.

Salcedo<sup>48</sup> (1948), em beribéricos, encontrou “alterações de reflexos” em 14,62% dos examinados.

Obtivemos, em nossa amostra, ausência de reflexo aquileu em 5,43% dos examinados e ausência de reflexo patelar em 4,54%, portanto, taxa muito próxima àquela obtida em Newfoundland.

### 13 — *Sensação vibratória*

A medição da sensação vibratória é método muito usado na clínica neurológica, assim como no estudo da neuropatia periférica das deficiências nutritivas.

Keighley<sup>31</sup> (1946) trabalhou com um vibrador elétrico de amplitude e frequência controladas independentemente e comparou os resultados com os obtidos pelo diapasão usualmente recomendado, isto é, de 256 C.P.S. Examinando 400 indivíduos verificou que os dois aparelhos deram resultados concordantes em 81% dos casos.

Borsook e colaboradores<sup>9</sup> (1946), em 1153 examinados, encontraram 0,8% que não percebiam a vibração de um diapasão de 128 C.P.S.; desta mesma amostra, quando examinada com o diapasão 256 C.P.S., 25,7% não percebiam vibrações.

Aykroyd e colaboradores<sup>4</sup> (1949) encontraram, em Newfoundland, em 1948, ausência de percepção de vibração na tíbia, maléolo e grande artelho em, respectivamente, 7,9 — 4,0 e 1,8% dos examinados, isto é, percentagens maiores que as encontradas, em 1944, no mesmo local.

Planchart<sup>47</sup> (1950), na Venezuela, empregando diapasão de 248 C.P.S. encontrou ausência de percepção de vibrações em 4,97%.

Usamos o diapasão de 256 ciclos por segundo e pesquisávamos a percepção da vibração colocando-o a vibrar na base do grande artelho. Se negativa a percepção neste local iríamos pesquisá-la no maléolo e, se aí ainda era negativa, levaríamos a pesquisa à face tibial da perna. Seguindo sempre esta seqüência, o primeiro resultado positivo, evidentemente, dispensava a pesquisa subsequente. O paciente era mandado ficar com os olhos fechados durante a prova. Ficou evidente a necessidade de se testar a resposta dos pacientes mediante a colocação nos pontos de exame do diapasão, ora em vibração, ora em repouso.

Pesquisamos a sensação vibratória em 2336 indivíduos e os resultados que obtivemos formam o Quadro XX.

QUADRO XX

| Sensação vibratória<br>(256 C.P.S.) |          | Número de<br>indivíduos | Porcentagem |       |
|-------------------------------------|----------|-------------------------|-------------|-------|
| Grande artelho . . . . .            | Presente | 2170                    | 92,89%      |       |
| Maléolo . . . . .                   | Presente |                         |             |       |
| Tíbia . . . . .                     | Presente |                         |             |       |
| Grande artelho . . . . .            | Ausente  | 31                      | 1,33%       | 7,11% |
| Meléolo . . . . .                   | Presente |                         |             |       |
| Tíbia . . . . .                     | Presente |                         |             |       |
| Grande artelho . . . . .            | Ausente  | 11                      | 0,47%       |       |
| Maléolo . . . . .                   | Ausente  |                         |             |       |
| Tíbia . . . . .                     | Presente |                         |             |       |
| Grande artelho . . . . .            | Ausente  | 124                     | 5,31%       |       |
| Maléolo . . . . .                   | Ausente  |                         |             |       |
| Tíbia . . . . .                     | Ausente  |                         |             |       |

## B) MANIFESTAÇÕES GASTRO-INTESTINAIS

As alterações do sistema gastrointestinal são freqüentes nas síndromes de deficiência tiamínica, embora não possam ser consideradas específicas.

São resultados da atonia que se desenvolve, acompanhada ou não por menor secreção do suco gástrico, conforme já havia mostrado, em 1926, Cowgill<sup>17</sup> (1926).

O sintoma predominante, ou, pelo menos, um dos mais freqüentes, é a anorexia, que, às vezes, é tão intensa, que pode levar o indivíduo à inanição.

A dor epigástrica, a prisão de ventre, os vômitos, a diarreia são ocorrências que contribuem para agravar o quadro clínico.

Da atonia do tubo digestivo podem resultar dilatações, como conseqüente acúmulo de gases responsáveis, às vezes, por crises anginóides, computadas na anamnese cardiovascular.

## 14 — Anorexia

É a anorexia um dos primeiros sintomas da deficiência de tiamina a nos chamar a atenção. As experiências biológicas têm demonstrado um menor consumo de alimentos por parte de animais submetidos à dieta carente em tiamina. É um dos sintomas que mais regularmente aparece. Os autores são unânimes em afirmar que esta diminuição do apetite corre por conta de menor motilidade do tubo digestivo.

A perda de apetite pode ter como origem elevado número de causas; destas as mais freqüentes são as decorrentes da deficiência vitamínica e ain-

da aquelas produzidas por perturbações nervosas. Esta anorexia nervosa, que mais comumente ocorre em indivíduos de sexo feminino, é acompanhada de fenômenos nervosos gerais que facilmente caracterizam o quadro; está freqüentemente associada a questões do ciclo menstrual sendo mesmo comum nas adolescentes. É o que Déjerine e Gauckler chamam de anorexia primária. Por outro lado, quase que a metade das anorexias nervosas ocorre por ocasião da menopausa, portanto já na idade a que apenas pequeno grupo de nossa amostra pertencia. Entretanto, segundo Ohlson e colaboradores<sup>42</sup> (1948), mulheres com idade de 40 a 75 anos consomem, em média 300-500 calorias a menos que as demais.

Muitas das causas que influem no aparecimento da anorexia também o fazem para que surja a prisão de ventre.

Em nossa amostra, houve maior percentagem de indivíduos com prisão de ventre naqueles que já possuíam anorexia; assim é que dos que se queixaram de anorexia, 57,51% também se queixaram de prisão de ventre, enquanto que dos que não apresentavam anorexia, 39,85% queixaram-se de prisão de ventre.

A perda de apetite com a continuação da deficiência tiamínica pode progredir de intensidade e ser acompanhada de períodos de náuseas e vômitos. Estes sintomas regridem com a ministração de vitamina B<sub>1</sub>.

Goldsmith e colaboradores<sup>24</sup> (1950), em Newfoundland, encontraram anorexia em 11 e 9% da amostra examinada, respectivamente, em 1944 e 1948.

Salcedo e coautores<sup>48</sup> (1948), em Batan, encontraram anorexia em 5,06% de seus pacientes.

Costa<sup>14</sup> (1944) em escolares do Rio de Janeiro encontrou falta de apetite em 26,9%, enquanto que Carvalho e Cruz no Paraná<sup>13</sup> (1952), encontrou em 10,8%.

Em nossa amostra verificamos queixas de anorexia em 36,30% dos indivíduos, sendo que destes, 92,79% apresentavam o sintoma, freqüentemente, e 7,21%, permanentemente.

#### 15 — *Sensação de constrição abdominal e dor epigástrica*

Salcedo<sup>48</sup> (1948), encontrou em 16,26% dos examinados a presença de sensação de constrição abdominal.

Para nós, a percentagem de queixa foi maior, isto é, atingiu a 35,19% da amostra examinada. Em 38,27% da amostra, houve queixas de dor epigástrica.

#### 16 — *Vômitos*

Nos trabalhos experimentais de Williams e colaboradores<sup>59,60</sup> (1940, 1942) conseguiu-se provocar uma sintomatologia característica em volun-

tários. Constatou-se nesta sintomatologia, às vezes, a presença de náuseas e vômitos, seguindo a anorexia. A presença de vômitos que tem como causa a deficiência tiamínica, ocorre, geralmente, quando esta deficiência é aguda.

Das 4189 pessoas que responderam a este item, 571, isto é, 13,63%, informaram estar sujeitas com freqüência aos vômitos, enquanto que 12, isto é, 0,29% apresentavam-no, na ocasião da argüição, em caráter permanente, isto é, quase que diariamente.

Devemos lembrar aqui que entre outros fatores que poderiam condicionar vômitos, existem, como causa muito freqüente, as toxinfecções alimentares, tão comuns e quase que habituais em nosso meio.

### 17 — *Prisão de ventre*

Um item que freqüentemente é relatado como fazendo parte da sintomatologia clínica da deficiência tiamínica é a prisão de ventre. Estrictamente associada, como está, ao tonus do tubo digestivo, ela completa o quadro intestinal da hipotiaminose.

São fatos conhecidos as alterações do plexo de Auerbach quando animais são sujeitos a longos períodos de deficiência tiamínica; também se conhece grande número de casos de prisão de ventre curáveis pela terapêutica tiamínica. Portanto, a prisão de ventre é ocorrência relacionada também com a deficiência de tiamina, embora outras causas possam ocasionar prisão de ventre.

Encontramos, em nossa amostra, percentagem relativamente elevada de indivíduos com queixa de prisão de ventre e nos parece lícito pensar que várias causas intercorrentes estão contribuindo para a alta percentagem encontrada. Destas causas, pensamos poder destacar o nosso tipo de alimentação. Como já se tem provado por inúmeros inquéritos alimentares executados em São Paulo, há, em nossa ração média, consumo muito restrito de frutas e verduras, grupos alimentares estes ricos em celulose, e que, por isto, garantiriam, até certo ponto, a motilidade intestinal.

Não devemos nos esquecer que a prisão de ventre pode existir como sintoma típico nas deficiências de outros elementos do complexo B, principalmente naquela do ácido nicotínico e de sua amida. Aliás, vários sintomas e sinais que estamos descrevendo sob o item de "A deficiência de Tiamina" também participam das síndromes de deficiência riboflavínica ou nicotínica.

Salcedo e colaboradores<sup>48</sup> (1948) encontraram, em Batan, 10,94% de sua amostra com queixa de prisão de ventre e Metcoff e colaboradores<sup>36</sup> (1945), em Newfoundland, 15,19%.

Carvalho e Cruz<sup>13</sup> (1952) verificaram este sintoma presente em 10,27% dos escolares examinados.

Encontramos em nosso inquérito uma percentagem muito alta em relação ao que se tem por comum.

Dos 4190 que responderam a êste ítem, 1505, isto é, 35,92% referiram que sofriam freqüentemente de prisão de ventre e 438, isto é, 10,45%, de maneira permanente, o que dá um total de 46,37% de queixas de prisão de ventre.

Ora, êste fato que poderia causar estranheza à primeira vista, deve ser examinado em face das considerações tecidas sôbre a presença de outras causas determinantes da prisão de ventre, entre as quais, repetimos, a deficiência de celulose na alimentação de nossa população e a deficiência de ácido nicotínico e de sua amida.

### C) MANIFESTAÇÕES CIRCULATÓRIAS

Freqüentes são também as perturbações circulatórias na deficiência de tiamina.

A morte que ocorre como epílogo no beribéri agudo é cardíaca. É muito conhecido o que se chama comumente de coração beribérico.

O beribéri cardíaco oferece um quadro de insuficiência cardíaca com alargamento, principalmente direito, da área radiológica do coração, dispnéia, taquicardia, sopros, principalmente sistólicos, ou murmúrios sistólicos, pressão arterial diastólica baixa, pressão venosa aumentada, pulso filiforme, cianose, diminuição do tempo de circulação e alterações eléctro-cardiográficas. Êstes casos são geralmente acompanhados de efusões serosas, edemas que se manifestam principalmente ao nível dos membros inferiores. São fenômenos remissíveis com a ministração adequada de tiamina.

O coração beribérico deve, entretanto, ser diferenciado de outras perturbações do coração associadas com aneurisma artériovenoso, com cirrose hepática, com xantomatose, amiloidoses, glomerulonefrite, pericardite nodosa, moléstias da hipófise, ovário, tireóide e outras.

A presença simultânea de outras manifestações de carências alimentares, tais como lesões cutâneas, labiais, linguais, polinevrites e psicoses, alicerçarão o diagnóstico da forma cardíaca da deficiência tiamínica.

Na maior parte das vêzes, entretanto, o início das perturbações circulatórias é lento, vago, pouco específico. São quadros leves a que Scheube em 1882 chamou de "rudimentares". Êstes quadros cardíacos iniciais são geralmente instáveis, aparecendo e desaparecendo várias vêzes no decurso da moléstia; geralmente são exarcebados quando o paciente exerce trabalho que requer esforço muscular. Há, nestes casos, grande excitabilidade cardíaca, taquicardia, fadiga fácil, palpitações, precordiaigias, enfim, a neurose cardíaca; estas ocorrências podem ser acompanhadas de sintomas iniciais dos quadros nervosos e intestinais.

### 18 — *Neurose cardíaca*

Conforme já conceituamos em publicação anterior<sup>22</sup> (1954) a neurose cardíaca é síndrome caracterizada por transtornos funcionais ocasionados

por excitações físicas ou psíquicas, às vezes mesmo leves. Predominantemente subjetiva, há queixas de esgotamento, dispnéia do tipo ansioso, palpitação, precordialgias e vertigens.

A precordialgia é relativamente comum, principalmente nos casos mais agudos; é geralmente acompanhada de sensação de opressão e angústia e pode ser agravada por exercício vigoroso, por refeições abundantes. As vezes, pela intensidade com que incide, pode lembrar a angina de peito. As causas são múltiplas, mas entre elas, figurará com destaque a deficiência da vitamina B<sub>1</sub>. Indivíduos, privados por Williams e colaboradores<sup>59, 60</sup> (1940, 1942) de dose adequada de tiamina apresentaram neurose cardíaca depois de algumas semanas de regime insuficiente.

Dos 4190 que responderam satisfatoriamente a este item, 953, isto é, 23,19% o fizeram positivamente.

#### 19 — *Taquicardia*

A labilidade do funcionamento do coração, com tendência sempre à aceleração de seu ritmo é uma das ocorrências mais freqüentes do beribéri. Esta aceleração do pulso é provocada por causas leves, geralmente de origem emocional. Mesmo em repouso há taquicardia.

Salcedo e colaboradores<sup>48</sup> (1948) encontraram taquicardia em 4,17% dos examinados.

Costa<sup>14</sup> (1944) em escolares no Rio de Janeiro encontrou taquicardia em 50,9%.

Nós, examinando neste item 4086 indivíduos, encontramos taquicardia em 10,57% deles.

#### 20 — *Fatigabilidade*

A sensação de fadiga fácil decorre como conseqüência das outras perturbações encontradas na deficiência de tiamina. É evidente que as perturbações neuro-musculares e cardio-respiratórias dão ao indivíduo a sensação de fadiga fácil. É uma queixa relativamente freqüente, e uma das primeiras a aparecer.

Encontramó-la presente em 35,40%, nos 4167 que responderam satisfatoriamente este item.

Goldsmith e colaboradores<sup>24</sup> (1950) encontraram, em 1948, queixa de fadiga fácil em 16% dos examinados, enquanto que Salcedo<sup>48</sup> (1948), em 40,25% dos beribéricos de Batan.

#### 21 — *Palpitações*

Esta sensação subjetiva também ocorre com freqüência, mesmo nos estados iniciais de hipovitaminose B<sub>1</sub>, apresentando tendência a agravar-se com o adiantamento da deficiência.

Jolliffe e colaboradores<sup>29</sup> (1939) obtiveram queixas de palpitações em indivíduos sob regime experimental deficiente em vitamina B<sub>1</sub>, durante a segunda semana de restrição.

A sensação de “palpitações”, entretanto, nem sempre corresponde à taquicardia podendo mesmo ocorrer em indivíduos com pulso lento. É influenciada pelas ocorrências emocionais e é mais comum no período vespertino ou noturno.

Metcoft e colaboradores<sup>36</sup> (1945) encontraram-na em 19% de sua amostra e Salcedo e colaboradores<sup>48</sup> (1948) em 31,89%.

Em nossa amostra de 4175 indivíduos neste ítem, 32,72% acusaram ocorrência de palpitações.

## 22 — *Sôpro sistólico*

É um dos sinais mais freqüentes no beribéri. Mesosistólico, suave, audível com maior acentuação no 3.º e 4.º espaços intercostais esquerdos (Soldati<sup>54</sup>, 1940) e que, segundo alguns, traduz uma dilatação tricúspide ou, segundo outros, mitral.

Evidentemente muitas causas dão sopros sistólicos dos mais variados.

Em amostra que examinamos, não procuramos, das características de nosso inquérito, fazer o diagnóstico diferencial. Apenas assinalávamos presença ou ausência de sôpro sistólico.

Dos 3986 examinados neste ítem, 56, isto é, 1,40% apresentaram sôpro sistólico.

## 23 — *Edema dos membros inferiores*

O edema é sinal característico no beribéri úmido; trata-se de edema difuso, que varia de leve a severo, de distribuição semelhante à observada na toxemia gravídica, na glomerulonefrite, na hipoproteinemia grave e na nefrose. Pode ser acompanhado por efusões serosas que atingem principalmente o pericárdio, os pulmões e abdomen. Há congestão visceral; o fígado torna-se palpável e doloroso.

Geralmente, entretanto, é leve, facilmente perceptível na região da tibia ou nos tornozelos.

As panturrilhas como já vimos, são sedes freqüentes de edemas deste tipo.

Êstes edemas podem estar associados ou não à deficiência protéica; quando associados, esta pode influenciar na intensidade e distribuição dos edemas. O mesmo seja dito quanto à associação com a insuficiência cardíaca.

As relações entre os edemas que encontramos e as taxas de proteína no sêro serão discutidas posteriormente.

Goldsmith e colaboradores<sup>24</sup> (1950) encontraram, em Norris Point, em 1944 e 1948, respectivamente, 1% e 6% de edema.

Salcedo e colaboradores<sup>48</sup> (1948) em 1580 beribéricos de diferentes graus encontraram 7,97% de edemas.

De 4208 indivíduos que constituíram nossa amostra pesquisamos edema nos membros inferiores de 4157. Dêstes, 188, isto é, 4,52% apresentaram edema. Preferimos, dada a distribuição do edema na deficiência de vitamina B<sub>1</sub>, limitar a sua pesquisa aos membros inferiores.

Achamos, entretanto, interessante, classificar os edemas encontrados, em graus, segundo critério que estabelecemos e que a seguir transcrevemos:

“Edema”: Examinar apenas as pernas e pés; sômente anotar quando bilateral.

Gráus: 1 — Diagnosticável sômente pela leve depressão que se obtém após firme pressão digital.

2 — Observável à simples inspecção.

3 — Edema severo.

O que encontramos acha-se no Quadro XXI.

QUADRO XXI — Incidência de edema nos membros inferiores

|           |          | Número | Porcentagem |      |
|-----------|----------|--------|-------------|------|
| Sem edema |          | 3969   | 95,48       |      |
| Com edema | Gráu — 1 | 172    | 4,14        | 4,52 |
|           | Gráu — 2 | 13     | 0,31        |      |
|           | Gráu — 3 | 3      | 0,07        |      |
|           | Total    | 4157   | 100,00      |      |

Como resumo, apresentamos um quadro geral das percentagens dos sinais e sintomas mais ligados à deficiência tiamínica, dispostas por ordem de grandeza.



QUADRO XXII — Incidência de sinais e sintomas de hipovitaminose

| Sinais e sintomas                          | Porcentagem |
|--|-------------|
| Nervosismo .....                           | 75,96       |
| Prisão de ventre .....                     | 46,37       |
| Falta de memória .....                     | 45,31       |
| Dor epigástrica .....                      | 38,27       |
| Lassitude .....                            | 36,37       |
| Anorexia .....                             | 36,30       |
| Fatigabilidade .....                       | 35,40       |
| Sensação de constrição abdominal .....     | 35,19       |
| Sensação de desconforto .....              | 34,37       |
| Palpitações .....                          | 32,72       |
| Sensação de adormecimento .....            | 32,05       |
| Câimbras .....                             | 29,11       |
| Sensação de formigamento .....             | 27,62       |
| Frequentes posições de relaxamento .....   | 25,45       |
| Sensação de picadas .....                  | 25,41       |
| Hipotonia das panturrilhas .....           | 23,66       |
| Neurose cardíaca .....                     | 23,19       |
| Dor espontânea nas panturrilhas .....      | 22,53       |
| Vômitos .....                              | 13,92       |
| Taquicardia .....                          | 10,57       |
| Movimentos voluntários incoordenados ..... | 8,63        |
| Perda da sensação vibratória .....         | 7,11        |
| Reflexo aquileu ausente .....              | 5,43        |
| Edema dos membros inferiores .....         | 4,52        |
| Reflexo patelar ausente .....              | 4,54        |
| Edemas das panturrilhas .....              | 1,98        |
| Sopro sistólico .....                      | 1,40        |

Procuramos ver, por outro lado, se nos indivíduos que já apresentavam sintomas ou sinais tidos como os mais representativos da hipovitaminose, a incidência de outros sintomas ou sinais era mais frequente que nos restantes. No que se refere aos sintomas ligados ao sistema nervoso o que encontramos foi o que se segue:

Dos 3183 indivíduos que se queixaram de *Nervosismo* (a), 1582, isto é, 49,70% apresentaram, ao mesmo tempo, *Falta de memória* (b).

Dos 1007 que não se queixaram de *Nervosismo*, 319, isto é, 31,68%, apresentaram *Falta de memória*.

Em seguida:

Dos 1582 que apresentaram *Nervosismo* e *Falta de memória* (a + b), 949, isto é, 59,99% apresentaram também *Lassitude* (c).

Dos 2613 que não apresentaram (a + b), (embora pudessem apresentar (a) ou (b) separadamente), 21,93% apresentaram queixa de *Lassitude*.

E ainda:

Dos 949 que se queixaram de (a + b + c), 660, isto é, 69,55%, também o fizeram quanto à *Fatigabilidade* (d).

Dos 3236 que não referiram sofrer de (a + b + c) ao mesmo tempo, 25,18% apresentaram *Fatigabilidade*.

E finalmente:

Dos 660 que apresentaram (a + b + c + d) 569, isto é, 86,21% queixaram-se também de *Sensação de desconforto*, enquanto que nos 3507 restantes apenas 24,89% apresentaram *Sensação de desconforto*.

Calculando o Coeficiente de associação de Yule (Q), o Coeficiente de contingência de Pearson ( $\chi^2$ ) \* e feita a estimativa das Probabilidades \*\* de cada sintoma expressa em percentagem em que:

- Nervosismo = (a)
- Falta de Memória = (b)
- Lassitude = (c)
- Fatigabilidade = (d), teremos:

|                                   | Com nervosismo (a) | Sem nervosismo (a) | Total |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Com<br>Falta de memória (b) ..... | 1582               | 319                | 1901  |
| Sem<br>Falta de memória (b) ..... | 1601               | 688                | 2289  |
| Total .....                       | 3183               | 1007               | 4190  |

$$\chi^2 = 100,25 \quad Q = 0,3612$$

$$P = 54,33\%$$

\*  $\chi^2 = 0$ : Independência.

$\chi^2 \geq 3,841$ : Associação significativa ao nível de 5% para um grau de liberdade.

$\chi^2 \geq 6,635$ : Associação significativa ao nível de 1% para um grau de liberdade.

\*\* A estimativa da probabilidade P foi calculada da seguinte maneira:

$$P = \frac{\frac{\alpha}{\alpha + \beta}}{\frac{\alpha}{\alpha + \beta} + \frac{\gamma}{\gamma + \alpha}} \text{ quando supusemos:}$$

| A \ B | Com               | Sem              | Total             |
|-------|-------------------|------------------|-------------------|
| Com   | $\alpha$          | $\beta$          | $\alpha + \beta$  |
| Sem   | $\gamma$          | $\alpha$         | $\gamma + \alpha$ |
| Total | $\alpha + \gamma$ | $\beta + \alpha$ | N                 |

|                     | Com<br>(a+b) | Sem<br>(a+b) | Total |
|---------------------|--------------|--------------|-------|
| <i>Com</i>          |              |              |       |
| Lassitude (c) ..... | 949          | 573          | 1522  |
| <i>Sem</i>          |              |              |       |
| Lassitude (c) ..... | 633          | 2040         | 2673  |
| Total .....         | 1582         | 2613         | 4195  |

$$\chi^2 = 617,1 \quad Q = 0,6844$$

$$P = 72,47\%$$

|                          | Com<br>(a+b+c) | Sem<br>(a+b+c) | Total |
|--------------------------|----------------|----------------|-------|
| <i>Com</i>               |                |                |       |
| Fatigabilidade (d) ..... | 660            | 815            | 1475  |
| <i>Sem</i>               |                |                |       |
| Fatigabilidade (d) ..... | 289            | 2421           | 2710  |
| Total .....              | 949            | 3236           | 4185  |

$$\chi^2 = 632,5 \quad Q = 0,7430$$

$$P = 80,75\%$$

|                               | Com<br>(a+b+c+d) | Sem<br>(a+b+c+d) | Total |
|-------------------------------|------------------|------------------|-------|
| <i>Com</i>                    |                  |                  |       |
| Sensação de desconforto ..... | 569              | 873              | 1442  |
| <i>Sem</i>                    |                  |                  |       |
| Sensação de desconforto ..... | 91               | 2634             | 2725  |
| Total .....                   | 660              | 3507             | 4167  |

$$\chi^2 = 922,9 \quad Q = 0,8993$$

$$P = 92,21\%$$

Por outro lado:

Dos 1156 que apresentaram sensação de *Formigamento*, 756, isto é, 65,40% apresentaram também *Sensação de picadas*, enquanto que dos 3030 que apresentaram *Sensação de formigamento* 292, isto é, 9,64% apresentaram *Sensação de picadas*.

Teremos também:

|   | Com sensação formigamento | Sem sensação formigamento | Total |
|---|---------------------------|---------------------------|-------|
| Sensação de picadas .....<br><i>Com</i> | 756                       | 292                       | 1048  |
| Sensação de picadas .....<br><i>Sem</i> | 400                       | 2738                      | 3138  |
| Total .....                             | 1156                      | 3030                      | 4186  |

$$\chi^2 = 1.386,3 \quad Q = 0,8931$$

$$P = 84,98\%$$

Vemos que nos casos acima todos os respectivos  $\chi^2$  traduziram associação altamente significativa.

Os coeficientes de Yule desses casos mostram associação positiva e, exceptuando-se quando se relacionou nervosismo com falta de memória, foram maiores que 0,5.

As probabilidades P de um indivíduo que tenha um ou mais dos sintomas referidos ter outro dos considerados aqui, foram sendo cada vez maiores. Para estes casos, pelo menos, quanto maior o número de sintomas que apresenta o indivíduo, maiores são as probabilidades deste ter também um outro sintoma estudado neste grupo.

Tentando associar os sintomas relacionados com o aparelho digestivo verificamos que:

Dos 1943 indivíduos que se queixaram de *Prisão de ventre* (e) 877, isto é, 45,14% possuíam também *Anorexia* (f).

Dos 2247 que não se queixaram de *Prisão de ventre* a ocorrência de anorexia se verificou em 28,84%.

Dos 877 que apresentaram, ao mesmo tempo, *Prisão de ventre e Anorexia* (e + f), 507, isto é, 57,81% também se queixaram de *Dor epigástrica* (g), enquanto que dos 3323 que não referiram a presença daqueles dois sintomas, ao mesmo tempo, embora pudessem sofrer de um ou outro, separadamente, 32,53% queixaram-se de *Dor epigástrica*.

Ainda mais:

Dos 507 indivíduos que apresentaram *Prisão de ventre, Anorexia e Dor epigástrica*, 183 ou sejam, 36,09%, referiram serem vítimas também de *Vômitos*.

Dos que não apresentaram (e + f + g) apenas 10,98% sofriam de vômitos.

Calculando  $\chi^2$ , Q e P conforme já foi definido e representando *Prisão de ventre* por (e), *Anorexia* por (f) e *Dor epigástrica* por (g) obtivemos:

|                               | Com prisão de ventre (e) | Sem prisão de ventre (e) | Total |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| Anorexia (f) <i>Com</i> ..... | 877                      | 648                      | 1525  |
| Anorexia (f) <i>Sem</i> ..... | 1066                     | 1599                     | 2665  |
| Total .....                   | 1943                     | 2247                     | 4190  |

$$\chi^2 = 119,5 \quad Q = 0,3399$$

$$P = 58,97\%$$

|                                      | Com e+f | Sem e+f | Total |
|--------------------------------------|---------|---------|-------|
| Dor epigástrica (g) <i>Com</i> ..... | 507     | 1081    | 1588  |
| Dor epigástrica (g) <i>Sem</i> ..... | 370     | 2242    | 2612  |
| Total .....                          | 877     | 3323    | 4200  |

$$\chi^2 = 188,6 \quad Q = 0,4794$$

$$P = 69,27\%$$

|                          | Com e+f+g | Sem e+f+g | Total |
|--------------------------|-----------|-----------|-------|
| Vômitos <i>Com</i> ..... | 183       | 400       | 583   |
| Vômitos <i>Sem</i> ..... | 324       | 3243      | 3567  |
| Total .....              | 507       | 3643      | 4150  |

$$\chi^2 = 232,5 \quad Q = 0,6415$$

$$P = 77,55\%$$

Vemos aqui que os Coeficientes de Pearson são altamente significantes e, considerando os valores dos Coeficientes de Yule somos levados a concluir por uma associação positiva entre os sinais e sintomas considerados.

Finalmente tentando a associação de alguns sinais e sintomas ligados ao sistema circulatório e que mais freqüentemente ocorrem no período prodômico da hipovitaminose B<sub>1</sub> encontramos o seguinte:

Dos 1475 indivíduos com queixas de *Fatigabilidade* (h) 898, isto é, 60.88% informaram sofrer freqüentemente de *Palpitações* (i).

Dos 2692 examinados que não sentiam *Fatigabilidade*, 17,38% sofriam palpitações.

Nos 898 indivíduos que possuíam *Fatigabilidade* e mais *Palpitações* (h + i) 565, ou sejam, 62,92%, queixaram-se de *Neurose cardíaca* (j) enquanto que, nos 3277 restantes, a referência à presença de *Neurose cardíaca* foi de 11,84% apenas.

E finalmente:

Dos 565 indivíduos com (h + i + j), 170, isto é, 30,09%, apresentaram também *Taquicardia* (k) ao exame clínico, enquanto que, nos 3544 restantes, a taquicardia foi encontrada em 7,39%, portanto como veremos, uma diferença bem significativa.

Se tentarmos associar o sinal *Edema dos membros inferiores* que geralmente aparece já em casos mais evoluídos da hipovitaminose B<sub>1</sub>, com os outros sintomas, então veremos que:

Dos 170 que apresentaram, ao mesmo tempo, (h + i + j + k), 6,47% mostraram edema dos membros inferiores e nos 3916 sem a concomitante ocorrência dos sinais e sintomas referidos, veremos que a percentagem da incidência de edema foi 4,52%, portanto muito próxima a do grupo anterior.

Calculando  $\chi^2$ , Q e P quando:

Fatigabilidade  $\cong$  h, Palpitações  $\cong$  i, neurose cardíaca  $\cong$  j, taquicardia  $\cong$  k teremos:

|                                  | Com fatigabilidade (h) | Sem fatigabilidade (h) | Total |
|----------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Palpitações (i) <i>Com</i> ..... | 898                    | 468                    | 1366  |
| Palpitações (i) <i>Sem</i> ..... | 577                    | 2224                   | 2801  |
| Total .....                      | 1475                   | 2692                   | 4167  |

$$\chi^2 = 818,3 \quad Q = 0,7617$$

$$P = 76,14\%$$

|                                       | Com h+i | Sem h+i | Total |
|---------------------------------------|---------|---------|-------|
| Neurose cardíaca (j) <i>Com</i> ..... | 565     | 388     | 953   |
| Neurose cardíaca (j) <i>Sem</i> ..... | 333     | 2889    | 3222  |
| Total .....                           | 898     | 3277    | 4175  |

$$\chi^2 = 1.043,0 \quad Q = 0,8533$$

$$P = 85,16\%$$

|                                  | Com h+i+j | Sem h+i+j | Total |
|----------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Taquicardia (k) <i>Com</i> ..... | 170       | 262       | 432   |
| Taquicardia (k) <i>Sem</i> ..... | 395       | 3282      | 3677  |
| Total .....                      | 565       | 3544      | 4109  |

$$\chi^2 = 266,8 \quad Q = 0,6870$$

$$P = 78,55\%$$

|                                     | Com h+i+j+k | Sem h+i+j+k | Total |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------|
| Edema membros inf. <i>Com</i> ..... | 11          | 177         | 188   |
| Edema membros inf. <i>Sem</i> ..... | 159         | 3739        | 3898  |
| Total .....                         | 170         | 3916        | 4086  |

$$\chi^2 = 1,41 \quad Q = 0,1874$$

$$P = 58,44\%$$

Devemos notar que, no que se refere às intercorrências dos sintomas entre eles, houve  $\chi^2$  altamente significantes e Coeficientes de Yule positivos e geralmente altos; o mesmo se pode dizer quanto aos valores das probabilidades calculadas.

Com relação, entretanto, ao sinal Edema dos membros inferiores, obtivemos, para  $\chi^2$  um valor não significativo ao nível de 5%, o que não nos permite concluir pela associação entre edema dos membros inferiores e a ocorrência simultânea dos sintomas h, i, j, k. Este ponto é corroborado pelo valor muito baixo de Q assim como pelo valor de P, próximo de 50%.

#### EXCREÇÃO DE TIAMINA PELA URINA

A medida da excreção urinária de tiamina tem sido, talvez, uma das provas químicas deste tipo mais experimentadas e estudadas. Grande número de trabalhos e métodos foram feitos e, embora seja esta uma das que menos dúvida apresenta, entretanto, a nosso ver, longe está de poder ser considerada como questão plenamente resolvida.

Os resultados obtidos pelos diversos autores nem sempre podem ser comparados, uma vez que trabalharam sob condições diversas e usaram técnicas diferentes.

Mesmo levando-se somente em consideração os métodos de dosagem de tiamina na urina verificamos que o número de técnicas usadas para este estudo é muito grande.

Alguns autores dosaram a vitamina B<sub>1</sub> depois de determinado período de jejum, outros, durante um dia, sem restrições dietéticas, outros, preferiram dosá-la depois de uma sobrecarga de tiamina, quer dada oralmente, ou quer parenteralmente.

Jolliffe <sup>28</sup> (1954) referindo-se ao inquérito de Newfoundland, no qual participou, relacionou a excreção de tiamina e de riboflavina com a eliminação de creatinina. Esta relação apresenta a vantagem, em inquérito desta natureza, de dispensar a coleta da urina das 24 horas, e, ainda, de levar em conta a variação da excreção segundo idade e desenvolvimento físico do grupo estudado.

Poderíamos lembrar, ainda, que métodos diversos foram empregados na dosagem da tiamina, tais como os que usam as fermentações microbianas, os métodos colorimétricos com a para-aminoacetofenona e os fluorimétricos pelo tiocromo.

Analisando os resultados desses trabalhos, Jolliffe <sup>30</sup> (1950) resume seu ponto de vista dizendo que ainda "há considerável desacôrdo na literatura quanto à quantidade de tiamina excretada quando há ingestões pequenas e quanto aos níveis de excreção que poderiam ser considerados como de normalidade ou deficiência."

Os trabalhos dos autores continuam discordantes e o que se pode fazer no momento é aceitar este ou àquele resultado como limite entre a deficiência e a normalidade.

Melnick e colaboradores <sup>35, 34</sup> (1939, 1942) encontraram que, para indivíduos normais, a excreção urinária era de 50  $\gamma$  por dia.

Williams e colaboradores <sup>60</sup> (1942) observaram sintomas leves da hipovitaminose, quando a excreção urinária caía abaixo de 50  $\gamma$  por dia.

Burch e colaboradores <sup>11</sup> (1952) concluem, entretanto, que não se pode fixar uma excreção urinária mínima de tiamina, abaixo da qual ocorreria prejuízo para o indivíduo; concordam, entretanto, que uma excreção diária inferior a 50  $\gamma$  por grama de creatinina é insatisfatória.

Oldham e colaboradores <sup>43</sup> (1946) quando forneciam a mulheres jovens, por exemplo, 0,937 mg de tiamina por dia, observaram que a eliminação média diária pela urina era de 107  $\gamma$ .

Adanson e colaboradores <sup>2</sup> (1945) dão como taxas normais a excreção de 150 a 300  $\gamma$  de tiamina por grama de creatinina excretada.

Burch e colaboradores <sup>10</sup> (1950) haviam, em 1950, estudado a excreção tiamínica em indivíduos com sintomas de hipovitaminose B<sub>1</sub> e em indivíduos assintomáticos; em seus trabalhos verificaram que, no grupo dos não sintomáticos, somente uma pessoa exibiu, na excreção urinária, taxas de tiamina situadas entre 150-300  $\gamma$  por grama de creatinina. Isto é, o grupo



considerado não sintomático, segundo conceitos atuais, mostrava evidência de consumo insuficiente de tiamina.

Ora, como podemos ver pelos principais trabalhos citados na literatura sobre o assunto, há discordância flagrante no que se considera limite de excreção, abaixo do qual deveria aparecer sintomatologia típica.

Parece-nos que grande número de fatores podem estar presentes, influenciando sobremaneira as manifestações da sintomatologia da deficiência B<sub>1</sub>. Nos casos dos trabalhos de Williams e de outros do mesmo tipo fica evidente que foi propiciado, de vez, aos indivíduos da experiência, regime muito deficiente em tiamina, isto é, um regime de tal ordem deficiente que se conseguiram em poucas semanas, quadros identificados como de atiaminose. Isto porém não nos leva a concluir que somente teremos o aparecimento de sintomas e sinais da deficiência em questão quando as taxas de eliminação tiamínica atingirem àqueles níveis obtidos pelos trabalhos desse autor.

É lícito supor que dietas menos deficientes, subdeficientes mesmo, e não padronizadas, isto é, com variações diárias constantes, possam levar uma coletividade a graus clínicos de deficiência iguais aos daquelas experiências, mas, depois de um período, isto sim, muito mais longo, embora, a taxa de tiamina na dieta tivesse sido, em média, muito superior àquela usada pelo referido autor. Isto é o que parece ter ocorrido na coletividade que estudamos.

Outros fatores, tais como a ocorrência concomitante de deficiências dos outros elementos do complexo B, poderiam precipitar o aparecimento daqueles sintomas iniciais que, seja dito, pouco têm de específicos da hipotiaminose, muito pelo contrário, são, geralmente, comuns às deficiências dos componentes do complexo B como também às outras causas de desvio da normalidade.

No caso dos trabalhos de Williams foram considerado exclusivamente os fatores calóricos e tiamina. Em coletividade como a nossa, múltiplos outros fatores poderiam estar presentes, precipitando as manifestações clínicas que encontramos.

Medimos a excreção urinária de tiamina em 165 indivíduos e os resultados, divididos em grupos, estão representados no quadro XXIII.

Usamos o método do tiocromo, preparando juntamente com a amostra, um branco da urina e um padrão de conteúdo tiamínico conhecido, as medidas fluorométricas foram efetuadas em aparelho Lumetron, modelo 402-EF equipado com filtros primários e secundários adequados. \*

---

\* Agradecemos à Direção do Instituto Adolfo Lutz que, pela pessoa do Sr. Germinio Nazário, nos propiciou as dosagens em questão.

QUADRO XXIII — Resultados da excreção urinária de tiamina

| Grupo | $\gamma$ de tiamina por g de creatinina excretada na urina | Frequência | % sôbre total casos |
|-------|--|------------|---------------------|
| I     | 0 —  150   | 58         | 35,15               |
| II    | 150 —  300   | 69         | 41,82               |
| III   | 300 —  500   | 25         | 15,15               |
| IV    | > que 500  | 13         | 7,88                |
|       | Totais .....   | 165        | 100,00              |

A média da eliminação urinária foi de 248,18  $\gamma$  de tiamina por grama de creatinina excretada.

E ainda:

Desvio Padrão,  $S = 238,384 * e$

Erro padrão da Média = 18,623 \*\*.

A distribuição da incidência de sintomas e sinais de hipovitaminose  $B_1$  nos grupos cuja eliminação foi maior ou menor que 150  $\gamma$  de tiamina por grama de creatinina está resumida no Quadro XXIV.

Verificamos que as maiores percentagens de ocorrência de sintomas ou sinais, entretanto, estão localizadas, indiferentemente, nos dois grupos do quadro XXIV.

Isto nos leva a concluir que, pelo menos em relação à tiamina, não houve correlação entre a excreção urinária baixa de tiamina e o aparecimento maior de sinais e sintomas tidos como característicos de deficiência de vitamina  $B_1$ . Tudo nos leva a crer que a dosagem de tiamina urinária apenas nos daria indicação do estado de suplência tiamínica no momento da coleta do material. O exame clínico, por outro lado, nos demonstraria os resultados de uma longa história de dietas deficientes em tiamina, embora pudessem existir fases de maior ou menor carência.

$$* \quad S = \frac{1}{N} \sqrt{N \sum Xi^2 - (\sum Xi)^2} \quad \text{em que} \quad \begin{array}{l} S = \text{desvio padrão} \\ N = 165 \\ \sum Xi = 40.950,44 \end{array}$$

$$** \quad \frac{S}{\sqrt{N}}$$

QUADRO XXIV — Incidência de sinais e sintomas de deficiência de Tiamina, em relação à excreção urinária de vitamina B<sub>1</sub>

| Sintomas                              | Excreção urinária em $\gamma$ de Tiamina/g de Creatinina |           |                  |                          |           |           |                  |                          |
|---------------------------------------|--|-----------|------------------|--------------------------|-----------|-----------|------------------|--------------------------|
|                                       | 0 — 150  |           |                  |                          | > que 150 |           |                  |                          |
|                                       | Ausentes   | Presentes | Não res-pondidos | Percentagem de presentes | Ausentes  | Presentes | Não res-pondidos | Percentagem de presentes |
| Nervosismo .....                      | 10   | 48        | —                | 82,75                    | 24        | 82        | 1                | 77,35                    |
| Sensação de picadas .....             | 39   | 18        | 1                | 31,57                    | 70        | 36        | 1                | 33,96                    |
| Sensação de formigamento .....        | 40   | 18        | —                | 31,03                    | 71        | 34        | 2                | 32,38                    |
| Falta de memória .....                | 28   | 30        | —                | 51,72                    | 47        | 60        | —                | 56,60                    |
| Vômitos (frequentes) .....            | 47   | 10        | 1                | 17,54                    | 90        | 17        | —                | 15,88                    |
| Lassitude .....                       | 24   | 33        | 1                | 57,89                    | 52        | 55        | —                | 51,40                    |
| Neurose cardíaca .....                | 42   | 15        | 1                | 26,31                    | 69        | 36        | 2                | 34,28                    |
| Fatigabilidade .....                  | 33   | 25        | —                | 43,10                    | 51        | 54        | 2                | 51,42                    |
| Prisão de ventre .....                | 25   | 33        | —                | 56,89                    | 60        | 46        | 1                | 43,39                    |
| Anorexia .....                        | 37   | 21        | —                | 36,20                    | 62        | 45        | —                | 42,05                    |
| Edema dos membros inferiores — Grau 1 | 52   | 5         | 1                | 8,77                     | 101       | 6         | —                | 5,60                     |
| Edema dos membros inferiores — Grau 2 | —  | —         | —                | —                        | —         | —         | —                | —                        |
| Edema dos membros inferiores — Grau 3 | —  | —         | —                | —                        | —         | —         | —                | —                        |
| Sensação de desconforto .....         | 29   | 29        | —                | 50,00                    | 51        | 55        | 1                | 51,88                    |
| Cáimbras .....                        | 40   | 17        | 1                | 29,82                    | 73        | 34        | —                | 31,77                    |
| Palpitações .....                     | 41   | 16        | 1                | 28,07                    | 63        | 44        | —                | 41,12                    |
| Dor epigástrica .....                 | 32   | 26        | —                | 44,82                    | 65        | 42        | —                | 39,25                    |

O valor da medição da excreção urinária de tiamina é assunto que, parece, não está inteiramente resolvido e estudos deverão ainda ser feitos para aclarar mais o real valor daquela determinação.

#### A DEFICIÊNCIA DE RIBOFLAVINA

A ocorrência de arriboflavinose pura, isolada, é rara e quando existe, geralmente é devida a um defeito no aproveitamento desta vitamina por parte do indivíduo.

A arriboflavinose está quase sempre acompanhada de síndromes que evidenciam a associação com outras deficiências do complexo B, principalmente a de ácido nicotínico, a de tiamina, a de piridoxina e de outras. Há mesmo autores que, quando tratam dos sinais de deficiências da pelagra incluem a arriboflavinose em seu quadro, tais são, às vezes, as dificuldades em se separar na prática as síndromes dessas duas deficiências.

Há sinais e sintomas que ocorrem indiferentemente nas deficiências de outras vitaminas do complexo B e até em outras avitaminoses como é o caso, por exemplo, dos sintomas e sinais relacionados com a vista, encontrados tanto na arriboflavinose como na avitaminose A.

Há, entretanto, sintomas e sinais que têm aparecido com freqüência e regularidade em experimentações biológicas em *anima nobili* quando êstes são submetidos, por um certo espaço de tempo, à dieta completa com exceção no que diz respeito à presença satisfatória de vitamina B<sub>2</sub>.

Os trabalhos de Sebrell e Butler<sup>50, 51</sup> (1938, 1939) demonstraram, em 10 das 18 mulheres mantidas em dieta pobre em riboflavina, o aparecimento de lesões das comissuras labiais, de queilose e seborréia. Estas lesões foram curadas, num período que variou de 5 a 47 dias, quando se ministrou vitamina B<sub>2</sub> às pacientes.

Horwitt e col.<sup>26</sup> (1949) colocaram 15 homens em dieta experimental 0,55 mg de riboflavina. Depois de um período de quatro meses e meio os indivíduos apresentaram seborréia no couro cabeludo, nas asas do nariz e no tórax, além de estomatite angular e queilose. Êstes sinais regrediram com a ministração de vitamina B<sub>2</sub>.

Outros autores, tais como Keys e col.<sup>32</sup> (1944), entretanto, não conseguiram reproduzir o quadro de arriboflavinose, em indivíduos submetidos a dietas pobres em riboflavina.

Devemos, entretanto, chamar a atenção, aqui, para a comprovada síntese de riboflavina que pode ocorrer em intensidade variável à custa da flora bacteriana do intestino de animais, inclusive do homem.

Neste particular citem-se, por exemplo, os trabalhos já clássicos de Najjar e col.<sup>41</sup> (1944) os quais, colocando 12 indivíduos em dieta carente de vitamina B<sub>2</sub> (60-90  $\gamma$  de riboflavina por dia), verificaram que a excreção

de riboflavina pela urina permaneceu constante e por volta do dúbio da quantidade da vitamina fornecida pela alimentação.

A incidência da arriboflavinose, entretanto, parece ser grande em várias partes do globo. Entre nós, por inquéritos específicos, tanto Caldeira<sup>12</sup> (1947) como Silva<sup>53</sup> (1951) encontraram, em escolares, percentagens altas de indivíduos com sinais de arriboflavinose.

A arriboflavinose é colocada em evidência quando houver concomitância de outras causas de depauperamento, tais como gravidez, lactação, desordens intestinais, hipertireoidismo, períodos febrís longos, "stress", crescimento rápido, etc.

Na apresentação de nossos resultados, resolvemos grupar os sintomas e sinais em alterações da pele, dos olhos, da bôca e da língua.

#### A) MANIFESTAÇÕES CUTANEAS

As alterações da pele constituem, tanto no homem como nos animais de experiência, um dos quadros mais precoces da arriboflavinose induzida.

No homem as lesões cutâneas geralmente se iniciam pelo sulco nasomalar e naso-labial, asas do nariz, podendo, depois espalhar-se para a região dos malaras e do dorso do nariz, não sendo incomum também na comissura palpebral e na região periauricular e auricular pròpriamente dita.

##### 1 — *Seborrêia facial*

É formada por excrecências de secreção das glândulas sebáceas, de côr amarela parda assestada em pele ligeiramente eritematosa e finamente descamada.

As seborrêias de origem arriboflavinótica geralmente não se estendem ao couro cabeludo.

Goldsmith<sup>24</sup> (1950) encontrou seborrêia em 18% de examinados em Norris Point (Newfoundland).

Esta percentagem baixou para 3% em 1948 depois das medidas para melhorar o fornecimento de, entre outros nutrientes, riboflavina.

Moore<sup>37</sup> (1951), em Groton Township, encontrou seborrêia naso-labial em exames clínicos feitos durante o outono e primavera, respectivamente, em 4,5% e 0,4% dos examinados.

Planchart<sup>47</sup> (1950), na Venezuela, encontrou "tampões foliculares" no nariz em 70,01% e "dissebácea" nas asas do nariz em 47,05% dos examinados.

Sepulveda<sup>52</sup> (1948), no Chile, em 1110 crianças examinadas, encontrou "dissebácea" na face em 4,6%.

Carvalho e Cruz<sup>13</sup> (1952), no Paraná, encontraram o que chamam de "seborreides" em 1,3% dos escolares examinados.

Caldeira<sup>12</sup> (1947) em escolares de Belo Horizonte achou seborréia nasal em 46,1%, malar em 17,3%, frontal em 9,6% e auricular em 8,6% dos 104 examinados.

Dos 4054 indivíduos que examinamos neste ítem 2446, isto é, 60,33% demonstraram possuir seborréia na face, em qualquer das localizações e em qualquer grau.

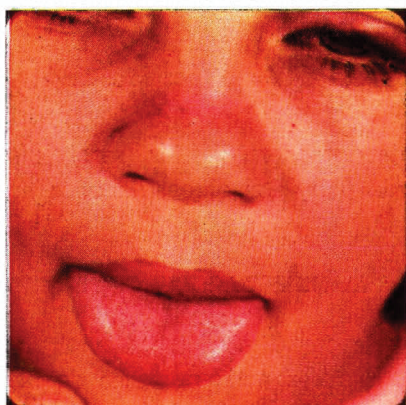


Fig. 7 — Seborréia no dorso do nariz; blefarite; glossite inicial.

A distribuição, dos casos de seborréia facial que encontramos segundo localizações e gravidade dos mesmos, expressa em graus (0, 1, 2, 3), acha-se no quadro abaixo transcrito:

QUADRO XXV — Seborréia da face

| Localização         | Grau | N.º de examinados | Distribuição percentual por graus sobre o total examinado | Porcentagens de casos positivos | Distribuição percentual dos graus dos casos positivos |
|---------------------|------|-------------------|---|---------------------------------|---|
| Sulco Naso-labial   | 0    | 2039              | 48,66   | 51,33                           | { 90,10   |
|                     | 1    | 1938              | 46,25   |                                 |   |
|                     | 2    | 202               | 4,82  |                                 |   |
|                     | 3    | 11                | 0,26  |                                 |   |
| Nariz               | 0    | 2599              | 61,97   | 38,03                           | { 93,35   |
|                     | 1    | 1489              | 35,50   |                                 |   |
|                     | 2    | 91                | 2,17  |                                 |   |
|                     | 3    | 15                | 0,36  |                                 |   |
| Fronte              | 0    | 2788              | 66,52   | 33,48                           | { 92,44   |
|                     | 1    | 1297              | 30,95   |                                 |   |
|                     | 2    | 95                | 2,27  |                                 |   |
|                     | 3    | 11                | 0,26  |                                 |   |
| Outras localizações | 0    | 2989              | 72,85   | 27,15                           | { 90,39   |
|                     | 1    | 1007              | 24,54   |                                 |   |
|                     | 2    | 103               | 2,51  |                                 |   |
|                     | 3    | 4                 | 0,10  |                                 |   |

Como vemos, a localização mais comum de seborréia facial está no sulco naso-labial seguindo logo depois o nariz e a fronte. Devemos chamar a atenção ainda para o fato de que a grande maioria das formações seborréicas que encontramos eram leves.

## 2 — Lesões do vestibulo nasal

Constam de lesões pequenas e eczematóides, de fundo avermelhado, apresentando quase sempre fissuras, recobertas por crostas pardo-amareladas resultantes do dessecamento da secreção e localizadas na zona de transição da mucosa nasal com a pele; geralmente atingem o septum e, às vezes, a parte superior dos lábios. Um resfriado prolongado poderá apresentar, por irritação local, lesões semelhantes a estas, embora, quase nunca com a formação das crostas amareladas a que nos referimos.

Sydenstriker e col.<sup>57</sup> (1939) descrevem em um de seus pacientes lesão deste tipo, lesão esta que desaparecia tôdas as vezes que administrava riboflavina, quer por via oral, quer subcutânea, quer endovenosa.

Caldeira<sup>12</sup> (1947), em 104 casos examinados, encontrou lesões do vestibulo-nasal em 14,42%.

Nós, examinando 4194 indivíduos de nossa amostra, neste item, encontrâmo-lo presente em 12,87%.

## 3 — Eritema da face

Evidentemente este sinal acompanha as alterações seborréicas da face. Encontrâmo-lo presente em 7,31% dos 4047 examinados neste item.

### B) MANIFESTAÇÕES OCULARES

Muitos são os trabalhos que vêm descrevendo os sintomas e sinais oculares da arriboflavinose. A maioria deles está alicerçada na prova terapêutica subsequente. Os trabalhos de Kruse e col.<sup>33</sup> (1940) são clássicos. A ocorrência de distúrbios oculares em animais de laboratório, quando submetidos à dieta adequada em todos os nutrientes, com exceção da taxa de riboflavina, prova a relação entre esta vitamina e o estado anatomo-fisiológico ocular.

Entretanto, deve-se, por outro lado, ressaltar, também, a ocorrência daqueles distúrbios oculares descritos na arriboflavinose em situações diferentes, em que outras causas estão em jogo, como é o caso, por exemplo, da hipovitaminose A.

Spies<sup>55</sup> (1939) chama a atenção para o fato de que muitas vezes a conjuntivite bulbar, o lacrimejamento, sensação de ardor nos olhos e falhas da visão são curados pela riboflavina, enquanto que, em outras ocasiões,

só regridem com a terapêutica pela vitamina A. Relacionaremos aqui os sintomas e sinais oculares que pesquisamos e que, mais comumente, têm sido apresentados como consequentes de deficiência de vitamina B<sub>2</sub>.

A maior parte dos sintomas e sinais oculares, entretanto, já foi relatada quando, em trabalho anterior<sup>23</sup> (1954) cuidamos da incidência de avitaminose A, nesta mesma coletividade. Comentários sobre tais perturbações oculares, portanto, já foram feitos e os resultados simples, assim como as relações com os casos típicos de avitaminose A, são encontrados no referido trabalho.

Repetimos no quadro XXVI a incidência desses sinais e sintomas que como vimos são freqüentes nesses dois casos de hipovitaminose. Também apresentaremos, mais adiante, estudos de correlação, em que êstes achados clínicos são, como nos parece lícito, incluídos aqui também.

Os sinais e sintomas que descrevemos no quadro de hipovitaminose A, e que são também tidos como frequentes na arriboflavinose são os seguintes:

Lesões das bordas palpebrais  
Blefarite  
Ardor nos olhos  
Lacrimejamento  
Fotofobia  
Hemeralopia  
Fadiga visual  
Vascularização aumentada da conjuntiva e  
Opacidade corneal.

#### 4 — *Vascularização circuncorneal*

Um dos sinais oculares de arriboflavinose que maior atenção vem recebendo por parte dos autores Kruse<sup>33</sup> (1940) e Sydenstricker e col.<sup>57, 58</sup> (1939, 1940) é o aumento do volume do plexo límbico, seguido de invasão da córnea por capilares das alças daquele plexo.

A invasão da córnea por capilares seria, para alguns autores, um fenômeno de compensação destinado a manter o nível de oxido-redução celular do tecido corneano (avascular) uma vez que êste tecido se acha privado da função respiratória de enzimas em cuja constituição entra a riboflavina. Na arriboflavinose há invasão da córnea pelos pequenos capilares das alças do plexo límbico. Em sua primeira fase, correspondendo à simples turgidez dos vasos, nota-se ligeira tonalidade rósea em torno da córnea, o que é chamado, por alguns autores, de "congestão circuncorneal"; todavia, nesta fase, já existe invasão corneal por algumas alças capilares.

A invasão da córnea por capilares, se dá, conforme assinalaram Kruse<sup>33</sup> (1940), Ferguson<sup>21</sup> (1944) e outros, em tôda a circunferência da zona



límica dos dois olhos, podendo, entretanto, ser, como assinala Gregory<sup>25</sup> (1943), às vezes, mais intensa em um deles.

Os autores são unânimes em afirmar não ser a vascularização circuncorneal patognomônica da arriboflavinose. Deve ser considerada presente sempre que haja concomitância de outros sinais de arriboflavinose, tais como queilose, estomatite angular, lesões linguais, dermatoses, ou ainda, o que seria melhor, quando apresentar resposta satisfatória à terapêutica específica. Scarborough<sup>49</sup> (1942) cita um caso em que, apesar da concomitância aludida, a vascularização circuncorneal não cedeu à ministração da riboflavina.

Outras causas tais como a deficiência de vitamina A, a ceratite intersticial, irritantes do tecido corneano, a ulceração corneana, dão invasão da córnea por capilares, semelhantemente ao que ocorre na arriboflavinose.

Albanese e Buschke<sup>3</sup> (1942), produziram na maioria dos ratos submetidos a dieta carente em triptofano, ao lado da catarata e outros sinais, a vascularização da córnea. Esta vascularização era reversível com a suplementação da dieta por aquele amino-ácido.

Na presença dessas causas, a deficiência de vitamina B<sub>2</sub> pode ser fator predisponente da lesão.

Muitos autores têm pesquisado a freqüência deste sinal em diferentes tipos de coletividades.

Scarborough<sup>49</sup> (1942) em 204 indivíduos de 12 a 69 anos, encontrou injeção circuncorneal em 70 casos (34,3%). Gregory<sup>25</sup> (1943) em 1059 indivíduos encontrou "vascularização corneal" em 3% dos examinados. Ferguson<sup>21</sup> (1944) em 422 pessoas examinadas encontrou vascularização corneal em cerca de 7% dos indivíduos.

Metcoff e col.<sup>36</sup> (1945), em Newfoundland, encontraram "injeção circuncorneal" em 24,8% dos 113 indivíduos examinados.

Acevedo<sup>1</sup> (1948), no Chile, encontrou "injeção pericorneal" em 21,5% das crianças examinadas.

Oliveira e col.<sup>44</sup> (1952), em convocados para o Serviço Militar Nacional, diagnosticaram "congestão circuncorneal" em 11,2% e "vascularização da córnea" em 17,0%.

Caldeira<sup>12</sup> (1947), nos casos em que fez exame do olho, encontrou este sinal em 83,35% dos casos.

Não podendo contar com o microscópio corneal para a melhor e mais detalhada observação deste sinal, usamos, para este exame, uma lente de 6 dioptrias.

Examinamos neste ítem 4136 indivíduos de nossa coletividade. Desses, 1031, isto é, 24,93%, apresentaram vascularização circuncorneal.

Muitos autores têm descrito, também, como já afirmamos, a vascularização corneal, como um sinal de avitaminose A, entretanto, pelos resultados do nosso inquérito este sinal parece estar muito mais ligado à presença de

outros sinais característicos de arriboflavinose que aqueles freqüentes na hipovitaminose A.



Fig. 8 — Invasão da córnea por capilares.

Veremos mais tarde, quando tratarmos da associação de sinais e sintomas ligados à arriboflavinose, que, dos 1031 indivíduos que apresentaram vascularização circuncorneal, 962, isto é, 93,30%, apresentaram também seborréia facial ou em outras palavras, apenas 6,7% dos que apresentavam vascularização circuncorneal não apresentavam um dos sinais mais típicos da deficiência de riboflavina, a seborréia facial.

Altas associações deste sinal com a queilose, lesões das bordas palpebrais, fotofobia e outros sinais foram encontrados também e as discutiremos logo mais.

Nos indivíduos em que medimos a deficiência de recuperação da visão à penumbra e que obtiveram Índice Biofotométrico menor que 150 (normal + subnormal), 20,57% apresentaram vascularização circuncorneal; naqueles com Índice Biofotométrico maior que 150 (anormal) esta percentagem foi ligeiramente maior, isto é, de 23,48%.

Comparando estes resultados com o que encontramos, quando tentamos estabelecer relação entre a excreção urinária de riboflavina e esse sinal, veremos que há maior incidência de vascularização circuncorneal no grupo carente de B<sub>2</sub> (excreção baixa de riboflavina) que no deficiente em vitamina A pelo teste biofotométrico. Assim, no grupo que excretava menos de 200  $\gamma$  de riboflavina por grama de creatinina, 28,30% apresentaram vascularização circuncorneal enquanto que, nos que eliminaram valores maiores que este, a ocorrência desse sintoma desceu para 11,11%.

### C) MANIFESTAÇÕES LABIAIS

As alterações da mucosa labial e da zona mucocutânea desta região são lesões que aparecem com grande frequência nos casos de arriboflavi-

nose. Muitos autores têm baseado os levantamentos de casos de deficiência desta vitamina levando em conta quase tão somente a presença deste sinal.

Em experimentações em *anima nobili*, autores como Sebrell e col.<sup>50, 51</sup> (1938, 1939), Horwitt e col.<sup>26</sup> (1949) e outros, conseguiram provocar o aparecimento de lesões labiais em voluntários que se submeteram à dietas pobres em riboflavina. A ministração subsequente desta vitamina conseguiu fazer regressar estas lesões.

Os sinais que englobamos no exame dos lábios foram os seguintes:

### 5 — Estomatite angular

Consideramos estomatite angular lesão caracterizada por maceração do epitélio de revestimento da comissura labial, geralmente bilateral, úmida, e que começando pela comissura labial pode se estender pela pele. Inicialmente, apresenta-se ligeiramente avermelhada, com algumas fissuras superficiais e turgidez. Se a maceração continua, pode haver ragádias mais profundas que se estenderão em forma radiada, acompanhadas de leve ou moderada inflamação. Em grau mais adiantado, uma crosta amarelo-clara pode se assestar na zona de transição dermo-mucosa, crosta esta que provoca sangramento fácil quando retirada. Às vezes, há dor de queimação. Esta lesão pode ser complicada por infecção secundária subsequente, constituída principalmente por cogumelos do gênero *Monilia* ou germes como estreptococos, estafilococos ou outros, agravando o quadro inicial; a este estado de coisas costuma-se denominar de “perleche”.

Entretanto, não é sinal patognomônico da deficiência da vitamina B<sub>2</sub>, pois que, às vezes, não regride à terapêutica específica, mas o faz quando se ministra vitamina C, ou ferro, ou niacina, ou vitaminas do complexo B.

Indivíduos portadores de aparelhos, próteses ou vítimas de má oclusão dentária, como demonstraram Ellemberg e Pollack<sup>20</sup> (1942) e outros, podem apresentar estomatite angular. Esta também já foi referida em casos de dermatite de contacto, de dermatites seborréicas, de herpes, ou, como ainda quer Bereston<sup>7</sup> (1954), em casos de uso continuado de certas gomas de mascar, pastas dentrificias, cigarros; certas profissões, como a de músicos de instrumento de sopro, poderão provocar estomatite angular.

Aykroyd e col.<sup>4</sup> (1949) encontraram, em Newfoundland, este sinal em 21,7% e 9,7% dos examinados, respectivamente em 1944 e 1948; Moore e Shaw<sup>37</sup> (1951), encontraram-na presente, em Groton Township, em 2,2% e 0,5% dos examinados, respectivamente no outono e na primavera.

Planchart<sup>47</sup> (1950), em população operária da Chacao, na Venezuela, verificou a presença de estomatite angular em 30,31% dos examinados.

Sepulveda<sup>52</sup> (1948), no Chile, separando este sinal em fissuras dos lábios e perleche, encontrou-os, em crianças, respectivamente, em 8,6% e 14,1%.

Oliveira e col. <sup>44</sup> (1952) verificaram estomatite angular em 9,9% dos convocados examinados.

Estabelecemos dividir êste achado clínico em três grupos de gravidades crescentes, a saber:

- Grau 1 — Leve descamação e maceração dos ângulos.
- Grau 2 — Maceração, crosta e inflamação leve ou moderada.
- Grau 3 — Acentuação do grau anterior, acompanhada de fortes fissuras.

O que encontramos em 4195 indivíduos, foi o seguinte:

|                         | Número | Porcentagem |
|-------------------------|--------|-------------|
| Ausente .....           | 3.089  | 73,63       |
| Presente — Grau 1 ..... | 1.023  | 26,36       |
| Presente — Grau 2 ..... | 58     |             |
| Presente — Grau 3 ..... | 25     |             |

{ 92,59  
5,24  
2,17

É interessante notar que dos que apresentam também, ao mesmo tempo, queilose, enquanto que, daqueles que não apresentaram estomatite angular, 21,65% possuíam queilose.



Fig. 9 — Estomatite angular (grau 2).

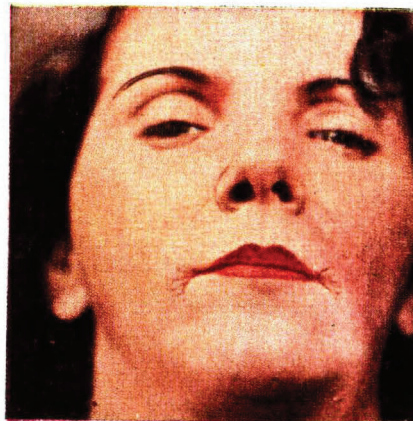


Fig. 10 — Estomatite angular (grau 3).

#### 6 — Queilose

A queilose da arriboflavinose se manifesta, geralmente, por um ligeiro edema, com decorrente aumento de brilho e secura da mucosa labial. Posteriormente há pregueamento da mucosa, cuja intensidade pode levar a rachaduras ou mesmo a ulcerações.

Também não é sinal patognomônico, pois irritantes químicos ou qualquer processo que dê dessecação da mucosa labial, ou febre, podem oca-

sionar queilose. Uma das queiloses que temos visto desenvolver-se com alguma freqüência é a alérgica, devida principalmente ao uso de cosméticos coloridos; nestes casos, a queilose geralmente é muito intensa e aparece abruptamente; a mudança da qualidade do produto, ou a proibição temporária do mesmo, podem fazer regredir rapidamente o estado de irritação dos lábios. Outros tipos de queiloses alérgicas são freqüentemente encontrados. Certos casos de queiloses podem desaparecer com a ministração de piridoxina.

Geralmente a queilose da arriboflavinose se localiza de preferência nos lábios inferiores.

Aykroyd e col.<sup>4</sup> (1949), em 1944, encontraram queilose, em Newfoundland, em 68,4% dos examinados.

Metcoff e col.<sup>36</sup> (1945), em Norris Point, acharam queilose em 6,19% da amostra.

Planchart<sup>47</sup> (1950), na Venezuela, encontrou queilose presente em 55,65%, enquanto que Sepulveda<sup>52</sup> (1948), no Chile, em 49,5% dos examinados.

Entre nós, Carvalho e Cruz<sup>13</sup> (1952), em escolares, acusaram presença deste sinal em 2,31%; de Oliveira e col.<sup>44</sup> (1952), em convocados para o exército, em 26,4%.

Nós, examinando neste ítem 4197 indivíduos, encontramos queilose em 30,83%.



Fig. 11 — Queilose e edema labial.



Fig. 12 — Queilose e estomatite angular.

#### 7 — Úlceras dos lábios

As úlceras labiais constituem, geralmente, um agravamento da queilose comum. Encontramo-las em 56 indivíduos de nossa amostra, dando, assim, a percentagem de 1,34%.

8 — *Palidez dos lábios*

A palidez dos lábios pode ser, segundo Jolliffe, um sinal que precede a queilose.

Encontramos palidez labial em 17,08% dos indivíduos de nossa amostra.

## D) MANIFESTAÇÕES LINGUAIS

As modificações da língua constituem lesões muito freqüentes nas deficiências nutritivas, principalmente naquelas de vitaminas do complexo B, notadamente na aniacinose, na arriboflavinose, na deficiência de vitamina B<sub>12</sub> e na de ácido fólico. Entretanto, outras doenças podem dar glossites.

Na arriboflavinose aparece a glossite, glossite esta muito sujeita à confusão com aquela ocasionada pela deficiência do ácido nicotínico e com a qual geralmente está associada. A glossite da arriboflavinose pode ser observada como remanescente da glossite pelagrosa tratada.

Na arriboflavinose aparece a glossite magenta característica, isto é, a língua torna-se ligeiramente sensível e vai adquirindo cor vermelho-púrpura denominada de cor magenta. Embora muitas vezes tivéssemos quadros clínicos que não nos permitiam duvidar estarmos frente a um caso típico de arriboflavinose, a cor da língua, entretanto, tendia mais para o vermelho-bife que para a magenta; haveria provavelmente nestes casos, associação com deficiência de ácido nicotínico. Sabemos que, em casos de língua pelagrosa típica, isto é, de cor vermelho-escarlate, pode haver, posteriormente ao tratamento específico, o desenvolvimento de nova tonalidade purpúrea que, por sua vez, desaparece com a ministração de riboflavina, denunciando, assim, associação de deficiências.

A alteração de cor da língua, tanto na arriboflavinose como na pelagra e no sprue vem acompanhada por alterações das papilas linguais geralmente iniciando-se pelas bordas anteriores e laterais (figura 7). A hipertrofia pode atingir tal estado em que então chega a haver fusão dessas papilas hipertróficas, com formação de fissuras no dorso da língua para, posteriormente, já em estado avançado e crônico, ocorrer a atrofia papilar com consequente alisamento de áreas da língua. Entretanto, como estas transformações das papilas linguais ocorrem também, e principalmente, na deficiência do ácido nicotínico, reservar-nos-emos para tratar dessas modificações papilares quando cuidarmos dos sinais de deficiência de ácido nicotínico.

9 — *Cor magenta*

A ocorrência da tonalidade purpúrea na língua tem sido levada em consideração por numerosos autores, quando se referem à deficiência de riboflavina, pois que, geralmente, está associada à ocorrência de estomatite angular, queilose e dermatite.

Jolliffe<sup>30</sup> (1950), referindo-se ao inquérito feito em Newfoundland, relata que, enquanto a taxa média de ingestão de riboflavina por pessoa e

por dia era de 1 mg em 1944 e de 2 mg em 1948, a ocorrência de língua de côr magenta foi de 10,7% e 0,3% respectivamente.

Metcoff e col.<sup>36</sup> (1945), em Norris Point, também em Newfoundland encontraram aquela tonalidade de côr da língua em 30% dos examinados. Moore e col.<sup>37</sup> (1951), em Groton Township, N. Y., acharam apenas em 0,3%. Planchart<sup>17</sup> (1950) encontrou língua com côr magenta em 1,35% da coletividade estudada.

Oliveira e col.<sup>44</sup> (1952), em convocados, encontraram língua com côr magenta em 1,2%.

Examinamos 4089 indivíduos neste item e, destes, 6,48% apresentaram a língua com tonalidade purpúrea. Nunca, entretanto, pudemos encontrar uma de côr magenta definitivamente manifestada. Havia, sim, tonalidade purpúrea e estes casos eram por nós considerados como positivos. Esta tonalidade, entretanto, nem sempre era uniforme e o aspecto geral, na maioria dos casos, variou segundo o estado das papilas linguais, uma vez que, dos 265 indivíduos com língua de côr magenta, 212 apresentavam papilas hipertrofiadas, fissuras, ou papilas atrofiadas, sinais êsses concomitantes ou não.

Embora deixando para tratar das modificações das papilas linguais quando se cuidar da deficiência de niacina, transcreveremos, no quadro resumo que segue, os resultados desta pesquisa. Outros sinais de que já tratamos em trabalho anterior<sup>23</sup> (1954), mas que muitas vêzes dizem respeito também à avitaminose B<sub>2</sub> serão aqui lembrados. O quadro seguinte fornece, pois, a relação de sinais e sintomas relacionados, por diversos autores, com a arriboflavinose.

QUADRO XXVI — Incidência de sintomas e sinais de arriboflavinose

| Sintomas e sinais                             | Porcentagem |
|---|-------------|
| Seborréia facial (qualquer localização) ..... | 60,33       |
| * Conjuntiva: vascularização aumentada .....  | 57,60       |
| * Fadiga visual .....                         | 49,39       |
| Língua: papilas hipertrofiadas .....          | 48,83       |
| * Ardor nos olhos .....                       | 44,95       |
| Língua: fissuras .....                        | 43,43       |
| * Fotofobia .....                             | 40,71       |
| * Lacrimejamento .....                        | 36,19       |
| Queilose .....                                | 30,83       |
| Estomatite angular .....                      | 26,36       |
| Vascularização circuncorneal .....            | 24,93       |
| * Lesões das bordas palpebras .....           | 22,90       |
| Língua: papilas atrofiadas .....              | 21,70       |
| Lábios: palidez .....                         | 17,08       |
| * Blefarite .....                             | 13,75       |
| Lesões do vestibulo nasal .....               | 12,87       |
| * Opacidade corneal .....                     | 11,80       |
| Eritema da face .....                         | 7,31        |
| Língua: côr magenta .....                     | 6,48        |
| Lábios: úlceras .....                         | 1,34        |

\* Estes sinais e sintomas já foram cuidados em trabalho anterior (23), quando descrevemos o quadro de avitaminose A.

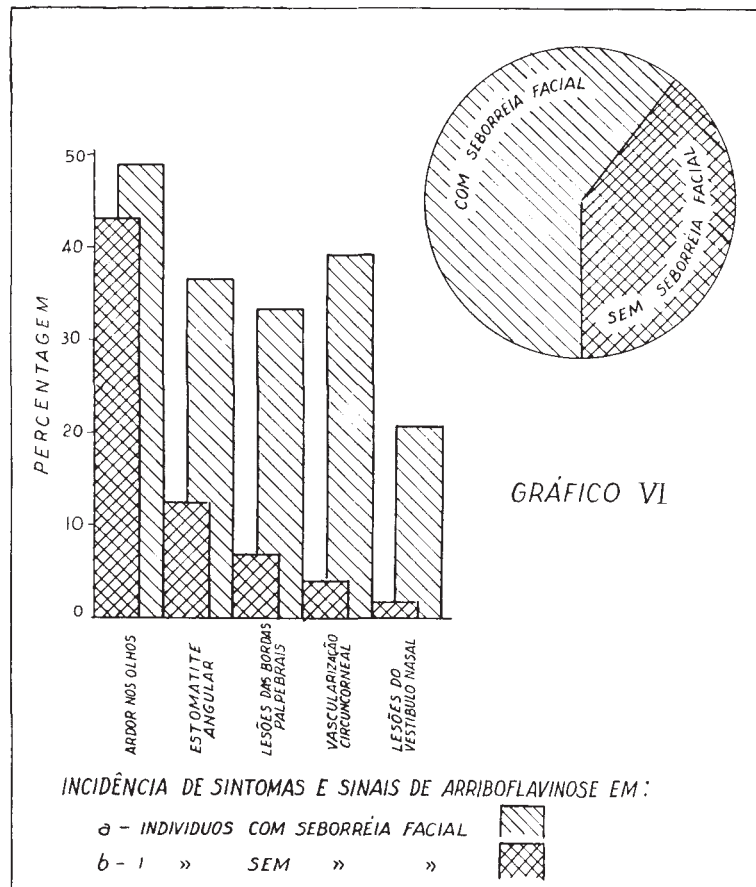
Tentamos, a seguir, algumas correlações entre sinais e sintomas de arriboflavinose.

Fomos verificar se a incidência de outros sinais e sintomas de arriboflavinose era mais freqüente nos que já possuíam um ou mais sinais típicos desta deficiência, em relação aos que não possuíam êstes sinais mais característicos.

A incidência, expressa em percentagem, de sinais que têm sido relacionados com a carência de vitamina B<sub>2</sub>, nos 2446 indivíduos portadores de Seborréia da face, em relação com aqueles sem esta lesão, está resumida no quadro seguinte:

QUADRO XXVII — Incidência de alguns sinais e sintomas ligados à arriboflavinose

| Sinais e sintomas                 | Em 2446 indivíduos com Seborréia da face | Em 1608 indivíduos sem Seborréia da face |
|-----------------------------------|--|--|
| Ardor nos olhos .....             | 48,81%                                   | 43,15%                                   |
| Estomatite angular .....          | 36,83%                                   | 12,74%                                   |
| Lesões das bordas palpebrais ..   | 33,60%                                   | 7,15%                                    |
| Vascularização circuncorneal .... | 39,32%                                   | 4,29%                                    |
| Lesões do vestibulo nasal .....   | 20,97%                                   | 1,67%                                    |





Calculando o Coeficiente de Yule (Q), o Coeficiente de contingência de Pearson e feita a estimativa das probabilidades de cada sintoma expressa em percentagem, teremos:

|  | Com<br>Seborréia | Sem<br>Seborréia | Total |
|--|------------------|------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Estomatite angular ..... | 901              | 205              | 1106  |
| <i>Sem</i><br>Estomatite angular ..... | 1545             | 1403             | 2948  |
| Total .....                            | 2446             | 1608             | 4054  |

$$\chi^2 = 283,8 \quad Q = 0,5992$$

$$P = 60,85\%$$

|   | Com<br>Seborréia | Sem<br>Seborréia | Total |
|---|------------------|------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Lesão das bordas palpebrais ..... | 822              | 115              | 937   |
| <i>Sem</i><br>Lesão das bordas palpebrais ..... | 1624             | 1493             | 3117  |
| Total .....                                     | 2446             | 1608             | 4054  |

$$\chi^2 = 382,0 \quad Q = 0,7358$$

$$P = 62,73\%$$

|   | Com<br>Seborréia | Sem<br>Seborréia | Total |
|---|------------------|------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Lesões do vestibulo nasal ..... | 513              | 27               | 540   |
| <i>Sem</i><br>Lesões do vestibulo nasal ..... | 1933             | 1581             | 3514  |
| Total .....                                   | 2446             | 1608             | 4054  |

$$\chi^2 = 292,5 \quad Q = 0,8790$$

$$P = 63,33\%$$

|                       | Com<br>Seborréia | Sem<br>Seborréia | T o t a l |
|-----------------------|------------------|------------------|-----------|
| <i>Com</i>            |                  |                  |           |
| Ardor nos olhos ..... | 1194             | 694              | 1888      |
| <i>Sem</i>            |                  |                  |           |
| Ardor nos olhos ..... | 1252             | 914              | 2166      |
| Total .....           | 2446             | 1608             | 4054      |

$$\chi^2 = 12,48 \quad Q = 0,1134$$

$$P = 52,24\%$$

|                                    | Com<br>Seborréia | Sem<br>Seborréia | T o t a l |
|------------------------------------|------------------|------------------|-----------|
| <i>Com</i>                         |                  |                  |           |
| Vascularização circuncorneal ..... | 962              | 69               | 1031      |
| <i>Sem</i>                         |                  |                  |           |
| Vascularização circuncorneal ..... | 1484             | 1539             | 3023      |
| Total .....                        | 2446             | 1608             | 4054      |

$$\chi^2 = 628,0 \quad Q = 0,8706$$

$$P = 65,52\%$$

Vemos que todos os sinais estudados apresentaram associação positiva significativa com Seborréia facial, como se pode ver pelos valores dos  $\chi^2$  e Q, embora as probabilidades P não tenham sido muito altas.

Com relação à intercorrência de Seborréia facial e o sintoma "Ardor nos olhos", conquanto o  $\chi^2$  tenha sido significativo, o valor de Q é muito baixo para nos permitir concluir por uma associação positiva significativa.

Vimos pelo cálculo de P que indivíduos que tenham Seborréia da face têm:

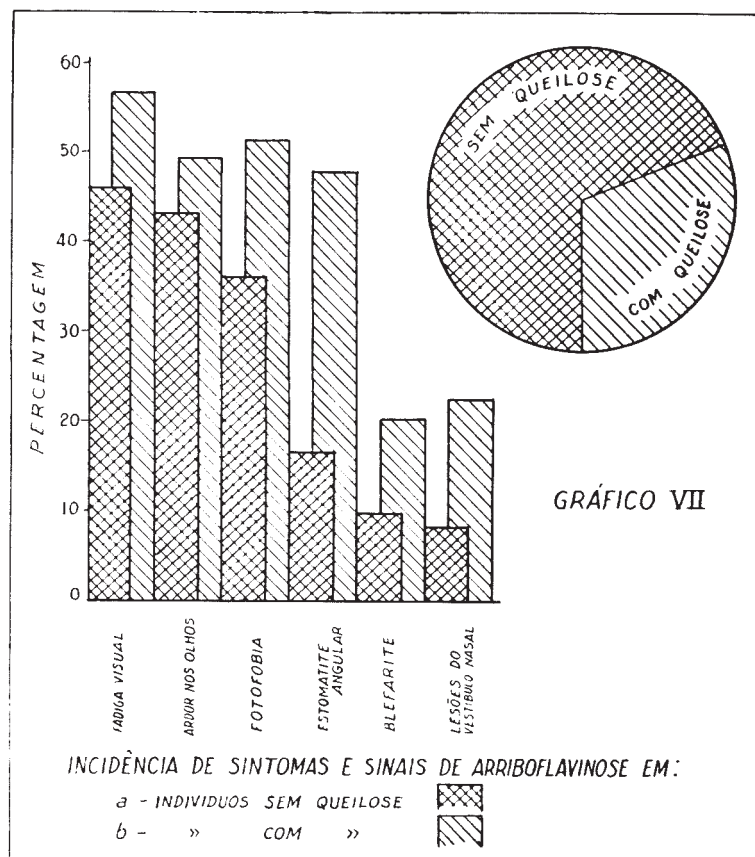
- 65,52% de probabilidade de possuir também Vascularização circuncorneal.
- 63,33% de probabilidade de possuir também Lesões do vestibulo nasal.
- 62,73% de probabilidade de possuir também Lesões das bordas palpebrais.
- 60,85% de probabilidade de possuir também Estomatite angular.
- 52,24% de probabilidade de possuir também Ardor nos olhos.

O mesmo se fazendo com referência aos que possuem queilose em relação aos que não a possuem, a incidência de outros sinais e sintomas de arriboflavinose é a que se segue:

QUADRO XXVIII — Incidência de alguns sinais e sintomas de arribo flavinose

| Sinais e sintomas               | Nos 1293 individuos com Queilose | Nos 2904 individuos sem Queilose |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Fadiga visual .....             | 56,84%                           | 46,00%                           |
| Ardor nos olhos .....           | 49,34%                           | 43,04%                           |
| Fotofobia .....                 | 51,43%                           | 35,95%                           |
| Estomatite angular .....        | 48,25%                           | 16,59%                           |
| Blefarite .....                 | 20,64%                           | 9,88%                            |
| Lesões do vestibulo nasal ..... | 22,73%                           | 8,47%                            |

Traduzindo êstes dados em gráfico teremos o de número VII.



Calculando  $\chi^2$ , Q e P teremos:

|                 | Com Queilose | Sem Queilose | Total |
|-----------------|--------------|--------------|-------|
| <i>Com</i>      |              |              |       |
| Blefarite ..... | 267          | 287          | 554   |
| <i>Sem</i>      |              |              |       |
| Blefarite ..... | 1026         | 2617         | 3643  |
| Total .....     | 1293         | 2904         | 4197  |

$$\chi^2 = 90,52 \quad Q = 0,4070$$

$$P = 70,16\%$$

|                          | Com Queilose | Sem Queilose | Total |
|--------------------------|--------------|--------------|-------|
| <i>Com</i>               |              |              |       |
| Estomatite angular ..... | 624          | 482          | 1106  |
| <i>Sem</i>               |              |              |       |
| Estomatite angular ..... | 669          | 2422         | 3091  |
| Total .....              | 1293         | 2904         | 4197  |

$$\chi^2 = 461,6 \quad Q = 0,6483$$

$$P = 72,27\%$$

|                                 | Com Queilose | Sem Queilose | Total |
|---------------------------------|--------------|--------------|-------|
| <i>Com</i>                      |              |              |       |
| Lesões do vestibulo nasal ..... | 294          | 246          | 540   |
| <i>Com</i>                      |              |              |       |
| Lesões do vestibulo nasal ..... | 999          | 2658         | 3657  |
| Total .....                     | 1293         | 2904         | 4197  |

$$\chi^2 = 162,4 \quad Q = 0,5215$$

$$P = 66,59\%$$

|                       | Com Queilose | Sem Queilose | Total |
|-----------------------|--------------|--------------|-------|
| <i>Com</i>            |              |              |       |
| Ardor nos olhos ..... | 638          | 1250         | 1888  |
| <i>Sem</i>            |              |              |       |
| Ardor nos olhos ..... | 655          | 1654         | 2309  |
| Total .....           | 1293         | 2904         | 4197  |

$$\chi^2 = 14,34 \quad Q = 0,1262$$

$$P = 54,36\%$$

|                                | Com Queilose | Sem Queilose | Total |
|--------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Fadiga visual <i>Com</i> ..... | 735          | 1336         | 2071  |
| Fadiga visual <i>Sem</i> ..... | 558          | 1568         | 2126  |
| Total .....                    | 1293         | 2904         | 4197  |

$$\chi^2 = 42,06 \quad Q = 0,2144$$

$$P = 57,49\%$$

|                            | Com Queilose | Sem Queilose | Total |
|----------------------------|--------------|--------------|-------|
| Fotofobia <i>Com</i> ..... | 665          | 1044         | 1709  |
| Fotofobia <i>Sem</i> ..... | 628          | 1860         | 2488  |
| Total .....                | 1293         | 2904         | 4197  |

$$\chi^2 = 88,97 \quad Q = 0,3071$$

$$P = 60,65\%$$

O estudo da simultaneidade da ocorrência entre blefarite, estomatite angular e lesões do vestibulo nasal com a queilose, isto é, de sinais clínicos entre si mostrou associação significativa e positiva, como se vê nos valores de  $\chi^2$  e Q.

Entretanto, relacionando os sintomas ardor nos olhos, fadiga visual e fotofobia com o sinal queilose, embora obtendo Q positivos, os valores destes como os de  $\chi^2$  foram baixos, de maneira a não nos permitir concluir por uma associação positiva significativa.

A probabilidade de um individuo que tenha queilose, ter também:

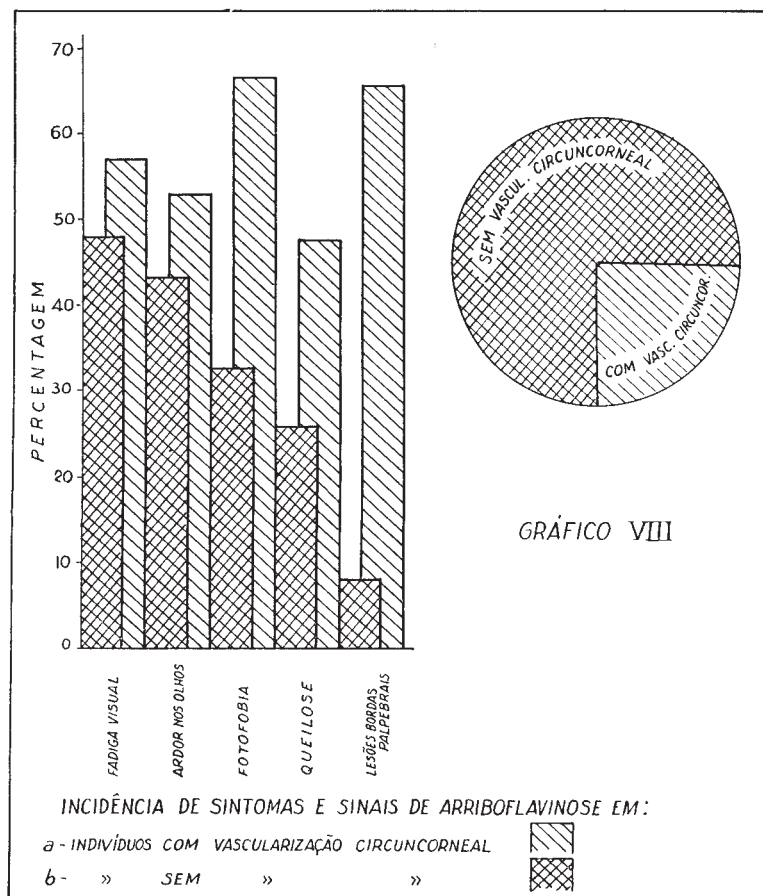
|                                 |             |
|---------------------------------|-------------|
| Estomatite angular .....        | é de 72,27% |
| Blefarite .....                 | é de 70,16% |
| Lesões do vestibulo nasal ..... | é de 66,59% |
| Fotofobia .....                 | é de 60,65% |
| Fadiga visual .....             | é de 57,49% |
| Ardor nos olhos .....           | é de 54,36% |

Repetindo o raciocínio para os portadores de vascularização circun-corneal teremos:

QUADRO XXIX — Incidência de alguns sinais e sintomas de arriboflavinose

| Sinais e sintomas               | Nos 1031 indivíduos com Vascularização circuncorneal | Nos 3105 indivíduos sem Vascularização circuncorneal |
|---------------------------------|--|--|
| Fadiga visual .....             | 47,83%   | 56,84%   |
| Ardor nos olhos .....           | 43,32%   | 52,66%   |
| Fotofobia .....                 | 32,81%   | 66,92%   |
| Queilose .....                  | 25,89%   | 47,42%   |
| Lesões das bordas palpebrais .. | 8,40%  | 65,56%   |

O gráfico VIII traduz, de outra forma, o que se relatou no quadro anterior.



Calculando  $\chi^2$ , Q e P teremos:

|                | Com Córnea<br>Vasc. circ. | Sem Córnea<br>Vasc. circ. | Total |
|----------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| <i>Com</i>     |                           |                           |       |
| Queilose ..... | 489                       | 804                       | 1293  |
| <i>Sem</i>     |                           |                           |       |
| Queilose ..... | 542                       | 2301                      | 2843  |
| Total .....    | 1031                      | 3105                      | 4136  |

$$\chi^2 = 167,0 \quad Q = 44,16$$

$$P = 66,48\%$$

|                                    | Com Córnea<br>Vasc. circ. | Sem Córnea<br>Vasc. circ. | Total |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| <i>Com</i>                         |                           |                           |       |
| Lesões das bordas palpebrais ..... | 676                       | 261                       | 937   |
| <i>Sem</i>                         |                           |                           |       |
| Lesões das bordas palpebrais ..... | 355                       | 2844                      | 3199  |
| Total .....                        | 1031                      | 3105                      | 4136  |

$$\chi^2 = 1.443,0 \quad Q = 0,9080$$

$$P = 87,72\%$$

|                       | Com Córnea<br>Vasc. circ. | Sem Córnea<br>Vasc. circ. | Total |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| <i>Com</i>            |                           |                           |       |
| Ardor nos olhos ..... | 543                       | 1345                      | 1888  |
| <i>Sem</i>            |                           |                           |       |
| Ardor nos olhos ..... | 488                       | 1760                      | 2248  |
| Total .....           | 1031                      | 3105                      | 4136  |

$$\chi^2 = 37,95 \quad Q = 0,2266$$

$$P = 56,99\%$$

|                     | Com Córnea<br>Vasc. circ. | Sem Córnea<br>Vasc. circ. | Total |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| <i>Com</i>          |                           |                           |       |
| Fadiga visual ..... | 586                       | 1485                      | 2071  |
| <i>Sem</i>          |                           |                           |       |
| Fadiga visual ..... | 445                       | 1620                      | 2065  |
| Total .....         | 1031                      | 3105                      | 4136  |

$$\chi^2 = 25,14 \quad Q = 0,1791$$

$$P = 56,79\%$$

|                            | Com Córnea<br>Vasc. circ. | Sem Córnea<br>Vasc. circ. | Total |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| Fotofobia ..... <i>Com</i> | 690                       | 1019                      | 1709  |
| Fotofobia ..... <i>Sem</i> | 341                       | 2086                      | 2427  |
| Total .....                | 1031                      | 3105                      | 4136  |

$$\chi^2 = 371,3 \quad Q = 0,6110$$

$$P = 74,18\%$$

Obtivemos valores altos para  $\chi^2$  e Q, excetuando-se, porém, quando se estudou a relação entre os sintomas ardor nos olhos e fadiga visual com o sinal vascularização circuncorneal.

Pelo cálculo de P, vimos que a probabilidade de um indivíduo da coletividade estudada, que apresente vascularização circuncorneal, ter também:

|                                    |             |
|------------------------------------|-------------|
| Lesões das bordas palpebrais ..... | é de 87,72% |
| Fotofobia .....                    | é de 74,18% |
| Queilose .....                     | é de 66,48% |
| Ardor nos olhos .....              | é de 56,99% |
| Fadiga visual .....                | é de 56,79% |

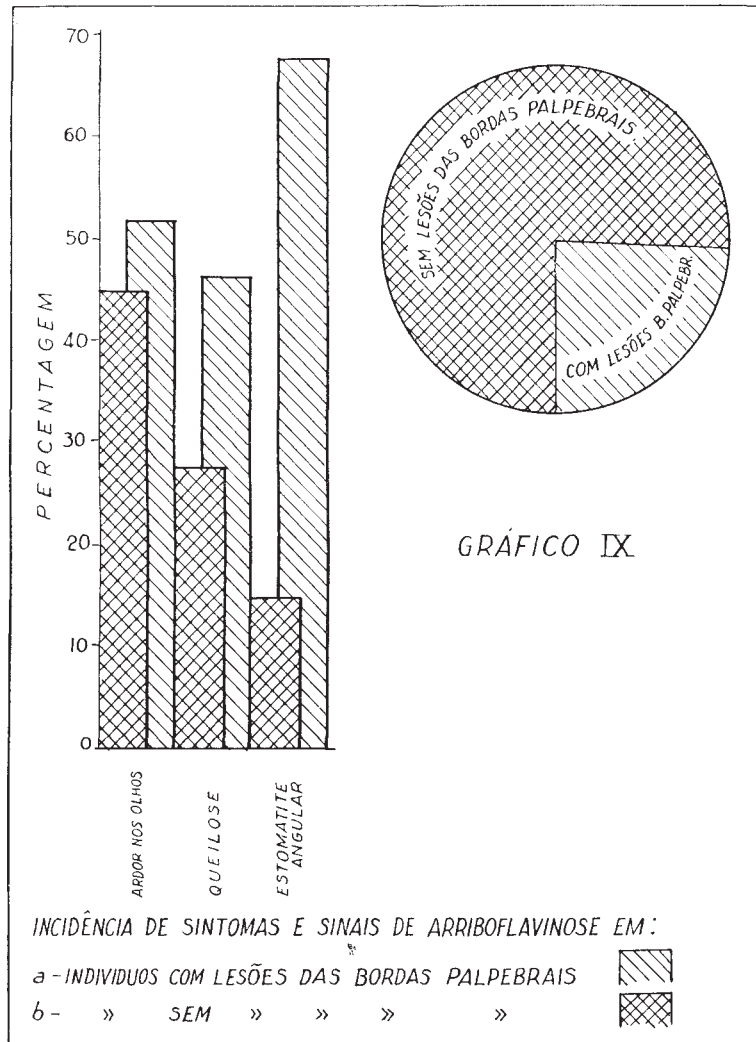
Fomos ainda verificar se a incidência de alguns sinais e sintomas nos que possuíam lesões das bordas palpebrais era maior do que nos que não as possuíam.

QUADRO XXX — Incidência de alguns sinais e sintomas de arriboflavinose

| Sinais e sintomas        | Nos 937 indivíduos<br>com lesões das<br>bordas palpebrais | Nos 3134 indivíduos<br>sem lesões das<br>bordas palpebrais |
|--------------------------|---|--|
| Ardor nos olhos .....    | 51,54%  | 44,79%   |
| Queilose .....           | 46,42%  | 27,38%   |
| Estomatite angular ..... | 67,99%  | 14,96%   |

O gráfico número IX nos dará melhor apreciação da questão.





Calculando  $\chi^2$ . Q e P teremos:

|                           | Com lesões bor-<br>das palpebrais | Sem lesões bor-<br>das palpebrais | Total |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Queilose <i>Com</i> ..... | 435                               | 858                               | 1293  |
| Queilose <i>Sem</i> ..... | 502                               | 2276                              | 2778  |
| Total .....               | 937                               | 3134                              | 4071  |

$$\chi^2 = 120,7 \quad Q = 0,3936$$

$$P = 80,65\%$$

|  | Com lesões bor-<br>das palpebrais | Sem lesões bor-<br>das palpebrais | T o t a l |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| <i>Com</i><br>Estomatite angular ..... | 637                               | 469                               | 1106      |
| <i>Sem</i><br>Estomatite angular ..... | 300                               | 2665                              | 2965      |
| Total .....                            | 937                               | 3134                              | 4071      |

$$\chi^2 = 10,25 \quad Q = 0,8469$$

$$P = 85,06\%$$

|                                     | Com lesões bor-<br>das palpebrais | Sem lesões bor-<br>das palpebrais | T o t a l |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| <i>Com</i><br>Ardor nos olhos ..... | 484                               | 1404                              | 1888      |
| <i>Sem</i><br>Ardor nos olhos ..... | 453                               | 1730                              | 2183      |
| Total .....                         | 937                               | 3134                              | 4071      |

$$\chi^2 = 13,64 \quad Q = 0,1366$$

$$P = 55,26\%$$

Ainda aqui, conquanto as associações entre os sinais clínicos fossem positivas e significantes como se poderá ver pelos resultados de  $\chi^2$  e Q, a intercorrência do sintoma ardor nos olhos com o sinal lesões das bordas palpebrais mostrou Q muito baixo para nos indicar associação positiva significativa.

Na coletividade estudada, indivíduos portadores de lesões das bordas palpebrais têm:

85,06% de probabilidade de ter também Estomatite angular.

80,65% de probabilidade de ter também Queilose.

55,26% de probabilidade de ter também Ardor nos olhos.

Já vimos no Quadro XXVI a incidência das lesões linguais que, comuns na deficiência de ácido nicotínico, também ocorrem na arriboflavínose.

Consideramos, aqui, um grupo de indivíduos que possuíam, na língua, zonas de hipertrofia, atrofia de papilas e fissuras em qualquer grau, concomitantemente ou não.

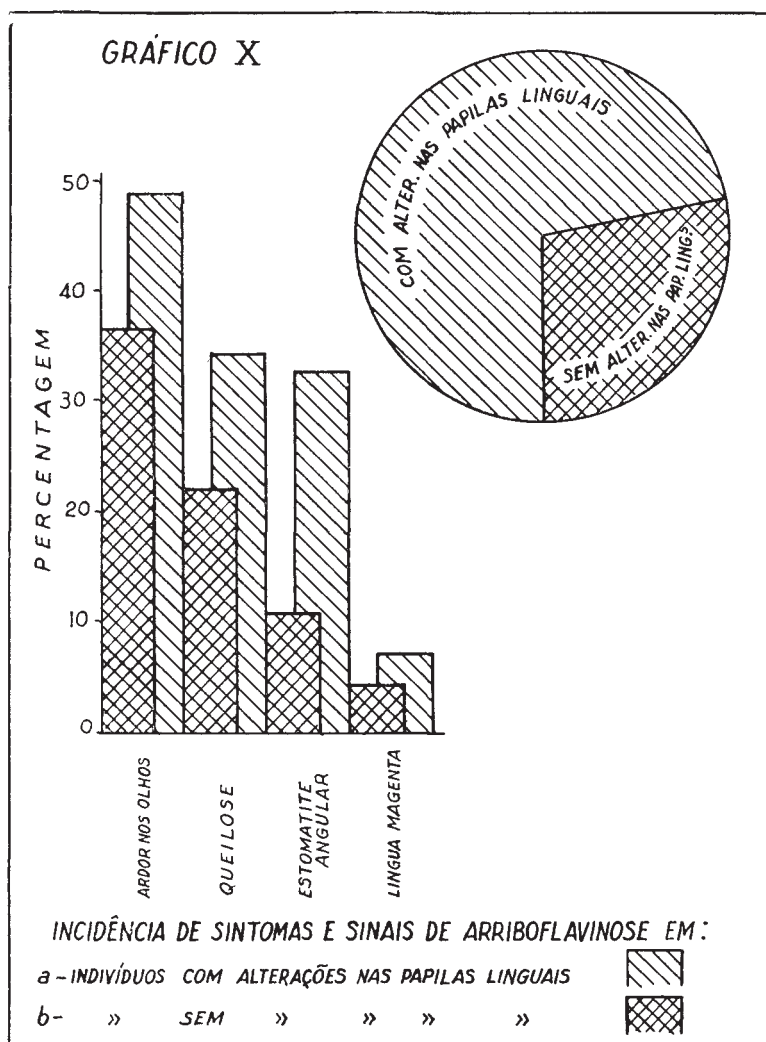
Encontravam-se, nestas condições, 2959 indivíduos de nossa amostra.

Vejamos, nestes, como ocorreram outros sinais e sintomas de arriboflavínose em relação ao grupo restante sem esta síndrome lingual:

QUADRO XXXI — Incidência de alguns sinais e sintomas de arribo flavinose

| Sinais e sintomas        | Em 2959 indivíduos com zonas de hipertrofia papilar e ou zonas de atrofia papilar e ou fissuras na língua | Em 1188 indivíduos sem zonas de hipertrofia papilar e ou zonas de atrofia papilar e ou fissuras na língua |
|--------------------------|---|---|
| Ardor nos olhos .....    | 48,97%  | 36,95%  |
| Queilose .....           | 34,80%  | 22,14%  |
| Estomatite angular ..... | 32,92%  | 11,11%  |
| Língua magenta .....     | 7,17%   | 4,46%   |

O gráfico X traduz a incidência dos sinais acima designados nos dois grupos considerados.



Calculando  $\chi^2$ , Q e P teremos:

|                      | Com papila hipertrofiada + atrofiada + fissuras | Sem papila hipertrofiada + atrofiada + fissuras | Total |
|----------------------|---|---|-------|
| <i>Com</i>           |   |   |       |
| Lingua magenta ..... | 212   | 53  | 265   |
| <i>Sem</i>           |   |   |       |
| Lingua magenta ..... | 2747  | 1135  | 3882  |
| Total .....          | 2959  | 1188  | 4147  |

$$\chi^2 = 10,36 \quad Q = 0,2460$$

$$P = 53,06\%$$

|                | Com papila hipertrofiada + atrofiada + fissuras | Sem papila hipertrofiada + atrofiada + fissuras | Total |
|----------------|---|---|-------|
| <i>Com</i>     |   |   |       |
| Queilose ..... | 1030  | 263   | 1293  |
| <i>Sem</i>     |   |   |       |
| Queilose ..... | 1929  | 925   | 2854  |
| Total .....    | 2959  | 1188  | 4147  |

$$\chi^2 = 63,44 \quad Q = 0,3050$$

$$P = 54,07\%$$

|                         | Com papila hipertrofiada + atrofiada + fissuras | Sem papila hipertrofiada + atrofiada + fissuras | Total |
|-------------------------|---|---|-------|
| <i>Com</i>              |   |   |       |
| Estomatite angular .... | 974   | 132   | 1106  |
| <i>Sem</i>              |   |   |       |
| Estomatite angular .... | 1985  | 1056  | 3041  |
| Total .....             | 2959  | 1188  | 4147  |

$$\chi^2 = 206,2 \quad Q = 0,5939$$

$$P = 57,43\%$$

|                       | Com papila hipertrofiada + atrofiada + fissuras | Sem papila hipertrofiada + atrofiada + fissuras | Total |
|-----------------------|---|---|-------|
| <i>Com</i>            |   |   |       |
| Ardor nos olhos ..... | 1449  | 439   | 1888  |
| <i>Sem</i>            |   |   |       |
| Ardor nos olhos ..... | 1510  | 749   | 2259  |
| Total .....           | 2959  | 1188  | 4147  |

$$\chi^2 = 49,37 \quad Q = 0,2416$$

$$P = 53,44\%$$

Verificamos que, em todos os casos,  $\chi^2$  foi significativa, embora os valores de Q, para a relação de língua de côr magenta e ardor nos olhos com a glossite não fossem altos.

Talvez isto se deva ao fato de que as alterações das papilas linguais, conquanto encontradas na arriboflavinose, são entretanto, mais freqüentes na deficiência de ácido nicotínico e a tonalidade magenta da língua é, segundo a quase totalidade dos nutrólogos, tida como característica da arriboflavinose.

O mesmo se diga das correlações entre as ocorrências de alterações papilares e os outros sinais típicos de arriboflavinose.

Assim, a probabilidade, em amostras iguais a nossa, de indivíduos que possuam zonas de hipertrofia, atrofia de papilas, e fissuras em qualquer grau, concomitantemente ou não, repito, a probabilidade de ter:

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| Estomatite angular ..... | é de 57,43% |
| Queilose .....           | é de 54,07% |
| Ardor nos olhos .....    | é de 53,44% |
| Língua magenta .....     | é de 53,06% |

São, como vemos, probabilidades muito próximas a 50%.

Num estudo de associações crescentes de sinais e sintomas, observamos que:

Dos 2446 indivíduos que apresentavam *Seborrêia facial* (a), 1003, isto é, 41,00%, tinham Queilose (b).

Dos 1608 que não possuíam *Seborrêia facial*, 290, isto é, 18,03%, eram portadores de Queilose.

Em seguida:

Dos 1003 examinados que apresentaram *Seborrêia facial* e *Queilose* (a + b), 668, isto é, 66,60%, possuíam também papilas hipertrofiadas na língua (c).

Dos 3195, que não apresentaram (a + b), 1362, isto é, 42,63%, demonstraram ser portadores de hipertrofia das papilas linguais.

Ainda:

Dos 668, que apresentavam ao mesmo tempo (a + b + c), 345, isto é, 51,65%, se queixaram de ardor nos olhos (d).

Enquanto que:

Dos 3514, que não mostraram (a + b + c), 1543, isto é, 43,91%, se queixaram de ardor nos olhos.

E, finalmente:

Dos 345 examinados que apresentavam ao mesmo tempo (a + b + c + d), 208, isto é, 60,28%, apresentavam também lesões das bordas palpebrais.

Dos 3855 indivíduos que não apresentavam (a + b + c + d), 729, isto é, 18,91%, apresentavam as lesões das bordas palpebrais.

|                                  | Com Seborréia<br>(a) | Sem Seborréia<br>(a) | Total |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Queilose (b) ..... | 1003                 | 290                  | 1293  |
| <i>Sem</i><br>Queilose (b) ..... | 1443                 | 1318                 | 2761  |
| Total .....                      | 2446                 | 1608                 | 4054  |

$$\chi^2 = 235,7 \quad Q = 0,5191$$

$$P = 59,74\%$$

|  | Com Seborréia<br>+ Quilose<br>(a+b) | Sem Seborréia<br>+ Quilose<br>(a+b) | Total |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Papilas hipertrof. (c) . | 668                                 | 1362                                | 2030  |
| <i>Sem</i><br>Papilas hipertrof. (c) . | 335                                 | 1833                                | 2168  |
| Total .....                            | 1003                                | 3195                                | 4198  |

$$\chi^2 = 175,7 \quad Q = 0,4570$$

$$P = 68,04\%$$

|                                     | Com Seborréia +<br>Queilose + Papilas<br>hipertrofiadas<br>(a+b+c) | Sem Seborréia +<br>Queilose + Papilas<br>hipertrofiadas<br>(a+b+c) | Total |
|-------------------------------------|--|--|-------|
| <i>Com</i><br>Ardor nos olhos ..... | 345  | 1543   | 1888  |
| <i>Sem</i><br>Ardor nos olhos ..... | 323  | 1971   | 2294  |
| Total .....                         | 668  | 3514   | 4182  |

$$\chi^2 = 13,56 \quad Q = 0,1541$$

$$P = 56,47\%$$

|   | Com Seborréia +<br>Queilose + Papilas<br>hipertrofiadas +<br>(a+b+c+d)<br>Ardor nos olhos | Sem Seborréia +<br>Queilose + Papilas<br>hipertrofiadas +<br>Ardor nos olhos<br>(a+b+c+d) | Total |
|---|---|---|-------|
| <i>Com</i>                              |   |   |       |
| Lesões das bordas pal-<br>pebrais ..... | 208   | 729   | 937   |
| <i>Sem</i>                              |   |   |       |
| Lesões das bordas pal-<br>pebrais ..... | 137   | 3126  | 3263  |
| Total .....                             | 345   | 3855  | 4200  |

$$\chi^2 = 312,8 \quad Q = 0,7337$$

$$P = 84,11\%$$

#### EXCREÇÃO URINÁRIA DE RIBOFLAVINA

A excreção de vitamina B<sub>2</sub> pela urina, embora pareça variar de acôrdo com a sua ingestão na dieta, sofre decisiva influência do nível desta vitamina nos tecidos do indivíduo estudado, da síntese microbiana intestinal, do grau ou capacidade de absorção intestinal e ainda, segundo alguns, da composição da dieta, principalmente em relação ao seu contingente protéico (Oldham e col. <sup>43</sup> (1946)).

A eliminação da riboflavina, faz-se, principalmente, pelo intestino e pela urina. A dosagem da excreção fecal, entretanto está altamente prejudicada uma vez que as reações químicas não conseguem distinguir se o que se dosa trata-se de riboflavina ou de resíduos de origem metabólica.

Hoje, já não se discute mais a síntese microbiana dessa vitamina na luz do intestino do homem e esta síntese prejudica certamente qualquer interpretação quanto à eliminação fecal de riboflavina e sua relação com os níveis tissulares desta vitamina. Basta lembrar que, durante um período de restrição dietética de riboflavina por algumas semanas, quando então o nível de excreção urinária já baixou sensivelmente, a eliminação pelas fezes pode continuar ainda cinco a seis vêzes mais elevada que a ingestão.

Davis e col. <sup>18</sup> (1946), entre outros, mostraram que os níveis de excreção fecal diferiram consideravelmente de indivíduo para indivíduo, permanecendo, entretanto, relativamente constantes para cada um, apesar da variação dietética.

Têm-se, usado, nas dosagens de vitamina B<sub>2</sub>, quer métodos microbiológicos, quer fluorimétricos. A técnica tem variado; mede-se a excreção urinária diária total, ou ministra-se dietas restritas associadas a doses de carga por via oral ou, o que nos parece melhor, parenteralmente, ou ainda mede-se a excreção após períodos de jejuns. Não há perfeito acôrdo quan-

to ao que se considera limite inferior de eliminação urinária normal de riboflavina.

Excreções inferiores a 200  $\gamma$  por dia tem sido, entretanto, consideradas insuficientes.

Strong e col.<sup>26</sup> (1941), usando método microbiológico, acharam que a excreção humana normal pareceu ser da ordem de 500 a 800  $\gamma$  por dia, quando os indivíduos estudados estiveram sujeitos à dieta normal. Êste valor desceu para 50-150  $\gamma$ , quando o consumo dietético da riboflavina esteve por volta de 1 a 2 mg de vitamina B<sub>2</sub> por dia.

Unglaub e Golsmith in<sup>28</sup> (1954) referem que, quando a dieta fornece menos que 1 mg de riboflavina por dia, a excreção urinária é da ordem de 9 a 14% da ingestão; quando a ingestão está acima de 1 mg, a excreção urinária representa 30% ou mais.

Davis e col.<sup>18</sup> (1946), entre outros, verificaram haver certo paralelismo entre a ingestão de riboflavina e a respectiva eliminação.

Jolliffe<sup>30</sup> (1950), em Newfoundland, relacionou a incidência de sinais de deficiência de vitamina B<sub>2</sub> em grupos constituídos por indivíduos cuja excreção urinária de riboflavina havia sido maior ou menor que 200  $\gamma$  por grama de creatinina excretada, limite êste considerado como o mínimo adequado.

Medimos a excreção urinária de vitamina B<sub>2</sub> em 125 indivíduos, relacionando esta excreção com a de creatinina.

Usamos o método florimétrico preconizado por Najjar<sup>40</sup> (1941); as medidas fluorimétricas foram efetuadas em aparelho "Lumetron", modelo 402 EF, equipado com filtros primários e secundários adequados.

Os resultados que encontramos acham-se consubstanciados no quadro XXXII.

QUADRO XXXII — Resultados da excreção urinária de riboflavina

| Grupo  | $\gamma$ de riboflavina por grama de creatinina excretada pela urina | Frequência | Porcentagem sôbre o total de casos |
|--------|--|------------|------------------------------------|
| I      | 0 —  200   | 106        | 84,80                              |
| II     | 200 —  400   | 13         | 10,40                              |
| III    | > que 400  | 6          | 4,80                               |
| Totais |  | 125        | 100,00                             |

Média = 119,46.

Desvio padrão S\* = 157,78.

Êrro padrão da média \*\* = 14,111.

$$* \quad S = \frac{1}{N} \sqrt{N \sum Xi^2 - (\sum Xi)^2} \quad \text{em que} \quad \begin{array}{l} S = \text{desvio padrão} \\ N = 125 \\ \sum Xi = 14.932,27 \end{array}$$

$$** \quad \frac{S}{\sqrt{N}}$$



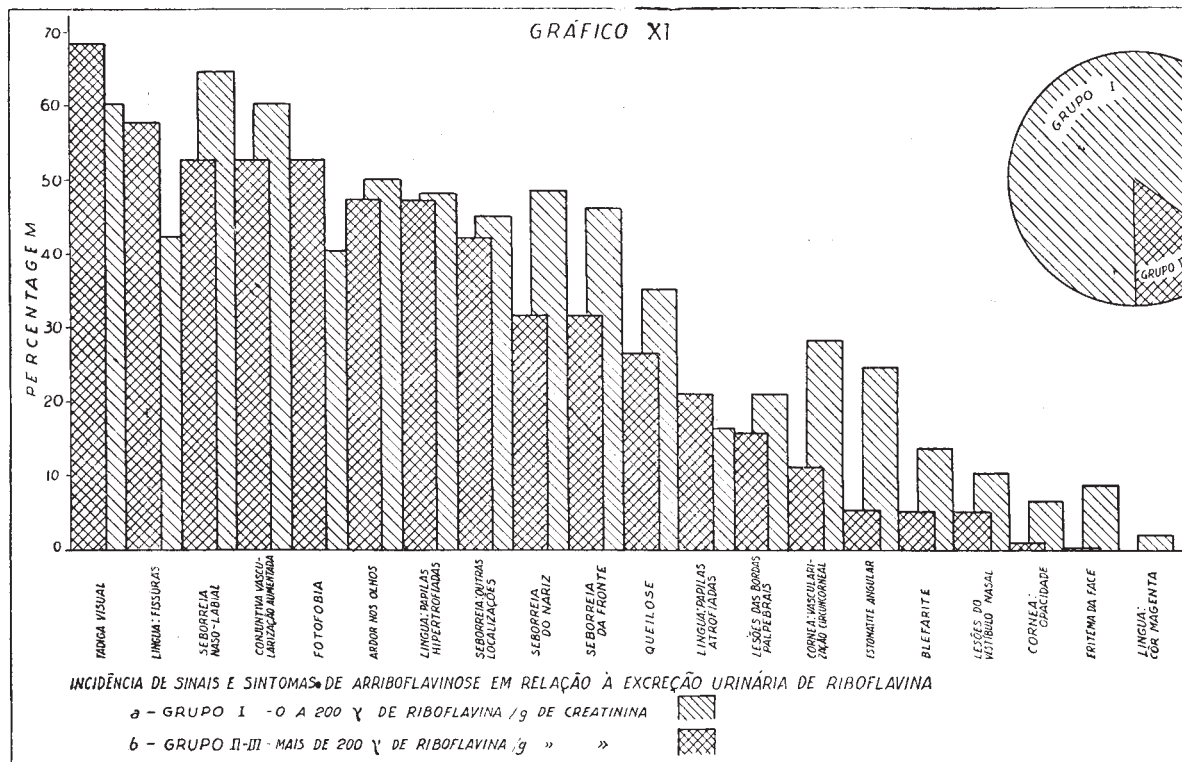
QUADRO XXXIII — Incidência de sinais e sintomas de arribo flavinose, em relação à excreção urinária de vitamina B<sub>2</sub>

| Sinais e sintomas                       | GRUPO I<br>0 — 200 γ de riboflavina/g. de creatinina.<br>106 indivíduos |             |       | GRUPO II-III<br>mais de 200 γ de riboflavina/g. de creatinina.<br>19 indivíduos |             |       | Diferença das percentagens |
|---|---|-------------|-------|---|-------------|-------|----------------------------|
|   | Ausentes  | Pre-sen-tes | P %   | Ausentes  | Pre-sen-tes | P %   |                            |
|   |   |             |       |   |             |       |                            |
| Fadiga visual                           | 42  | 64          | 60,37 | 6   | 13          | 68,42 | — 8,05                     |
| Língua — fissuras — Grau 1              | 61  | 36          | 42,45 | 8   | 10          | 57,89 | — 15,44                    |
| Língua — fissuras — Grau 2              | —   | 6           |       | —   | 1           |       | —                          |
| Língua — fissuras — Grau 3              | —   | 3           |       | —   | —           |       | —                          |
| Seborréia naso-labial — Grau 1          | 37  | 58          | 64,76 | 9   | 10          | 52,63 | + 12,13                    |
| Seborréia naso-labial — Grau 2          | 42  | 64          | 60,37 | 9   | 10          | 52,63 | + 7,74                     |
| Conjuntiva vascularização aumentada     | 63  | 43          | 40,56 | 9   | 10          | 52,63 | + 12,07                    |
| Fotofobia                               | 53  | 53          | 50,00 | 10  | 9           | 47,36 | + 0,24                     |
| Ardor nos olhos                         | 55  | 51          | 48,11 | 10  | 9           | 47,36 | + 0,75                     |
| Língua: papilas hipertrofiadas          | 56  | 38          | 45,09 | 11  | 8           | 42,10 | + 2,99                     |
| Seborréia: outras localizações — Grau 1 | 52  | 43          | 50,94 | 13  | 5           | 31,57 | + 19,37                    |
| Seborréia: outras localizações — Grau 2 | —   | 8           | 46,22 | —   | —           | 31,57 | + 14,65                    |
| Seborréia do nariz — Grau 1             | 11  | 11          |       | —   | 5           |       | —                          |
| Seborréia do nariz — Grau 2             | 57  | 38          |       | —   | 13          |       | 5                          |
| Seborréia da frente — Grau 1            | —   | 11          | 35,23 | —   | —           | 26,31 | + 8,92                     |
| Seborréia da frente — Grau 2            | 68  | 37          |       | —   | 14          |       | 5                          |
| Queilose                                | 87  | 17          |       | —   | 15          |       | 4                          |
| Língua: papilas atrofiadas              | 79  | 21          | 16,34 | 16  | 3           | 21,05 | + 4,71                     |
| Lesões das bordas palpebrais            | 76  | 30          | 21,00 | 16  | 2           | 15,78 | + 5,22                     |
| Córnea — vascularização circumcorneal   | 79  | 24          | 28,30 | 18  | 1           | 11,11 | + 17,19                    |
| Estomatite angular — Grau 1             | —   | 1           | 24,76 | —   | —           | 5,26  | + 19,50                    |
| Estomatite angular — Grau 2             | 87  | 14          |       | —   | 18          |       | 1                          |
| Estomatite angular — Grau 3             | 94  | 11          |       | —   | 18          |       | 1                          |
| Blefarite                               | 99  | 7           | 6,60  | 18  | —           | 1,00  | + 5,60                     |
| Lesões do vestibulo nasal               | 94  | 9           | 8,73  | 17  | —           | 0,00  | + 8,73                     |
| Córnea — opacidade                      | 100   | 2           | 1,96  | 18  | —           | 0,00  | + 1,96                     |
| Eritema da face                         | 103   | 2           | 1,90  | 19  | —           | 0,00  | + 1,90                     |
| Língua cor magenta                      | —   | 1           | —     | —   | —           | —     | —                          |
| Lábios: úlceras                         | —   | 1           | —     | —   | —           | —     | —                          |

Vemos, no quadro XXVII, que a maior parte (84,80%) dos indivíduos que se submeteram a este exame, indivíduos estes tomados da coletividade estudada, inteiramente ao acaso, apresentaram uma excreção de riboflavina tida como correspondente à dieta insuficiente nesta vitamina.

A distribuição da incidência de sintomas e sinais de arriboflavinose, nos grupos cuja eliminação de vitamina B<sub>2</sub> foi maior ou menor que 200  $\gamma$  por grama de creatinina excretada, está resumida no quadro XXXIII.

O gráfico XI mostra as diferenças absolutas das percentagens de positividade, no Grupo I em relação aos Grupos II + III.



A incidência de sinais e sintomas ligados à arriboflavinose foi, como vemos pelo quadro XXXIII, mais alto no grupo I que nos demais, isto é, aqueles indivíduos que, sujeitos às respectivas dietas habituais, apresentaram excreção urinária inferior a 200  $\gamma$  de riboflavina por grama de creatinina excretada, constituíram também um grupo, no qual foi encontrada maior incidência de sinais e sintomas de arriboflavinose.

Contrariamente ao que encontraram muitos autores, verificamos haver, portanto, certa relação entre excreção urinária de riboflavina e percentagem de incidência de sintomas.

#### A DEFICIÊNCIA DE NIACINA

A deficiência clássica do ácido nicotínico, caracterizada pela presença da tríade sintomática dos 3 D, isto é, Diarréia, Dermatose e Demência, é hoje em dia rara e somente em zonas de alta endemicidade pelagrosa podemos esperar o aparecimento de casos assim típicos. Esta tríade sintomática, quando ocorre, geralmente o faz em estados já muito adiantados e, fazer depender o diagnóstico de deficiência de vitamina PP ao aparecimento dessa síndrome seria certamente incorrer no grave erro de deixar passar despercebidos os casos restantes que constituem a grande maioria dos quadros de deficiência desta vitamina.

A deficiência do ácido nicotínico manifesta-se, preferentemente, de maneira polimorfa, inconstante, ora deixando predominar a sintomatologia intestinal, ora a nervosa, ora a cutânea. Por outro lado, constantemente acha-se associada a outras deficiências vitamínicas, principalmente àquelas do complexo B. Às vezes, torna-se mesmo impossível responsabilizar por um quadro clínico de deficiência a carência deste ou daquele fator do complexo B. Somente a prova terapêutica é que poderá trazer luz a estes casos. Há sinais ou sintomas que em certos doentes cedem com uma determinada vitamina, enquanto que em outros pacientes somente desaparecem com a ministração de outras vitaminas.

O problema da pelagra secundária deve ser considerado; Bean e col.<sup>5</sup> (1944) mostraram que 20-50% dos casos hospitalizados foram postos em evidência clínica pela intercorrência de outras causas, tais como: digestão enzimática diminuída, flora bacteriana anormal, lesões hepáticas que perturbam o armazenamento da vitamina, perturbações motoras do tubo gastrointestinal e ainda disenterias, colites, gestação e lactação.

Muito pouco se tem evoluído no diagnóstico clínico ou bioquímico dos estados iniciais da carência de vitamina PP. Os exames bioquímicos do sangue por exemplo, estão sendo intensamente estudados, mas os métodos melhores não são ainda práticos, e os práticos não são seguros.

A prova de eliminação urinária está sujeita a dúvidas, uma vez que ainda não se conhece, com segurança, quais os verdadeiros produtos de excreção de niacina entre os inúmeros compostos piridínicos habitualmente presentes na urina.

Dos sintomas e sinais referidos como constantemente presentes em pelagrosos, mas que também se encontram, por exemplo, na deficiência de vitamina B<sub>1</sub> ou B<sub>2</sub>, alguns já foram cuidados anteriormente.

Apresentaremos, então, os resultados da pesquisa dos sinais e sintomas restantes.

#### A) MANIFESTAÇÕES CUTANEAS

##### 1 — *Lesões pelagróides*

As lesões cutâneas da pelagra variam de aspecto de caso para caso segundo intensidade, forma, cõr e localização. Geralmente, ocorrem nos lugares expostos à excitação actínica, mas também não são raras as formas intertriginosas.

De início, a pele fica ligeiramente eritematosa, podendo apresentar sensação de queimação ou de coceira; em seguida, torna-se edemaciada, tensa e até com vesículas e infecção secundária. Aparece, geralmente, pigmentação, que escurecerá então para vermelho-marron a cõr vermelha viva do estado inicial. A descamação, que aparece na maioria dos casos, inicia-se pelo centro da lesão; podem existir fissuras. É o que se chama lesão hipertrófica. O limite da pele lesada com a pele sã é muito nítido. Geralmente é lesão simétrica bilateral podendo todavia ser unilateral, conforme relatam Bean e col.<sup>6</sup> (1944), em 32 casos que responderam à terapêutica específica.

Nos indivíduos de idade mais avançada, desenvolve-se, com maior frequência, a pelagra chamada atrófica e a pele apresenta-se inelástica e acompanhada de pigmentação e descamação.

Pudemos ver em alguns casos, ao mesmo tempo, duas ou mais formas de dermatite pelagrosa.

Neste inquérito examinamos a pele dos membros superiores e inferiores e definimos, para padronizar a técnica de exame clínico, como “lesões pelagróides” as “lesões eritematosas descamativas, de bordos definidos, acompanhadas de dõr e ardência local, geralmente simétricas, ocorrendo preferencialmente nas partes comumente expostas aos raios solares”.

Borsook e col.<sup>8</sup> (1943) na California encontraram dermatite pelagrosa em apenas 1 caso, dos 1153.

Entre nós têm-se descrito alguns casos clínicos de pelagra: Costa e Castro<sup>15</sup> (1938), Pernetta e De Martino<sup>46</sup> (1945), Mourão<sup>38</sup> (1949), Couto<sup>26</sup> (1950) e outros.

Carvalho e Cruz<sup>13</sup> (1952) assinalam dermatite pelagrosa em 0,27% de escolares de Curitiba. Parahym<sup>45</sup> (1952) em 80 casos de doenças de carência que examinou, no sertão pernambucano, encontrou 13 casos de dermatite pelagróide. Oliveira e col.<sup>44</sup> (1952), em convocados para o serviço militar, diagnosticaram pelagrosa em 5,5% dos examinados.

Nós encontramos 28 casos com lesões pelagróides nos membros superiores e 180 nos membros inferiores, o que deu as seguintes percentagens:

|   |       |
|---|-------|
| Lesões pelagróides nos membros superiores ..... | 0,66% |
| Lesões pelagróides nos membros inferiores ..... | 4,33% |

#### B) MANIFESTAÇÕES DO APARELHO DIGESTIVO

As perturbações do tubo gastro intestinal são freqüentes no decurso da deficiência da vitamina PP. Geralmente as mais precoces são aquelas alterações do epitélio da cavidade oral, notadamente as alterações da côr, do aspecto das papilas, da sensibilidade lingual, porém tudo leva a crer que toda a mucosa do tubo digestivo esteja igualmente afetada. Náuseas e vômitos podem aparecer já nesta fase inicial, mas não devemos esperar por estas manifestações para concluirmos pela presença de uma deficiência inicial de ácido nicotínico ou de sua amida.

#### 2 — *Glossite*

A glossite é um dos sinais que mais comumente está presente na deficiência do ácido nicotínico. Aparece cedo, iniciando-se geralmente por uma sensação de ardência, ou mesmo dôr, não só na língua como em toda a mucosa oral. A côr altera-se para um vermelho escarlata ou vermelho bife. As alterações das papilas linguais iniciam-se por hipertrofia e evoluindo até a atrofia nos casos mais adiantados ou crônicos e são notadas, inicialmente, na região da ponta e dos bordos, conforme zona indicada na figura 13.

O edema lingual pode ocorrer.

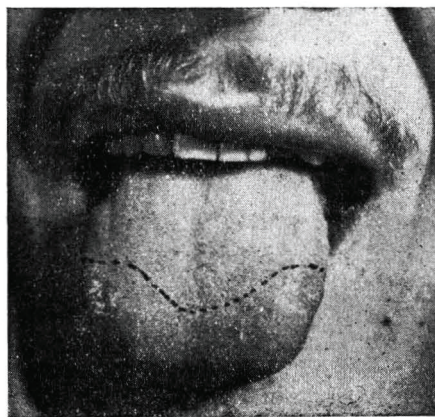


Fig. 13

a) *Extremidade ou bordas vermelhas*

O avermelhamento da mucosa lingual é a alteração inicial da glossite.

Goldsmith e col.<sup>24</sup> (1950) encontraram este sinal presente em 17% dos indivíduos examinados, em 1948, e Borsook e col.<sup>8</sup> (1943) em apenas 0,17%.

Nas 3992 fichas respondidas neste ítem e aceitas, obtivemos a distribuição seguinte:

|                         | N.º   | %     | N.º   | %     |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Ausente .....           |       |       | 1.991 | 49,87 |
| Presente — Grau 1 ..... | 1.595 | 39,95 | 2.001 | 50,13 |
| Presente — Grau 2 ..... | 343   | 8,59  |       |       |
| Presente — Grau 3 ..... | 63    | 1,58  |       |       |

b) *Côr vermelho-escarlata*

A côr vermelho-escarlata ou vermelho-bife, como querem alguns, evidencia-se como decorrência do agravamento da glossite. Tem sido referida em outros casos de deficiência, mas hoje está, pela maioria, estabelecido que corresponde à deficiência de ácido nicotínico, enquanto que a côr magenta traduz mais uma deficiência de riboflavina. Na maioria das vezes ocorre na pelagra sub-aguda.

Aykroyd e col.<sup>4</sup> (1949) encontraram esta côr lingual presente em 5,8 e 2,4% no inquérito de Newfoundland, enquanto que Borsook e col.<sup>8</sup> (1943) em 0,17% e Moore e Shaw<sup>37</sup> (1951) encontraram 4,8% durante o outono e 0,8% na primavera.

Entre nós, Costa<sup>14</sup> (1944) encontrou “rubefação da língua” em 14,4% das crianças examinadas.

Examinando, neste ítem, 4095 indivíduos, encontramos línguas com tonalidade vermelho-escarlata em 204 indivíduos, isto é, em 4,97% dos examinados.

c) *Papilas hipertrofiadas*

Já tivemos oportunidade, anteriormente, de tecer algumas considerações sôbre a hipertrofia das papilas linguais, quando tratamos da deficiência de riboflavina.

Nos estados muito iniciais há engorgitamento das papilas, principalmente as da ponta e as dos lados da língua.

Em Newfoundland, em 1944, Aykroyd e col.<sup>4</sup> (1949), encontraram papilas hipertrofiadas na ponta da língua em 13,7% e em tôda extensão da língua

em 21,1%. As percentagens em 1948, isto é, depois do programa do enriquecimento dos alimentos, foram, respectivamente, de 14,9 e 7,7%; isto nos dá a entender serem as hipertrofias papilares da ponta da língua as que primeiro aparecem, mas as que desaparecem por último, quando sob tratamento.

Moore<sup>37</sup> (1951), em Township, N. Y., encontrou apenas 2,7% no outono e não encontrou na primavera.

Nós, em 4182 indivíduos de nossa amostra, encontramos hipertrofia das papilas da língua em 2030 indivíduos, isto é, em 48,83% dos examinados.

Vide figuras 14 e 15.

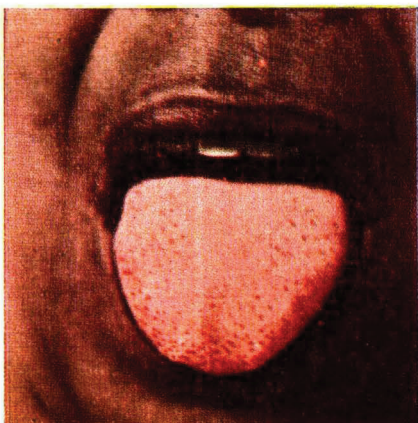


Fig. 14 — Hipertrofia das papilas linguais.



Fig. 15 — Hipertrofia das papilas linguais.

#### d) *Papilas atrofiadas*

A atrofia papilar geralmente ocorre nos casos mais adiantados e crônicos das deficiências nutritivas.

Nas zonas de atrofia, a superfície da língua apresenta-se lisa e brilhante. É comum encontrarem-se zonas de atrofia papilar ao lado de zonas de hipertrofia, pois ambos os processos, assim como a alteração da cor e o fissuramento da mucosa lingual, são aspectos de evolução de um mesmo processo patológico.

Aykroyd e col.<sup>4</sup> (1949) encontraram percentagem de incidência de atrofia papilar muito próxima à de hipertrofia. Moore e col.<sup>37</sup> (1951) verificaram possuírem atrofia papilar 3,3% dos indivíduos examinados no

outono, contra 1,5% dos que o foram na primavera. Planchart<sup>47</sup> (1950), na Colômbia, encontrou atrofia das papilas em 24,43% dos examinados.

Encontramos atrofia papilar em 907 indivíduos, isto é, em 21,70% dos examinados neste item.

e) *Fissuras*

Segundo alguns autores, com a hipertrofia de muitas papilas pode haver o fissuramento da língua.

É mais precoce o fissuramento visível na zona da rafe mediana; desta, outros ramos se formam. Este aspecto, entretanto, não é freqüente, sendo, mesmo, mais comuns, pequenas fissuras situadas principalmente nas extremidades da língua.

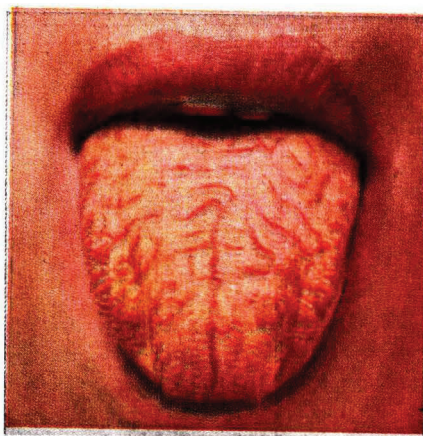


Fig. 16 — Língua escrotal (grau 3).

O agravamento dêste fissuramento pode emprestar à língua um aspecto peculiar, muito conhecido como o de língua escrotal, (figura 16). Convem lembrar que muitas outras causas, que não a deficiência de ácido nicotínico, podem provocar fissuras na mucosa lingual.

Em Newfoundland<sup>4</sup> (1949), foram encontradas fissuras na língua de cerca de 9% dos indivíduos examinados.

Dividimos os casos de fissuras linguais em 3 graus de progressiva intensidade e conceituados da seguinte maneira:

- Gráu 1 — Uma ou duas fissuras.
- Gráu 2 — Múltiplas fissuras.
- Gráu 3 — Língua escrotal.



Obtivemos os seguintes resultados:

|          |                          | N.º   | %     | %       |
|----------|--------------------------|-------|-------|---------|
| Fissuras | Ausentes .....           | 2.376 | 56,56 | } 43,43 |
|          | Presentes — Grau 1 ..... | 1.215 | 28,92 |         |
|          | Presentes — Grau 2 ..... | 451   | 10,73 |         |
|          | Presentes — Grau 3 ..... | 159   | 3,78  |         |

Do caso de fissuramento em grau 3 obtivemos a fotografia representada na figura 16.

Para comparar com os nossos dados citaremos os achados de Moore <sup>37</sup> (1951), em Township, N. Y., que, também classificando êste sinal em graus, obteve:

|                | No outono<br>% | Na primavera<br>% |
|----------------|----------------|-------------------|
| Leve .....     | 3,3            | 1,8               |
| Moderado ..... | 1,5            | 0,5               |
| Severo .....   | 0,1            | 0,0               |

f) *Edema*

O edema da língua é referido como um dos sinais que completa a glossite pelagrosa. Êste edema é percebido facilmente pela constatação de depressões imprimidas pelo contacto da língua contra os dentes.

Encontramos 607 casos (figura 17) positivos, o que nos dá, sobre o total examinado, a percentagem de 14,47%.

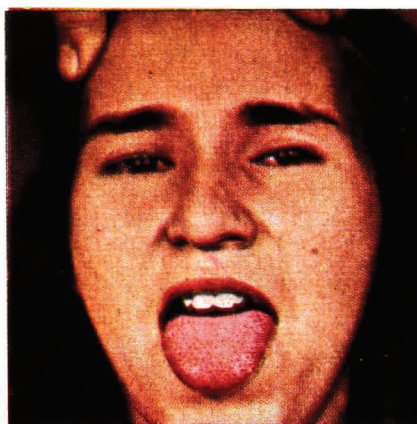


Fig. 17 — Edema da língua e hipertrofia papilar.

Aykroyd e col.<sup>4</sup> (1949), encontraram-no presente em 4,9% dos examinados, em 1944.

g) *Tremor*

É o tremor da língua verificado com freqüência nos distúrbios de deficiência nutritiva, inclusive na de ácido nicotínico.

Em 4189 examinados neste ítem, encontramos tremor da língua em 781 indivíduos, isto é, em 18,64%.

Queremos repetir aqui que êstes sinais constituem, em seu conjunto, o que se denomina de glossite pelagrosa. Comumente tivemos oportunidade de observar, em um mesmo indivíduo, ao mesmo tempo, diferentes formas destas alterações linguais.

Em nossa coletividade, 2959 indivíduos apresentavam hipertrofia das papilas, atrofia papilar, fissuras da mucosa lingual, concomitantemente ou não.

3 — *Anorexia*

A anorexia, comum também na pelagra, já foi cuidada quando nos referimos à sua presença na deficiência de tiamina.

4 — *Vômitos*

O mesmo se pode dizer a respeito dêste sinal.

5 — *Dôr epigástrica*

Também já referido no estudo da deficiência tiamínica.

6 — *Prisão de ventre*

A incidência de queixas de prisão de ventre entre os indivíduos que constituem a nossa coletividade também já foi vista no capítulo da hipotiaminose.

Fazendo parte do quadro digestivo da deficiência de ácido nicotínico ou sua amida convém ressaltar que, embora as diarréias crônicas tenham sido consideradas como um dos sinais mais característicos, a prisão de ventre, segundo opinião de autores como Jolliffe, é mais freqüentemente encontrada em deficiências desta vitamina.

7 — *Diarréia*

A diarréia crônica tem sido referida também como habitual no quadro de deficiência de ácido nicotínico.

Entre nós entretanto, dada a alta freqüência de distúrbios intestinais por causas várias, principalmente as infecciosas, teríamos que deduzir, do que foi encontrado, a influência devida àquelas causas.

Dos 4195 argüidos, 511, isto é, 12,18%, referiram ser vítimas de diarréias freqüentes.

C) MANIFESTAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO

As manifestações do sistema nervoso fazem parte da síndrome de deficiência do ácido nicotínico.

São muitas as citações bibliográficas que referem o fato de que aquelas, às vêzes, atingem tal grau que podem levar os paciente à demência. Leves desordens psíquicas ou ainda, nervosismo, insônia, neurastenia, falta de memória, estado de depressão podem preceder o quadro típico de pelagra por semanas ou meses. Com o progredir da deficiência podem ocorrer alterações de reflexo e sensibilidade profunda, tremores e marcha atáxica, a qual, freqüentemente, está associada com a neurite periférica.

Os sintomas sinais ligados às perturbações nervosas da deficiência de ácido nicotínico, mas que já foram relacionados quando tratamos das manifestações nervosas da hipotiaminose são os seguintes:

- a) Nervosismo
- b) Falta de memória
- c) Sensação de desconforto
- d) Alterações dos reflexos aquileu e patelar.

Em resumo, damos no quadro XXXIV a incidência, em percentagens, dos sintomas e sinais referidos como encontradiços na deficiência de ácido nicotínico.

QUADRO XXXIV — Incidência de sinais e sintomas ligados à deficiência de ácido nicotínico

| Sintomas e sinais                               | %     |
|---|-------|
| * Nervosismo .....                              | 75,96 |
| Língua: extremidade ou bordos vermelhos .....   | 50,13 |
| Língua: papilas hipertrofiadas .....            | 48,83 |
| * Prisão de ventre .....                        | 46,37 |
| * Falta de memória .....                        | 45,31 |
| Língua: fissuras .....                          | 43,43 |
| * Dôr epigástrica .....                         | 38,27 |
| * Anorexia .....                                | 36,30 |
| * Sensação de desconforto .....                 | 34,37 |
| Língua: papilas atrofiadas .....                | 21,70 |
| Tremor .....                                    | 18,64 |
| Língua: Edema .....                             | 14,47 |
| * Vômitos .....                                 | 13,92 |
| Diarréia .....                                  | 12,18 |
| * Reflexo Aquileu: ausente .....                | 5,43  |
| Língua: côr vermelho-escarlata .....            | 4,97  |
| * Reflexo patelar: ausente .....                | 4,54  |
| Lesões pelagróides dos membros inferiores ..... | 4,33  |
| Lesões pelagróides dos membros superiores ..... | 0,66  |

#### COMBINAÇÕES DE SINAIS E SINTOMAS

Vejamos agora algumas correlações entre sinais e sintomas tidos como freqüentes na deficiência de ácido nicotínico.

Já tivemos oportunidade de tecer algumas considerações sobre o significado da prisão de ventre no quadro clínico da carência de vitaminas do

\* Item já considerado, quando tratamos da deficiência de Tiamina.

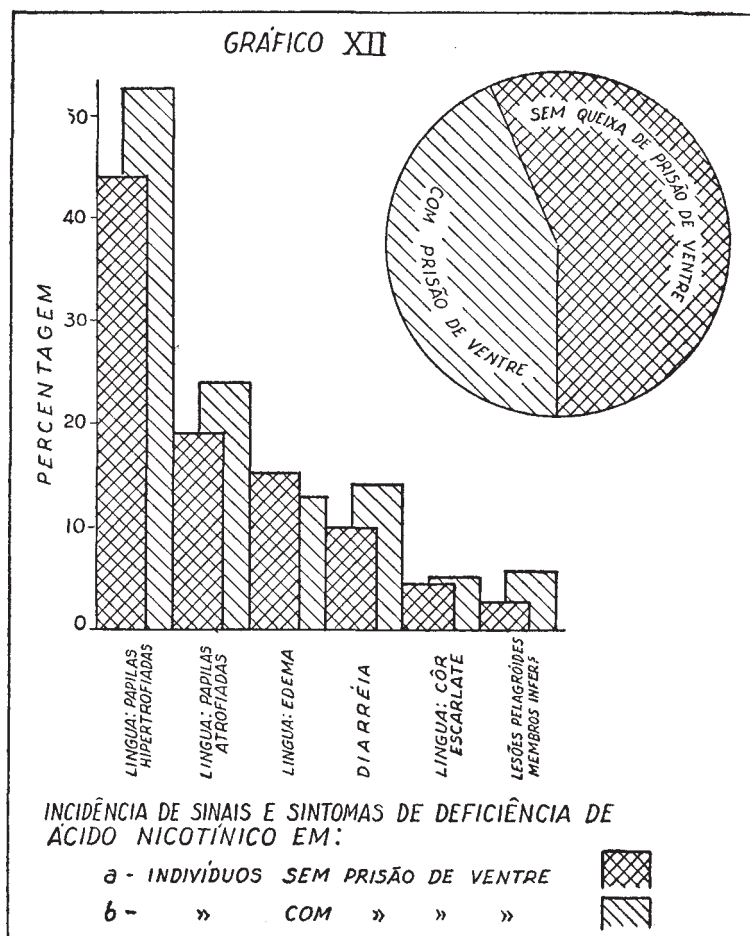
complexo B, quando então ressaltamos o fato de que inúmeros fatores, que não a carência vitamínica, podem influir no seu aparecimento.

Relacionando a queixa de "prisão de ventre" com alguns sintomas e sinais freqüentes na aniacinose, verificamos o que consta do quadro XXXV.

QUADRO XXXV — Incidência de sinais e sintomas ligados à deficiência de ácido nicotínico

| Sinais e sintomas                               | Em 1943 indivíduos com Queixa de Prisão de ventre | Em 2247 indivíduos sem Queixa de Prisão de ventre |
|---|---|---|
| Língua: papilas hipertrofiadas ..               | 52,75%  | 44,72%  |
| Língua: papilas atrofiadas .....                | 24,24%  | 19,40%  |
| Língua: edema .....                             | 13,32%  | 15,48%  |
| Diarréia .....                                  | 14,41%  | 10,28%  |
| Língua: cor escarlate .....                     | 4,94%   | 4,80%   |
| Lesões pelagróides dos membros inferiores ..... | 5,91%   | 2,89%   |

O gráfico XII refere-se aos achados deste quadro.



Calculando o coeficiente de Yule Q, o coeficiente de contingência de Pearson  $\chi^2$  e feita a estimativa das probabilidades de cada caso considerado acima tivemos:

|   | Com Queixa de Prisão de ventre | Sem Queixa de Prisão de ventre | Total |
|---|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Lesões pelagróides membros inferiores . | 115                            | 65                             | 180   |
| <i>Sem</i><br>Lesões pelagróides membros inferiores . | 1828                           | 2182                           | 4010  |
| Total .....   | 1943                           | 2247                           | 4190  |

$$\chi^2 = 23,21 \quad Q = 0,3572$$

$$P = 58,35\%$$

|  | Com Queixa de Prisão de ventre | Sem Queixa de Prisão de ventre | Total |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Língua côr escarlate ..... | 96                             | 108                            | 204   |
| <i>Sem</i><br>Língua côr escarlate ..... | 1847                           | 1139                           | 3986  |
| Total .....                              | 1943                           | 2247                           | 4190  |

$$\chi^2 = 9,58 \quad Q = 0,2918$$

$$P = 50,38\%$$

|                                  | Com Queixa de Prisão de ventre | Sem Queixa de Prisão de ventre | Total |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Língua edema ..... | 259                            | 348                            | 607   |
| <i>Sem</i><br>Língua edema ..... | 1684                           | 1899                           | 3583  |
| Total .....                      | 1943                           | 2247                           | 4190  |

$$\chi^2 = 3,915 \quad Q = 0,0873$$

$$P = 47,58\%$$

|  | Com Queixa<br>de Prisão de<br>ventre | Sem Queixa<br>de Prisão de<br>ventre | Total |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Papilas hipertrofiadas ..... | 1025                                 | 1005                                 | 2030  |
| <i>Sem</i><br>Papilas hipertrofiadas ..... | 918                                  | 1242                                 | 2160  |
| Total .....                                | 1943                                 | 2247                                 | 4190  |

$$\chi^2 = 26,89 \quad Q = 0,1596$$

$$P = 54,17\%$$

|  | Com Queixa<br>de Prisão de<br>ventre | Sem Queixa<br>de Prisão de<br>ventre | Total |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Papilas atrofiadas ..... | 471                                  | 436                                  | 907   |
| <i>Sem</i><br>Papilas atrofiadas ..... | 1472                                 | 1811                                 | 3283  |
| Total .....                            | 1943                                 | 2247                                 | 4190  |

$$\chi^2 = 14,37 \quad Q = 0,1412$$

$$P = 53,66\%$$

|                              | Com Queixa<br>de Prisão de<br>ventre | Sem Queixa<br>de Prisão de<br>ventre | Total |
|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Diarréia ..... | 280                                  | 231                                  | 511   |
| <i>Sem</i><br>Diarréia ..... | 1663                                 | 2016                                 | 3679  |
| Total .....                  | 1943                                 | 2247                                 | 4190  |

$$\chi^2 = 17,90 \quad Q = 0,1988$$

$$P = 54,79\%$$

Ora, fácil nos é verificar que, em todos os casos, tivemos  $\chi^2$  com valores pequenos, e com os Coeficientes de Yule muito baixos para se permitir concluir por uma associação positiva. As probabilidades de um indivíduo que tenha prisão de ventre ter também um dos outros sinais ou sintomas considerados, concordando com os valores de  $\chi^2$  e Q, são tôdas muito próximas do valor de 50%.

Em vista, então, da baixa associação entre a queixa de prisão de ventre e a ocorrência dos sintomas e sinais estudados, procuramos separar desses indivíduos com prisão de ventre aqueles que também tivessem, ao mesmo tempo, um outro sintoma tido como muito freqüente na deficiência de ácido nicotínico, isto é, nervosismo.

Dos 1943 que se queixaram de prisão de ventre, 1586, isto é, 81,62% queixavam-se também de nervosismo.

Dos 2247 sem queixa de prisão de ventre, 1597, isto é, 71,07% se queixaram de nervosismo.

A diferença da incidência foi pequena, senão vejamos:

|  | Com<br>Nervosismo<br>(a) | Sem<br>Nervosismo<br>(a) | Total |
|--|--------------------------|--------------------------|-------|
| Prisão de ventre <i>Com</i><br>(b) ..... | 1586                     | 357                      | 1943  |
| Prisão de ventre <i>Sem</i><br>(b) ..... | 1597                     | 650                      | 2247  |
| Total .....                              | 3183                     | 1007                     | 4190  |

$$\chi^2 = 63,58 \quad Q = 0,2877$$

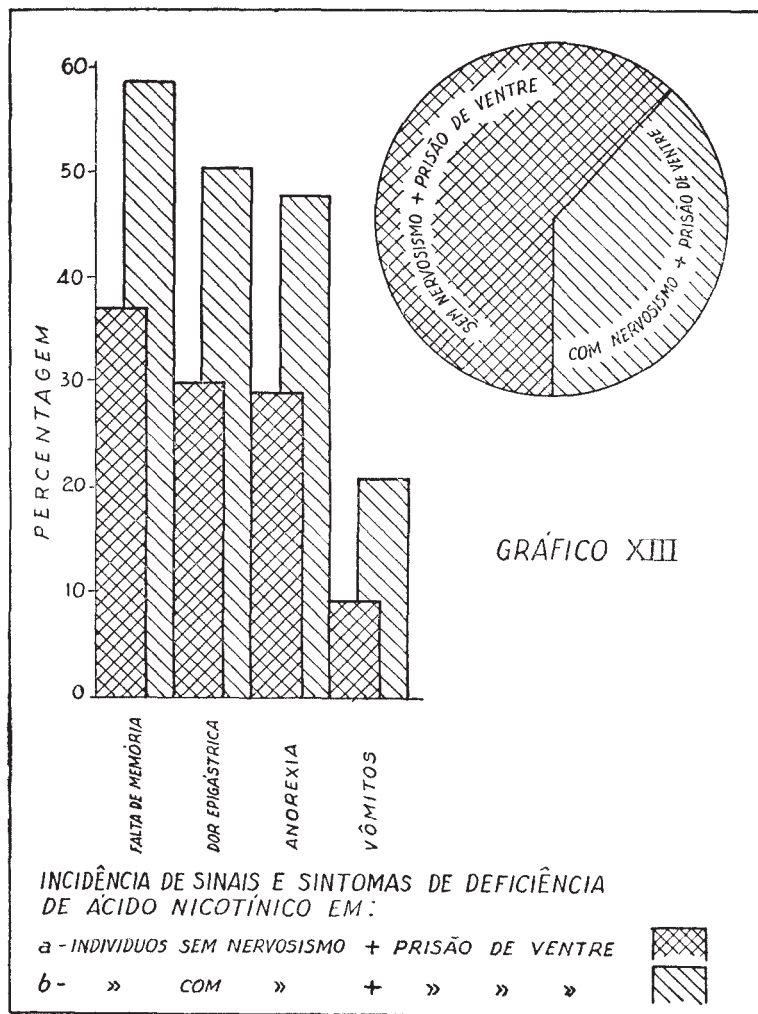
$$P = 53,45\%$$

Posto isto fomos ver a ocorrência de alguns sintomas no grupo que tinha queixa de prisão de ventre e nervosismo ao mesmo tempo, em relação aos que não se referiram a estas duas queixas.

QUADRO XXXVI — Incidência de alguns sintomas de deficiência de ácido nicotínico

| Sinais e sintomas      | Em 1586 indivíduos<br>com Nervosismo +<br>Prisão de ventre | Em 2604 indivíduos<br>sem Nervosismo +<br>Prisão de ventre |
|------------------------|--|--|
| Falta de memória ..... | 58,89%   | 37,13%   |
| Dôr epigástrica .....  | 50,81%   | 30,03%   |
| Anorexia .....         | 48,29%   | 29,14%   |
| Vômitos .....          | 21,31%   | 9,40%  |

Veja também o Gráfico XIII.



Calculando  $\chi^2$ , Q e P teremos:

|                            | Com Nervosismo + Prisão de ventre | Sem Nervosismo + Prisão de ventre | Total |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Com Falta de memória ..... | 934                               | 967                               | 1901  |
| Sem Falta de memória ..... | 652                               | 1637                              | 2289  |
| Total .....                | 1586                              | 2604                              | 4190  |

$\chi^2 = 132,5$       Q = 0,4160  
P = 63,30%



|                                     | Com<br>Nervosismo +<br>Prisão de ventre | Sem<br>Nervosismo +<br>Prisão de ventre | T o t a l |
|-------------------------------------|---|---|-----------|
| <i>Com</i><br>Dor epigástrica ..... | 806                                     | 782                                     | 1588      |
| <i>Sem</i><br>Dor epigástrica ..... | 780                                     | 1822                                    | 2602      |
| Total .....                         | 1586                                    | 2604                                    | 4190      |

$$\chi^2 = 181,0 \quad Q = 0,4130$$

$$P = 62,87\%$$

|                              | Com<br>Nervosismo +<br>Prisão de ventre | Sem<br>Nervosismo +<br>Prisão de ventre | T o t a l |
|------------------------------|---|---|-----------|
| <i>Com</i><br>Anorexia ..... | 766                                     | 759                                     | 1525      |
| <i>Sem</i><br>Anorexia ..... | 820                                     | 1845                                    | 2665      |
| Total .....                  | 1586                                    | 2604                                    | 4190      |

$$\chi^2 = 156,1 \quad Q = 0,3885$$

$$P = 62,01\%$$

|                             | Com<br>Nervosismo +<br>Prisão de ventre | Sem<br>Nervosismo +<br>Prisão de ventre | T o t a l |
|-----------------------------|---|---|-----------|
| <i>Com</i><br>Vômitos ..... | 338                                     | 245                                     | 583       |
| <i>Sem</i><br>Vômitos ..... | 1248                                    | 2359                                    | 3607      |
| Total .....                 | 1586                                    | 2604                                    | 4190      |

$$\chi^2 = 116,5 \quad Q = 0,4456$$

$$P = 62,62\%$$

Verificamos então valores de  $\chi^2$  mais significantes. Os valores de Q, embora positivos, são relativamente baixos.

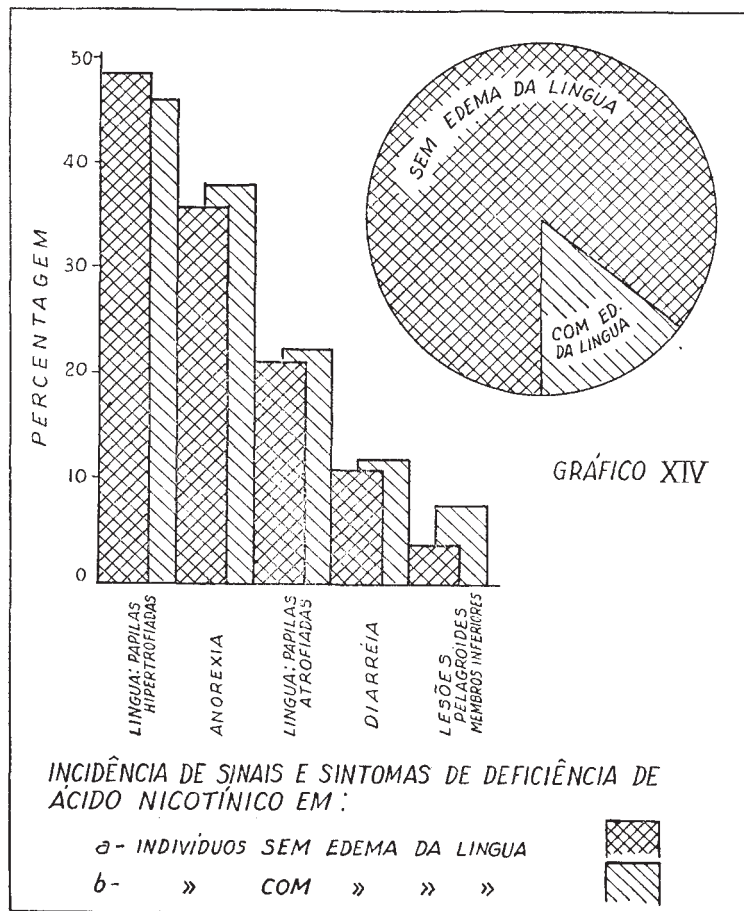
Um dos sinais linguais que mais tem sido relacionado com a deficiência de ácido nicotínico é o edema da língua, sôbre o qual já tivemos oportunidade de tecer considerações.

Tentando relacionar a incidência de edema na língua com a presença de alterações papilares e ainda com a de lesões pelagróides, anorexia e diarreia, o que obtivemos foi o seguinte:

QUADRO XXXVII — Incidência de alguns sinais e sintomas ligados à deficiência de ácido nicotínico

| Sinais e sintomas                               | Em 607 indivíduos com Edema da língua | Em 3589 indivíduos sem Edema da língua |
|---|---------------------------------------|--|
| Língua: papilas hipertrofiadas ..               | 46,29%                                | 48,73%                                 |
| Anorexia .....                                  | 38,05%                                | 36,05%                                 |
| Língua: papilas atrofiadas .....                | 22,40%                                | 21,48%                                 |
| Diarréia .....                                  | 13,01%                                | 12,03%                                 |
| Lesões pelagróides dos membros inferiores ..... | 7,74%                                 | 3,70%                                  |

Veja-se gráfico XIV.



Calculando  $\chi^2$ , Q e P teremos:

|   | Com Edema da língua | Sem Edema da língua | Total |
|---|---------------------|---------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Papila hipertrofiadas ..... | 281                 | 1749                | 2030  |
| <i>Sem</i><br>Papila hipertrofiadas ..... | 326                 | 1840                | 2166  |
| Total .....                               | 607                 | 3589                | 4196  |

$$\chi^2 = 1,236 \quad Q = 0,0488$$

$$P = 47,89\%$$

|  | Com Edema da língua | Sem Edema da língua | Total |
|--|---------------------|---------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Papilas atrofiadas ..... | 136                 | 771                 | 907   |
| <i>Sem</i><br>Papilas atrofiadas ..... | 471                 | 2818                | 3289  |
| Total .....                            | 607                 | 3589                | 4196  |

$$\chi^2 = 0,206 \quad Q = 0,0269$$

$$P = 51,14\%$$

|                              | Com Edema da língua | Sem Edema da língua | Total |
|------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Diarréia ..... | 79                  | 432                 | 511   |
| <i>Sem</i><br>Diarréia ..... | 528                 | 3157                | 3685  |
| Total .....                  | 607                 | 3589                | 4196  |

$$\chi^2 = 0,406 \quad Q = 0,0446$$

$$P = 51,89\%$$

|  | Com Edema da língua | Sem Edema da língua | Total |
|--|---------------------|---------------------|-------|
| <i>Com</i><br>Lesões pelagróides: membros inferiores | 47                  | 133                 | 180   |
| <i>Sem</i><br>Lesões pelagróides: membros inferiores | 560                 | 3456                | 4016  |
| Total .....  | 607                 | 3589                | 4196  |

$$\chi^2 = 20,62 \quad Q = 0,3712$$

$$P = 66,52\%$$

|                | Com Edema da língua | Sem Edema da língua | Total |
|----------------|---------------------|---------------------|-------|
| <i>Com</i>     |                     |                     |       |
| Anorexia ..... | 231                 | 1294                | 1525  |
| <i>Sem</i>     |                     |                     |       |
| Anorexia ..... | 376                 | 2295                | 2671  |
| Total .....    | 607                 | 3589                | 4196  |

$$\chi^2 = 0,898 \quad Q = 0,0428$$

$$P = 51,83\%$$

Outra vez obtivemos  $\chi^2$ , muito baixos para nos permitir pensar em uma associação positiva significativa; esta conclusão ainda é alicerçada pelos valores de Q, que são próximos ao da independência. As probabilidades P estão também muito próximas ao valor 50%.

As modificações nas papilas linguais parecem estar ligadas com o aparecimento de cõr avermelhada nos bordos linguais, senão vejamos:

Dos 2959, que apresentavam zonas de hipertrofia, atrofia, fissuras linguais concomitantemente ou não, 1864, isto é, 62,99%, apresentavam também bordos da língua de cõr vermelha viva, ao passo que, dos 1188 sem aquelas alterações das papilas linguais, apenas 137, isto é, 11,53%, apresentavam bordos com a cõr vermelha acentuada.

|                           | Com Língua papilas hipertrofiadas e ou atrofiadas e ou com fissuras | Sem Língua papilas hipertrofiadas e ou atrofiadas e ou com fissuras | Total |
|---------------------------|---|---|-------|
| <i>Com</i>                |   |   |       |
| Língua bordos vermelhos . | 1864  | 137   | 2001  |
| <i>Sem</i>                |   |   |       |
| Língua bordos vermelhos . | 1095  | 1051  | 2146  |
| Total .....               | 2959  | 1188  | 4147  |

$$\chi^2 = 0,898 \quad Q = 0,0428$$

$$P = 64,61\%$$

Neste caso pois, pelos valores de  $\chi^2$  e Q, podemos concluir por uma associação altamente significativa.

#### SUMMARIO E CONCLUSÕES

Foi examinada clínica e bioquimicamente uma coletividade de 4208 indivíduos que se tinham como normais e constituída por acompanhantes de pessoas que se utilizavam dos serviços dos Centros de Saúde da Capital.

No presente trabalho examinamos os resultados pertinentes às deficiências do complexo B, isto é, à deficiência de tiamina, de riboflavina e de niacina.

Foi lembrado o relativo valor patognomônico de cada um dos sinais e sintomas das deficiências do complexo B.

a) *Tiamina*

Sinais e sintomas relacionados ao sistema nervoso, ao aparelho digestivo e ao cardiovascular foram pesquisados e os resultados encontram-se no Quadro XXI e XXII.

Pesquisamos a sensação vibratória em 2336 indivíduos, com um diapasão de 256 C.P.S. e obtivemos o que consta do Quadro XX.

Procuramos ver se nos indivíduos que já apresentavam sintomas ou sinais tidos como os mais representativos da hipotiaminose a incidência de outras manifestações de deficiências era mais alta que nos restantes.

Associando sintomas e sinais ligados aos distúrbios do sistema nervoso (veja págs. 45, 46 e 47) encontramos coeficientes de Pearson,  $\chi^2$ , que traduziram associações altamente significantes e coeficientes de Yule, Q, indicando associações positivas. As probabilidades, P, de um indivíduo que tenha uma ou mais das manifestações do sistema nervoso ter outras ligados à hipovitaminose B<sub>1</sub> foram sendo cada vcz maiores.

Associando sintomas e sinais ligados às perturbações do aparelho digestivo (veja-se págs. 48 e 49) obtivemos valores de  $\chi^2$  altamente significantes e os de Q indicando associação positiva.

Finalmente, tentando associações de alguns sintomas e sinais ligados ao sistema cardiovascular e que mais freqüentemente ocorrem no período prodrômico de deficiência de tiamina (veja-se págs. 50 e 51) verificamos que, no que se refere às intercorrências dos sintomas entre si, houve associações altamente significantes e positivas. Com relação, entretanto, ao sinal "edema dos membros inferiores", obtivemos para  $\chi^2$ , um valor não significativo ao nível de 5%. Êste achado é corroborado pelo valor muito baixo de Q, assim como pelo valor da probabilidade, P, próximo de 50%.

Medimos a excreção urinária de tiamina em 165 indivíduos de nossa amostra e os resultados, divididos em grupos, estão representados no Quadro XXIII. A média da eliminação urinária foi de 248,18  $\gamma$  de tiamina por grama de creatinina excretada e ainda o desvio padrão  $S = 238,384$  e o erro padrão da média  $= 18.623$ .

A distribuição da incidência de sintomas e sinais de hipovitaminose B<sub>1</sub> nos grupos cuja eliminação foi maior ou menor de 150  $\gamma$  de tiamina por grama de creatinina está resumida no Quadro XXIV. Por êste quadro verificamos que as maiores percentagens de ocorrência de sintomas e sinais

de hipotiaminose. entretanto, estão localizadas, indiferentemente, nos dois grupos considerados e isto nos leva a crer que, pelo menos em relação à vitamina B<sub>1</sub>, não houve correlação entre a excreção urinária de tiamina e o aparecimento maior de sintomas e sinais tidos como característicos da deficiência de vitamina B<sub>1</sub>. Tudo nos levou a crer que a dosagem da excreção urinária de tiamina nos dá apenas a situação do indivíduo no momento em que se faz a coleta de urina, enquanto que a análise dos sinais e sintomas desta deficiência, traduz melhor a história da nutrição da coletividade.

#### b) *Riboflavina*

Sinais e sintomas cutâneos, oculares, labiais e linguais ligados à deficiência de riboflavina em nossa coletividade, foram pesquisados e os resultados, expressos em percentagens, acham-se resumidos no Quadro XXVI.

A ocorrência de seborréia facial, sua distribuição percentual segundo a localização e segundo o grau acha-se no Quadro XXV. Mais de 90% das seborréias faciais encontradas foram classificadas no grau 1, isto é, muito leves. Também no que se refere a incidência de estomatite angular, 92,59% dos portadores desta lesão apresentavam-na no grau 1, isto é, com maceração e descamação leves dos ângulos comissurais.

Encontramos maior incidência de sinais e sintomas de arriboflavinose em indivíduos que já possuíam um sinal considerado como dos mais típicos nesta deficiência. Vejam-se para isso os Quadros XXVII, XXVIII, XXIX, XXX e XXXI e os gráficos respectivamente correspondentes VI, VII, VIII, IX e X.

Estudando as associações das intercorrências crescentes entre sinais e sintomas, achamos o que se encontra nas páginas 81 e 82 deste trabalho.

Medimos a excreção urinária de riboflavina em 125 indivíduos e os resultados, divididos em grupos, acham-se no Quadro XXXII. A média foi de 119,46, o desvio padrão  $S = 157,78$  e o erro padrão da média  $= 14,111$ . Os resultados desta medida nos indicam que 84,80% dos indivíduos que foram submetidos a este exame apresentaram uma excreção de riboflavina tida como resultante de dieta insuficiente nesta vitamina.

A distribuição da incidência de sintomas e sinais de arriboflavinose, nos grupos cuja eliminação de vitamina B<sub>2</sub> foi maior ou menor que 200  $\gamma$  por grama de creatinina excretada, está resumida no Quadro XXXIII e representada no gráfico XI. Vemos que a incidência de manifestações de arriboflavinose foi mais alta naqueles indivíduos que, sujeitos às respectivas dietas habituais, apresentaram excreção urinária inferior a 200  $\gamma$  de riboflavina por grama de creatinina excretada.

c) *Niacina*

Nesta mesma coletividade, pesquisando as manifestações clínicas tidas como pertinentes ao quadro da deficiência de niacina obtivemos os resultados, expressos em percentagem, que estão no Quadro XXXIV.

Tentando estudo de associação entre os sintomas e sinais de deficiência de niacina obtivemos resultados que se encontram resumidos nos Quadros XXXV, XXXVI e XXXVII e nos gráficos respectivamente correspondentes XII, XIII e XIV. Obtivemos geralmente associações baixas e probabilidades próximas ao valor 50% entre as manifestações tidas como características da deficiência de niacina.

## SUMMARY AND CONCLUSIONS

This paper deals with clinical and biochemical examinations in order to detect hypovitaminosis of the B complex group in 4208 individuals considered by themselves normal, who, have attended the Health Centers of São Paulo, accompanying patients.

The relative importance of the signs and symptoms of the different hypovitaminosis B was discussed.

*Thiamine*

Signs and symptoms related to the Central Nervous, Digestive and Cardiovascular Systems were investigated and are presented on Tables XXI and XXII.

The results of the perception of vibration of the tuning fork (256 C.P.S.) in 2336 individuals are presented on Table XX.

Studies were undertaken to establish whether a greater incidence of signs and symptoms of hypothiaminosis would be found in individuals presenting already the main ones considered the most characteristic of this deficiency.

Considering the relationship among the symptoms and signs of the Central Nervous System, a highly significant Coefficient of variability of Pearson and a positive Coefficient of Yule were found (see pages 45, 46, 47). The probabilities of an individual with one or more manifestations of the Central Nervous System to have others manifestations were increasingly greater.

Similar results were found in regard to the Digestive System (see pages 48 and 49).

In connection with the Cardiovascular System, our studies showed similar results in regard to related symptoms; meanwhile the relationship among the sign aedema of lower limbs and the other symptoms of the Cardiovascular System was not statistically significant (see page 50 and 51).

The urinary excretion of thiamine was detected in 165 individuals whose results are presented in Table XXIII; the average of urinary elimination being 248,18  $\mu\text{g}$  of thiamine per gram of excreted creatinin and the standard deviation 238,384 and the standard error of the average 18,623.

The incidence of symptoms and signs of thiamine deficiency in this group is presented on Table XXIV. A greater percentage of symptoms or signs was not found among individuals with a low rate of thiamine excretion. This finding enables us to think that the dosage of thiamine gives only an idea of the actual level of the individual but does not translated the general nutritional status, as the clinical examination does.

### *Riboflavin*

Cutaneous, ocular, labial and lingual signs and symptoms due to Riboflavin deficiency in our group were studied, and the condensed results are presented, in percentage, on Table XXVI.

The occurrence of facial seborrhea, its percentual distribution in accordance with the location and grade is found on Table XXV. More than 90% of facial seborrhea encountered was classified in the first grade, that is, very light.

In regard to the incidence of angular stomatitis, 92,59% of the patients had it in the first grade.

Greater incidence of signs and symptoms of arriboflavinosis was found in individuals having already one of the typical signs of this deficiency disease. See Tables XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, and XXXI and corresponding graphs VI, VII, VIII, IX and X. See statistical studies on pages 81 and 82, as well.

The urinary excretion of riboflavin was measured in 125 individuals, the results, separated in groups, are presented in Table XXXII. The average was 119,46, the standard deviation 157,78, the standard error of the mean 14,111. The results of this study point out that 84,80% of the individuals examined had an excretion of riboflavin considered as resulting from a deficient diet.

Table XXXIII and graph XI show the distribution of the incidence of signs and symptoms of arriboflavinosis in the groups comprising those whose elimination of vitamin B<sub>2</sub> was greater or lesser than 200  $\mu\text{g}$  per gram of excreted creatinin. We can see that the incidence of arriboflavinosis



was higher among those, whose urinary excretion was lesser than 200  $\mu\text{g}$  of riboflavin per gram of excreted creatinin.

### *Niacin*

In the same group, similar studies were undertaken in regard to niacin deficiencies, and the results are presented on Table XXXIV.

The studies of the relationships between symptoms and signs of niacin deficiencies are presented in condensed form on the Tables XXXV, XXXVI, XXXVII and corresponding graphs XII, XIII and XIV; this relationships were statistically low and the probabilities close to 50% among the characteristic features of the niacin deficiency.

### BIBLIOGRAFIA

1. Acevedo, P. P.: Investigación sobre el estado nutritivo en 1167 niños de clase obrera. II Parte — Incidência de algunos signos y sintomas cutáneos y oculares, 1948. Tese — Univ. de Chile.
2. Adamson, J. D. et al.: Medical survey of nutrition in Newfoundland. *Canad. M. A. J.* **52**:227, 1945.
3. Albanese, A. A. & Buschke, W.: On cataract and certain other manifestations of tryptophane deficiency in rats. *Science*, **95**:584, 1942.
4. Aykroyd, W. R. et al.: Medical resurvey of nutrition in Newfoundland, 1948. *Canad. M. A. J.* **60**:329, 1949.
5. Bean, W. B. et al.: Secondary pellagra. *Medicine*, **23**:1, 1944.
6. —: Asymetric cutaneous lesions in pelagra. *Arch. Dermat. Syph.* **49**:335, 1944.
7. Bereston, E. S.: Vitamins in dermatology. *J. Clin. Nutrition*, **2**:133, 1954.
8. Borsook, H. et al.: Nutritional status of aircraft workers in Southern California. II — Clinical and laboratory findings. *Milbank Mem. Fund. Quart.* **21**:115, 1943.
9. —: Nutritional status of aircraft workers in Southern California. IV — Effects of vitamin supplementation on clinical, instrumental and laboratory findings, and symptoms. *Milbank Mem. Fund. Quart.* **24**:99, 1946.
10. Burch, H. B. et al.: Nutrition survey and tests in Bataan, Philippines. *J. Nutrition*, **42**:9, 1950.
11. —: Nutrition resurvey in Bataan, Philippines, 1950. *J. Nutrition*, **46**:239, 1952.
12. Caldeira, O. V.: Arriboflavínose em escolares de Belo Horizonte, 1947. Tese para cátedra — Fac. Med. Univ. Minas Gerais.
13. Carvalho, J. D. & Cruz, A. de O.: Estudo do estado nutritivo do escolar de Curitiba. *Rev. Dep. Saúde Paraná*, **2**:50, 1952.
14. Costa, D.: Principais deficiências nutritivas de crianças em idade escolar no Rio de Janeiro. *Rev. Brasil. Med.* **1**:294, 1944.

15. Costa, V. F. & Castro, M. de: Considerações sôbre um caso de pelagra. *Rev. Assoc. Paulista Med.* **12**:107,1938.
16. Couto, C.: Estudo clínico da pelagra. *Hospital*, **38**:1, 1950.
17. Cowgill, G. R. et al.: Vitamin B in relation to gastric motility. *Am. J. Physiol.* **77**:389, 1926.
18. Davis, M. V. et al.: Riboflavin excretions of young women on diets containing varying levels of the B vitamins. *J. Nutrition*, **32**:143, 1946.
19. Duncan, G. G.: *Diseases of metabolism: detailed methods of diagnosis and treatment.* Philadelphia, Saunder, 1942.
20. Ellemberg, M. & Pollack, H.: Pseudo ariboflavinosis. *J. A. M. A.* **119**:790, 1942.
21. Ferguson, W. J. W.: Ocular signs of riboflavin deficiency. *Lancet*, **1**:431, 1944.
22. Gandra, Y. R.: Inquérito sôbre o estado de nutrição de um grupo de população da cidade de São Paulo. I — Planejamento, padronização e organização; coletividade estudada. *Arq. Fac. Hig. Saúde Púb.* **8**:193, 1954.
23. —: Inquérito sôbre o estado de nutrição de um grupo de população da cidade de São Paulo. II — Investigação sôbre a ocorrência da hipovitaminose A. *Arq. Fac. Hig. Saúde Púb.* **8**:217, 1954.
24. Goldsmith, G. A. et al.: Resurvey of nutritional status in Norris Point, Newfoundland. *J. Nutrition*, **40**:41, 1950.
25. Gregory, M. K.: The ocular criteria of deficiency of riboflavin. *British Med. J.* **2**:134, 1943.
26. Horwitt, M. K. et al.: Effects of dietary depletion of riboflavin. *J. Nutrition*, **39**:357, 1949.
27. Hulse, M. C. et al.: Subclinical vitamin deficiency; V — Essay of subclinical thiamin deficiency. *Ann. Int. Med.* **21**:440, 1944.
28. Jolliffe, N.: cit. in *Methods for evaluation of nutritional adequacy and status: a symposium.* Advisory Board on Quartermaster Research and Development. Committee on Food National Academy of Sciences. National Research Council, Washington, 1954.
29. — et al.: The experimental production of vitamin B<sub>1</sub> deficiency in normal subjects. The dependance of the urinary excretion of thiamin on the dietary intake of vitamin B<sub>1</sub>. *Am. J. M. Sc.* **198**:198, 1939.
30. — & Cannon, P.: *Clinical nutrition, for the Food and Nutrition Board of the National Research Council.* New York, Paul B. Hoeber, 1950.
31. Keighley, G.: An instrument for measurement of vibration sensation in man. *Milb. Mem. Fund. Quart.* **24**:36, 1946.
32. Keys, A. et al.: Physiological and biochemical functions in normal young men on a diet restricted in riboflavin. *J. Nutrition*, **27**:165, 1944.
33. Kruse, H. D. et al.: Ocular manifestations of ariboflavinosis. *Pub. Health Rep.* **55**:157, 1940.
34. Melnik, D. & Field, H. (Jr.): Tiamine clearance as an index of nutritional status. *J. Nutrition*, **24**:131, 1942.

35. Melnik, D.; Field, H. (Jr.) & Robinson, W. D.: A quantitative chemical study of the urinary excretion of thiamine by normal individuals. *J. Nutrition*, **18**:593, 1939.
36. Metcalf, J. et al.: Nutritional survey in Norris Point, Newfoundland. *J. Lab. Clin. Med.* **30**:475, 1945.
37. Moore, N. S. & Shaw, C. R.: Nutritional status survey, Groton Township, N. Y. *J. Am. Dent. A.* **27**:94, 1951.
38. Mourão, B. M.: Estudo sobre a pelagra. I — Formas clínicas e tratamento. Desvitaminoses associadas. II — Aspectos eczematóides. *Rev. Paulista Med.* **35**:1, 1949.
39. Mural, A.: Thiamine and peripheral neurophysiology. In *Vitamins and Hormones*, 1947. v. 5, p. 93.
40. Najjar, V. A.: The fluorometric determination of riboflavin in urine and other biological fluids. *J. Biol. Chem.* **141**:355, 1941.
41. — et al.: The biosynthesis of riboflavin in man. *J. A. M. A.* **126**:357, 1944.
42. Ohlson, M. A. et al.: Dietary practices of 100 women from 40 to 75 years of age. *J. Am. Diet. A.* **24**:286, 1948.
43. Oldham, H. G.; Davis, M. V. & Roberts, L. J.: Thiamine excretions and blood levels of young women on diets containing varying levels of B vitamins, with some observations on niacin and panthothenic acid. *J. Nutrition*, **32**:163, 1946.
44. Oliveira, P. P.; Montedônio, J. M. & Santos, W. J.: Carência vitamínica entre convocados. In *Anais do X Congresso Brasileiro de Higiene*, 1952. p. 324.
45. Parahym, O.: Aspectos clínicos das avitaminoses no sertão pernambucano. In *Anais do X Congresso Brasileiro de Higiene*, 1952. p. 319.
46. Pernetta, C. & De Martino, H.: Pelagra na primeira infância. *O Hospital*, **27**:211, 1945.
47. Planchart, A.: Estudio nutricional de la población obrera de Chacao durante el año 1948. *Arch. Venez. Nutrición*, **1**:59, 1950.
48. Salcedo, J. et al.: Studies on beriberi in an endemic subtropical area; frequency of signs and symptoms in clinical beriberi in Bataan, by age, physiological condition and degree of deficiency. *J. Nutrition*, **36**:568, 1948.
49. Scarborough, H.: Circuncorneal injection as a sign of riboflavin deficiency in man. *British Med. J.* **2**:601, 1942.
50. Sebrell, W. H. & Butler, R. E.: Riboflavin deficiency in man. *Pub. Health Rep.* **53**:2282, 1938.
51. —: Riboflavin deficiency in man (ariboflavinosis). *Pub. Health Rep.* **54**:2121, 1939.
52. Sepulveda, V. R.: Investigación sobre el estado nutritivo en 1.167 niños de clase obrera. III.<sup>a</sup> parte — Signos bucales, 1948. Tese Univ. de Chile.
53. Silva, W. B. P.: Inquérito sobre a incidência da arriboflavinose nos escolares de Presidente Prudente. *O Hospital*, **40**:101, 1951.
54. Soldati, L.: Los trastornos circulatorios de la avitaminose B<sub>1</sub>. Buenos Aires. Ateneo, 1940.

55. Spies, T. D. et al.: Pelagra, beriberi and riboflavin deficiency in human beings, diagnosis and treatment. *J. A. M. A.* **113**:931, 1939.
56. Strong, F. M. et al.: The riboflavin content of blood and urine. *J. Biol. Chem.* **137**:363, 1941.
57. Sydenstriker, V. P. et al.: Riboflavin deficiency in human subjects. *J. A. M. A.* **113**:1697, 1939.
58. —: The ocular manifestations of ariboflavinosis; a progress note. *J. A. M. A.* **114**:2437, 1940.
59. Williams, R. D. et al.: Observations on induced thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) deficiency in man. *Arch. Internal Med.* **66**:785, 1940.
60. —: Induced thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) deficiency and the thiamine requirement of man. Further observations. *Arch. Internal Med.* **69**:721, 1942.
61. —: Induced thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) deficiency in man. Relation of depletion of thiamine to development of biochemical defect and of polyneuropathy. *Arch. Internal Med.* **71**:38, 1943.