

SOCIEDADE DE NUTRIÇÃO E ENDOCRINOLOGIA

COMPLEXO VITAMÍNICO B E OXIDAÇÕES BIOLÓGICAS (*)**DR. HELIO LOURENÇO DE OLIVEIRA
DR. ANTONIO B. DE ULHÔA CINTRA
DR. EMILIO MATTAR****1) INTRODUÇÃO**
Individualidade do complexo B.

Os elementos do complexo B são as vitaminas de maior significação biológica geral; sua função está intimamente ligada às atividades fundamentais de todas as células, sejam os microorganismos unicelulares, sejam os elementos diferenciados dos tecidos animais e vegetais. Tanto são esses elementos indispensáveis ao organismo humano, como o são às bactérias e fungos, cujo desenvolvimento em meios específicos constitui, aliás, a base dos métodos microbiológicos para a determinação quantitativa de diferentes princípios do complexo B.

O complexo vitamínico B, inicialmente desconhecido na sua multiplicidade de fatores distintos, era todo compreendido no antigo conceito de "vitamina B"; esse antigo conceito unitário correspondia a um conhecimento incompleto, mas há razões pelas quais ainda hoje se mantém a noção de unidade do complexo B ao lado do conhecimento perfeito que já se obteve de muitos dos seus princípios isolados. Em primeiro lugar, é porque os elementos do complexo B geralmente se encontram juntos na natureza; as boas fontes alimentares de tiamina (B₁) ou riboflavina (B₂), são em geral boas fontes de ácido nicotínico (PP) ou de piridoxina (B₆), e vice-versa; as exceções a essa regra não chegam a lhe diminuir o valor, pois que ela é aplicável exatamente às melhores fontes desses elementos. Em segundo lugar, são todos elementos hidrosolúveis. Por fim, mais um aspecto da homogeneidade do grupo, a importância biológica fundamental e universal dos fatores que o compõem.

Ainda de caráter geral para o complexo B, estabelecido de modo especialmente sólido para os casos da tiamina, da riboflavina e do

(*) Matéria da aula dada, pelo primeiro autor, no Curso de Aperfeiçoamento sobre temas de Metabolismo e Endocrinologia, realizado no Serviço de Moléstias da Nutrição e Dietética do Hospital das Clínicas, em Janeiro e Fevereiro de 1946.

ácido nicotínico, cuja atividade biológica fundamental é perfeitamente conhecida, é o fato de os seus elementos se encontrarem, dentro das células, ligados a moléculas proteicas especiais, com as quais constituem certos complexos enzimáticos específicos.

Importância Médica da Carência do Complexo B.

Os inquéritos sobre o estado de nutrição de coletividades, feitos sobretudo nos Estados Unidos, em que se tem empregado métodos de natureza clínica, têm revelado ser a carência de vitaminas do complexo B uma das deficiências de nutrição mais encontradas na generalidade dos grupos e particularmente naqueles de características econômicas menos favoráveis. Essa frequência do estado carencial, se, por um lado, o transformou num problema real de saúde pública, contribuiu por outro lado, para que se focalizasse melhor sua importância propriamente médica. Sob pontos de vista vários, o estado de carência do complexo B se tornou um dos temas mais debatidos e importantes da literatura médica dos últimos tempos; suas relações íntimas com o alcoolismo crônico, nos seus aspectos patogênico e terapêutico; o relevo de suas manifestações nas cirroses hepáticas e o seu papel na produção de cirroses experimentais, o seu reconhecimento no quadro das manifestações do diabete, são alguns exemplos.

A incorporação efetiva desses conhecimentos à prática clínica, visando primordialmente às óbvias consequências terapêuticas que decorrem imediatamente do diagnóstico de estado carencial, exigiu trabalho de reconhecimento dos sinais específicos desse estado. Têm-se descrito sinais clínicos específicos de carência isolada de alguns elementos do complexo B, e outros característicos de carências múltiplas, possivelmente de todo o complexo B; já se desenvolveram alguns métodos de laboratório capazes de evidenciar as consequências bioquímicas da carência de certos dos elementos vitamínicos.

Fisiologia das vitaminas B.

Este capítulo poderia ser escrito indiferentemente para uma "Fisiologia Humana" ou para uma "Fisiologia dos Fungos". Sua compreensão exige o conhecimento do mecanismo das oxidações biológicas, ao menos em um esquema básico.

II) OXIDAÇÃO BIOLÓGICA **Conceito.**

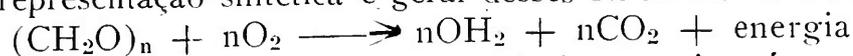
A oxidação biológica é o processo pelo qual a matéria viva transforma em diferentes formas de energia atual a energia químico-poten-

cial contida nas estruturas moleculares dos alimentos. É preciso fixar a noção de que as moléculas complexas se constroem mediante a absorção de determinadas formas de energia, e que a energia assim empregada no estabelecimento das ligações atômicas permanece representada por essas mesmas ligações, de tal modo que, quando estas se rompem, a energia se liberta, devolvendo-se ao meio.

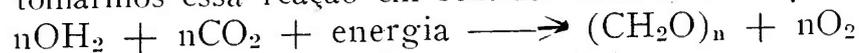
Considerando-se os compostos ternários, de que os hidrocarbonados alimentares são representantes, a obtenção da energia que eles podem fornecer corresponde ao rompimento das ligações entre C, H e O até que esses átomos se reduzam às estruturas moleculares incapazes de, cindindo-se, fornecer mais energia. Tais estruturas correspondem às ligações simples e altamente estáveis do oxigênio com cada um dos outros dois elementos, de que resultam as moléculas de água, OH_2 , e anidrido carbônico, CO_2 . Se a degradação dos hidrocarbonados for levada apenas a uma fase anterior, isto é, parando em compostos mais complexos que esses dois, ter-se-á obtido alguma energia, mas somente parte da que o composto ternário inicial pode fornecer. O anidrido carbônico e a água representam o nível zero de energia químico-potencial, e é somente trazendo os complexos moleculares ternários a esse nível energético que se pode obter deles toda a energia que encerram.

Muitos açúcares, entre esses a glicose, obedecem à fórmula química geral $(\text{CH}_2\text{O})_n$. É evidente que não será possível reduzir esse conjunto de átomos ao estado final de CO_2 e OH_2 por simples desintegração da molécula que eles constituem; há uma proporção reduzida de átomos de oxigênio, apenas suficiente para a combinação com o hidrogênio presente na própria molécula. Nos outros compostos alimentares, como as gorduras, a pobreza relativa de oxigênio é ainda maior. Há necessidade, portanto, de mais oxigênio para que a energia contida naquele composto seja totalmente libertada pela sua transformação integral em CO_2 e OH_2 . Esse oxigênio adicional é fornecido pela respiração, e a sua utilização final (“respiração celular”) é, assim, condição essencial para a transformação completa dos princípios alimentares e o total aproveitamento da energia que eles podem fornecer.

A representação sintética e geral desses fenômenos é a seguinte:



Se tomarmos essa reação em sentido inverso, isto é:



teremos representando um fenômeno que realmente ocorre na natureza e pelo qual a água e o anidrido carbônico, absorvendo certa energia, dão origem a oxigênio livre e a compostos ternários. Tal é o resultado da função clorofiliana, como se sabe; a energia aí consumida é de natureza eletro-magnética, normalmente representada

pelas radiações solares. Na linguagem mais popular de nossos dias, energia atômica. Nós, animais, vivemos dela, através das convenientes formas de alimentos energéticos que, direta ou indiretamente, nos vêm sempre das plantas verdes.

Características da oxidação biológica

Quanto aos produtos químicos finais e ao resultado essencial — libertação da energia — a oxidação biológica de um composto ternário não difere da combustão do mesmo composto fora de qualquer organismo vivo. A diferença básica está em que o fenômeno só é possível, fóra da matéria viva, em elevadíssimas temperaturas, e se dá pela intervenção direta do oxigênio no processo de desintegração molecular e conseqüente formação dos produtos finais, CO_2 e OH_2 . Nos organismos vivos todos os fenômenos se passam em baixa temperatura; a energia é libertada gradualmente das moléculas dos alimentos, através de sucessivas transformações parciais pelas quais a estrutura dessas moléculas vai se aproximando pouco a pouco do nível zéro de energia químico-potencial; o oxigênio não intervém diretamente na desintegração do composto inicial. Isso é possível pela concorrência de várias formas de oxidação, funcionando harmonicamente ao longo de uma série muito complexa de reações que exigem catalisadores específicos. Estes catalisadores são moléculas proteicas conhecidas como *enzimas*.

Formas de Oxidação.

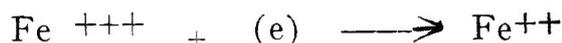
A oxidação de um átomo ou de uma molécula pode processar-se de diferentes modos:

- a) por perda de eletron, partícula negativa elementar;
- b) por perda de hidrogênio;
- c) por aquisição de oxigênio.

São exemplos dessas modalidades de oxidação respectivamente, as reações seguintes:



Nessa oxidação, o átomo de ferro bivalente passa a trivalente pela cessão de um eletron. Esta partícula negativa nunca é libertada no meio; a oxidação, por este modo, so é possível com a presença de um conveniente *receptor*, isto é, uma molécula capaz de fixar o eletron perdido pela outra. Na reação inversa da precedente, também possível, o próprio ferro funciona como receptor de eletron, e então *reduz-se*:



Preparados Farmacêuticos

Temos a venda Marcas e Formulas licenciadas e incumbimo-nos de sua compra, venda, ou registro. LICENCIAMOS FÓRMULAS, PODENDO SER EXAMINADAS POR NOSSO TÉCNICO FARMACÊUTICO OU FORNECER FÓRMULAS. Legalizamos Laboratórios Farmacêuticos, fazemos quaisquer contratos, de instalação, de exploração, de propaganda, de fabricação

CONSULTEM-NOS SEM COMPROMISSO

A SERVIÇAL LTDA.

AGÊNCIAS REUNIDAS RIO DE JANEIRO E S. PAULO

Marcas — Patentes e Licenças de Preparados Farmacêuticos

Comestíveis — Bebidas — Etc.

Diretor Geral: ROMEU RODRIGUES

Av. Aparicio Bórges, 207
12.º Pavimento - Grupo de
Salas 1203 - Edifício "Borba
Gato" - Cx. Postal, 3384
Telefone, 42-9285
RIO DE JANEIRO

Nosso lema: *Servir,
sem nos servir
dos clientes*

S ã o P A U L O
CAIXAS POSTAIS
3631 e 1421

Rua Direita, 64 - 3.º And.

LABORATORIO KALMO LTDA

Únicos distribuidores: VICENTE AMATO SOBRINHO & CIA.
Consultórios Científicos:

Prof. Dr. RUBIÃO MEIRA e Dr. A. MACIEL DE CASTRO

S ã o P A U L O

FIGADO — FERRO — COMPLETO VITAMINICO B

H E M O F O R T

PARA USO ORAL

RECONSTITUINTE

HEMOPOITÉTICO

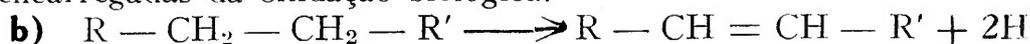
OPOTERAPICO

VITAMINICO

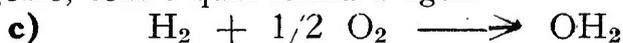
INDICAÇÕES

Anemias. Convalescenças. Estados de astenia neuromuscular

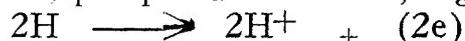
Com a sua redução química, o ferro permite a oxidação do elemento que lhe cedeu o elétron. É precisamente por essa oscilação entre a bi- e a trivalência — recebendo ou cedendo elétron — que o ferro desempenha importante função nas estruturas químicas celulares encarregadas da oxidação biológica.



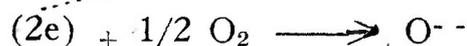
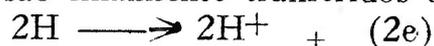
Os átomos de hidrogênio perdidos pela molécula, que assim se oxida, passam para um receptor adequado. Há, nas células, compostos que desempenham importante função nos processos de oxidação pela particular aptidão, que têm, para funcionar como receptores de hidrogênio. Catalizadas por enzimas específicas, sucessivas reações desse tipo se processam, passando o hidrogênio dum receptor para outro, de maneira a restituir ao primeiro a capacidade de receber novos átomos de hidrogênios provenientes de outras moléculas do metabolito cuja oxidação está se realizando. Em seu destino final, como veremos, o hidrogênio assim transportado vem a encontrar o oxigênio, com o qual forma a água.



Oxidação deste tipo, pela intervenção direta do oxigênio, é, ao contrário do que se passa fora da matéria viva, de importância secundária nos processos biológicos. A oxidação final do hidrogênio se dá, nestes processos, por perda de elétron, segundo a reação:



Os elétrons libertados, recebidos por um sistema constituído por composto orgânicos que contem o átomo de ferro ativo, passam sucessivamente de um a outro desses compostos pela atividade de uma enzima específica, e são finalmente transferidos ao oxigênio:



A água produzida nos processos oxidativos resultará, por fim, da união dessas partículas de cargas elétricas opostas:

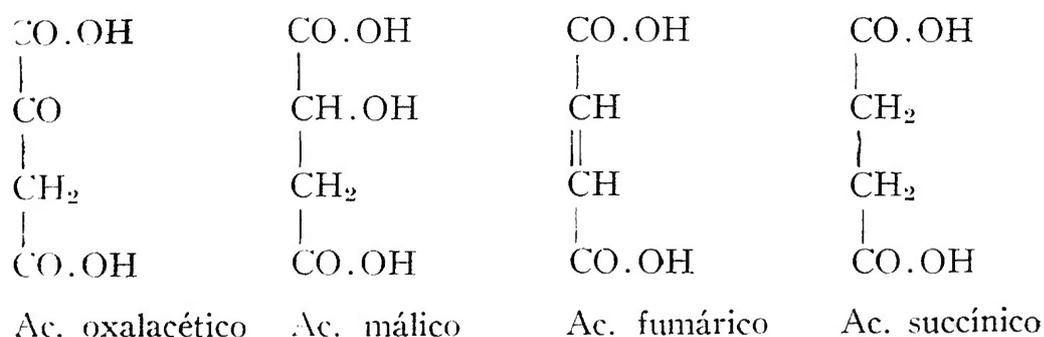


A função do oxigênio se reduz, assim, à de receptor final do hidrogênio já oxidado; antes, porém, funciona como receptor dos elétrons provenientes dos átomos de hidrogênio que se oxidam.

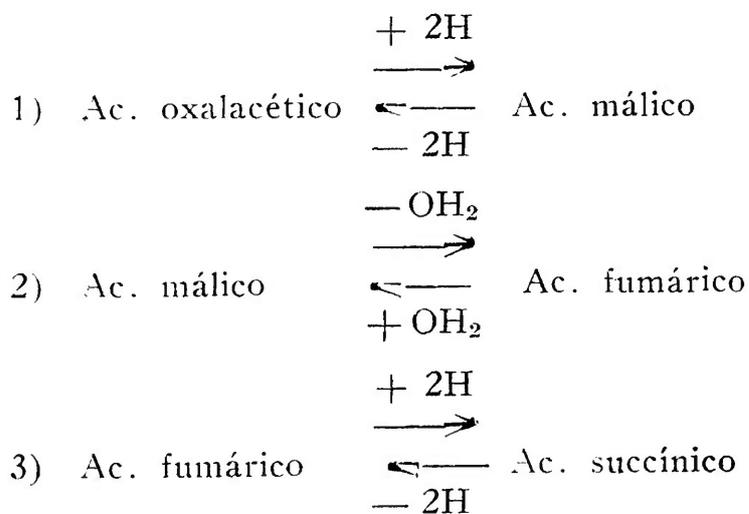
Deshidrogenação nas oxidações biológicas.

Retornamos aqui ao tópico b) do parágrafo anterior, para ilustrá-lo com o que se passa em certas etapas do metabolismo dos hidratos

de carbono. O problema será considerado em certos aspéto mais claros, segundo os trabalhos de Szent-Gyorgy. Este pesquisador teve sua atenção dirigida para o papel desempenhado na química celular por certos ácidos orgânicos tetracarbônicos bicarboxílicos, sempre presente nos tecidos, e cuja estrutura se sabia propícia a uma grande atividade química. São eles os ácidos oxalacético, málico, fumárico e succínico, cujas fórmulas são, respectivamente:



Do exame dessas fórmulas torna-se evidente a possibilidade das seguintes transformações:



Verificou-se que, realmente, essas reações reversíveis se dão, em presença de catalisadores específicos representados por enzimas que existem nos próprios tecidos: a *malico-dehidrogenase*, para as reações (1), a *fumarase* para a reação (2) e a *succino-dehidrogenase* para a reação (3).

O ciclo dessas reações, representado na figura 1, estabelece, nas células, o equilíbrio entre os quatro ácidos de tal modo que a introdução de qualquer deles corresponderá, ao enriquecimento de todo o sis-

tema. Realmente, uma das provas experimentais básicas da importância desses compostos no metabolismo energético foi a de que, *in-vitro*, o consumo de oxigênio e a produção de energia pelo tecido muscular deixava de diminuir, e aumentava, quando se adicionava à preparação qualquer um deles, indiferentemente; o aumento de consumo de oxigênio assim obtido era, por outro lado, muito superior ao que poderia decorrer da oxidação total da própria substância acrescentada (oxalacetato, malato, fumarato, ou succinato), demonstrando que ela funcionava, nessa experiência, como elemento do sistema catalisador das oxidações, e não como metabolito.

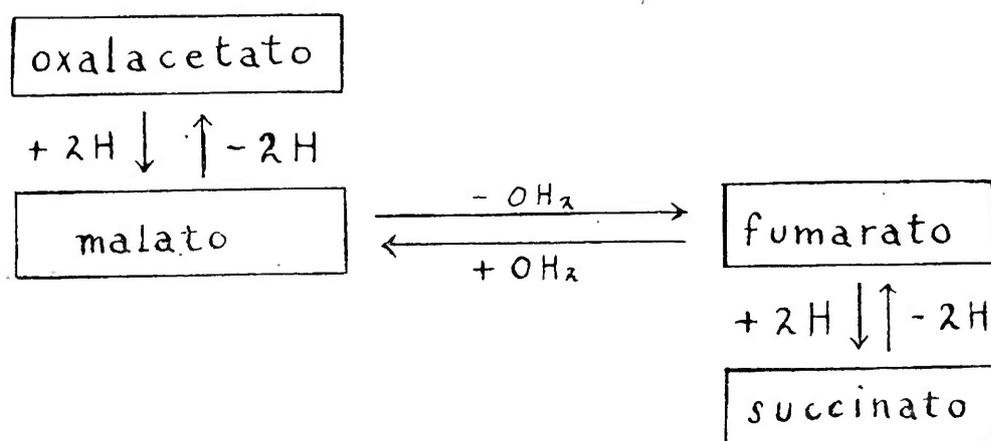


FIG. 1

Como funcionam esses ácidos tetracarbônicos bicarboxílicos na oxidação da glicose? Pelo simples transporte do hidrogênio, como se ilustra na figura 2, em que se verifica uma oxidação em cada passo do H até o seu destino final; em sua passagem de um composto para outro, o H nunca é libertado sob a forma atômica, mas transportado em estado de ligação labil com a enzima (dehidrogenase); esta contém em sua molécula necessariamente valências disponíveis para essa fixação temporária do H, e só podem continuar a catalizar a reação deshidrogenante si estiver presente um receptor capaz de lhe tomar o H que saturou essas valências. Assim, para a dehidrogenase que oxida o metabolito hidrocarbonado (v. fig. 2), o oxalacetato funciona como receptor de H; através da enzima, o oxalacetato funciona como receptor de H; através da enzima, o oxalacetato oxida o metabolito. Com isso, transforma-se em malato. Rompido assim o equilíbrio de concentrações entre oxalacetato e malato, a malico-dehidrogenase provoca a reação inversa, e transfere o H ao seu receptor, que é o fumarato; aumentando assim a concentração de succinato e diminuindo a de fumarato, age agora a succino-dehidrogenase para restabelecer o equilíbrio, transferindo o H do succinato para o receptor seguinte que é um dos citocromos. Retenhamos por óra, apenas a

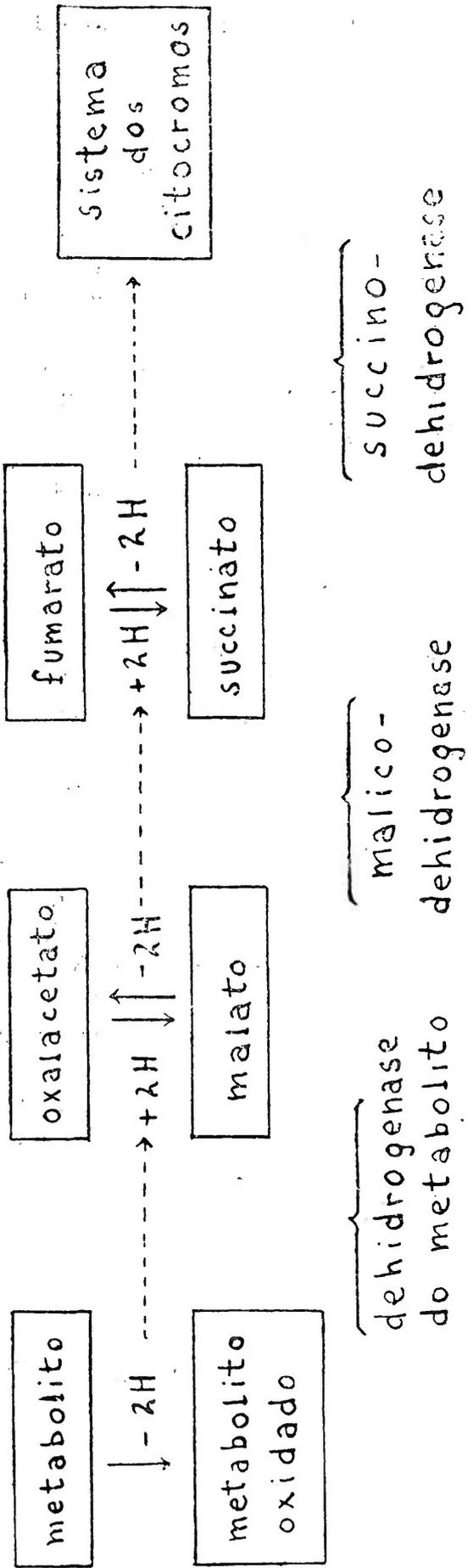


FIG. 2

noção de que esse "citocromo" é o último receptor do H. Então podemos definir a posição dos ácidos tetracarbônicos nos processos de oxidação biológica dos açúcares com o seguinte resumo, que poderia ser a legenda da fig. 2: o citocromo, mediante a succino-dehidrogenase, oxida o ácido succínico (o que vale dizer o succinato), de que resulta o fumárico; este, mediante a malico-dehidrogenase, oxida o ácido malico, que passa a oxalacético; este, mediante outras dehidrogenases, oxida o hidrocarbonado em diferentes fases da degradação.

Este setor das oxidações celulares é estruturado, portanto, essencialmente, por um *sistema de dehidrogenases* em presença de convenientes receptores de hidrogênio; pela atividade desse sistema, os hidrocarbonados sofrem a oxidação gradual pelas sucessivas perdas de átomos de hidrogênio, que se deslocam até o destino final através de secundárias oxidações reversíveis.

O oxigênio nas oxidações biológicas.

A função do oxigênio na respiração celular é a de receptor final do hidrogênio; o mecanismo da formação de água, que então se dá, encontra-se indicado, em seus elementos, nos tópicos c) e a) do parágrafo anterior ao precedente. Os processos de oxido-redução aí indicados se verificam nas células pela atividade de várias enzimas específicas:

a) os *citocromos B, C e A* (as letras, que designam os diferentes tipos identificados, aí se encontram na ordem funcional), proteínas específicas que contêm, átomos de ferro de valência mutável entre 3 e 2, reversivelmente, podendo assim sofrer oxidações e reduções sucessivas mediante ganho ou perda de elétron. Tais oxidações e reduções, no sistema dos citocromos, dão-se em série, verificando-se um transporte de elétrons no sentido B-C-A. Os elétrons transportados vêm de fora do sistema e são levados para fora dele: provêm do hidrogênio dos alimentos e vão para o oxigênio da respiração; este, que sofre redução, e aquele, oxidado, unem-se imediatamente para dar origem à molécula d'água.

O sistema dos citocromos é insuficiente porém, para a realização dessa fase final do transporte do hidrogênio e concomitante utilização do oxigênio. Para tanto, são indispensáveis os fatores seguintes:

b) a *flavoproteína*, enzima que tem a propriedade de reagir de dois lados: primeiro, com a succino-dehidrogenase, retirando-lhe átomos de H e, com isso, permitindo que ela volte a oxidar o succinato; segundo, com o citocromo B, reduzindo os seus átomos de ferro à custa de elétrons daqueles hidrogênios. É a flavoproteína, assim, o agen-

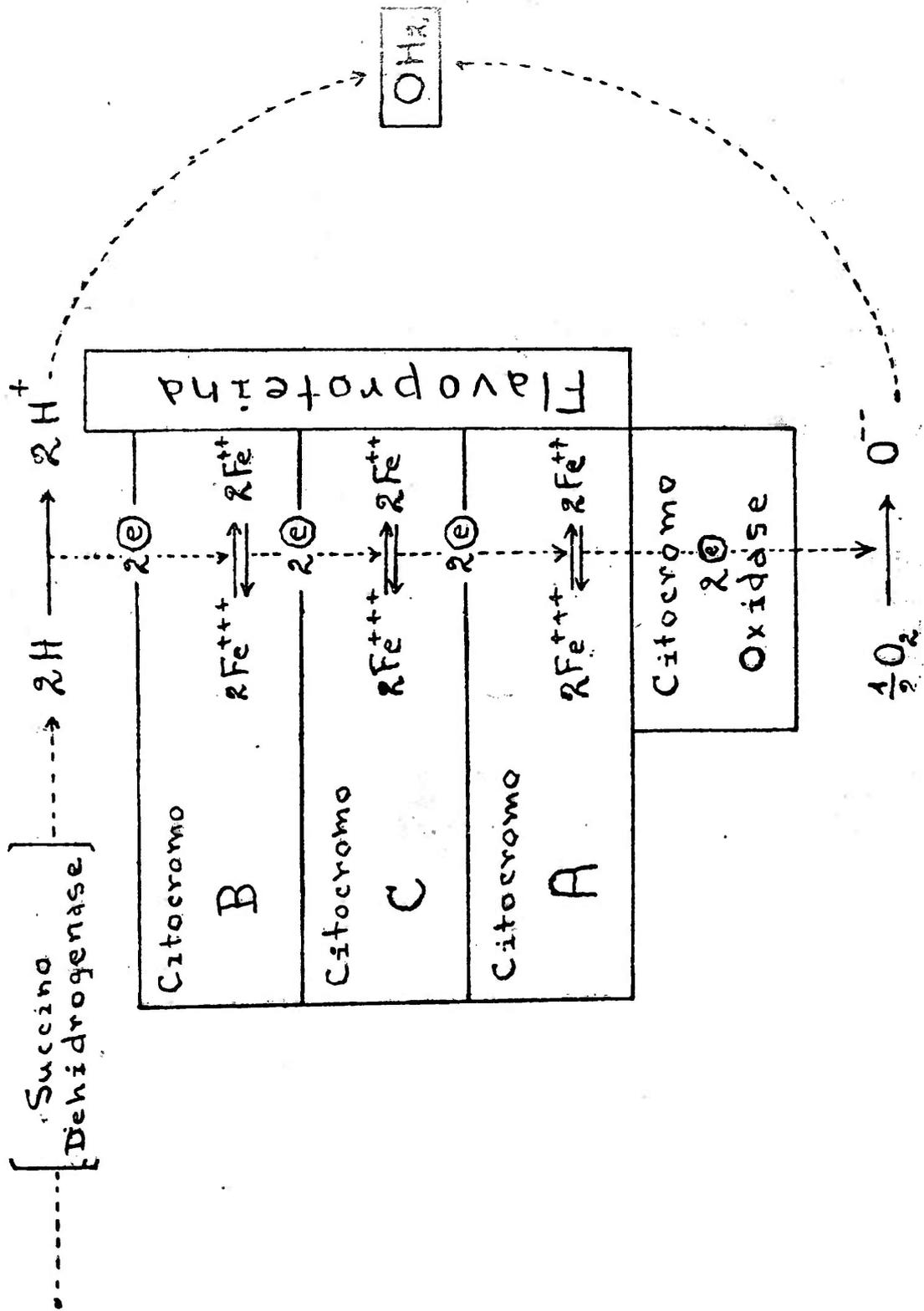


FIG. 3

te da redução do citocromo B, com o que se inicia o transporte de elétrons pelos citocromos; representa, também, o elo necessário entre estes e a dehidrogenase do succinato.

c) o *citocromo-oxidase*, enzima que reage diretamente com o oxigênio e com o citocromo A, transportando elétrons deste para aquele. A redução do oxigênio é que permite a oxidação dos citocromos, mediante a atividade da citocromo-oxidase.

Em resumo (v. fig. 3): o oxigênio oxida o citocromo, por intermédio da citocromo-oxidase; o citocromo, através da flavoproteína, oxida o hidrogênio provindo do succinato. A água, que aparece como produto secundário desse processo, representa o nível energético zero do hidrogênio, totalmente oxidado, em ligação com o seu receptor final.

A origem do CO₂.

A função do oxigênio não se prende diretamente à formação do anidrido carbônico, tal como o vimos. Este composto, produto final dos processos metabólicos, não resulta, realmente, de nenhuma ação oxidativa intracelular. Sua origem se encontra na libertação do carbono e dos oxigênios do grupo carboxílico que caracteriza os ácidos orgânicos:



Nessa reação, o ácido representado é o ácido pirúvico. É dele, na realidade, que provem o CO₂ resultante do metabolismo dos hidrocarbonados, e a transformação que lhe dá origem é catalizada por uma enzima específica, a *carboxilase*, constituída por uma proteína ligada ao grupo prostético específico (coenzima) chamado *cocarboxilase*. Na ausência deste, não se pode dar a descarboxilação do ácido pirúvico, que constantemente se forma no metabolismo dos açúcares; o resultado é o acúmulo desse ácido no organismo, num representamento da corrente metabólica ante a barreira constituída por esse defeito bioquímico.

O ácido pirúvico é um entrecruzamento importante de várias linhas do metabolismo; resultando diretamente da metabolização dos açúcares, é suscetível de adquirir grupos aminos e, assim, ligar-se ao metabolismo das proteínas (alanina), como pode se relacionar com as transformações de ácidos graxos, constituindo ponto de contacto com o metabolismo das gorduras; sofrendo processos de condensação, pode servir à formação de hidrocarbonados, de succinato, de oxalacetato, citrato e outros compostos, segundo as condições específicas que propiciam a prevalência da atividade de diferentes sistemas enzi-

máticos capazes de condicionar suas transformações. Muitas dessas reações do ácido pirúvico são catalizadas por enzimas que, devendo as diversas especificidades de ação à diferença entre suas bases proteicas, caracterizam-se em comum pela constância da coenzima, idêntico a cocarboxilase. A presença dessa coenzima é, assim, através da descarboxilação e de várias outras transformações químicas, a condição fundamental para a normal metabolização do ácido pirúvico.

Notas Complementares.

a) os compostos catalizadores das reações biológicas (chamemo-los "fermentos") são, sempre, constituídos por uma molécula proteica ligado a um grupamento prostético. Ambos são constantes para cada fermento, cuja atividade exige especificidade dos dois componentes. Um mesmo grupo prostético, ligado a diferentes proteínas, constituirá fermentos diversos, que ou girá sobre substratos diferentes ou provocará transformações diferentes do mesmo substrato.

Esta nota é sobre nomenclatura dos fermentos. Para certos autores, fermento e enzima são sinônimos; o fermento sem o grupo prostético, designado simplesmente como a proteína do fermento. Em uma nomenclatura menos usada, o fermento é holoenzima, e a sua proteína apoenzima. E' de maior generalização a tendência a se designar o grupo prostético específico como coenzima e de chamar-se a proteína específica de enzima; este termo, deixa, portanto, de ser sinônimo de fermento. A compreensão de trabalhos especializados sobre o assunto exige o conhecimento dessas discordâncias, e ainda do sentimento de certas expressões tradicionais ainda usadas: "fermento amarelo" (flavoproteína), "fermento respiratório" (citocromo-oxidase), etc..

b) Este capítulo sobre oxidações biológicas representa uma simplificação extrema dos fatos, e visou apenas à apresentação de certos processos básicos. Ficaram de lado fatos importantes do metabolismo energético, entre eles a importância fundamental da forforilação dos substratos e das coenzimas. Esse fenômeno, que corresponde à conjugação daqueles compostos com o radical fosfórico dos fosfatos, é indispensável nos processos de libertação e de armazenamento de energia.

III) COMPLEXO B E OXIDAÇÕES BIOLÓGICAS

O complexo vitamínico B intervem nas oxidações biológicas pelo menos através da atividade de três dos seus componentes: a nicotinamida, a riboflavina e a tiamina.

Nicotinamida.

Combinada com as moléculas de adenina e ribose, e 2 ou 3 moléculas de ácido fosfórico, a nicotinamida dá origem aos compostos quimicamente chamados, respectivamente, difosfopiridina-nucleótide e trifosfopiridina-nucleótide. Eles constituem a codehidrogenase I e a codehidrogenase II, ou sejam as coenzimas responsáveis pelas oxidações sucessivas dos hidratos de carbono, do ácido málico e do ácido succínico, naquela sequência de fatos que realiza o transporte do hidrogênio desde o metabolito até o sistema dos citocromos.

Riboflavina.

Esterificada pela combinação com o ácido fosfórico, a riboflavina se liga, como coenzima, à proteína específica para dar origem à flavoproteína. Pela capacidade de oxidar a codehidrogenase, recebendo dela os hidrogênios retirados do succinato, e, em seguida, de oxidar esses hidrogênios pela transferência de seu elétron ao ferro dos citocromos, o fosfato de riboflavina garante a continuidade das ações deshidrogenantes e da atividade oxidante do oxigênio.

Tiamina.

Fosforilada, sob a forma de difosfotiamina, a vitamina B constitui também uma coenzima, a cocarboxilase. É a tiamina, por conseguinte, fator indispensável para que o metabolismo dos hidrocarbonados prosiga além da fase de ácido pirúvico. Em sua carencia demonstra-se realmente, um acúmulo de ácido pirúvico. Em sua carencia demonstra-se realmente um acúmulo de ácido pirúvico no organismo durante a metabolização de açúcares.

Conceito de oxigenação dos tecidos.

Os diferentes tecidos estarão potencialmente bem oxigenados se, no organismo em questão, a função respiratória for normal, a circulação sanguínea perfeita, e adequado o teor hemoglobínico do sangue. Essas condições são necessárias mas não suficientes para que os tecidos estejam realmente bem oxigenados. Se o oxigênio que penetra as células não é utilizado, o equilíbrio entre essas células e o sangue que as nutre permanece estático no que respeita ao oxigênio, cesando a passagem deste gás do meio circulante para o tecido. Seria como

NICOTINAMIDA

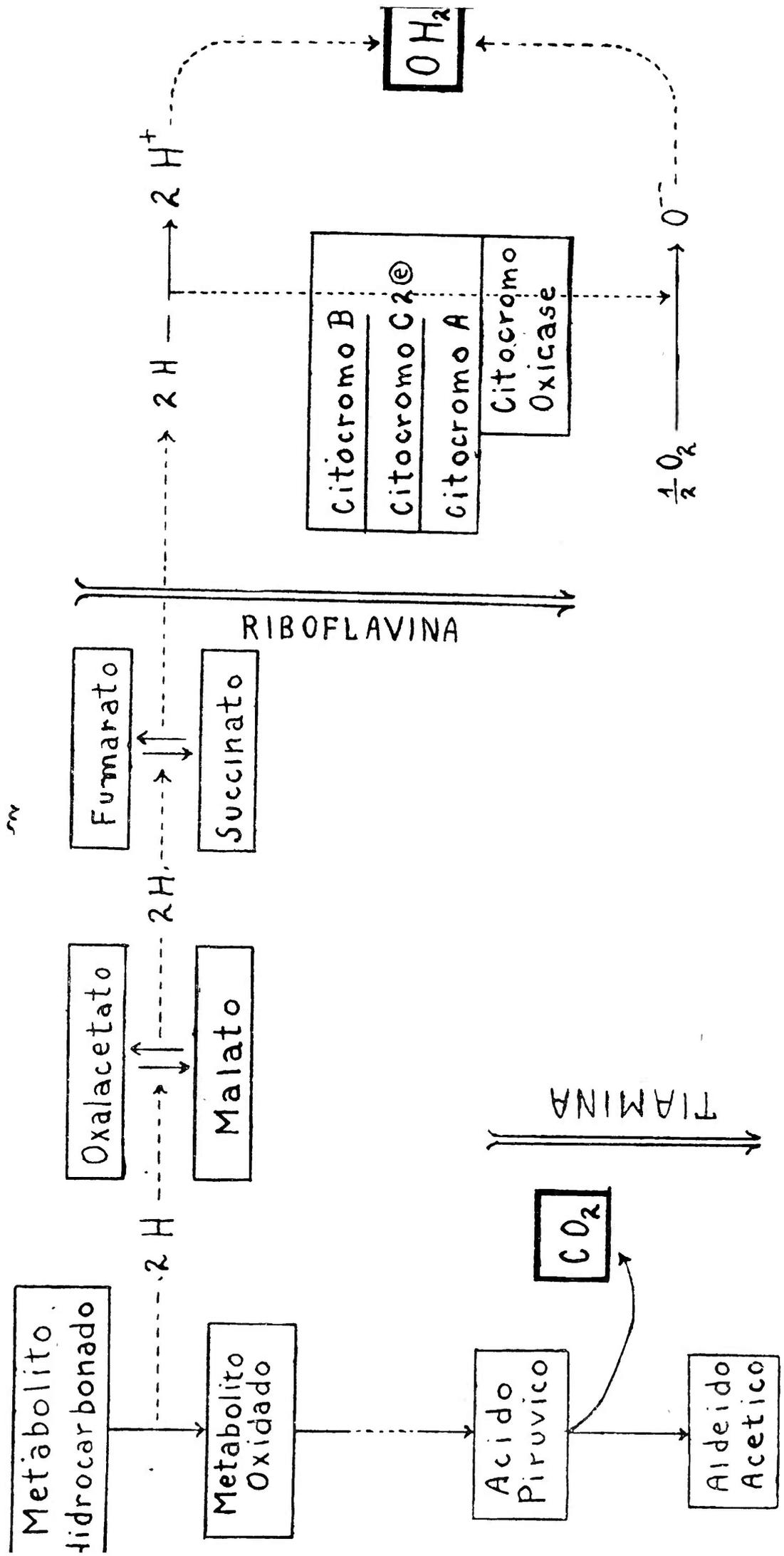


FIG. 4

se o sangue não pudesse fornecer oxigênio, ou como se não circulasse sangue por esse tecido. Seria, em suma uma condição de asfixia tissular.

A que corresponde a "utilização" do oxigênio? É ao seu aproveitamento, pela célula, como receptor final do hidrogênio; nessa função, ele age como o oxidante dos citocromos; para ele poder continuamente exercer essa ação, é necessário que esses citocromos sejam, por outro lado, constantemente reduzidos, isto é, é necessária a atividade da *riboflavina*, como coenzima da flavoproteína; mas a flavoproteína necessita, para reduzir os citocromos, de receber o hidrogênio das codehidrogenases (*nicotinamida*), que o retiram continuamente dos metabólitos hidrocarbonados, os quais assim, seguem sua degradação energética; por fim, essa degradação só se pode realizar normalmente se, em determinada fase, entrar em atividade o fermento descarboxilante, que contém *tiamina* (fig. 4).

Asfixia dos tecidos significa, portanto, funcionamento deficiente do sistema enzimático que preside às oxidações celulares, por anormalidade em qualquer dos seus elementos. Assim como ela existe na isquemia, por falta de O_2 para oxidar o citocromo, existe também no envenenamento pelo cianeto, que fixa o ferro do citocromo numa combinação irreversível; e existe igualmente, em graus variáveis, nos estados de carência das vitaminas do complexo B, pois que então faltará às células a quantidade adequada de coenzimas para a utilização normal do oxigênio.

LIPOCAICO

L a b o r

APRESENTAÇÃO: Injetável caixa de 6 ampolas de 2 cm³
Drágeas - frasco de 20 drágeas de 0.60 g

LIPOCAICO — o princípio lipotrópico do pancreas —
previne e corrige as infiltrações gorduro-
sas do fígado. Encontra aplicação nas
hepatomegalias diabéticas, nas cirroses e
pré-cirroses hepáticas, e nos transtornos
do metabolismo do colesterol.



**A atividade do LIPOCAICO LABOR é testada
em ratos portadores de esteatose hepática**

LABORTERAPICA S. A.