

MANIFESTAÇÕES OTO-NEURO-OFTAMOLÓGICAS NAS CARÊNCIAS DE VITAMINAS LIPOSOLÚVEIS (A, D e E).

Prof. FRANKIN DE MOURA CAMPOS — S. Paulo

O estudo detalhado das manifestações oto-neuro-oftalmológicas nas carências em vitamina A, D e E é muito longo e cheio de controversias, em diversos dos seus aspectos. Considerando êsse fato e a experiência nossa em alguns dos seus problemas resolvemos focalizar apenas os seguintes assuntos:

Carência em vitamina A

- a) vitamina A e sistema nervoso
- b) interpretação das lesões nervosas experimentais
- c) efeitos da carência sobre o sistema nervoso, na espécie humana
- d) diagnóstico precoce da carência em vitamina A pelo teste do esfregaço da conjuntiva bulbar (teste Moura Campos-Camargo Nogueira)
- e) cegueira noturna em vitelas
- f) fundo de olho e avitaminose A no coelho
- g) hipervitaminose A

Carência em vitamina D

- a) alterações da visão e deficiência em vitamina D
- b) vitamina D na resistência à paralisia infantil
- c) vitamina D e distúrbios neurológicos
- d) vitamina D e lesões oculares

Carência em vitamina E

- a) distúrbios do sistema nervoso na carência experimental em vitamina **E**

- b) esclerose lateral amiotrófica e atrofia muscular progressiva
- c) tabes dorsalis e outras moléstias
- d) fibroplasia retrolenticular e avitaminose E

Vitamina A e sistema nervoso. A carência em vitamina A de uma dieta pode ocasionar distúrbios neurológicos em várias espécies animais e no homem. Para alguns autores existe uma relação entre êsses distúrbios e certas lesões encontradas no sistema nervoso central, ou no periférico. Outros não acreditam em uma relação de causa a efeito e atribuem as lesões ao estado de inanição, ou de desnutrição dos animais carenciados.

As primeiras observações foram as de HART e MC COLLUM (30), em 1914, as de HART, MILLER e MC COLLUM (31), em 1916, em suínos. Notaram degenerações no neuro-eixo, responsáveis, segundo êles, pela incoordenação motora. STEENBOCK, NELSON e HART (72) confirmaram-nas, em 1922 e HUGHES, LEINHARDT e HUBEL (32), em 1929.

JOHNSON encontrou lesões na retina (35), WOLBACH e BESSEY (84-85) no bulbo, cérebro posterior, nervos ótico, auditivo, olfativo e espinhais. MELLANBY (43-46) de 1925 a 1935 trabalhou neste assunto e registou lesões em cães carenciados. RAO (61) em coelhos, IRVING e RICHARDS (33) em ratos. ZIMMERMAN (81), ABERLE (1), SETTERFIELD e SUTTON (67) observaram lesões em nervos periféricos.

RAO opinou que os sintomas de xerofthalmia apresentados pelos animais carenciados não eram motivados, primariamente, pela degeneração de fibras aferentes do nervo trigêmeo, como pensavam alguns autores, pois o próprio MELLANBY notara degeneração nas células do gânglio de Gasser.

Observou que a administração de vitamina A aos animais carenciados poderia curá-los da xerofthalmia, não interferindo sôbre o processo degenerativo do neuro-eixo, ou dos nervos periféricos.

ZIMMERMAN e COWGILL (82) realizaram notável trabalho sôbre o assunto, ao mesmo tempo fizeram, em 1936, uma revisão da literatura a respeito.

Os resultados experimentais atrás citados não foram confirmados por diversos pesquisadores, entre os quais SUZMAN, MULLER e UNGLEY (74), em cães adultos, GRINKEL e KANDEL (28), em macacos, WEIL em ratos, EVELETH e BIESTER (24) e SWANK (75) em outras espécies de animais.

Interpretação das lesões nervosas experimentais. Se alguns autores opinaram pelo processo degenerativo do sistema nervoso central, ou periférico, como responsável pelos distúrbios neurológicos dos animais carenciados em axeroftol, MELLANBY (43-46) interpretou-os na base de um desenvolvimento exagerado, desarmônico do sistema ósseo, que, então, comprimiria aquele, em várias regiões. Daí compressão do cérebro posterior, dos nervos ótico, auditivo e espinhais pelos óssos espessados.

MOORE e SYKES (50) não compartilharam dessa opinião, como fator causal do aumento de pressão do líquido céfalo-raqueano e daí lesão do sistema nervoso, porque verificaram que êsse distúrbio e o edema papilar cedem prontamente à terapêutica pela vitamina A, sem que haja restauração do sistema ósseo. Possivelmente o aumento da pressão do líquido reside em ser o epêndima, em sua origem, de natureza epitelial, pois os epitélios são com freqüência atingidos na carência em estudo.

WOLBACH e BESSEY (83) admitiram, em 1940, que a falta de vitamina A interrompe o crescimento ósseo em um dado momento, continuando, porém, a crescer o sistema nervoso. Daí a formação de hernias dêste em vários pontos, como no **foramen magnum**, nos orifícios intervertebrais, etc.

WOLBACH e HOWE (85) e DUNCAN (21), trabalhando com ratos adultos não registaram essa desproporção no crescimento do esqueleto e do sistema nervoso, talvez porque o limite de crescimento já fôra atingido nos animais utilizados.

Efeitos da carência sobre o sistema nervoso na espécie humana. Em 1935 NICHOLLS (53-54) observou em Ceilão uma degeneração na medula de crianças vitimadas pela carência em vitamina A e registou, também, um processo de neurite (54) em mulheres carenciadas.

O **latirismo**, onde surgem distúrbios nerológicos foi admitido como provocado pela ingestão das sementes de certas leguminosas, como **Lathyrus sativus**, **Vicia sativa**, **Lathyrus cicera**, ou **elymerum**. Paralisia das pernas, tremores, alterações cronaximétricas, perturbações gastro-intestinais e vesicais são os seus sintomas mais freqüentes. YOUNG (80) e SHAH (68) notaram que a administração de vitamina A é de efeito positivo nessa moléstia. Dai, BICKNELL e PRESCOTT (9) admitirem a interferência de um estado carencial como fator etiológico do latirismo. A existência de substâncias tóxicas nas sementes daquelas leguminosas é admitida por alguns autores, atuando sôbre a resistência do sistema nervoso, diminuindo-a e tornando-o mais sensível à falta do axeroftol.

Em trabalho de revisão, tratando da interferência da vitamina A sôbre o sistema nervoso, CLAUSEN (12) aconselha novas pesquisas, mais sitematisadas e detalhadas, combatendo, se possível, a anorexia dos animais, garantindo a ingestão de nutrientes outros que a vitamina A, para se aquilatar do seu valor real.

Contribuição pessoal. (52). Ratos jovens, da raça Wistar, em número de 48, foram colocados em uma dieta sem vitamina A, recebendo 20% de caseína.

Acompanhados durante 3 meses, 22 animais (45,8%) apresentaram ataxia e paresia das patas posteriores. Encurvamento da coluna vertebral, na região dorsal, espasmo muscular e tremores, não localizados, freqüentes na carência B1, não foram registados. A administração desta vitamina não corrigiu as perturbações presentes. A manteiga e o óleo de dendê, ricos em vitamina A, agiram favoravelmente.

As perturbações da marcha apareciam em períodos que oscilaram de 58 a 69 dias de carência, quando o pêsô corporal era ainda superior ao pêsô inicial. Os animais apresentaram, também, lesões oculares que variaram de simples opacidade da córnea à ulceração.

Com exceção de um único animal, entre os 22 que apresentaram perturbações da marcha, estas surgiram quando já presentes os fenômenos oculares, que assim, precederam a ataxia. As alterações da marcha surgiram sempre na fase de desnutrição, no seu início, porém. Cederam à administração da vitamina A em natureza, ou veiculada por certos alimentos.

Diagnóstico precoce da carência em vitamina A. Vários métodos têm sido propostos para o diagnóstico precoce da carência em vitamina A. Uns baseados na alteração epitelial de certas regiões do corpo. Outros no aparecimento de lesões microscópicas nos globos oculares e anexos. Em um terceiro grupo os baseados na biofotometria.

A biofotometria foi usada inicialmente por JEANS e ZENTMIRE (34), empregando o fotômetro de Birch-Hirschfeld.

Entre nós merecem citação os trabalhos de PAIVA GONÇALVES e CAIRE (58), em 1941, realizado no Rio de Janeiro, os de LESER (39) e BARROS REZENDE (4), feitos em São Paulo, e o de PARAHYM (60), no Recife e o de OLIVEIRA (57), na Bahia.

Índice de ceratinização da conjuntiva bulbar. BLACKFAN e WOLBACH (7) acharam em esfregaços de conjuntiva bulbar de doentes portadores de hemeralopia muitas células ceratinizadas, no mesmo sentido falando as observações de SWEET e K'ANG (76).

Em colaboração com CAMARGO NOGUEIRA (51) apresentamos no IV Congresso Brasileiro de Oftalmologia, em 1942, um novo teste, hoje denominado «Índice de ceratinização da conjuntiva bulbar» ou teste de MOURA CAMPOS-CAMARGO NOGUEIRA, para o diagnóstico precoce da carência em vitamina A, antes de surgirem as lesões microscópicas dos globos oculares. Esse índice é a relação células ceratinizadas (células nucleadas) de um esfregaço da conjuntiva bulbar. Inicialmente essa relação foi determinada em 15 ratos normais, jovens e adultos, bem alimentados. Os seguintes dados foram obtidos:

Média aritmética	=	0,85 + 0,15
Desvio médio	=	+ ou — 0,15
Desvio padrão	=	0,20
Erro provável	=	+ ou — 0,142
Coeficiente de variação	=	23,52%
Erro provável da média	=	+ 0,17
Erro provável do desvio padrão	=	+ ou — 0,13

Em 7 ratos submetidos a uma dieta sem vitamina A, sem lesões microscópicas dos globos oculares e anexos, uns ainda aumentando de pêso, outros já com a curva ponderal estabilizada, ou em franco declínio, o índice de ceratinização foi sempre superior à unidade, variando de 1,9 a 5,5.

O estudo comparativo entre a curva de pêso, o aparecimento de lesões oculares e a oscilação do nosso índice indicou o valôr dêste, com oscilação mais precoce que a queda de pêso e as lesões oculares. Daí admitirmos valôr ao mesmo no diagnóstico precoce da avitaminose A experimental.

O assunto mereceu a atenção de NOGUEIRA JUNIOR, que o estudou detalhadamente. Em um primeiro trabalho (55-56), que é uma esplêndida monografia, estudou o valôr dêste índice, confirmando plenamente os nossos resultados. Notou a queda do índice elevado dos animais carenciados quando tratados pela vitamina A. Determinou o índice em indivíduos normais, e portadores de várias enfermidades, onde o metabolismo do axeroftol é alterado. Obteve para ratos normais um índice igual a $0,66 +$ ou $- 0,19$; para indivíduos normais $0,30 +$ ou $- 0,06$.

Recentemente COSTA e GAMA (14) acharam êsse índice elevado em casos de alterações ósseas da carência vitamínica A na infância.

Avitaminose A experimental em animais e alterações do fundo de olho.

Cegueira noturna em vitelas. MOORE (48) estudou a relação entre a taxa de caroteno na alimentação e a cegueira devido à lesão do nervo ótico e edema papilar em vitelas. Em colaboração com HOFFMAN e DUNCAN (49) registou 24 casos de cegueira do tipo alimentar, associada à constricção do nervo ótico. Daí concluir (49) em 1935:

- a) vitelas alimentadas com uma dieta carenciada em caroteno podem apresentar nictalopia, associada à constricção do nervo ótico;

- b) essa moléstia pode ser evitada, ou curada pela administração de alimentos ricos em caroteno;
- c) o edema papilar resiste mais que nictalopia à administração do caroteno;
- d) o descoramento do tapetum lucidum é bom guia para o diagnóstico da avitaminose A nos bovídeos;
- e) a taxa de caroteno no plasma dos animais carenciados é reduzida.

Seria interessante verificar se na espécie humana, em casos de carência em vitamina A, não há comportamento semelhante do tapetum lucidum.

Fundo de olho e avitaminose A no coelho. SCULLICA e FULGHIGNONI (66), em 1935, estudaram o fundo de olho de coelhos carenciados em vitamina A.

Nos animais normais encontraram três quadros:

- a) fundo fortemente pigmentado. Coloração vermelha intensa, com zonas escuras, dadas por vasos da coróide;
- b) fundo medianamente pigmentado, com coloração rósea, exibindo zonas mais pigmentadas, alternando com zonas menos pigmentadas;
- c) fundo fracamente pigmentado, com coloração ainda rósea e vasos da coróide desenhando uma rede de malhas largas.

Pigmento como fina poeira.

Nos casos de avitaminose A a coloração do fundo do olho era ainda mais clara, ficando os vasos com contornos mais nítidos.

Os autores aconselham estudar o aspecto do fundo do olho na espécie humana para fim de diagnóstico precoce da carência em vitamina A, pois nas vitelas e nos coelhos as alterações precediam as lesões macroscópicas da xeroftalmia.

Hipervitaminose A. Algumas lesões oculares foram registradas por COLLAZO e SANDES (13) em ratos tratados com 2.000 unidades por dia, como:

- a) exoftalmia, edema das pálpebras, conjuntivite e queda de supercílios;
- b) acúmulo de gordura na região retro-ocular.

Alterações da visão e deficiência da vitamina D. Experiências de BLACKBERG e KNAPP (5), realizadas em 1934 demonstraram que cães jovens mantidos, durante a fase de crescimento, em uma dieta carenciada em vitamina D, apresentaram enfraquecimento da córnea e da esclerótica, condições estas notadas em certos indivíduos e sem causa conhecida. Como nestes casos havia perturbações de refração admitiram que nos casos de miopia talvez alguns sintomas corressem por conta de uma modificação no metabolismo do cálcio e do fósforo. Verificaram, ainda, que resultados favoráveis foram conseguidos em 1937 por meio de uma dieta apropriada (6).

Vitamina D na resistência à paralisia infantil. TOOMEY (77) apresentou, em 1937, argumentos a favor da penetração do vírus da poliomielite pelo tubo digestivo. Notou que a moléstia podia ser transmitida facilmente aos macacos com raquitismo. Admitiu que o colesterol, que existe nas fibras nervosas na taxa de 3.5%, evita a propagação do vírus e esse composto orgânico diminui sensivelmente nas fibras nervosas nos casos de carência em vitamina D. A administração da vitamina D, garantindo a taxa de colesterol dos nervos, exerceria um efeito protetor, uma resistência à paralisia infantil.

Vitamina D e distúrbios neurológicos. Admite LEAK (38) que a vitamina anti-raquítica coopera na restauração do sistema nervoso em casos de esclerose disseminada.

Vitamina D e lesões oculares. O emprêgo de vitamina D parece não ter dado resultados favoráveis no tratamento da miopia, segundo LAVAL (37), no tracoma, segundo RICE e col. (63), ao passo que bons resultados foram obtidos em casos de irites e conjuntivites por LEAK (38) e particularmente na flictenular por CAMERON (11). Observações de BLACKBERG e KNAPP (5) acusaram bons resultados no tratamento de queratocôneo.

VITAMINA E

Cuidaremos neste relatório de dois aspectos do problema:

a) distúrbios do sistema nervoso na carência experimental em vitamina E, em vários animais;

b) tratamento de alguns distúrbios neurológicos pela vitamina E em natureza, ou por alimentos que a encerram.

a) Em 1928 EVANS e BURR (23) registaram em ratos ainda em período de amamentação, filhos de mães carenciadas em vitamina E, uma paralisia das patas posteriores, surgindo, em média, 20 dias após o nascimento. A sua interpretação dividiu os pesquisadores em dois grupos: um chefiado por LIPSCHUTZ (40), em 1936, relacionando-a a um processo degenerativo de certas regiões da medula; outro, representado pela maioria dos investigadores, admitindo-a como motivada por lesões periféricas, musculares, sem comprometimento do sistema nervoso.

Em 1931, PAPPENHEIMER e GOETTSCHE (59) descreveram em pintos carenciados em vitamina E, em curto espaço de 3 semanas, um processo de encefalomalácia. Os animais apresentavam fraqueza geral, tremores, ataxia e retração da cabeça. Lesões graves foram achadas no cerebêlo, onde frequentemente apareciam necrose esquêmica, hemorragia, edema e trombose hialina de pequenos vasos. Fócos de necrose, por vezes, no cérebro. A vitamina E tinha ação protetora.

DAM e GLAVIND (16) confirmaram êsses dados, em 1939, ao lado de uma diátese exsudativa alimentar.

Em 1935 RINGSTED (62) publicou uma nota preliminar e em 1938 EINARSON e RINGSTED (22) publicaram notável trabalho onde analisaram os efeitos da deficiência crônica em vitamina E no rato e em aves, sobre o sistema nervoso e músculos esqueléticos. No rato adulto notaram, após 5 meses de carência, distrofia muscular primária, seguida de um processo degenerativo, em virtude do comprometimento da coluna cinzenta anterior da medula. Inicialmente era atingida a coluna lombar e logo após surgia degeneração das fibras motoras dos nervos espinhais.

Administrando a vitamina E aos animais doentes somente conseguiram resultados favoráveis quando tratados precocemente.

WOLF e PAPPENHEIMER (89) não confirmaram essas lesões no sistema nervoso central. EVANS e BURR (23) notaram em alguns casos de paralisia restauração espontânea e KNOWLTON e col. (36), em 1939, registaram cura e prevenção dos distúrbios nervosos com o emprêgo da vitamina E.

Merece, ainda, citação o trabalho recente de LUTTRELL e MASON (41) verificando em ratos mantidos em dieta sem vitamina E, após 5 a 7 meses, hipalgesia e paresia progressiva. Sacrificados após 9 a 12 meses de carência, apresentaram desmielinização, gliose e desvio do cilindro-eixo nas fibras do **fasciculus gracillis** e do **fasciculus cuneatus** e da parte proximal das raízes dorsais dos segmentos cervical, dorsal e lombar. Nada notaram no tracto córtico-espinhal, no cérebro e no cerebêlo. Confirmaram, assim, em parte, as conclusões de Einarson e Ringsted.

A época de início das perturbações motoras era retardada quando a banha frêscia da dieta carenciada era substituída pela banha oxidada, diminuindo, também, a gravidade das lesões.

b) O emprêgo da vitamina E no tratamento de certos distúrbios neurológicos surgiu, naturalmente, como consequência de alguns resultados obtidos na experimentação. Os resultados, porém, foram discordantes. Alguns autores obtiveram dados positivos; outros negativos, ou duvidosos. Os resultados animadores foram obtidos principalmente em casos de evolução recente. Em casos de avançada degeneração nervosa o seu emprêgo foi, em geral, ineficaz. Vejamos alguns resultados.

1) **Esclerose lateral amiotrófica e atrofia muscular progressiva.** Os resultados foram discordantes, pois enquanto muitos autores obtiveram resultados nitidamente favoráveis, outros registaram resultados negativos. BICKNELL (8), em 1940 conseguiu resultado bom com o emprêgo do trigo integral, já o mesmo não sucedendo com o germe isoladamente, ou com a vitamina E sintética. Surgiu, já nesta época, a idéia da possível intervenção de um outro fator além do alfa-tocoferol, reforçando ou auxiliando o efeito

dêste. WEINBERG e KNOLL (88) registaram melhora acentuada em um caso. Em 1941 foram publicados numerosos trabalhos, com dados favoráveis. Assim WECHSLER (87) apresentou 60 casos, tratados com 50 mg por dia, mas completando o tratamento com o complexo B e sais biliares para favorecer a absorção. Em 10 houve melhora, em gráus diversos e em 2 cura completa. O tempo de tratamento mais longo foi de 2 anos. Einarson e Ringsted, BANG e col. (3) administraram 90 mg em 8 casos; MELLER (47) 100 a 250 mil em 14 casos, registrando êste cura completa em 3 indivíduos e melhora em 7. Nítida restauração conseguiram DONZALLAS e MONNIER (19) em 1 caso e GOTTEN (27) em 2, ROSENBERGER (64) em 8 de pacientes, VILTS, citado por DE JONG (17) e DLAUGHTER e CLECKLEY (70) em mais 2 casos. PAKENHAM-WALSH, em comunicação pessoal a Bicknell, registou melhora acentuada em 1 caso e GUTIERREZ-MOHONEY (29) curou 6 de 9 casos.

Resultados negativos foram anotados por WORSTER-DROUGHT e SHAFOR (90), usando 30 mg por dia, por FITZGERALD e MAC ARDLE (26) em 10 casos, por DOYLE e MERRIT (20) com 60 mg, SHELDEN e col. (69) em 10 casos, com 50 mg, DENKER e SCHEIMAN (18), em 11 casos, usando até 250 mg, FERREBEE, KLINGMAN e FRANZ (25), em 6 casos, GOODHART em 12 casos e DE JONG (17) em 38, havendo apenas em 1 melhora.

Julgamos de interêsse seja repetido em casos de esclerose lateral amiotrófica o tipo de tratamento seguido por BICKNELL (8) e por WECHSLER (87), onde houve associação de vitaminas do complexo B à vitamina E, com resultados favoráveis. Além disso nos casos de resultados favoráveis de Wechsler o tratamento foi demorado e o afastamento da vitamina E, durante certo tempo, deu lugar ao reaparecimento das perturbações, que cederam, de novo ao tratamento.

2) **Tabes dorsualis.** Aquí, também, os resultados foram discordantes. Enquanto BICKNELL (8) não conseguiu resultado favorável em 2 casos, VOGT-MOELLER (79), em 1939, admitiu valor à terapêutica pelo alfa-tocoferol associada a outros medicamentos e STONE (73) conseguiu excelente resultado em 18 casos, onde

a vitamina E foi associada ao complexo B. Repete-se aqui o caso da esclerose lateral amiotrófica.

3) **Outras moléstias.** Um caso de paralisia familiar periódica foi tratado por Bicknell, com pequena melhoria, apesar das perturbações graves. MELLER (47) nada obteve em escleroses disseminadas e VOGT-MOELLER (79) conseguiu alguma coisa em casos de mielopatia associada à anemia perniciosa. Da mesma maneira não pensam SPIES e VILTER (71), usando até 500 mg de vitamina E.

Em um caso grave de neurite periférica arsenical o efeito foi salutar para VILTER e col. (78). GUTIERREZ-MOHONEY (29) aconselhou o uso da vitamina E no tratamento de certas enfermidades cerebrais da criança. MACLEOD e MAC DONALD (42) na atrofia muscular infantil de origem medular. BUTTURINI (10) admitiu-a de valor real no tratamento da paralisia pos-diftérica e EAER (2) no da otosclerose.

Trabalhando com ratos SABIN e DUFFK (65) admitiram que a vitamina E confere resistência aos animais, protegendo o sistema nervoso ao ataque de certos virus. EINARSON e RINGSTED (22) acreditam em efeito favorável sôbre a resistência de dois doentes de paralisia infantil.

Vitamina E e fibroplasia retrolenticular. ALLISON e KEILES (1-a) verificaram em ratos descendentes de animais carenciados em vitamina E um processo de fibroplasia atrás do cristalino. Os olhos eram pequenos e as pálpebras dificilmente se abriam. Notaram uma membrana opaca atrás da pupila.

Processo semelhante de fibroplasia tem sido registado na espécie humana em casos de prematuros. Haverá aqui alguma relação com uma possível carência em vitamina E?

O problema não é tão simples como parece à primeira vista porque WARKANY e SCHOFFENBERGER (86) observaram que elevada porcentagem de ratos descendentes de animal carenciado em vitamina A acusaram, também, a membrana retrolenticular, em lugar de humor vítreo.

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

- 1) ABERLE, S. B. D. (1934). Neurological disturbances in rats reared on diets deficient in vitamin A. *J. of Nutrition*, 11:411.
- 1a) ALLISON, E. C. e ORENT-KEILES, E. (1951). *Proc. Exp. Biol. and Med.*, 76:295.
- 2) BAER, M. (1941). Zur Vitamin E Behandlung der Otoklerose. *Schw. med. Woch.*, 71:202.
- 3) BANG, J. e col. (1941). Om behandling af nogle neure-muskulaere liderser med syntetisk E-vitamin. *Nordisk Med.* 10:1201.
- 4) BARROS REZENDE, C. (1944). Considerações sôbre a determinação da avitaminose A pelo biofotômetro. *Rev. Hosp. Clin.* 1:41.
- 5) BLACKBERG e KNAPP (1934). *Arcg. of Ophth.*, 11:665.
- 6) BLACKBER, S. N. e KNAPP, A. A. (1937). Influence of vitamin D-calcium-phosphorus complex in production of ocular pathology. Histologic study of changes in fibrous tunic. *J. of Ophth.* 20:405.
- 7) BLACKFAN e WOLBACH. Citados por YOUMANS, J. B., MARVIN, F. A. C., CORLETTE, C. P. e CORLETTE, M. G. (1938). *The J. Lab. and Clin. Med.*, 23(7):663.
- 8) BICKNELL, F. (1940). Vitamin E in the treatment of muscular dystrophies and nervous diseases. *Lancet*, i:10.
- 9) BICKNELL, F and PRESCOTT, F. (1942). *The vitamins in Medicine.*
- 10) BUTTURINI, U. (1941). Vitamin E in the therapy of postdiphtheric paralysis. *J. A. M. A.*, 117:1472.
- 11) CAMERON, A. J. (1936). Cod liver oil in external eye affections. *B. U. J.* ii:785.
- 12) CLAUSEN, S. W. (1933). The pharmacology and therapeutics of the vitamin A. *The Vitamins*:55.
- 13) COLLAZO, J. A. e SANDES, R. J. (1934) Livro Jubilar Prof. B. A. HOUS-SAY:225.
- 14) COSTA, A. e GAMA, J. (1953). Contribuição ao estudo das alterações ósseas da carência vitamínica A na infância. *O Hospital*, 44(5):633.
- 15) DAM e col. (1938). Anti-encephalomalacia activity of — tocopherol. *Nature*, 142:1157.
- 16) DAM, H. an GLAVIND, J. (1939). Alimentary exsudative diathesis a consequence of E avitaminosis. *J. of Nutrition*, 143:810.

- 17) DE JONG, R. M. (1941). Vitamin E and alphatocopherol therapy of neuromuscular and muscular disorders. *Arch. Neurol. Psych.*, 46:1068; *Am. J. Med. Sc.* (1942), 203:558.
- 18) DENKER, P. J. and SCHEJMAN, L. (1941). Treatment of amyotrophic lateral sclerosis with vitamin E. *J. A. M. A.*, 116:(1):1894.
- 19) DONZALLAS, S. C. E. et MONNIER, M. (1941). Sclérose latérale amyotrophique et vitamine E. *Rev. Méd. Suisse Rom.* 61:668.
- 20) DOYLE, A. M. and MERRIT, H. H. (1941). Vitamin therapy of diseases of neuromuscular apparatus. *Arch. Neur. Psych.*, 45:672.
- 21) DUNCAN, D. (1931). The MARCHI method. A discussion of some sources of error and the value of this method for study of primary change in the myelin sheath. *Arch.Neur. Psych.*, 25:327.
- 22) EINARSON, L. and RINGSTED, A. (1938). Effect of chronic vitamin E deficiency on the nervous system and skeletal musculature in adult rats. Copenhagen.
- 23) EVANS, H. M. and BURR, G. O. (1928). Development of paralysis in the suckling young of mothers deprived of vitamin E. *J. of Biol. Chem.*, 76:273.
- 24) EVELETH, D. F. an BIESTER, H. E. (1937). The significant of myelinc sheath degeneration and its relation to incoordination. *Amer. J. Path.*, 13:257.
- 25) FERREBEE, J. W. et al. (1941). Vitamin E and vitamin B6: clinical experience in the treatment of muscular dystrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *J. A. M. A.*, 116.i. 1895.
- 26) FITZGERALD, G. and Mc ARDLE, B. (1941). Vitamin E and B6 in the treatment of muscular dystrophy and nerrone disease. *Brain*, 64:19.
- 27) GOTTEN, N. (1940). Discussion. *Trans. Amer. Neur. Assoc.*, 66:60.
- 28) GRINKELL, R. R. and KANDEL, E. (1933). Experimental vitamin A, B1, B2 and complex deficiencies. Histologic changes in the central nervous system. *Arch. Neur. and Psych.*, 30:1287.
- 29) GUTIÉRREZ-MAHONEY, E. (1941). Neural myatrophy and vitamin E. *South Med. J.*, 34:389.
- 30) HART an Mc COLLUM (1940). *The J. of Biol. Chem.*, 19:373.
- 31) HART, MULLER and Mc COLLUM (1916). *The J. of Biol. Chem.*, 25:239.
- 32) HUGHES, J. S., LEINHARDT, H. F. and HUBEL, C. E. (1909). Nerve degeneration resulting from avitaminosis A. *J. of Nutrition*, 2:183.

- 33) IRVING, J. J., RICHARDS, M. B. (1940). The influence of graded doses of vitamin A upon pathological changes in the central nervous system of the rat with suggestions for the prophylactic assay of the vitamin. *Bioch. J.*, 34,ii:198.
- 34) JEANS, P. C. and ZENTMIRE, Z. (1934). A clinical method for determining moderate degrees of vitamin A deficiency. *J. A. M. A.*, 102:892. Dark adaptation and vitamin A. *Ibid.*, 108:451.
- 35) JOHNSON, M. L. (1939). *J. Exp. Zool.*, 81:67.
- 36) KNOWLTON, G. C. et al. (1939). Cure and prevention of vitamin E deficiency muscular dystrophy with alpha-tocopherol acetate. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 42:804.
- 37) LAVAL, J. (1938). Vitamin D and myopia. *Arch. Of Ophth.*, 19:47.
- 38) LEAK, N. (1934). Parental administration of vitamin A and D. *Lancet*, i,599.
- 39) LESER, W. (1947). Demonstração da existência de hipovitaminose A em certos grupos da população da cidade de São Paulo, por meio da biofotometria, expressos os resultados por uma nova forma. *Índice biofotométrico. São Paulo.*
- 40) LIPSCHUTS (1936). *Revue Neur.*, 65:221.
- 41) LUTTRELL, C. N. and MASON, K:E. (1949). Vitamin E deficiency, dietary fat and spinal cord lesions in the rat. *Em : Vitamin E. An. of the New York Acad. of Sciences:* 113.
- 42) MACLEOD, J. G. and MACDONALD, R. M. (1942). Infantil muscular atrophy of spinal origin. *Arch. Dis. Child.*, 17:30.
- 43) MELLANBY, E. (1925). *Proc. Phys. Soc.* 61:24.
- 44) MELLANBY, E. (1931). The experimental production and prevention of degeneration in the spinal cord. *Brain*, 54:247.
- 45) MELLANBY, E. (1933). *Edinburg Med. J.*, 40:37.
- 46) MELLANBY, E. (1941). Skeletal changes affecting the nervous system produced in young dogs by diets deficient in vitamin A. *J. of Physiol.*, 99:467.
- 47) MELLER, R. L. (1941). An evaluation of vitamin E in the treatment of multiple sclerosis and progressive muscular atrophies. *Lancet*, ii:471.
- 48) MOORE, L. A. (1939). *J. of Nutrition*, 1795:413.
- 49) MOORE, L. A., HOFFMANN, C. F. and DUNCAN, C. W. (1935). *J. of Nutrition*, 9.
- 50) MOORE, L. A. and SYKES, J. F. (1940). Cerebrospinal fluid pressure and vitamin A deficiency, 130:684.

- 51) MOURA CAMPOS, F. A. e CAMARGO NOGUEIRA, C. (1942). Índice de ceratinização da conjuntiva bulbar no diagnóstico precoce da avitaminose experimental. An. IV Congr. Bras. Oftalm., 3:348.
- 52) MOURA CAMPOS, F. A. (1947). Sistema nervoso e avitaminose A experimental. Rev. Bras. Med., 4(5):344.
- 53) NICHOLLS, L. (1935). Nerve and cord degeneration referable to vitamin A deficiency. Ind. Med. Gaz., 70:550.
- 54) NICHOLLS, L. (1935). Phrynoderma; a condition to vitamin A deficiency. Ind. Med. Gaz., 69:241; Idem 70:14.
- 55) NOGUEIRA JUNIOR, A. R. (1947). Carência em vitamina A. Tese de Concurso. Fac. Flum. Medicina.
- 56) NOGUEIRA JUNIOR, A. R. (1950) Sobre um novo teste diagnóstico da carência em vitamina A. Arq. Bras. Nutrição, 7(5):301).
- 57) OLIVEIRA, C. G. (1945). Do emprego da biofotometria. Tese Fac. Med. Bahia.
- 58) PAIVA GONÇALVES, A. e CAIRE, L. (1941). Estudo comparativo da capacidade de adaptação entre indivíduos da raça branca e da raça negra. O Hospital, 20(5):727.
- 59) PAPPENHEIMER, A. M. and GOETTSCH, M. (1931). A cerebular disorder in chicks apparently of nutritional origin. J. Exp. Med., 53:11.
- 60) PARAHYM, O. (1944). Adaptação visual entre os sertanejos nordestinos. Arq. Div. Hig. Int. Estado de Pernambuco.
- 61) RAO, M. V. R. (1940). The effect of carotene on the peripheral nerve lesions produced by vitamin A deficiency. Indian J. Med. Res., 27:731.
- 62) RINGSTED, A. (1935). A preliminary note on the appearance of paresia in adult rats suffering from chronic avitaminosis E. Bioch. J., 29:788.
- 63) RICE, C. E. et al. (1934). The effect of diet and vitamins on trachoma. Amer. J. Ophth., 17:735.
- 64) ROSENBERGER, A. I. (1941). Observation on the treatment of amyotrophic sclerosis with vitamin E. Med. Rec., 154:668.
- 65) SABIN, A. B. and DUFFY, C. E. (1940). Nutrition as a factor in the development of constitutional barriers to involvement of the nervous system by certain viruses. Science, 91:552.

- 66) SCULLICA e FULGHIGNONE (1935). *An. Oftalm. e Ocul.*, ano 45, fasc. 6.
- 67) SETTERFIELD, H. L. and SUTTON, T. S. (1935). The degeneration of myelinated nerves in avitaminosis A in the white rat. *J. of Nutrition*, 9:645.
- 68) SHAH, S. R. A. (1939). A note on some cases of lathyrism in a Punjab village. *Ind. Med. Gaz.*, 74:385.
- 69) SHELDEN, C. H. et al. (1940). Vitamin E therapy in certain neurologic diseases. *Proc. Staff. meet. Mayo Clin.*, 15:577.
- 70) SLAUGHTER, R. F. and CLECKLEY, H. (1941). The treatment of intrinsic cord disease with vitamin E. *J. Med. Ass. Georgia*, 30:106.
- 71) SPIES, T. D. and VILTER, R. W. (1940). A note on the effect of alphatocopherol in human nutrition. *South Med. J.* 33:663.
- 72) STEENBOCK, NELSON and HART (1922). *Amer. J. Physiol.*, 58:14.
- 73) STONE, E. (1942). Vitamin B and E therapy in tabes dorsalis. *J. Nerv and mental diseases*, 95:156.
- 74) SUZMAN, M. M., MULLER, G. L. and UNGLEY, C. C. (1932). An attempt to produce spinal cord degeneration in dogs fed on high cereal diet deficient in vitamin A. *Amer. J. Physiol.*, 101:529.
- 75) SWANK, R. L. and DAVEMPORT, H. A. (1934). Marchi's staining method. Studies of some underlying mechanisms involved stain Techn. 9:11
- 76) SWEET, L. K. and KANG, H. J. (1935). Clinical and anatomical study of avitaminosis A among Chinese. *Americ. J. Dis. Child.*, 50:699.
- 77) TOOMEY (1937). *J. A. M. A.*, 109:402.
- 78) VILTER, R. W. et al. (1941). A case of arsenical peripheral neuritis treated with synthetic vitamin B6 and alpha-tocopherol. *J. A. M. A.*, 114,i,2187.
- 79) VOGT-MOELLER (1939). Vitamin E symposium Soc. of Chem. Ind.
- 80) YOUNG, T. C. M. (1927). A field study of lathyrism. *Ind. J. Med. Res.*, 15:453.
- 81) ZIMMERMAN, H. M. (1933). Lesions of the nervous system in vitamin deficiency. *J. Exp. Med.*, 57:215.

- 82) ZIMMERMAN, H. M. and COWGILL, G. R. (1936). Lesions of the nervous system in vitamin deficiency. *J. of Nutrition*, 11:411.
- 83) WOLBACH, S. B. and BESSEY, O. A. (1940). Relative overgrowth of the central nervous system in vitamin A deficiency in young rats. *Science*, 91:599.
Vitamin A deficiency and nervous system. *Arch. Path.* 32:689.
- 84) WOLBACH, S. B. and BESSEY, O. A. (1941). Vitamin A deficiency and the nervous system. *Arch. Path.*, 32:689.
- 85) WOLBACH, S. B. and HOWE, P. R. (1925). Tissue changes following deprivation of the fat soluble A vitamin A. *J. Exp. Med.*, 42:753.
- 86) WARKANY, J. and SCHRAFFENBERGERE; (1944). *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 57:49.
- 87) WECHSLER, I. S. (1940). The treatment of amyotrophic lateral sclerosis with vitamin E. *Amer. J. Med. Sc.*, 200:765.
- 88) WEINBERG, M. K. and KNOLL A. F. (1940). Beneficial effect of vitamin E on amyotrophic lateral sclerosis syndrome. *Med. Rec. N. Y.*, 152:447.
- 89) WOLF, A. and PAPPENHEIMER, A. M. (1942). Central nervous system in vitamin E deficient rats. *Arch. Neur. Psch.* 48:538.
- 90) WORSTER-DROUGHT, C. and SHAFOR, L. (1941). Motor neurone degeneration treated with vitamin E. *Lancet*,ii:209.