

BREVE HISTÓRIA DO RAQUITISMO E DA DESCOBERTA DA VITAMINA D

J. Martins e Silva*

Resumo

Desde os primeiros casos de suspeita de raquitismo, referidos por Soranus e Galeno, mediarão cerca de dezoito séculos até a etiologia daquela doença ser esclarecida. O surto de raquitismo verificado no século XVII em Inglaterra fez que a situação fosse conhecida na época por «doença inglesa», sendo então apresentada a sua primeira descrição pormenorizada, por Francis Glisson. O agravamento da incidência do raquitismo com a Revolução Industrial acentuou as especulações sobre a sua origem e tratamento. A caracterização da luz solar e do espectro luminoso conduziu à identificação dos efeitos biológicos da radiação ultravioleta e ao descobrimento da fototerapia como processo terapêutico alternativo à irradiação solar. A obtenção de raquitismo experimental por Mellanby e McCollum deu suporte ao conceito que atribuía aquela situação a um defeito nutricional específico. Em alternativa era referida uma relação inversa entre a exposição à luz solar e a incidência do raquitismo. A identificação da natureza química de um factor essencial da dieta com acção anti-raquítica, o ergocalciferol (ou vitamina D₂), a par com um outro factor com idênticas propriedades (ainda que mais potente), formado por irradiação solar da pele, o colecalciferol (vitamina D₃), foram etapas iniciais para o esclarecimento, prevenção e tratamento da doença.

A presente revisão sumariza a história do raquitismo, a caracterização e propriedades anti-raquíticas da luz e de suplementos dietéticos de natureza lipídica e a identificação das principais formas biológicas da vitamina D.

Palavras-chave: Dieta; Irradiação Solar; Lípidos; Raquitismo; Vitamina D.

Abstract

Almost eighteen centuries mediated between the first cases of rickets, reported by Soranus and Galeno, and the clarification of the disease aetiology. Due to the outbreak of rickets verified in the 17th century in England, the situation was known as the «English disease», being its first detailed description presented by Francis Glisson. The growing incidence of rickets with the Industrial Revolution raised speculations about its origin and treatment. The characterization of solar light and luminous spectrum led to the identification of the biological effects of ultraviolet radiation, and to the discovery of phototherapy as an alternative therapeutic process to the solar irradiation. The experimental rickets achieved by Mellanby and McCollum gave support to the concept that this situation could have an origin in a dietary defect. It was also referred an inverse relationship between sun exposure and the incidence of rickets. The identification of the chemical nature of an essential dietary factor with anti-rickets effect (ergocalciferol or vitamin D₂), together with another factor with identical properties, but more potent, produced in the skin exposed to sunlight (cholecalciferol or vitamin D₃), was essential to the elucidation, prevention and therapy of the disease.

The present revision summarizes the history of rickets, the characterization and anti-rickets properties of the light and dietary supplements of lipid nature, and the identification of the major biological forms of vitamin D.

Keywords: Diet; Sun Irradiation; Lipids; Rickets; Vitamin D

Introdução

A história da vitamina D começou há cerca de 100 anos, tendo evoluído a par com a elucidação pato-

* Unidade de Biopatologia Vascolar do Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal

génica do raquitismo e com a daquela substância ter origem num precursor do colesterol.

A vitamina D inclui-se nos «accessory food factors» que, de acordo com os resultados do cirurgião russo Nicolai Lunin, em 1881,¹ e na perspectiva de Frederick Hopkins, em 1912,² seriam essenciais para a saúde e prevenção de determinadas doenças, como o escorbuto, o beri-beri e a pelagra.

Em 1911, o bioquímico norte-americano de origem polaca, Casimir Funk, criaria o termo «vitaminas» para designar as substâncias essenciais cuja deficiência na dieta seria a causa daquelas doenças específicas, e de outras a identificar.³ Aquela expressão pretendia significar «vital amines», do latim *vita* (vida) e do termo químico *amines* (cunhado para os compostos orgânicos com azoto, com propriedades próprias das aminas e derivados do amoníaco). Atendendo a que o significado do sufixo «amines» não se aplicava às características de todos os micronutrientes identificados, Jack Drummond propôs, em 1920, que o *e* final fosse retirado para evitar confusões com os compostos «amines»;^[a] cada uma das substâncias essenciais que tivesse sido isolada e caracterizada até à data, ou no futuro, seria denominada por uma letra do alfabeto latino por ordem de sequência.⁴

A partir de 1920 começou a conjecturar-se que a carência de vitamina D na alimentação estaria na origem do raquitismo.⁵ Verificou-se também que aquela substância estava erradamente identificada como vitamina;⁶ enquanto as vitaminas já conhecidas eram compostos essenciais de origem exógena, fornecidos na alimentação, a vitamina D poderia ser formada pelo próprio organismo a partir de um intermediário da biossíntese do colesterol, por exposição da pele à luz solar. Na sequência da caracterização química da vitamina D na década de 30, tornou-se claro que aquele composto existia sob duas formas com acção anti-raquitismo equivalente, uma exógena, derivada do ergosterol (calciferol ou vitamina D₂) e outra sintetizada na pele, por irradiação luminosa, a partir do 7-desidrocolesterol (colecalfiferol ou vitamina D₃).⁷ Mais recentemente foi comprovado que, em condições normais, a alimentação contribui pouco para as necessidades do organismo em vitamina D, ao contrário do que sucede com a sua proveniência após a exposição so-

lar do corpo.⁸

De acordo com os estudos realizados desde a segunda metade do século XX, está estabelecido que o colecalfiferol é uma pró-hormona esteroide e não uma vitamina, embora continue a ser assim designada devido a um uso de quase um século.⁹ Além da função endócrina que exerce, com amplas e importantes repercussões no metabolismo do osso, têm sido identificados múltiplos efeitos da vitamina D, que são independentes da modulação do cálcio.¹⁰

A presente revisão inclui a perspectiva histórica do raquitismo em relação com a identificação da vitamina D, sendo destacados os estudos mais relevantes sobre a sua presença nos alimentos e a formação pelo próprio organismo, por exposição solar.



Figura 1. Soranus de Ephesus (98-138 d.C.).

Médico grego natural de Ephesus, contemporâneo dos imperadores Trajano e Adriano. Estudou e exerceu medicina em Alexandria antes de residir em Roma. Considerado o principal representante dos médicos metodistas da escola de Alexandria, foi autor de diversas obras médicas influentes no seu tempo e séculos seguintes.

(Imagem do domínio público/Courtesy of National Library of Medicine, History of Medicine Division).

[a] «Vitaminas» é traduzido em português pelo termo «vitaminas», que também não possui conotação química com a categoria química das «aminas»

Primeiras observações de raquitismo

O raquitismo tem uma história muito mais longa do que a da vitamina D. As primeiras referências registadas remontam ao século I e II d.C. em que Soranus de Efesus (Fig. 1), e Claudius Galeno de Pergamus (Fig. 2), ambos médicos de origem grega, são creditados por terem observado deformações ósseas sugestivas do raquitismo em crianças de Roma, cuja causa atribuíram à falta de higiene e a carências alimentares.^{11[b]} Soranus, num dos capítulos do tratado que escreveu sobre doenças ginecológicas interroga-se sobre o motivo de numerosas crianças de Roma serem «tortas».¹²

As recomendações médicas de Soranus para a gravidez e pós-parto das mães e filhos foram retomadas no «*Canon*» de Ibn Sina (Fig. 3) e, em geral, pela medicina islâmica;¹³ depois, na Idade Média, foram ensinadas e seguidas nos países ocidentais até ao início da Revolução Industrial.¹⁴



Figura 2. Galeno de Pergamus (129-200 d.C.). Médico grego, natural de Pergamus, estudou e exerceu medicina em Alexandria, após o que regressou à cidade de origem onde praticou e adquiriu experiência anatómica e cirúrgica como médico de gladiadores. No ano 162 foi residir para Roma onde adquiriu grande fama, sendo médico pessoal do imperador Marco Aurélio. Os seus conceitos, apresentados em numerosos livros, dominaram o ensino e a prática da Medicina durante mais de treze séculos. O primeiro nome Claudius é referido somente em textos publicados durante a Renascença. (Crédito: Courtesy of Internet Shakespeare Editions, Canadá)



Figura 3. (a) Ibn Sina (também conhecido por Avicena), nasceu em Bukhara, na Pérsia (980-1037 d.C.). Eminentíssimo médico, filósofo e poeta da era medieval, no auge da tradição islâmica, é-lhe atribuída a autoria de cerca de 450 livros, sendo os mais famosos o «*Cânon da Arte da Medicina*» («*al-Qanun fi-al-tibb*») e o «*Livro dos Tratamentos*» («*kitab al-Shifa*»), os quais foram utilizados durante vários séculos pelas universidades europeias. (Imagem dos domínio público/Cortesia de Wikipedia). (b) Iluminura de abertura do volume I do «*Cânon*», da edição (coligida em árabe) provavelmente persa, do século XV. Este volume, onde são abordados os princípios gerais da medicina, era frequentemente utilizado em separado da restante obra, sobretudo nas universidades europeias. Nos outros quatro volumes eram apresentadas as drogas simples e a terapêutica médica (volume II), tratamentos (volume III), doenças generalizadas (volume IV) e remédios compostos (volume V). (Imagem do domínio público/Courtesy of National Library of Medicine - Islamic Medical Manuscripts).

Apesar de proibir a ingestão de colostro ou de qualquer outro alimento pelos recém-nascidos, e de recomendar que se enfaixassem os bebés durante os primeiros três meses de vida,^[c] Soranus indicava que o desmame fosse completado entre os dois e os três anos de idade, aconselhando a inclusão progressiva de vários suplementos dietéticos (p.ex., mel fervido, mistura de mel com leite de cabra, e também pão amolecido em leite ou vinho) a partir dos seis meses. Estas recomendações foram seguidas também em outros locais longínquos

[b] É de referir que a falta de higiene, deficiências dietéticas e a pobreza foram constantemente mencionadas quase até à segunda década do século XX como condições subjacentes ao raquitismo [c] Igualmente, era uma tradição quase generalizada, desde a Antiguidade, manter os bebés enfaixados nos primeiros meses de vida, após o que as crianças eram sujeitas a uma apertada restrição de movimentos de todo o género, que ainda se verificava no século XIX.¹⁵

do Império Romano, como se comprova pelas observações realizadas em esqueletos (marcados com os isótopos estáveis ^{13}C e ^{15}N) de bebés e crianças inumados num cemitério romano-cristão do oásis Dakhleh, referido a 250 d.C., no período da ocupação romana do Egipto.¹⁶

Por seu lado, Galeno aconselhava que a adição de complementos alimentares (primeiro pão, e depois vegetais e carne) fosse iniciada quando «nascessem os dentes da frente, conforme o que as mães fazem, por terem aprendido por experiência própria»;¹⁷ o desmame deveria ser gradual até terminar aos dois anos de idade, o que veio a ser também recomendado por Ibn Sina.¹³

O tipo de alimentos, a sua preparação (p. ex., farinha misturada com fitatos) e, particularmente, as restrições alimentares que afectavam os sectores mais pobres da população no auge do Império Romano, terão contribuído para a existência do raquitismo nos seus territórios.^{18(d)} A utilização que os romanos faziam do *garum*^{19(e)} como condimento alimentar poderá ter evitado situações mais frequentes de desnutrição entre a população adulta.²⁰ O mesmo não sucederia com as crianças. Estas não recebiam cuidados adequados por parte dos familiares, particularmente quanto à alimentação após o desmame, registando-se também elevada proporção de abandonos e maus tratos.²¹ Os defeitos microscópicos observados na estrutura da dentição decídua em esqueletos de crianças dos 2º e 3º séculos d.C., que viveram em *Portus Romae* (principal porto dos arredores de Roma, naquela época) sugerem perturbações marcadas do desenvolvimento infantil.^{22,23}

Nos quinze séculos seguintes escasseiam as referências a situações que configurem o raquitismo. António Gamarra, em recente revisão do as-

sunto,²⁴ cita um caso numa criança com dificuldades em caminhar, observada por Zacutus Lusitano, e casos de deformação da coluna vertebral, por Ambroise Paré, já no século XVII, que eventualmente poderiam ser causadas por raquitismo. Também Ringe²⁵ citou o médico alemão Reussner que, em tese apresentada em 1582, terá sido o primeiro a descrever os sinais característicos do raquitismo.

Porém, a primeira monografia pormenorizada sobre o raquitismo foi apresentada em 1645, também como tese de graduação em medicina, pelo britânico Daniel Whistler. O volume, com cerca de quatrocentas páginas, tinha por título «*De morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant the rickets*».^{25,26} Aparentemente, aquela publicação ter-se-á fundamentado em relatos conhecidos (entre 1612 e 1620) sobre aquela doença e não propriamente na experiência do seu autor. Whistler atribuía a doença ao alcoolismo das mães das crianças afectadas.

Grande parte desses relatos estaria relacionada com a irrupção súbita de um grande número de casos de raquitismo nas comunas inglesas de Somerset e Dorset que, progressivamente, alastrou a grande parte do país. A situação tomou proporções de tal modo alarmantes que as autoridades médicas decidiram, em 1645, nomear uma comissão de oito membros, entre os quais figurava Francis Glisson^(f) (Fig. 4), professor de anatomia em Cambridge. Cinco anos mais tarde, os resultados dessa comissão (que, juntamente com outros membros, contribuiu para a criação da *Royal Society*) foram publicados sob a forma de um tratado em latim; por decisão dos colaboradores que mais contribuíram para a obra (Bate e Regemortero), Francis Glisson foi autor único.²⁷ Este tratado sobre o raquitismo obteve o *imprimatur* dos Censors of the *College of Physicians*, sob o título «*De rachitide, sive, Morbo puerili: qui vulgo, The rickets dicitur tractatus. opera primo ac potissimum Francisci Glissonii: adscitis in operis societatem George Bate et Ahasuero Regemortero*», mais conhecido por «*Tractatus de Rachitide*».²⁷ A primeira versão da obra, em Inglês («*A treatise of the rickets, being a disease common to children*») seria editada em 1651 (Fig. 5). Glisson é também creditado por ter

[d] Foi recentemente referida a descoberta do esqueleto de uma mulher adulta inumada da maior necrópole da antiga Roma Imperial (séculos I-II d.C.), com sinais acentuados de raquitismo. Apesar de Roma ser actualmente uma cidade soalheira, no tempo antigo, era muito urbanizada com edifícios elevados (*insulae*), pelo que as crianças permaneciam em casa com as mães, insuficientemente expostas a banhos de sol.¹⁸

[e] O *garum* (conservas de peixe em pasta, preparado em salmoura com vísceras e sangue de atum ou cavala, misturados com outros peixes ou crustáceos, ervas aromáticas e azeite, fermentadas ao sol durante cerca de dois meses) era produzido principalmente no litoral hispânico e exportado para Roma e outros países da região em ânforas. Edmondson afirmou num dos seus trabalhos que as (principais) indústrias da Lusitânia romana naquela época, eram a extracção mineira e o fabrico de *garum*.¹⁹ A maior parte dos vestígios ainda existentes em Portugal localiza-se no litoral algarvio, sendo também conhecidos ao longo da costa atlântica em Tróia, Matosinhos e Póvoa do Varzim.

[f] F. Glisson (1597-1677) ficou conhecido de todos os estudantes de medicina e médicos por ter identificado o revestimento de tecido conjuntivo que envolve o fígado e o prolongamento interno e externo dos seus principais vasos e canais, designado por *cápsula de Glisson*, bem como o esfíncter do canal biliar (*esfíncter de Glisson*).



Figura 4. Francis Glisson (1597-1677), natural de Dorset, foi durante quarenta anos Regius professor de medicina na Universidade de Cambridge, tendo-se distinguido pelos seus estudos em anatomia, fisiologia e patologia. Co-fundador da Royal Society of London for the Promotion of Natural Knowledge, de que foi eleito presidente em 1660/61. Foi autor de vários tratados médicos importantes. (Imagem no domínio público/Courtesy of Wikimedia Commons).

sido o primeiro a descrever naquela obra (capítulo 22) o escorbuto infantil com entidade clínica própria, embora (como referiu) pudesse associar-se ao raquitismo.²⁸

Glisson, sem fazer qualquer referência ao compatriota Whistler,^[g] afirma na abertura da sua obra que está a apresentar uma nova doença «nunca descrita por nenhum médico antigo ou moderno».^{27,29} Glisson, bem como os colegas seus contemporâneos, acreditava que o raquitismo havia aparecido em Inglaterra (*Morbum Anglorum*), onde era muito comum, em particular nas cidades meridionais. Talvez pelo mesmo motivo, a doença era conhecida na época em França e Alemanha pela «doença Inglesa».²⁷

A palavra «rickets», que foi publicada em Inglaterra pela primeira vez no «Bill of Mortality, 1634», derivou da palavra «wrickden» do inglês antigo,

[g] Procedendo da mesma forma que Glisson havia agido com o seu antecessor Whistler, James Primerose (1598-1659), que foi um dos mais destacados opositores ingleses à teoria da circulação do sangue proposta por William Harvey, quando se referia ao raquitismo citava Galeno e Hipócrates sem nunca se referir aos trabalhos anteriores de Glisson.²⁹

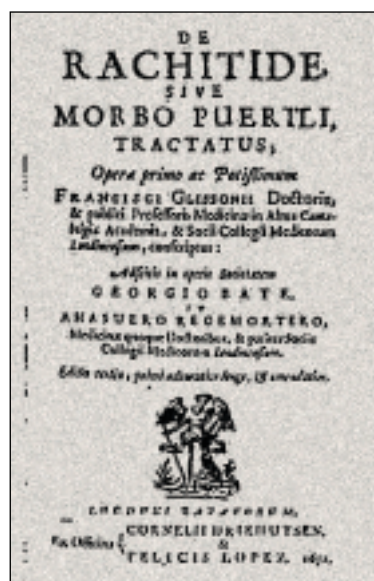


Figura 5. Capa do «Tractadus de Rachitide», em edição de 1671, em latim.

(Crédito: Cortesia de Prof. Miguel Calvo, Univ. de Saragoça, calvorb@unizar.es)

que significa «torcer». Glisson também sugeriu a palavra *rachitis*, derivada do grego «rhakhis» (coluna vertebral), exactamente por entender que a coluna era a primeira parte do esqueleto a ser alterada no raquitismo^[h] e, também, por se assemelhar aquele termo antigo.²⁷

O raquitismo é descrito no «Tractadus de Rachitide» com base na experiência clínica e nas observações de autópsias realizadas por Glisson. A doença foi caracterizada como uma entidade não infecciosa, dissociada da sífilis, nem congénita nem hereditária. A apresentação das lesões externas é bastante completa, sendo referido o maior volume da cabeça, grande alargamento das extremidades dos ossos longos, nodosidades costo-externais «em rosário», coluna encurvada, torax estreitado e «em quilha», *genu valgum*, abdómen protuberante e musculatura flácida. Algumas das conclusões clínicas sobre a doença permanecem válidas, assim como diversas técnicas terapêuticas recomendadas, como as massagens e as manobras para correcção das deformidades. Porém, a etiologia que Glisson atribuiu à doença ficou arreada a conceitos galénicos e ideias místicas. Por exemplo, ao sugerir os conceitos de Galeno sobre

[h] Raquitismo também deriva do grego *rhakhitis*, termo que define a mesma doença.

a alteração de humores e temperamentos em patologia, Glisson classificava o raquitismo como «*Cold distemper, moist, and consisting in penury or paucity of the spirits*».^{26,27}

Glisson terá sido o primeiro a atribuir a causa dos casos de raquitismo ocorridos em Somerset e Dorset às más condições de higiene ambientais e vivenciais, embora sem fazer referência a carências alimentares específicas.²⁸

As descrições sobre o raquitismo legadas por Glisson viriam a ser confirmadas e expandidas pelos médicos alemães JFL Cappel (em 1787) e R. Virchow (em 1853). Este último verificou que as lesões do raquitismo eram particularmente nítidas nas epífises dos ossos longos e nas suturas dos ossos cranianos.³⁰

Expansão do raquitismo e primeiras medidas de controlo

Nos dois séculos seguintes não houve progressos relevantes quanto a conhecimentos sobre a etiologia e métodos de tratamento do raquitismo. Weick, ao rever a história do raquitismo nos Estados Unidos,³¹ revelou que, nos séculos XVII e XVIII, os doentes com raquitismo que residiam nas colónias da Nova Inglaterra não eram tratados com óleo de fígado de bacalhau, exposição ao sol ou leite, como sucederia a partir do século XIX. Em alternativa, as mães recorriam a diversas mezinhas (ainda utilizadas no século XIX) para tratarem os filhos com raquitismo.^[i]

A doença era, naquela época, atribuída à negligência na limpeza do vestuário e nas restrições de exercício ao ar livre. Entretanto, como as crianças permaneciam junto dos familiares, por estarem fisicamente impossibilitadas pelas suas deformações ou por se sentirem doentes e, no entanto, parecerem espertas, atribuía-se-lhes o alargamento do crânio à constante companhia dos adultos.³¹

A partir de finais do século XVIII e princípios do século XIX, em aparente coincidência com o início e desenvolvimento da Revolução Industrial, registou-se um acentuado aumento do número de casos de raquitismo na população infantil das principais cidades de Inglaterra e, depois, também, de

outros países da Europa Ocidental e dos Estados Unidos da América.³² Prevalencia então o conceito de que o raquitismo teria origem em ambientes degradados e com baixa exposição solar.

Estudos antropológicos recentes, em esqueletos de adultos que remontam aquela época, revelaram sinais de redução acentuada da mineralização óssea, típicos da osteomalácia, em cerca de 5% da amostra populacional.³³ Aquelas alterações estariam associadas a deficiências nas condições de vida e aos elevados níveis de poluição (e baixa luminosidade) que então se verificava na cidade de Birmingham, que tivera um grande crescimento urbano no período imediato à Revolução Industrial.³⁴ Eventualmente, as lesões de osteomalácia registadas em adultos assinalariam episódios anteriores de raquitismo infantil dos seus portadores.

Entretanto, as lesões esqueléticas características do raquitismo que foram observadas em cerca de 13% de esqueletos imaturos de crianças da mesma época e local, apresentavam maior incidência mas menor gravidade do que as verificadas nos restos exumados de uma população rural; estas diferenças confirmariam a influência e limitações do meio biocultural no desencadeamento daquela doença, e, também, a natureza das deficiências (nutricionais ou de condições de vida) que estariam na sua origem.³⁴

O clínico francês Armand Trousseau^[j] (Fig. 6) terá sido o primeiro a postular, em 1861, que o raquitismo em crianças (assim como a osteomalácia nos adultos) resultava da falta de exposição do corpo ao sol e de deficiências alimentares.³⁵ Talvez influenciado pelos resultados que a medicina alemã vinha divulgando desde que Scheutte verificara a utilidade do óleo de fígado de bacalhau no tratamento do raquitismo,^{11,24} e também baseado nas observações do seu antigo professor e mentor Pierre Bretonneau, nos resultados experimentais que Jules Guérin obtivera em cachorros, bem como pela sua própria experiência com porcos, Trousseau propôs que o raquitismo poderia ser curado com óleo de fígado de bacalhau (ou qualquer outro óleo de peixe) e pela exposição do corpo ao sol.³⁵

Em 1872, Parry sugeriu a existência de um fator desconhecido no sangue que impediria a remineralização óssea nos doentes com raquitismo;

[i] Entre outras «receitas» do mesmo tipo, eram utilizadas massagens com licor de serpente, sopas de cobra, minhocas em cerveja temperadas com ervas e especiarias, e banhos de água fria (após o que as crianças, eram aquecidas no berço até suarem, para então se lhes retirar sangue dos pés).

[j] Trousseau ficou associado ao sinal de espasmo cárpico doloroso induzido em situações de hipocalcémia (*sinal de Trousseau*), e também ao síndrome de tromboflebite migratória que coexiste em neoplasias do estômago, pâncreas, cólon ou pulmão (*síndrome de Trousseau*).



Figura 6. Armand Trousseau (1801-1867). Natural de Tours, onde aprendeu com Pierre Bretonneau no hospital local os métodos de observação clínica. Como professor da Universidade de Paris foi encarregado de diversas missões no âmbito da saúde pública, designadamente sobre a febre amarela e a tuberculose da laringe. Foi o primeiro médico a executar a traqueotomia em doentes com difteria, e a executar toracocenteses, tendo definido diversas entidades clínicas e sinais de diagnóstico que permanecem com o seu nome. Já como médico-chefe do Hôpital-Dieu de Paris, publica um tratado em dois volumes («Clinique-Médicale de l'Hôtel-Dieu») que teve grande aceitação no país e no estrangeiro, em particular pela precisão das descrições clínicas, com destaque para as infecções pediátricas, as doenças puerperais, o raquitismo e a osteomalácia (que entendia ser o mesmo que o raquitismo nas crianças). (Imagem do domínio público/Courtesy of Wikipedia).

quando tratados com sais de cálcio, estes compostos também não evidenciavam qualquer eficácia na evolução do raquitismo.³⁶ Aproximadamente na mesma época sucederam-se os estudos que procuravam relacionar o raquitismo com deficiências alimentares, de absorção de cálcio, ou de acidez gástrica, ou com a perda de fosfato.²⁴

John Bland-Sutton, que foi prossector do Zoological Gardens de Londres desde 1881, ainda como estudante de medicina, terá sido o primeiro a identificar, em 1884, sinais de raquitismo nos primatas em cativeiro;³⁷ sugeriu, então, que aquela doença poderia ser provocada por malnutrição,

desmame precoce, exercício físico reduzido ou clima inapropriado. Em 1888, já assistente de cirurgia do Middlesex Hospital (mas ainda na direcção do Zoo e interessado em patologias comparadas), Bland-Sutton registou a observação de deficiências nutricionais em algumas espécies de animais cativos, designadamente em carnívoros de grande porte que se alimentavam quase só de carne.³⁸ John Bland-Sutton associou os sinais de raquitismo naqueles animais ao facto de estarem alimentados com carne desossada. Recomendou então que à alimentação das crias de leões, que evidenciaram sinais de raquitismo, fossem adicionados ossos moídos em óleo de fígado de bacalhau. Os animais ficaram curados da situação, pelo que Bland-Sutton concluiu que o raquitismo seria causado pela deficiência de uma substância de natureza lipídica na dieta.³⁸

Foi posteriormente confirmado que a carne é deficiente em cálcio; igualmente, as frutas e vegetais, que constituem a dieta principal de primatas não-humanos em cativeiro, têm baixo teor de proteínas, cálcio e vitamina D,³⁹ o que estaria de acordo com as observações de Sutton. A influência da dieta no desenvolvimento do raquitismo viria a ser um tema retomado trinta anos mais tarde por Edward Mellanby.

Ainda em 1889, J. Owen documentou as proporções da incidência e distribuição geográfica do raquitismo entre a população jovem do Reino Unido⁴⁰ enquanto Palm, no ano seguinte, observou uma relação inversa entre a distribuição geográfica do raquitismo e o nível de irradiação solar de cada local.⁴¹

No último quartel do século XIX, a etiologia do raquitismo continuava por esclarecer, sendo reconhecido, contudo, que a doença respondia favoravelmente a dietas enriquecidas com lípidos ou óleos de peixe, ou pela exposição do corpo à luz solar. Embora o óleo de fígado de bacalhau (e de outros peixes) fosse um remédio popular desse tempo, utilizado com bons resultados em crianças com raquitismo e diversas outras afecções desde épocas remotas, nunca tivera grande aceitação entre os doentes, devido ao seu cheiro e sabor serem desagradáveis; por seu lado, os médicos também não lhe valorizavam as propriedades, ao considerarem que aquela substância era mais um tónico do que remédio; somente depois de ter sido demonstrado cientificamente que o óleo de fígado de bacalhau possuía valores elevados de vitamina A e factores anti-raquitismo⁴² viria a alterar-se aquela posição clínica.⁴³ Na mesma época havia acordo so-

bre a maior incidência do raquitismo nas cidades mais poluídas e com reduzida luminosidade, situadas mais a norte de Inglaterra⁴¹ e dos Estados Unidos.⁴⁴ Palm havia concluído que a luz solar conferia uma relevante protecção contra o raquitismo, aconselhando também a exposição do corpo ao sol para a cura do raquitismo.⁴¹

O clínico austríaco Max Kassowitz evidenciou, em 1897, que a incidência do raquitismo variava com as estações do ano, sendo maior nos meses de Inverno e menor no Verão e Outono.⁴⁵ Porém, Kassowitz também acreditava que o raquitismo era congénito e favorecia a tetania nas crianças, o que dá uma ideia do nível de conhecimentos então ainda existentes sobre a doença, em finais do século XIX.

Em 1899, John Morse, médico do Massachusetts Charitable Eye and Ear Infirmary, detectou sinais de raquitismo em 400 crianças com menos de dois anos de idade, que residiam em Boston ou arredores e frequentavam as consultas hospitalares nos meses de Inverno.⁴⁶

O pediatra escocês Robert Hutchison, no tratado «Lectures on the Diseases of Childhood» que publicou em 1904, atribuía a doença a três factores principais: (a) dificuldades de amamentação por parte das mães; (b) aumento do número de mães que trabalhavam em fábricas, pelo que os filhos permaneciam todo o dia em casa sem alimentação adequada; (c) residência em cidades populosas onde mais de metade das crianças observadas nas consultas externas apresentavam sinais de raquitismo. A par de algumas recomendações alimentares (aumento da quantidade de leite, proteínas e gorduras, gema de ovo e suco de carne crua) Hutchison também sublinhava o benefício da exposição das crianças ao sol.⁴⁷

Antecedentes da utilização da helioterapia

A utilização da luz solar como terapia médica (*helioterapia*) teve as suas origens na Antiguidade. As referências mais antigas datam do século XIV a.C., em que os Hindus e depois também os antigos Egípcios tratavam o vitiligo cobrindo as zonas afectadas com extractos de plantas e depois expondo-as ao sol.⁴⁸ [k],[l]

O Sol foi deificado também pelas antigas civilizações da Mesopotâmia, Persas, Aztecas, Incas e outras. Na civilização Grego-Romana era realçada a importância do sol como a origem da saúde. Os antigos gregos tinham por hábito exporem-se nus

ao sol, com propósitos terapêuticos (*heliosis*), em espaços abertos (*arenariae*) junto do mar, enquanto os romanos utilizavam os terraços de suas casas (*solariae*) para a mesma finalidade.⁵¹

Dessa época, merece também referência o que o historiador grego Heródoto (484-426 a.C.) revelou cerca de 400 a.C., baseado em observações que havia feito nos esqueletos abandonados em campos de batalha, e as conclusões a que chegou:

*«On the field where this battle was fought I saw a very wonderful thing which the natives pointed out to me. The bones of the slain lie scattered upon the field in two lots, those of the Persians in one place by themselves, as the bodies lay at the first- those of the Egyptians in another place apart from them. If, then, you strike the Persian skulls, even with a pebble, they are so weak, that you break a hole in them; but the Egyptian skulls are so strong, that you may smite them with a stone and you will scarcely break them in. They gave me the following reason for this difference, which seemed to me likely enough:- The Egyptians (they said) from early childhood have the head shaved, and so by the action of the sun the skull becomes thick and hard. The same cause prevents baldness in Egypt, where you see fewer bald men than in any other land. Such, then, is the reason why the skulls of the Egyptians are so strong. The Persians, on the other hand, have feeble skulls, because they keep themselves shaded from the first, wearing turbans upon their heads. What I have here mentioned I saw with my own eyes, and I observed also the like at Papremis, in the case of the Persians who were killed with Achaemenes, the son of Darius, by Inarus the Libyan».*⁵²

Pelo exposto, Heródoto foi o primeiro a atribuir um efeito benéfico às radiações solares sobre o esqueleto, neste caso o crânio; este seria tanto mais

[k] Trinta séculos mais tarde foi constatada a modernidade daquele tratamento, quando Fahmy e Cols isolaram (em 1947/8) as substâncias activas daqueles extractos de plantas, identificados como derivados (5-metoxi- e 8-metoxi) do psoralen, com acção comprovada no tratamento da leucodermia.⁴⁹ A administração dos derivados do psoralen por via oral ou tópica, em associação com banhos de sol ou fototerapia com radiação ultravioleta, tem sido, desde 1962, um dos tratamentos preferenciais para as formas graves de psoríase.⁵⁰

[l] O faraó Akhenaton (1352-1336 a.C.) iniciou o período monoteísta do Antigo Egipto com o culto ao Sol (Ra) e à divindade Aton (ou Aten) mitologicamente associada. Akhenaton, que significa «Ele que se tornou útil a Aton», alterou o seu nome original (Amenhotep IV) após ter iniciado no Egipto o culto solar a Aton-Ra, a que se atribuía a força criadora e da saúde.



Figura 7. Capa da edição de 1709 de «Morbis Acutis et Chronicis, Libri VIII», que constitui a tradução do grego para latim, por Caelius Aurelianus (no século V d.E.), de uma obra de Soranus (Sobre as Doenças Agudas e Crônicas), cujo original já não existe. (Imagem do domínio público/Courtesy of Wikimedia Coomons).

forte e resistente aos traumatismos quanto mais estivesse exposto ao sol.

Aretaeus da Capadócia (81-138 d.C.), da escola de Alexandria, que terá sido o primeiro a identificar uma situação actualmente conhecida por doença bipolar, recomendava banhos de sol aos «letárgicos». ⁵³ Num dos tratados de Soranus traduzido por Caelius Aurelianus (que foi um dos últimos médicos romanos com obra escrita em finais do Império Romano do Ocidente, no século V d.C.), também se afirmava que a luz e a escuridão poderiam ser utilizadas como terapêutica (Fig. 7). ^{54[m]}

[m] Aquelas recomendações seriam retomadas em 1983/84 por Norman Rosenthal; ⁵⁵ desde então, a terapêutica com luz artificial de espectro completo é utilizada no tratamento de alterações afectivas sazonais (SAD), em personalidades ciclotímicas e outros distúrbios mentais. ⁵³

Fotobiologia e acção terapêutica da luz

Nos estudos que realizou em 1665-1666, ainda estudante, Isaac Newton verificou, numa série de experiências engenhosas, que, ao fazer passar um feixe de luz proveniente de um orifício de uma janela através de um prisma de vidro, obtinha uma imagem de várias cores (vermelho, amarelo, verde, azul e violeta) projectada numa tela. Newton designou aquele conjunto de cores por espectro: ^[n]

«... Obs. I. I made in a piece of Lead a small Hole with a Pin, whose breadth was the 42^d part of an Inch, For 21 of those Pins laid together took up the breadth of half an Inch. Through this Hole I let into my darken'd Chamber a beam of the Sun's Light, and found that the Shadows of Hairs, Thred, Pins, Straws, and such like slender Substances placed in this beam of Light, were considerably broader than they ought to be, if the Rays of Light passed on by these Bodies in right Lines

Obs 2. The Shadows of all Bodies (Metals, Stones, Glass, Wood, Horn, Ice, &c.) in this Light were border'd with three parallel Fringes or Bands of colour'd Light, whereof that which was contiguous to the Shadow was broadest and most luminous, and that which was remotest from it was narrowest, and so faint, as not easily to be visible. It was difficult to distinguish the Colours unless when the Light fell very obliquely upon a smooth Paper, or some other smooth white Body, so as to make them appear much broader than they would otherwise do. And then the Colours were plainly visible in this Order: The first or innermost Fringe was violet and deep blue next the Shadow, and then light blue, green and yellow in the middle, and ... red without. The second Fringe was almost contiguous to the first, and the third to the second, and both were blue within and yellow and red without, but their Colours were very faint, especially those of the third. The Colours therefore proceeded in this order from the Shadow; violet, indigo, pale blue, green, yellow, red; blue, yellow, red; pale blue, pale yellow and red. The Shadows made by Scratches...» ⁵⁷

A sua primeira conclusão foi a de que a luz visível (branca) era heterogénea e secundária, por ser

[n] Dois séculos e meio mais tarde, Arthur Schuster utilizou pela primeira vez o termo «espectroscopia» (do grego *skopein*, olhar, e do latim *spectros*, imagem) para designar a observação e análise do espectro de luz. ⁵⁶

constituída de várias cores (homogéneas e primárias) que teriam ângulos próprios de refacção quando entravam ou saíam de um plano transparente. Este aspecto foi demonstrado numa experiência crucial, ao fazer passar somente uma das cores do feixe inicial através de um outro prisma, que se projectava num segundo painel. A cor seleccionada do primeiro prisma permanecia inalterada e com ângulo idêntico de refacção depois de atravessar o segundo prisma.

Uma outra conclusão foi a de que a luz seria constituída por feixes de partículas minúsculas que se deslocavam em linha recta, com velocidade constante (o que fundamentaria a teoria corpuscular da luz). Newton reuniu os seus trabalhos sobre a luz e a cor num conjunto de três livros (intitulados genericamente de «The Opticks»), cuja primeira edição foi publicada em 1704 em língua Inglesa (Fig. 8), com reedições sucessivas, que tiveram muito impacto no desenvolvimento subsequente da física experimental nos séculos seguintes.⁵⁸

Cerca de um ano depois, Frederick William

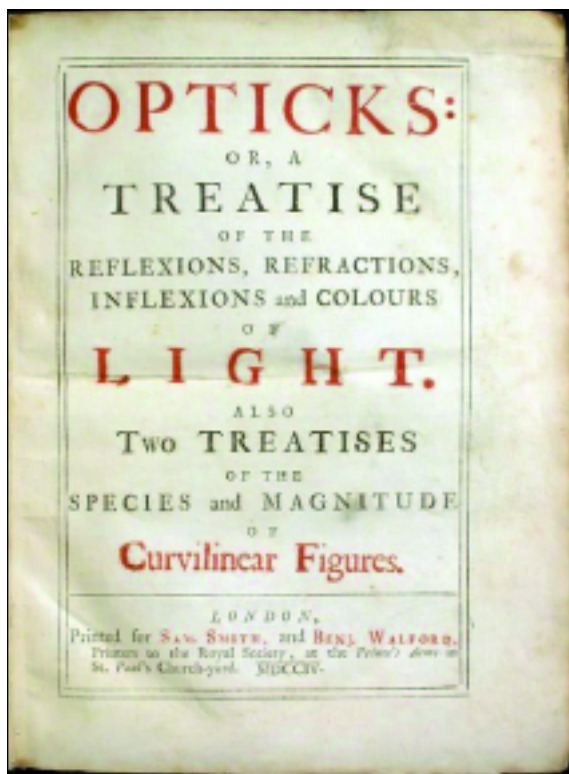


Figura 8. Capa de “Opticks” (vol. I, edição em 1704), de Isaac Newton. (Imagem do domínio público/Courtesy of Wikipedia).

Herschel (1800) demonstrou que a luz solar continha uma fracção do espectro que não era visível pelo olho humano e gerava calor, a qual viria a ser designada por radiação infravermelha.^{59 [o]}

O físico alemão Johann Wilhelm Ritter, por estar convicto de que a polaridade governaria os fenómenos da natureza, procurou identificar radiações solares invisíveis na extremidade oposta do espectro em que Herschel havia detectado a radiação infravermelha. No ano seguinte, Ritter localizou, efectivamente, uma segunda radiação muito além do violeta que, tal como a luz solar, escurecia a pele e também papel impregnado com cloreto de prata.^{60 [p]} Este novo tipo de radiações, que Ritter denominou por «raios químicos», recebeu posteriormente a designação final de luz (ou radiação) ultravioleta.⁶¹

Decorreram quase oitenta anos até serem demonstrados cientificamente, pela primeira vez, os efeitos biológicos da radiação solar directa. Em 1877, Arthur Downes e Thomas Blunt realizaram uma das mais importantes descobertas da fotobiologia, ao verificarem que a luz solar directa inibia o crescimento de diversos microorganismos;⁶² irradiando durante horas tubos de ensaio tapados com algodão, o seu interior mantinha-se estéril durante meses. A acção bactericida dependia da intensidade, duração e comprimento de onda da radiação, além da presença de oxigénio.⁶²

Através de um conjunto de experiências que realizou entre 1883 e 1885, Harry Marshall Ward, que foi o mais influente micrologista e fitopatologista do Reino Unido, atribuiu a maior parte dos efeitos bactericidas da luz solar directa a compo-

[o] Porém, é atribuída, ao académico e filósofo romano Titus Carus Lucretius (cerca de 60 a.C.) a formulação da possível existência de uma radiação invisível (que seria a infravermelha) ao afirmar que o «fogo parece ser acompanhado por uma radiação que aumenta a sua potência». Herschel, que foi um notável astrofísico, estava convicto de que as cores que atravessavam os diversos filtros através dos quais observava o Sol, continham níveis diferentes de calor. Para o demonstrar Herschel dirigiu a luz solar através de um orifício, após o que mediu a temperatura de cada uma das cores difractadas utilizando três termómetros, um para receber a radiação a medir e os outros para servirem de controlo, afastados do espectro. À medida que procedia à medição da luz violeta para a vermelha verificou que a respectiva temperatura era cada vez maior e superior à dos controlos. Decidiu medir a temperatura na zona seguinte ao vermelho, em que parecia não haver qualquer irradiação. Porém, foi nesta zona que obteve a maior temperatura de todo o conjunto. Estava descoberta a radiação infravermelha.

[p] Na carta que escreveu ao editor de *Annalen der Physik*, Ritter por menorizava as suas observações: «On February 22nd I found solar rays-discovered by means of horn silver-also on the violet side of the spectrum of colors, outside of it. They reduce even more strongly than violet light itself, and the field of these rays is very large...».

nentes próximos da radiação ultravioleta e violeta-azul do espectro luminoso.⁶³

O interesse pelos «banhos de sol» com fins terapêuticos reacendera-se no século XVIII, sendo divulgados na literatura casos de lesões ou doenças (na maioria cutâneas) que haviam melhorado ou ficaram curadas pela exposição ao sol.⁶⁴ No século seguinte sucederam-se os estudos fisiológicos (no homem e em animais de experiência), em que foi demonstrado o efeito da luz solar em diversas funções vitais, antecipando conclusões que viriam a fundamentar no século XX, a cronobiologia e os ritmos circadianos.⁶⁵ Adicionalmente, foram referidas doenças orgânicas e mentais que melhoravam ou, em determinados casos, pioravam com a exposição ao sol.⁶⁶ Em 1845, Bonnet afirmou que a artrite tuberculosa poderia ser tratada com helioterapia.⁶⁷

O médico e antropologista norte-americano Frederick Cook, que acompanhara uma expedição por navio à Antártida, em 1898, foi o primeiro a identificar um síndrome provocado pela privação prolongada de luz solar no estado físico e emocional do homem.⁶⁸ Aquela observação acidental decorreu durante o longo período em que o navio expedicionário «*Belgica*» permaneceu imobilizado entre glaciares e placas de gelo.^[q] Cook havia já referido, em 1894, um síndrome semelhante entre os esquimós, numa anterior expedição realizada ao Ártico, que então caracterizou por uma «diminuição das secreções e das paixões».⁷⁰

[q] A libertação do navio «*Belgica*», bem como a sobrevivência da tripulação, deverá ser em grande parte atribuída a Cook, conforme o seu diário, depois publicado. A expedição à Antártida, organizada pelo tenente da marinha belga Adrian de Gerlache, reuniu uma tripulação multinacional de 19 homens, e recebeu o alto patrocínio do rei belga. Depois de demorada observação científica em Tierra del Fuego, o navio entrou em águas da Antártida somente nos finais de Janeiro de 1898, com a estação astral já muito adiantada e o Inverno polar próximo. Cerca de um mês mais tarde, depois dum percurso tempestuoso e as primeiras perdas humanas, o navio atingiu a zona dos icebergues e, em 2 de Março, ficou imobilizado no «mar de Bellingshausen». A 17 de Maio começou a longa noite polar e também o racionamento dos alimentos. A situação piorou rapidamente entre a tripulação, gerada pelas condições físicas de isolamento, alimentação enlatada e difícil comunicabilidade criada por diferentes idiomas nacionais. De acordo com os registos de bordo, a tripulação começou a ser afectada por persistente melancolia, que evoluiu gradualmente para o desespero, letargia e depressão profunda, a par com deterioração do estado físico e comportamentos psicóticos. Foi detectado escorbuto. Procurando solucionar a situação, Cook prescreveu uma alimentação com carne de foca e pinguim. O comandante, aparentemente por não apreciar a ementa, opôs-se e depois proibiu o seu consumo pela tripulação, com as piores consequências, quer para o próprio, quer para muito dos membros que, prostrados e doentes, não saíam dos beliches. Quando o comando passou para o imediato Roald Amundsen, as recomendações de Cook foram seguidas. Cook acreditava que o es-

O dinamarquês Niels Ryberg Finsen (Fig. 9), foi o primeiro médico a utilizar a luz solar na prática clínica e a estudar cientificamente a sua acção.⁷¹ Como tal, Finsen foi o precursor da fototerapia moderna, numa época em que se assistia também à viragem da opinião pública quanto aos benefícios para a saúde de uma maior vivência ao ar livre e com ampla exposição ao sol.⁷² Até então ainda vigorava um acentuado preconceito social das classes superiores contra a exposição solar (em particular entre as mulheres) de modo a não se confundirem, pela coloração e maior aspereza da pele, com os trabalhadores braçais. Porém, a popularidade e aceitação dos potenciais benefícios para a saúde da exposição ao sol viria a generalizar-se somente a partir da segunda década do século XX.⁷²

Na descrição que fez do seu próprio trabalho, Finsen (que sofria da doença de Pick, e viveu os seus últimos anos de vida numa cadeira de rodas, sujeito a frequentes paracenteses) contou que o seu estado de saúde o havia influenciado bastante na investigação que realizara. Por se sentir melhor ao sol, a partir de 1888 começara a reunir todas as informações disponíveis sobre os animais que procuram a luz e os locais soalheiros, o que o convenceu dos seus potenciais benefícios embora lhe desconhecisse o mecanismo de acção.⁷¹

Tendo confirmado as observações de investigações anteriores, em que as lesões cutâneas de varíola eram agravadas pela luz solar⁷³ e tinham evolução mais favorável e com menor cicatrização

tado de saúde da tripulação era devido mais à falta de luz do que às carências alimentares, pelo que organizou o que apelidou de «baking treatment», em que os doentes psicologicamente mais afectados ficavam de pé e nus, algumas horas por dia, junto às caldeiras. O estado de espírito e o humor daqueles doentes parece ter beneficiado significativamente do efeito do calor e da luz recebidos naquele período. Igualmente os doentes com escorbuto registaram melhorias rápidas com as refeições com carne de pinguim e foca e conservas de fruta. Cook organizou, também, com sucesso, um programa de passeios no gelo (num circuito à volta do navio, que ficou conhecido por «passeio da casa de loucos») e também de jogos de cartas para ocupar os espíritos e minorar o estado depressivo da tripulação. Em Agosto, com o retorno da luz solar, a esperança regressou, mas o navio permanecia bloqueado por uma espessa camada de gelo pelo que o desespero, a paranóia e a loucura tomaram conta da tripulação. Em Janeiro do ano seguinte Cook tomou a iniciativa de propor a abertura de um canal através do gelo, que permitisse desencilhar o navio. Após uma primeira tentativa (em que o canal que estava quase concluído voltou a fechar-se para reabrir no dia seguinte), o navio começou finalmente a deslocar-se. Tinham passado quase treze meses, dos quais 68 dias decorreram em «noite polar». Em Março de 1899 a expedição atracava em Punta Arenas, com os primeiros registos fotográficos de Antártida. Nunca chegou a saber-se a etiologia exacta da doença que afectou a tripulação do «*Belgica*», tomando como referência expedições semelhantes realizadas na mesma época, em que as tripulações resistiram a condições adversas semelhantes.⁶⁹



Figura 9. Dr. Niels Ryberg Finsen (1860-1904), natural das Ilhas Faroer, sob soberania dinamarquesa, concluiu a licenciatura em medicina em Copenhaga, em 1890, onde viria a residir. Foi docente de anatomia na Universidade local durante três anos, deixando aquelas funções para se dedicar à investigação dos efeitos terapêuticos da luz, o que veio a realizar até ao fim da sua vida. Ainda antes de concluir o curso havia tratado a adinamia e a anemia que o afectavam com a exposição prolongada do corpo ao sol. Os seus métodos terapêuticos tornaram-se prática corrente, que lhe granjearam fama e relevantes apoios filantrópicos e públicos. Em 1896 pôde inaugurar o Instituto Finsen de Fototerapia, em Copenhaga. Nesta instituição foi desenvolvida a investigação biológica e foram prestados cuidados médicos com base nos resultados obtidos pela fototerapia, de que Finsen foi o reconhecido fundador. Em 1898 foi-lhe atribuído o título de professor.

(Imagem do domínio público/Courtesy of the Clendening History of Medicine Library, University of Kansas Medical Center).

quando os doentes permaneciam em aposentos escurecidos,^{74,75} Finsen optou, em 1893, por utilizar (com êxito) a radiação infravermelha para facilitar a cura das lesões cutâneas e evitar a formação de cicatrizes. Dois anos mais tarde Finsen apresentou os primeiros e mais importantes resultados da sua investigação, em que demonstrou que a luz solar e a radiação ultravioleta curavam ou melho-

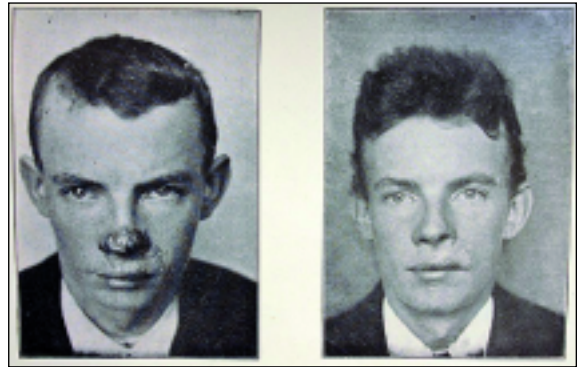


Figura 10. Comparação das lesões da face, antes e depois da fototerapia, pelo método de Finsen. (Crédito: Cortesia de Prof. José Fresquet, admin@historiadela medicina.org)

ravam substancialmente as lesões deformantes da tuberculose cutânea (*lúpus vulgaris*) (Fig. 10).

Em 1896 Finsen afirmava o seguinte:

*«If it is thought that my statements about the effect of this treatment are too definite, considering that I have only studied 11 cases, my comment would be that this would be quite right had a medicine given internally been studied, an injection or similar, where a systemic effect is expected. But here the treatment is purely local, spot by spot is treated and, for example, in one and the same patient one can observe the same effect ten times or more. In (assessing) systemic treatments, each patient can contribute only once (to an evaluation)».*⁷⁶

Pelo mérito do seu trabalho no tratamento da tuberculose cutânea, Finsen foi galardoado em 1903 com o prémio Nobel da Medicina. Na cerimónia de apresentação dos trabalhos de Finsen (ausente por doença), foi referido que, nos primeiros seis anos, haviam sido tratados 800 casos, de *lúpus vulgaris*, dos quais 50% foram curados e 45% dos restantes consideravelmente melhorados.⁷⁷ Para o efeito, Finsen desenvolvera dois processos de fototerapia (com luz solar ou com luz de uma lâmpada eléctrica de arco de carbono que inventou e ficou conhecida por «lâmpada de Finsen»); em qualquer dos processos, a luz filtrada (ao atravessar uma lente biconvexa que continha no interior uma solução amoniacal de sulfato de cobre, que absorvia as radiações amarela, vermelha e infravermelha) era concentrada num feixe estreito que se fazia projectar (durante uma hora por dia) numa pequena zona da superfície a irra-



Figura 11. Métodos de tratamento de *lupus vulgaris*, desenvolvidos por NR Finsen: (a) exposição à irradiação solar no pátio do Finsen Institute of Phototherapy; (b) fototerapia por irradiação ultravioleta, em gabinete. (Crédito: Cortesia de Prof. José Fresquet, admin@historiadelamedicina.org)

diar (Fig. 11).

A fototerapia com luz ultravioleta revelou-se benéfica em diversas outras doenças com repercussão cutânea, vindo a adquirir larga aceitação clínica nas décadas seguintes, com indicação em grande diversidade de situações.⁷⁹ A melhoria entretanto verificada nas características das lâmpadas tornaram a fototerapia mais económica, mais selectiva quanto ao tipo de irradiação seleccionada e com utilização prática facilitada.⁸⁰

Entretanto, também começaram a ser referidos diversos inconvenientes da luz solar e das lâmpadas de fototerapia, designadamente a cegueira e outras lesões oculares, queimaduras, queratinização e cancro da pele.^{81,82} Porém, a divulgação daqueles inconvenientes passou quase despercebida ou foi desvalorizada pela generalidade dos clínicos da época, sendo também praticamente desconhecida do público em geral.⁸³ Em 1929 ainda era res-

pondido no «JAMA», a uma pergunta de um clínico de Pittsburgh, não haver evidência de que a exposição solar predispuesse para a epiteloma da pele.⁸⁴

Naquele contexto, em que prevalecia a convicção de que a exposição solar era uma prática saudável, não surpreende o grande desenvolvimento e adesão que tiveram os diferentes métodos da fototerapia nas primeiras décadas do século XX, apoiadas por resultados clínicos positivos em diversas situações críticas, para as quais era desconhecida outra terapêutica, como sucedia com a tuberculose, raquitismo, feridas ou úlceras crónicas.^{79,83}

O suíço Oskar Bernhard iniciou em 1902 a aplicação local da helioterapia no tratamento da tuberculose extra-pulmonar e também em feridas e úlceras da perna,⁸⁵ o que se tornou prática corrente em diversos países. Na 1ª Grande Guerra (1914-1918) as úlceras de perna que afectavam os soldados nas trincheiras eram tratadas com banhos de sol e também por fototerapia com lâmpadas de quartzo, em instalações sanitárias e estâncias balneares especialmente criadas pelas autoridades militares dos países beligerantes.⁸⁶ Idênticas medidas foram seguidas na guerra de 1939-1945, ainda que progressivamente substituídas, no final, pelos antibióticos.^{50,85}

Apesar do êxito e reconhecimento que Bernhard alcançou com a helioterapia, foi o seu colega e compatriota August Rollier quem difundiu a utilização daquela terapêutica na tuberculose.

Rollier inaugurou em 1903, em Leysin (nos Alpes Vaudoises), a sua primeira clínica (conhecida por *Le Challet*) para o tratamento de doentes com tuberculose (extra-pulmonar e também pulmonar).⁸⁵ Enquanto Bernhard restringia a irradiação solar aos tecidos afectados, Rollier advogava a exposição progressiva de todo o corpo (a começar pelos pés e deixando o abdómen e o tórax para o fim), de modo que ao fim de duas a três semanas cada indivíduo permaneceria completamente exposto ao sol durante três a seis horas. Rollier entendia que os banhos de sol deveriam decorrer entre as 6 e as 9h da manhã, a temperaturas não superiores a 18°C, sendo os pormenores técnicos, como a adaptação progressiva dos doentes ao tratamento, rigorosamente cumpridos.⁶⁴

Em 1923, a revista «Time» publicou uma notícia elogiosa sobre a elevada perfeição dos tratamentos de Rollier e do seu colaborador Rosset, na clínica de Leysin:

«besides the sun (cure for tuberculosis and undernourished children... a recognized part of modern treatment for these conditions), occupational therapy, exercise and a diet of oils and fats, are the rule».⁸⁷

Os métodos de Rollier com a helioterapia (e depois também com a fototerapia), para o tratamento da tuberculose e também para o das úlceras de perna, tiveram repercussão positiva, sendo seguidos em outros centros internacionais^[r] (Fig. 12). Com o advento da estreptomina, em 1946, a utilização terapêutica da fototerapia na tuberculose foi perdendo influência, até cessar.⁵⁰ Ficaram como testemunho dessa época os «sanatórios» distribuídos por montanhas e locais altos e arejados.^[s]

Cerca de 1920 encontrava-se definida e esclarecida a existência, propriedades e relação da radiação ultra-violeta com a luz solar, e era também bem aceite a influência positiva da helioterapia e da fototerapia na saúde humana. Quanto a esta influência Laurens postulava em 1928 que o efeito da radiação ultravioleta no organismo não se exercia directamente nos seus órgãos, antes resultava da formação na pele de uma substância fotoquímica que era rapidamente transportada pela corrente sanguínea ao restantes sectores do organismo. O sol exercia o seu efeito tonificante «...by dilating

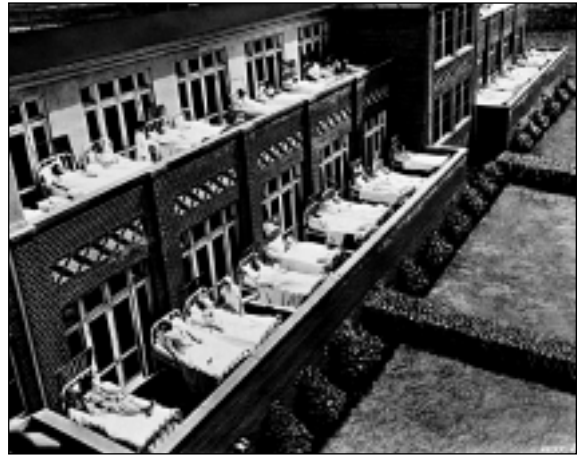


Figura 12. Sessões de helioterapia para doentes com tuberculose pulmonar em *Texas Building of the Jewish Consumptives' Relief Society*. (Crédito: Courtesy of Beck Archives Special Collections and Archives, Penrose Library, University of Denver).

*the capillaries activates the circulation and may induce a continuous tonic action on the sensory nerve terminals in the skin, thus restoring tone to muscles and promoting physiologic processes throughout the body. This is the probable explanation of the increased metabolism of the body, of the improvement in general health and of the increased resistance to disease».*⁶⁵

A caracterização clínica do raquitismo também evoluiu. Na mesma data, Parsons definia aquela doença como uma «*disfunção metabólica e nutricional que se repercutia em todo o organismo; o raquitismo poderia ser detectado de início por sintomatologia própria dos diversos sintomas e não necessariamente por alterações do esqueleto, embora estas estivessem sempre presentes*».⁹⁰

Embora houvesse uma forte evidência de que a exposição solar poderia evitar e também curar o raquitismo, é um facto que aquela possibilidade terapêutica era admitida com relutância pela generalidade dos clínicos da época. A posição médica começou somente a mudar quando Kurt Huldschinsky, em 1919, revelou que crianças com raquitismo melhoravam depois de expostas à luz solar e também à iluminação artificial (a qual reproduzia a luz ultravioleta através de lâmpadas de quartzo-mercúrio).⁹¹ O tratamento com lâmpadas de quartzo ou de arco de carbono, constituído por sessões de fototerapia (com a duração de uma hora, três vezes por semana, durante dois meses) conduzia à obtenção de grandes melhorias na mineralização

[r] Quando Rollier apresentou os seus primeiros resultados em Paris, em 1905, toda a audiência terá abandonado a sala.⁵⁰ Quarenta anos depois de ter aberto *Le Challet*, Rollier utilizava a helioterapia em trinta e seis centros clínicos, num total de mil camas.⁸⁵

[s] O primeiro sanatório constituído em território Português para tratamento da tuberculose pulmonar (a «tísica») por helioterapia foi o do Funchal, em 1862. Em 1881 Sousa Martins promoveu, através da Sociedade de Geografia, uma expedição científica à Serra da Estrela, visando o estudo das condições necessárias para o funcionamento de tratamento local de doentes com tuberculose pulmonar,⁸⁸ após o que resumiu o que pensava sobre o efeito do clima na tuberculose: «*Para uma determinada temperatura média, a localidade em que as variações diurnas, semanais, mensais e anuais, forem menos amplas, será a menos propícia para o desenvolvimento da tuberculose... não só porque a deficiência do oxigénio em pressão e em massa é nociva à vida de alguns microorganismos que... colaboram na destruição do pulmão e na infecção do organismo, mas também porque a ampliação do thorax e a completa expansão pulmonar produzem a um tempo o robustecimento do aparelho respiratório e o desalojamento dos seus microorganismos destruidores*». Com o patrocínio da rainha D. Amélia, foi criada em 1899 uma fundação privada destinada a financiar a luta anti-tuberculose, que agrupava sanatórios, dispensários e preventórios, a qual em 1946 deu lugar a uma instituição pública (Liga Nacional Contra a Tuberculose).⁸⁹ Os sanatórios foram construídos junto ao mar (p.ex., Outão em 1900, Carcavelos em 1902) ou em locais elevados (p.ex., Guarda, em 1907, Portalegre, 1909). O Hospital Escolar de Santa Maria em Lisboa, inaugurado em 1953 (segundo um modelo arquitectónico alemão da década de 30), também possuía um vasto solário cuja utilidade, em termos práticos, foi ultrapassada pelo bons resultados da estreptomina.

do esqueleto (em particular na extremidade dos ossos longos) comprovada por exame radiológico. Pelo contrário, nos grupos de controlo, representado por crianças que não haviam recebido fototerapia, não notava qualquer melhoria mas somente sinais discretos de recuperação pelo que, na opinião de Huldschinsky, a irradiação ultravioleta seria um remédio «infalível» em todos os tipos de raquitismo infantil. O estudo de Viena indicara que as crianças eram particularmente susceptíveis ao raquitismo durante os primeiros seis meses de vida.⁹³

Três anos mais tarde, Harriette Chick, que havia sido enviada pelo Lister Institute de Londres, depois da 1ª Guerra Mundial para liderar a investigação do raquitismo em crianças de Viena com acentuados sinais de desnutrição, demonstrou que aquela doença podia ser curada pela exposição (progressiva) à luz solar e pela adição de suplementos alimentares de óleo de fígado de bacalhau, ou leite completo.⁹³

Aproximadamente na mesma data, Martha Eliot iniciara um programa clínico de detecção, prevenção e tratamento do raquitismo que abrangia 216 crianças de uma comunidade norte-americana de New Haven. Ao fim de três anos comprovou que as crianças com sinais radiológicos de raquitismo (89%) manifestavam franca melhoria a partir da 3ª semana de tratamento diário com óleo de fígado de bacalhau e exposição ao sol.⁹⁴ Na sequência daquela observação Eliot abriu caminho à definição das necessidades diárias de cada criança em vitamina D, (entretanto limitada à administração de óleo de fígado de bacalhau), as quais seriam definidas na década seguinte sob a forma de concentrados de ergosterol irradiado, adicionados ao leite de vaca ou como suplemento à amamentação materna.⁹⁵

Em 1917 Alfred Hess e Lester Unger haviam demonstrado que o óleo de fígado de bacalhau na dose de 1/2 a 6 colheres de chá diárias, evitava que bebês da comunidade negra residente em New York, com susceptibilidade para o raquitismo, desenvolvessem a doença.⁹⁶ Na sequência deste sucesso Hess tentou convencer as autoridades sanitárias da cidade a fornecerem gratuitamente aquele óleo às crianças do mesmo escalão etário. A proposta foi recusada, com a justificação de que a eficácia do óleo de fígado de bacalhau derivava do seu conteúdo em gordura, sendo dada preferência ao leite. Em resposta, Hess informou que o leite (humano ou de vaca) não tinha propriedades anti-

raquitismo e a dieta normal também não.⁹⁷ Em 1922, Hess e Lundagemn demonstraram que o conteúdo em fósforo do leite de vaca era cerca de cinco vezes inferior ao humano, o que explicaria a ocorrência muito mais elevada de raquitismo em crianças alimentadas a biberão;⁹⁸ dos 250 bebês que haviam observado durante 4 anos, todos os que haviam sido alimentados a biberão com leite de vaca tinham sofrido de raquitismo; afirmou ainda que a incidência da doença aumentava do Verão até à Primavera seguinte, o que sucedia também em bebês alimentados ao peito. Diversos outros estudos confirmaram, nos anos seguintes, que o raquitismo poderia ocorrer em bebês alimentados ao peito, o que de certo modo punha em causa a influência das carências dietéticas como causa do raquitismo.³²

Entretanto, Hess e Unger informaram que sete crianças com raquitismo haviam sido curadas (com demonstração radiológica de epífises calcificadas) pela exposição diária à luz solar durante períodos variáveis, no telhado de um hospital de New York.⁹⁹

Raquitismo experimental e nutrição

Na década de 1920, muitos pediatras conceituados ainda não consideravam que o óleo de fígado de bacalhau tivesse efeitos anti-raquitismo superior ao de outros lípidos.³² Todavia, nessa mesma década, as propriedades anti-raquitismo e a eficácia do óleo de fígado de bacalhau seriam finalmente demonstradas. A situação viria a complicar-se alguns anos mais tarde, quando Wyman e Weymaller revelaram que cerca de 98% das 36 crianças a quem havia sido administrado óleo de fígado de bacalhau apresentavam sinais de raquitismo.¹⁰⁰ Esta observação causou grande perplexidade até ser esclarecido, entre as possíveis causas, que o produto que estava a ser administrado continha pouca ou nenhuma potência anti-raquitismo. O sucedido acentuou a necessidade de se promover a caracterização do(s) factor(es) anti-raquitismo e a definição das doses terapêuticas a administrar.³¹

Entretanto, haviam sido dados os primeiros passos no desenvolvimento do raquitismo experimental, por manipulação do conteúdo em cálcio e fósforo. Na primeira década do século XX, F. Hopkins, que analisara aspectos químicos e fisiológicos da alimentação, postulou que o escorbuto e o raquitismo seriam devidos à deficiência de determina-

do nutriente ainda desconhecido.^{101[t]} O primeiro estudo experimental sobre o assunto, em confirmação do que Hopkins havia presumido 12 anos antes, veio a ser realizado somente em 1919 por Edward Mellanby, que induziu o raquitismo em cachorros alimentados com um de quatro tipos de ração, todos à base de papas de aveia.¹⁰² Todas as dietas induziram raquitismo acentuado ao fim de algumas semanas. Se as dietas fossem enriquecidas com manteiga, leite completo ou, preferencialmente, com óleo de fígado de bacalhau, o raquitismo era evitado. Atendendo a que aqueles suplementos alimentares tinham elevado conteúdo em vitamina A, Mellanby admitiu que a doença seria devido à carência daquele factor nas dietas indutoras de raquitismo, embora deixasse em aberto a intervenção de outra substância lipossolúvel:

«It therefore seems probable that the cause of rickets is a diminished intake of an antirachitic factor which is fat-soluble, or has somewhat similar distribution to fat-soluble A».

Porém, além de Mellanby ter mantido os animais com privação da luz solar (o que seria uma segunda causa potencial do raquitismo), também utilizara dietas relativamente deficientes em cálcio.^[u] Um ano depois daquelas primeiras observações de Mellanby, o pediatra escocês Paton verificou uma relação entre o desenvolvimento do raquitismo e o ambiente, ao constatar que os cachorros que tinham muita actividade ao ar livre eram saudáveis, ao contrário de um outro grupo que permanecia no laboratório, alimentados com a mesma ração, e que revelavam raquitismo.¹⁰⁴ Estes resultados marcaram o início da controvérsia entre os defensores da carência de um factor dietético como causa do raquitismo e os que a relacionavam com restrições de exercício e ar livre e não poluído.

A importância da dieta e também da exposição à luz no controlo do raquitismo experimental foi destacada nos estudos que Alwin Pappenheimer e Cols publicaram em 1921 (Fig. 13); as rações enri-

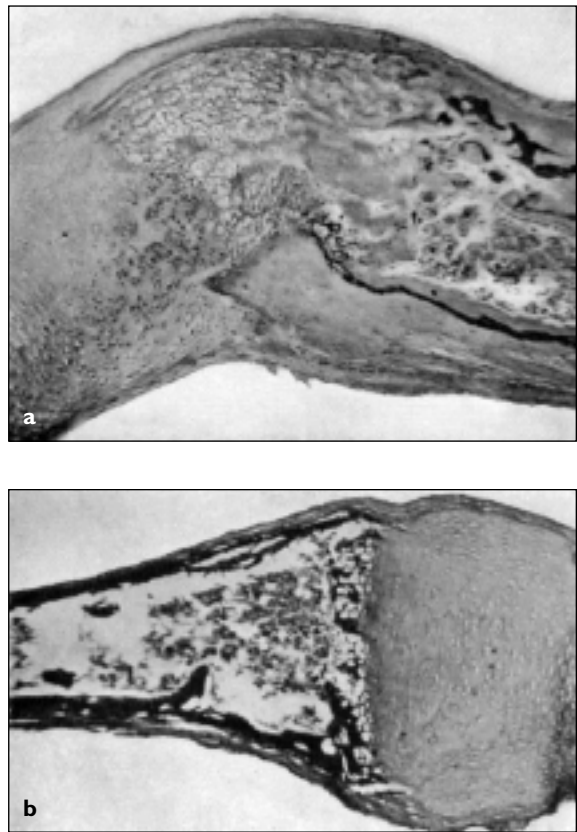


Figura 13. Junções condrocósteais de ratos alimentados com ração nº 84 (indutora de raquitismo) durante 34 dias: (a) evidência de raquitismo grave; (b) ausência de sinais de raquitismo no caso de um rato da mesma ninhada e idênticas características que recebeu irradiação solar. In: Hess, Unger and Pappenheimer: Experimental rickets in rats. III, JBC 1922; 50:77-82.

(Crédito: Courtesy of Journal of Biological Chemistry – ASBMB).

quecidas com cálcio e com baixo teor de fósforo induziam o raquitismo em ratos; se os animais fossem expostos ao sol durante 15 a 30 minutos por dia não desenvolviam sinais da doença, ao contrário do grupo de controlo, que era mantido em escuridão. A adição de fosfato à ração também evitava o desenvolvimento do raquitismo. Esta experiência veio chamar a atenção para a necessidade de controlar todas as variáveis experimentais nos estudos de raquitismo.¹⁰⁵

Elmer McCollum, que havia descoberto em 1913 o factor lipossolúvel («dipin») depois designado por vitamina A,⁴² estava também envolvido nessa data na investigação do raquitismo, em colaboração com colegas pediatras e especialistas em histopatologia óssea do Johns Hopkins University. McColl-

[t] Frederick Hopkins partilhou em 1929, com Christiaan Eijkman, o prémio Nobel em Medicina «pelas suas descobertas sobre as vitaminas estimuladoras do crescimento».

[u] Em 1949 Mellanby esclareceu o assunto, ao atribuir a descalcificação (induzida pela dieta que utilizara nos seus primeiros estudos) à existência de substâncias anticalcificantes (p.ex., fitatos) nos cereais, as quais interfeririam na absorção intestinal ou no metabolismo do cálcio.¹⁰³

lum adquirira experiência em estudos de nutrição animal enquanto docente da Universidade de Wisconsin. Dos primeiros estudos em que participara (em que grupos de novilhos eram alimentados com rações diferentes), McCollum concluiu que o problema mais importante era descobrir o que *faltava* em cada dieta. Para dar seguimento à ideia, McCollum deu preferência a estudos com animais mais pequenos e com menor longevidade. Os primeiros trabalhos foram realizados em ratos selvagens que ele próprio capturava mas, devido aos resultados serem inconclusivos, foi autorizado a adquirir (a expensas próprias) 12 ratos albinos para experimentação.¹⁰⁶ Deste modo McCollum foi pioneiro nas experiências de nutrição em ratos, nos quais, em colaboração com Margueritte Davis, procurou estabelecer um modelo de estudo aplicável ao ser humano.¹⁰⁷

Em 1917, ao aceitar o convite para professor e director do Department of Chemical Hygiene da recém-formada *School of Hygiene and Public Health* de *Johns Hopkins University*, McCollum era já um respeitado investigador no campo da nutrição e dos seus factores essenciais, em que se destacava a descoberta da vitamina A. Na sua nova posição McCollum desenvolveu diversos estudos de desnutrição em ratos, variando a composição das respectivas rações. Quando John Howland (então director do Serviço de Pediatria da mesma Universidade) lhe perguntou (em 1918) se seria possível desenvolver o raquitismo em ratos, McCollum mostrou-lhe alguns dos animais das suas experiências, em que era visível a deformação torácica e a nodulação da grelha costal, junto com outros que, tendo recebido dietas idênticas mas a que havia adicionado determinados suplementos, não evidenciavam quaisquer daquelas alterações (interpretadas como sinais de raquitismo). A colaboração interdisciplinar que daí resultou (entre o grupo de bioquímicos de McCollum e o de pediatras liderados por John Howland) conferiu um impulso extraordinário aos estudos subsequentes sobre a etiologia do raquitismo e à influência que a composição da dieta exercia no desenvolvimento ósseo; adicionalmente, aqueles estudos foram acompanhados pela observação radiológica das lesões ósseas do raquitismo e das suas modificações com a variação da composição dietética.

Em 1921, McCollum e Cols obtiveram lesões consistentes em ratos, semelhantes às observadas em crianças afectadas com raquitismo, quando utilizavam rações alimentares deficientes em vita-

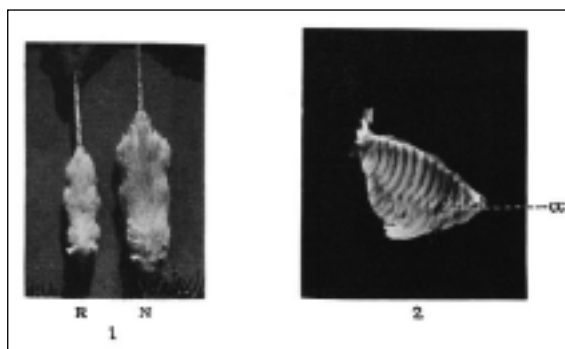


Figura 14. Efeito da alimentação de ratos com rações indutoras de raquitismo.

(1) Comparação de um animal normal (N) com outro com raquitismo (R), com igual idade (210 e 204 dias, respectivamente) e sexo. O animal raquítico pesava 100g, enquanto o normal tinha 295g. (2) Superfície pleural do tórax de um rato com raquitismo experimental grave, em que é evidenciado o acentuado alongamento das junções costocodrais (cc). In: McCollum, Simmonds, Parsons, Shipley and Park: Studies on experimental rickets. *JBC* 1921; 45:333-341.

(Crédito: Courtesy of Journal of Biological Chemistry – ASBMB).

mina A e cálcio (Fig. 14). Então admitiram, como sucedera a Mellanby, que a causa da doença poderia ser uma deficiência em vitamina A ou de cálcio na alimentação, ou a consequência de uma alteração do respectivo metabolismo.¹⁰⁸ A adição de óleo de fígado de bacalhau à dieta induzia, em poucos dias, sinais de regeneração (óssea e cartilaginosa) proporcional à duração do tratamento.¹⁰⁹ Por acção daquele suplemento assistia-se à deposição do cálcio em camadas lineares, particularmente nas cartilagens. Esta característica da calcificação passou a ser utilizada como marcador biológico (designado *line test*) da quantidade de substâncias anti-raquíticas nos alimentos.

McCollum presumiu, perspicazmente, que o factor anti-raquitismo seria distinto da vitamina A. Para demonstrar aquela hipótese procedeu à inactivação (por oxidação por aquecimento prolongado a 100°C)^[v] da vitamina A existente no óleo de fígado de bacalhau. Aquele óleo (bem como outros óleos de peixe, óleos vegetais e manteiga oxidada), perdera as propriedades anti-xeroftálmicas depois da oxidação, mas mantivera as propriedades anti-raquitismo, pelo que estimulava selectivamente a deposição de cálcio nos ossos. McCollum e Cols

[v] Conforme havia sido demonstrado por Hopkins.¹⁰¹

concluíram que o factor anti-raquitismo seria uma outra substância lipofílica diferente da vitamina A, presente na fracção termoestável:

«... demonstrates that the power of certain fats to initiate the healing of rickets depends on the presence of a substance which is distinct from fat soluble A. These experiments clearly demonstrate the existence of a fourth vitamin whose specific property, as far as we can tell at present, is to regulate the metabolism of the bones».^{110[w]}

Em 1921, Shiphey e Cols haviam confirmado a eficácia do óleo de fígado de bacalhau e da luz ultravioleta no tratamento do raquitismo experimental induzido em ratos.¹¹¹ Dois anos mais tarde, Harry Golblatt e Katherine Soames demonstraram que ratos em que havia sido induzido raquitismo ficavam curados quando ingeriam, na ração, fígado de outros ratos previamente irradiados com luz ultravioleta.¹¹² Na sequência destes estudos foi admitido que o fígado (de rato irradiado) tinha a capacidade de promover o crescimento, o que não sucedia com o de animais não irradiados. Foi então constatado por Harry Steenbock que amostras de tecido muscular extraídas de rato e rapidamente sujeitas a irradiação ultravioleta também evidenciavam propriedades anti-raquitismo e induziam o crescimento dos animais sendo o mesmo efeito referido para as rações alimentares depois de irradiadas.¹¹³

Em 1923, duas investigadoras de Londres, Eleanor Hume e Hannah Smith, haviam comunicado que ratos com raquitismo induzido por dietas hipofosfatadas melhoravam não só depois de expostos à radiação ultravioleta mas também depois dos recipientes em que se encontravam (jarras de vidro cilíndricas, de que haviam sido entretanto removidos e depois realojados) serem irradiadas.¹¹⁴ Aquele presumível efeito do «ar irradiado» (atribuído à ionização do ar pela radiação ultravioleta) seria apoiado pela observação de que, depois de o substituírem imediatamente por atmosfera comum, antes de reinstalarem os animais, estes não evidenciam nenhuma melhoria do raquitismo depois de recolocados nas respectivas jarras.

Os resultados da experiência anterior não foram confirmados por Thomas Webster e Leonard Hill.¹¹⁵ Posteriormente, Hume e Smith esclarece-

ram que o efeito anti-raquitismo do «ar irradiado» derivava da irradiação das rações que haviam ficado nas gaiolas e haviam sido depois consumidas pelos animais.¹¹⁶ Click e Tazelaar, que a pedido daquele grupo haviam testado a eventual influência da ionização do ar nas condições experimentais utilizadas e nos resultados verificados, concluíram que a ionização era temporária e não induzia qualquer efeito anti-raquitismo.¹¹⁷

Numa outra série de experiências, realizada na mesma data, Steenbock e Cols haviam também observado um efeito estranho: ratos irradiados misturados na mesma gaiola com ratos não irradiados induziam o crescimento destes últimos.^{118,119} Porém, quando os ratos com raquitismo, que não haviam sido irradiados, eram mantidos separados em gaiolas diferentes dos irradiados, não evidenciavam qualquer melhoria.¹²⁰

Para clarificar aqueles resultados, o mesmo grupo de investigadores norte-americanos repetiu as experiências de Hume e Smith, tendo porém o cuidado de instalar os ratos em jarras com uma rede inferior, através da qual passavam as fezes dos animais. Tal como nas experiências anteriores, os ratos com raquitismo que não haviam sido irradiados, depois de instalados numa daquelas jarras, começavam a melhorar; porém, se a rede (conspicua) fosse substituída por uma nova, aqueles animais não evidenciavam qualquer alteração.¹²¹

Aparentemente, a melhoria dos animais com raquitismo que não haviam sido irradiados derivava do seu contacto com substâncias produzidas pelos ratos irradiados (p.ex., excreções, secreções aderentes nos filtros ou do próprio pêlo). Este assunto foi esclarecido por Steenbock e Cols, numa experiência em que utilizaram pares de gaiolas sobrepostas, de modo que as fezes das que ficavam por cima caíam na gaiola inferior. Quando os ratos com raquitismo, que haviam sido irradiados, ficavam na gaiola superior, os animais da inferior registavam também melhoria; quando as posições eram trocadas, os animais não irradiados na gaiola de cima não evidenciavam qualquer melhoria. Destes resultados foi concluído que os animais irradiados produzem substâncias com efeitos anti-raquitismo; por outro lado, foi excluída a hipótese de os efeitos da irradiação poderem ser transmitidos somente pelo ar.¹²¹

Admitindo ainda que a melhoria do raquitismo dos ratos não irradiados pudesse estar relacionada com os resíduos de rações irradiadas que os animais tivessem ingerido, Steenbock e Cols promo-

[w] Este novo factor seria a quarta vitamina, que McCollum e Cols designaram por vitamina D, por ordem de denominação das vitaminas A, B (factores hidrossolúveis) e C (factor anti-escorbútico).

veram outras experiências, em que lotes de animais com raquitismo tinham acesso a rações cujos constituintes purificados haviam sido previamente irradiados. Os animais alimentados com este tipo de ração evidenciaram crescimento superior, comparativamente aos que haviam ingerido rações não irradiadas.^{119, 122} Concluiu-se do exposto que as rações indutoras de raquitismo no rato adquiriam propriedades anti-raquitismo depois

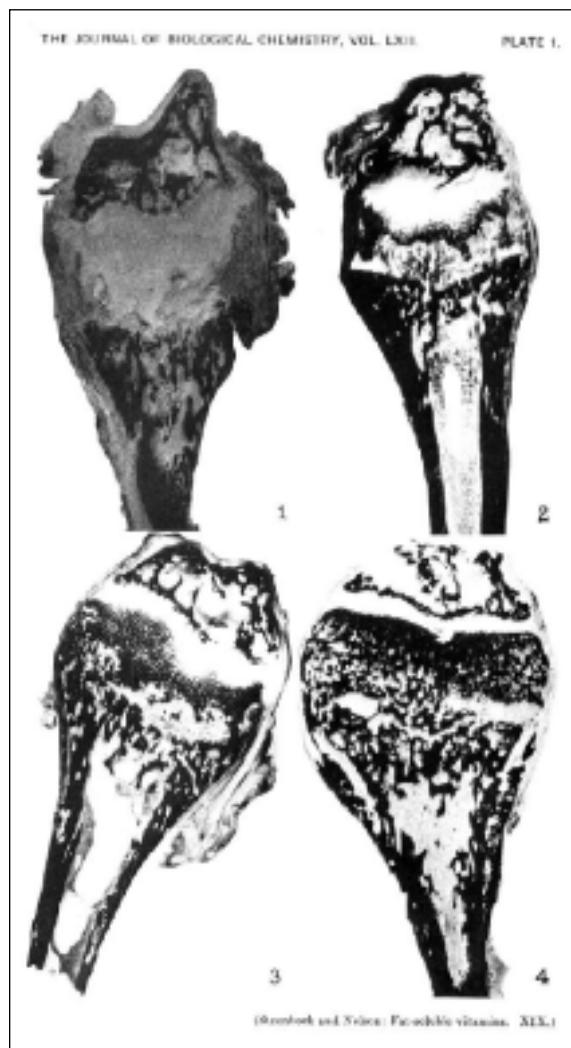


Figura 15. Efeito calcificante em extremidades distais ósseas induzidas pela ingestão de ração irradiada, durante períodos variáveis, em ratos com raquitismo. (1): Ração irradiada durante 3 dias; (2) 7 dias de irradiação; (3) 10 dias de irradiação; (4) 21 dias de irradiação. In: Steenbock and Nelson, Fat-soluble vitamins. XIX, JBC 1924; 62:209-216 (Crédito: Courtesy of Journal of Biological Chemistry ASBMB)

de expostas à luz ultravioleta (Fig. 15). O mesmo sucederia com a irradiação de lípidos incluídos na ração, que revelavam propriedades anti-raquíticas anteriormente inexistentes.¹²³ Desta sequência de estudos foi concebida a possibilidade de irradiar o raquitismo humano através do consumo de alimentos previamente irradiados.

Sabia-se naquela data que outros alimentos ou gorduras animais (p. ex., a manteiga e os óleos de peixe) não precisavam de ser irradiados para originarem idênticos resultados. Igualmente, era ponto assente que a irradiação contínua melhorava ou curava o raquitismo humano ou experimental. Porém, ambas as questões eram difíceis de conciliar pelos conhecimentos da época. De facto, quer o óleo de fígado de bacalhau (utilizado como suplemento alimentar), bem como o consumo de rações pré-irradiadas ou a irradiação directa dos animais, produziam efeitos anti-raquíticos equivalentes.¹²³

Identificação do factor anti-raquitismo

Utilizando uma banda mais estreita do espectro ultravioleta, inferior a 314nm, Alfred Hess e Mildred Weinstock demonstraram, em ratos alimentados com ração indutora de raquitismo, que a irradiação por luz solar evitava o desenvolvimento da doença.¹²⁴ Adicionalmente, Hess e Cols comprovaram que os constituintes alimentares que eram activados pela luz ultravioleta (nos quais se incluíam gorduras animais e óleos vegetais) tinham a constituição de esteróis.^{105, 125} Foi então admitido que os esteróis de qualquer origem (animal, vegetal ou de fungos) constituiriam uma protecção anti-raquitismo, após serem irradiados por luz ultravioleta com comprimento de onda de 253 e 302 nm.¹²⁶

A adição de fitosterol (isolado do óleo da semente de algodão) ou colesterol (isolado do cérebro de rato e recristalizado), depois de irradiados, às rações indutoras de raquitismo, protegia os animais de desenvolvimento da doença.¹²⁶ Foi sugerido que, pelo facto de existir nas camadas profundas da epiderme em quantidades relevantes, o colesterol (que depois se verificou ser o seu precursor 7-desidrocolesterol) poderia ser um interveniente natural nos mecanismos anti-raquitismo, uma vez activado pela irradiação ultravioleta ou radiação semelhante; os ésteres de colesterol acetato evidenciaram propriedades idênticas.^{126,127}

Pouco depois, dois grupos de outros investiga-

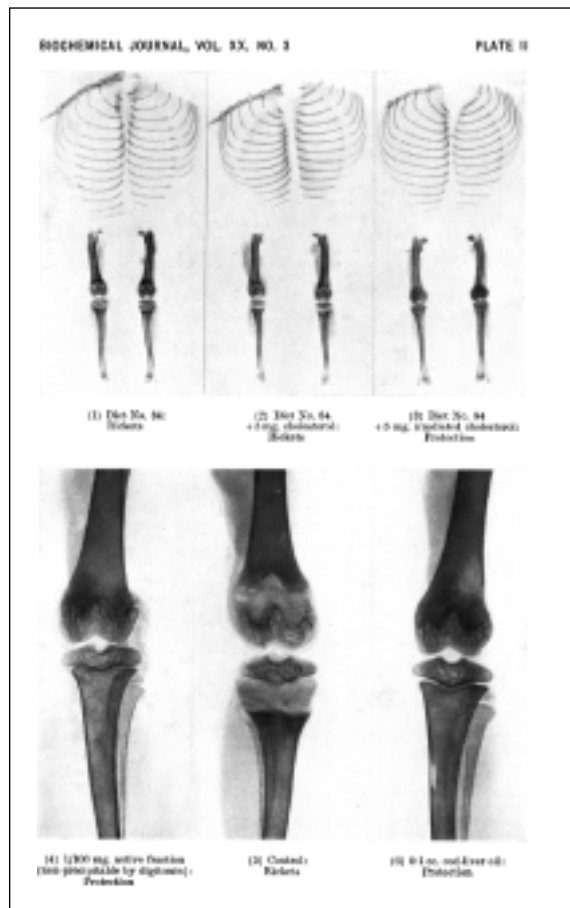


Figura 16. Protecção anti-raquítica do colesterol irradiado, do óleo de fígado de bacalhau e de uma precipitado do colesterol com digitonina (separado do colesterol “activado”), administrados diariamente como suplementos de ração a ratos com raquitismo (previamente induzido por uma dieta desprovida de lípidos e deficiente em fosfato). O diagnóstico e acompanhamento da acção calcificante foram determinados por radiografia da grelha costal e da junção epifisária dos joelhos dos animais observados. Em comparação com os controlos (1 e 5), a administração do colesterol não irradiado (2) não induziu acção calcificante. Pelo contrário, o colesterol irradiado (3), precipitado do colesterol irradiado (4) e o óleo de fígado de bacalhau (6) evidenciaram acção anti-raquítica. (Créditos: Reproduced with permission from Rosenheim and Webster, 1926; *Biochem J.* 20:537-544; © the Biochemical Society).

dores^{128, 129} isolaram uma substância com acção anti-raquitismo a partir da activação do ergosterol ou do colesterol. Foi então sugerido que o precursor da vitamina D não seria o colesterol, por si, mas uma substância que lhe estaria associada, inde-

tectável pelos processos de purificação química habituais (Fig. 16).

A identificação química daquele eventual contaminante (e potencial pré-vitamina) gerou um momento de colaboração internacional ímpar entre os laboratórios de Hess (em Nova Iorque), Windaus (em Gottinger) e de Rosenheim (em Londres).

O colesterol (purificado com brometo e recristalizado) não evidenciava propriedades anti-raquíticas depois de irradiado por luz ultravioleta,¹²⁸ o que foi confirmado por Windaus e Hess,¹³⁰ que também isolaram um contaminante do colesterol não purificado. Esta substância contaminante, que se verificou ser quimicamente relacionada com o ergosterol, apresentava grande actividade anti-raquítica em soluções muito diluídas. Após analisarem cerca de três dezenas de esteroides extraídos de várias fontes vegetais, Windaus e Hess concluíram que o ergosterol era a substância contaminante (presente em fungos) das amostras de colesterol que conferia potência anti-raquitismo aos alimentos irradiados com luz ultravioleta.

A revelação por Heilbron e Cols, em 1927, de que o espectro de absorção do «colesterol» apresentava picos que não correspondiam aos daquele composto, confirmou as suspeitas sobre a existência de uma substância desconhecida que lhe estaria associada como contaminante, de que resultava o efeito anti-raquitismo.¹³¹ No mesmo ano Rosenheim e Webster confirmaram que o ergosterol era a provitamina D, depois convertida na forma activa por irradiação.¹³²

Finalmente, em 1931, Askew e Cols,¹³³ Reerink e Van Wijk¹³⁴ e Windaus¹³⁵ isolaram, purificaram, cristalizaram, identificaram e deduziram a estrutura do ergosterol irradiado, depois denominada vitamina D₂ (ou calciferol), cuja estrutura veio a ser estabelecida por Windaus e Thiele em 1936.^{135[x]}

Primeiros ensaios terapêuticos com suplementos dietéticos

Na sequência da observação por Steenbock de que as rações para rato, irradiadas pela luz solar ou ultravioleta, evitavam o desenvolvimento do raquitismo ou induziam a melhoria nos animais afecta-

[x] Adolf Otto Reinhold Windaus foi galardoado em 1928 com o prémio Nobel da Química «pela contribuição que deu à investigação sobre a constituição dos esteróis e respectiva conexão com as vitaminas».

dos,^{113, 119[y]} veio a ter grande repercussão clínica nas décadas seguintes. A suplementação dietética com o ergosterol irradiado ou a sua incorporação em alguns alimentos (como cereais e pão) era fácil, económica e, como tal, tornou-se prática corrente na década de 1920 e terá contribuído para uma acentuada redução no raquitismo infantil.

A descoberta dos efeitos anti-raquitismo do ergosterol irradiado obteve larga aceitação na época, sendo aquela substância patenteada sob a designação comercial de «Viosterol» e, como tal, utilizada frequentemente na clínica.^{139,140} Esta opção foi, em larga medida, facilitada pelos potenciais inconvenientes da utilização terapêutica da radiação ultravioleta, designadamente, os seus efeitos carcinogénicos, além da impraticabilidade e elevado custo económico para os utilizadores.

Em 1932, o leite começou a ser fortificado com Viosterol após uma campanha de prevenção equivalente à de qualquer produto farmacêutico.¹⁴¹

Entretanto, foram verificadas diferenças nos resultados obtidos com o «Viosterol» relativamente aos óleos de peixe, sugerindo que o factor anti-raquitismo não era idêntico em ambos os meios;¹⁴² adicionalmente, quer os óleos de peixe, quer a irradiação directa corporal por luz ultravioleta eram muito mais eficazes do que o «Viosterol» no tratamento do raquitismo.¹⁴³ O reputado pediatra norte-americano Philip Charles Jeans postulou que o leite irradiado tinha propriedades anti-raquíticas superiores às do óleo de fígado de bacalhau e também do «Viosterol».⁹⁵ Os primeiros estudos em crianças com raquitismo em que aquelas terapêuticas foram comparadas confirmaram as diferenças referidas.¹⁴⁰

A maior eficácia de óleo de fígado de bacalhau relativamente ao ergosterol irradiado seria, na opi-

[y] Pouco depois da sua descoberta, Steenbock recebera uma oferta financeiramente muito elevada por parte de uma conhecida empresa de produtos alimentares, interessada na cedência dos direitos da invenção, o que então recusou. Em alternativa, Steenbock, com o apoio da direcção do College of Agriculture e do Graduate School da Universidade de Wisconsin, patenteou em 1924 o processo de irradiação do leite e outros alimentos por luz ultravioleta, de modo a que o proveito financeiro recaísse e fosse administrado pela Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF, constituída em 1925 para aquela finalidade) para suporte de investigações futuras daquela Universidade.¹³⁷ A WARF licenciou de imediato a tecnologia à empresa Quaker Oats, a ser utilizada na irradiação de cereais alimentares. Enquanto os cereais ou outros produtos podiam ser enriquecidos com ergosterol ou leveduras irradiadas, a legislação alimentar norte-americana na época proibía a adição de qualquer substância ao leite. A solução seria irradiar também o leite, o que passou a ser feito através de equipamento especialmente encomendado pela WARF (Fig. 17). Foi seguidamente licenciada a utilização farmacológica do «Viosterol».¹³⁸



Figura 17. Professor Harry Steenbock junto do sistema que concebeu para a prevenção do raquitismo em ratos, por irradiação luminosa e que, posteriormente, veio a ser desenvolvido para a fortificação do leite com vitamina D. (Crédito: Courtesy of University of Wisconsin - Madison Archives).

nião de Rudolf Schoenheimer, devida à diminuta absorção intestinal de esteróis de origem vegetal.¹⁴⁴ Adicionalmente, o óleo de fígado de bacalhau era preferido por muitos clínicos por conter também concentrações elevadas de vitamina A.^{43, 139}

Merecem referência as dificuldades que os investigadores enfrentavam naquela época quanto à diferenciação da «potência» anti-raquitismo dos meios utilizados. O efeito anti-raquitismo era avaliado pela capacidade de recalcificação da epífise tibial de ratos (referenciada como índice «rat units»), induzida pelos compostos administrados ou pela exposição à luz solar, o que explica a confusão entre os resultados de sucessivos estudos e a polémica gerada na respectiva interpretação. Hess e Cols estabeleceram que uma unidade de óleo de fígado de bacalhau equivalia, em eficácia antiraquitismo, a quatro unidades («rat units») de «Viosterol».¹⁴⁰

As experiências de J. Waddell, em 1934, foram conclusivas quanto à maior eficácia das formas da vitamina D obtidas por irradiação dos esteróis de origem animal do que os de proveniência vegetal, na prevenção do raquitismo em animais de laboratório.¹⁴³ O factor anti-raquitismo do colesterol irradiado tinha potência equivalente à do óleo de fígado de bacalhau, pelo que se concluiu que a provitamina constituinte daquele esterol seria uma substância diferente de ergosterol. A ser assim, haveria dois tipos de factores anti-raquitismo com actividade de provitamina D.

A síntese do 7-desidrocolesterol foi concretizada por Windaus e Cols, em 1935.¹⁴⁵ O seu isolamento e identificação daquele composto na pele do bovinos, de ratos e homem e, também, nos alimentos de origem animal que, depois de irradiados, exibem efeitos anti-raquitismo,¹⁴⁶ resolveu a questão que permanecia em aberto sobre os benefícios terapêuticos da luz ultravioleta. O produto resultante do 7-desidrocolesterol recebeu a designação de vitamina D₃ (ou colecalciferol), sendo a sua estrutura também definida por Windaus e Cols em 1936.¹⁴⁷ Na mesma data, foi esclarecido que o constituinte do óleo de fígado de peixes que lhe confere propriedades anti-raquíticas é estruturalmente idêntico à vitamina D₃.¹⁴⁸

A elucidação do mecanismo de formação da vitamina D₃ a partir da irradiação do 7-desidrocolesterol existente na pele ocorreria somente três décadas mais tarde. Em finais da década de 40, Veluz e Amiard propuseram que a vitamina D seria formada na epiderme por fotólise do desidrocolesterol, de que resultaria a provitamina D, com subsequente isomerização em vitamina D₃.¹⁴⁹ Lund e DeLuca clarificaram definitivamente a situação em 1966, ao demonstrarem, pela primeira vez, que a vitamina D₃ é uma pró-hormona inactiva, desprovida de virtualmente todas as características comuns às restantes vitaminas conhecidas.¹⁵⁰

Agradecimentos

O nosso reconhecimento à Sra. D. Emília Alves pelo cuidadosa preparação dactilográfica do texto.

Correspondência para:

J. Martins e Silva
Unidade de Biopatologia Vascular
Instituto de Medicina Molecular
Faculdade de Medicina de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 LISBOA
E mail: jsilva@fml.ul.pt

Referências:

1. Lunin N. Ueber die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Thieres. *Zeitsch Physiolog Chemie* 1881; 5:31-39.
2. Hopkins FG. Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. *J Physiol* 1912; 44:425-460.
3. Funk C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. *J Physiol* 1911; 43:395-400.
4. Drummond JC. The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins). *Biochem J* 1920; 14:660.
5. Carpenter KJ, Zhao L. Forgotten mysteries in the early history of vitamin D. *J Nutr* 1999; 129:923-927.
6. Rosenfeld L. Vitamine-vitamin. The early years of discovery. *Clin Chem* 1997; 43:680-685.
7. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 2004; 134:1299-1302.
8. De Luca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689-1696.
9. DeLuca HF, Schnoes HK. Vitamin D: recent advances. *Annu Rev Biochem* 1983; 52:411-439.
10. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78:1193-1231.
11. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 2003; 112:e132-135.
12. Soranus «On Gynecology» (Sorani Gynaeciorium, libri IV), tradução e introdução de Owsei Temkin, (colaboração de N.J. Eastman, L. Edelstein e A.F. Guttmacher), Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 1991.
13. al Naqib A - Avicenna. *Prospects (UNESCO)* 1993; 23:53-69.
14. Davies DP, O'Hare B. Weaning: a worry as old as the time. *Curr Ped* 2004; 14:83-96.
15. de Mause L (ed) «Foundation of Psychotherapy», New York, 1982. (onlinebooks@pobox.upenn.edu, 1993-2007)
16. Dupras TL, Schwarcz HP, Fairgrieve SI. Infant feeding and weaning practices in Roman Egypt. *Am J Phys Anthropol*. 2001; 115:204-212.
17. Galen C. «On Hygiene» (De Sanitate Tuenda), tradução de Robert Montraville Green, Springfield: Charles Thomas Books, 1951.
18. Lunardini A, Minozzi S, Pântano W, Caramella D, Catalano P, Fornaciari G. A severe case of rickets in the roman imperial age (i-ii century a.d.), (www.paleopatologia.it), 2007.
19. Edmondson JC. «Two Industries in Roman Lusitania: Mining and Garum Production», B.A.R. International Series, 362. Oxford, 1987.
20. Caldwell JC. Fertility control in the ancient world: was there an ancient fertility transition? *J Popul Res* 2004; 21:1-17.
21. Cucina A, Vargiu R, Mancinelli D et al. The necropolis of Vallerano (Rome, 2nd-3rd century AD): an anthropological perspective on the ancient Romans in the

- Suburbium. *Int J Osteoarchaeol* 2006; 16:104-117.
23. FitzGerald C, Saunders S, Bondioli L, Macchiarelli R. Health of infants in an Imperial Roman skeletal sample: perspective from dental microstructure. *Am J Phys Anthropol* 2006; 130:179-189.
 24. Gamarra AI, Suarez JFR. Historia de la vitamina D. *Rev Colombiana Reumatol* 2005; 12 :11-32.
 25. Ringe JD. Vitamin D deficiency and osteopathies. *Osteoporos Int.* 1998; 8 (Suppl 2):S35-S39.
 26. Daniel Whistler (1619-1684). The rickets. *JAMA* 1968; 205:526.
 27. Jones AR, Francis Glisson. *J Bone Joint Surg Br* 1950; 32-B:425-428.
 28. Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the «discovery» of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78:F154-F155.
 29. Knipe K. Paediatrics: the individuals and external influences involved in forming this special branch of medicine, from Hippocrates to the present day. *Proc R Coll Physicians Edinb* 2001; 31:339-341.
 30. Virchow R. Das normale knochenwaschsthum und die rachitische störung desselben. *Archiv für pathologische Anatomie und physiologie und für klinische. Medicin* 1853; 5:409-507.
 31. Weick MT. A history of rickets in the United States. *Am J Clin Nutr* 1967; 20:1234-1241
 32. Harrison HE - A tribute to the first lady of public health (Martha M. Eliot). V. The disappearance of rickets. *Am J. Public Health Nations Health* 1966; 56:734-737.
 33. Brickley M, Mays S, Ives R. An investigation of skeletal indicators of vitamin D deficiency in adults: effective markers for interpreting past living conditions and pollution levels in 18th and 19th century Birmingham, England. *Am J Phys Anthropol* 2007; 132:67-79.
 34. Mays S, Brickley M, Ives R. Skeletal manifestations of rickets in infants and young children in a historic population from England. *Am J Phys Anthropol* 2006; 129:362-374.
 35. Dunn PM. Professor Armand Trousseau (1801-67) and the treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80:F155-F157.
 36. Parry JS. Remarks on the pathological anatomy, causes and treatment of rickets. *Am J Med Sci* 1872; 63:305-329.
 37. Bland-Sutton, JB. Observation on rickets etc. in wild animals. *J Anat* 1884; 18:363-397.
 38. Bland-Sutton J. Rickets in monkeys, lions, bears, and birds. *J Comp Med Surg.* 1889; 10:1-29.
 39. Du Boulay GH, Crawford MA. Nutritional bone disease in captive primates. *Symp Zool Soc Lond* 1968; 21: 223-236.
 40. Owen I. Geographical distribution of rickets, acute and sub-acute rheumatism, chorea, cancer and urinary calculus in the British islands. *Brit Med J* 1889; i:113-116.
 41. Palm TA. The geographic distribution and aetiology of rickets. *Practitioner* 1890; 45: 312-342.
 42. McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipins in the diet during growth. *J Biol Chem* 1913; 15:167-175.
 43. Guy RA. The history of cod liver oil as a remedy. *Am J Dis Child* 1923; 26:112-116.
 44. Snow IM. An explanation of the great frequency of rickets among Neapolitan children in American cities. *Arch Pediatr* 1895;12:18-34.
 45. Kassowitz M. Tetanie and autointoxication in kindersalter. *Wien Mcd Presse* 1897; 97:139.
 46. Morse JL. The frequency of rickets in infancy in Boston and vicinity. *JAMA* 1899; 34: 724-726.
 47. Dunn PM. Sir Robert Hutchison (1871-1960) of London and the causes and treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F537-F539.
 48. Fitzpatrick TB, Pathak MA. Historical aspects of methoxsalen and other furocoumarins. *J Invest Dermatol* 1959; 32:229-231.
 49. Fahmy IR, Abu-Shady H. Ammi majus Linn; the isolation and properties of ammoidin, ammidin and majudin, and their effect in the treatment of leukoderma. *Q J Pharmacol* 1948;21:499-503.
 50. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:926-930.
 51. McDonagh AF. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *J Perinatol* 2001; 21:S7-S12.
 52. Herodotus. «The History», (440 a.C.), tradução de George Rawlinson, (www.fordham.edu/halsall/), 2006.
 53. Jackson SW. «Melancholia and Depression from Hippocratic Times to Modern Times». New Haven, CT: Yale University Press, 1986.
 54. Aurelianus C. «On Acute Diseases and on Chronic Diseases» (De morbis acutis et chronicis), tradução de IE Drabkin, Chicago, III: The University of Chicago Press, -1950.
 55. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984; 41:72-80.
 56. Shuster A. in: *Encyclopedia Britannica*, ed. 1991.
 57. Newton I. «Opticks: or a Treatise of the Reflections, Refractions, Inflections and Coloures of Light», 2nd ed, with addition, London: wand J INNYS 1718 The Newton Project, University of Sussex, UK, (www.newton-project.sussex), 2007.
 58. Hatch RA. Sir Isaac Newton. *Encyclopedia American* 1998; 20:288-292.
 59. Herschel, W. Investigation of the powers of the prismatic colours to heat and illuminate objects, *Phil Trans* 1800; 255.
 60. Ritter JW. Auffindung nicht sichtbarer Sonnenstrahlen außerhalb des Farbenspectrums, an der Seite des Viotets. *Ann Physik* 1801; 7:501-528.
 61. Helmholtz H. Ueber die Empfindlichkeit der menschlichen Netzhaut für die brechbarsten Strahlen des Sonnenlichtes. *Ann Physik Chemie* 1855; 94:205-211.
 62. Downes A, Blunt TP. «Researches on the effect of light upon bacteria and other organisms», *R Soc Med* 1877; 26: 488-500.
 63. Ward HM. Further studies on the action of light on *Bacillus anthracis*. *Proc Roy Soc (London)*, 1893; 52:23-44.
 64. Rollier A. «Heliotherapy: With special consideration of surgical tuberculosis». London: Frowde and Holder &

- Stoughton, 1923.
65. Laurens H. The physiological effects of radiation. *Physiol Rev* 1928; 8:1-91.
 66. Blum, HF. Photodynamic action. *Physiol Rev* 1932; 12:23-55.
 67. Bonnet A. «Traité des Maladies des Articulations». Paris: Baillière, 1845.
 68. Cook FA. «Through the First Antarctic Night 1898-1890: A Narrative of the Voyage of the Belgica among Newly Discovered Lands and over Unknown Sea about the South Pole». Montreal: McGill-Queen's University Press, 1980.
 69. Stuster JW. Bold endeavors: behavioral lessons from polar and space exploration. *Gravitational and Space Biol Bull* 2000; 13:49-57.
 70. Cook FA. Gynecology and obstetrics among the Eskimo. *Brooklyn Med J* 1894; 8:154-169.
 71. Finsen NR. Biography nobel prize. org. The Nobel Foundation, 1903.
 72. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure (Part 1). *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:930-937.
 73. Picton JMW. Traitement de la variole par l'exclusion de la lumière. *Arch. Gen Med* 1832; 30:406-407.
 74. Waters JH. Action of light in small-pox. *Lancet* 1871; 4:151-152.
 75. Barlow WH. On the exclusion of light in the treatment of small-pox. *Lancet* 1871; 1: 9-10.
 76. Finsen NR. «Om Anvendelse I Medicinen af Koncentrerede Kemiske Lysstraaler», Kjøbenhavn: F. Hegel & Son. 1898 (www.Jameslindlibrary.org).
 77. Morner KAH. The Nobel Prize in Physiology or Medicine-Presentation speech. The Nobel Foundation, 1903.
 78. Phototherapy. *Sci. Am.* 1901; 51(suppl 1324):21215-21217.
 79. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure (part 3). *J. Am Acad Dermatol* 2003; 49:1096-1106.
 80. Hockberger PE. A history of ultraviolet photobiology for humans, animals and microorganisms. *Photochem Photobiol* 2002; 76:561-579.
 81. Hyde JN. On the influence of light in the production of cancer of the skin. *Am J Med Sci* 1906; 131:1-22.
 82. Dubreuilh W. Épithéliomatose d'origine solaire. *Ann Dermatol Syphilig.* 1907; 8:387-391.
 83. Urbach F, Forbes PD, Davies RE, Berger D. Cutaneous photobiology: past, present and future. *J Invest Dermatol* 1976; 67:209-224.
 84. Ultraviolet and cancer (query to the editor). *JAMA* 1929; 93:1087.
 85. Hobday RA. Sunlight therapy and the solar architecture. *Med Hist* 1997; 42:455-472.
 86. Modern science and war surgery: artificial baths and electric heating of the body. *Sci Am* 1916; 81 (suppl 2094):116.
 87. Heliotherapy. *Time magazine*, Monday, Aug. 06, 1923.
 88. Sousa Martins JT. «A Tuberculose Pulmonar e o Clima de Altitude da Serra da Estrela», Lisboa: Imprensa Nacional, 1890.
 89. Antunes ML, Fonseca-Antunes A. The tuberculosis situation in Portugal: a historical perspective to 1994. *Euro-surveillance* 1996, 1(nº3, September):2-4.
 90. Parsons LG. Some recent advances in our knowledge of rickets and allied diseases. *Lancet* 1928, ii:433-438.
 91. Huldshinsky K. Heilung von rachitis durch kunstlich hohensonne. *Deut Med Wochenschr* 1919; 45:712-713.
 92. Huldshinsky K. The ultra-violet light treatment of rickets. *Alpine Press*. New Jersey, USA. 1928; 3-19.
 93. Chick H, Dalyell E, Hume EM, Mackay HMM, Henderson-Smith H. The aetiology of rickets in infants: prophylactic and curative observations at the Vienna University Kinderklinik. *Lancet* 1922; ii:7-11.
 94. Eliot MM. The control of rickets: preliminary discussion of the demonstration in New Haven. *JAMA* 1925; 85:656-663.
 95. Jeans PC, Stearns G. The effect of vitamin D on linear growth in infancy. II. The effects of intakes above 1800 USP units daily. *J Pediatr* 1938; 13:730-740.
 96. Hess AF, Unger LJ. Prophylactic therapy for rickets in a Negro community. *JAMA* 1917; 69:1583-1586.
 97. Hess AE, Unger LJ. The diet of the Negro mother in New York City. *JAMA* 1918; 70: 900-902.
 98. Hess AF, Lundagemn A. Seasonal tide of blood phosphate in infants. *JAMA* 1922; 79: 2210-2212.
 99. Hess AF, Unger LF. Cure of infantile rickets by sunlight. *JAMA* 1921; 77:39-41.
 100. Wyman ET, Weymaller CA. The organization of a special clinic. *JAMA* 1924; 83:1479.
 101. Hopkins F. The earlier history of vitamin research, The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1929, Nobel Lecture, 1929.
 102. Mellanby E, Cantag MD. Experimental investigation on rickets. *Lancet* 1919; 196:407-412.
 103. Mellanby E. The rickets-producing and anti-calcifying action of phytate. *J Physiol* 1949; 109:488-533.
 104. Paton N. Accessory food factors. *Proc R Soc Med (Seet Study Dis Child)* 1920; 13:77-86.
 105. Hess AF, Unger LJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats III. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922; 50:77-82.
 106. Day HG. «Biographical Memon of Elmer Verner McCollum», vol. 45, National Academy of Sciences, Washington DC, 1974; pp. 263-335.
 107. McCollum EV, Davis M. The influence of the composition and amount of the mineral content of the ration on growth and reproduction. *J Biol Chem* 1915; 21: 615-643.
 108. McCollum EV, Simmonds N, Parsons HT, Shipley PG, Park EA. Studies on experimental rickets I. The production of rachitis and similar diseases in the rat by deficient diets. *J Biol Chem* 1921; 45: 333-341.
 109. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922; 53:293-312.
 110. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXVI. A diet composed principally of purified foodstuffs for use with

- the «line test» for vitamin d studies. *J Biol Chem* 1925; 65:97-100.
111. Shipley PG, Park EA, McCollum EV, Simmonds N, Parsons HT. Studies on experimental rickets II. The effect of cod liver oil administered to rats with experimental rickets. *J Biol Chem* 1921; 45: 343-348.
 112. Goldblatt H, Soames KM. Studies on the fat-soluble growth-promoting factor: (I) storage. (II) Synthesis. *Biochem J* 1923; 17:446-453.
 113. Steenbock H. The induction of growth promoting and calcifying properties in a ration by exposure to light. *Science* 1924; 60:224-225.
 114. Hume EM, Smith HH. The effect of air, which has been exposed to the radiations of the mercury – vapour quartz lamp, in promoting the growth of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins. *Biochem J* 1923; 17:364-372.
 115. Webster TA, Hill L. The supposed influence of irradiated air on growth. *Biochem J* 1924; 18:340-346.
 116. Hume EM, Smith HH. The effect of irradiation of the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins. The part played by irradiated sawdust. *Biochem J* 1924; 18:1334-1345.
 117. Chick H, Tazelaar M. Note upon the effect on the growth of rats, receiving a diet deficient in fat-soluble vitamins, of exposing their environment to the emanation from radium bromide. *Biochem J* 1924; 18:1346-1348.
 118. Jones JH, Steenbock H, Nelson MT. The comparative amounts of vitamin A and antirachitic factor in butter and the cod liver oil. *J Metab Res* 1924; 6:169-187.
 119. Steenbock H, Black A. Fat-soluble vitamins. XVII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. *J Biol Chem* 1924; 61:405-422.
 120. Nelson EM, Steenbock H. Observation bearing on the alleged induction of growth – promoting properties in air by irradiation with ultraviolet light. *J Biol Chem* 1925; 62:575-593.
 121. Nelson EM, Steenbock H. Further observation on the antirachitic action of irradiated animals on the non-irradiated when placed in the same cage. *Am J Physiol* 1925; 73:341-345.
 122. Steenbock H, Nelson MT. The induction of calcifying properties in a rickets – producing ration by radiant energy. *J Biol Chem* 1924-25; 62:209-216.
 123. Steenbock H, Black A, Nelson MT, Hoppert CA, Riising BM. Fat-soluble vitamins. XXIII. The induction of growth-promoting and calcifying properties in fats and their unsaponifiable constituents by exposure to light. *J Biol Chem* 1925; 64:263-298.
 124. Hess AF, Weinstock M. Study of light waves in their relation to rickets. *JAMA* 1923; 80:687-690.
 125. Hess AF, Weinstock M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultra-violet irradiation. *J Biol Chem* 1924; 62:301-313.
 126. Hess AF, Weinstock M, Helman FD. The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol. *J Biol Chem* 1925; 63:305-308.
 127. Hess AF, Weinstock M, Sherman E. The antirachitic value of irradiated cholesterol and phytosterol. V. Chemical and biological changes. *J Biol Chem* 1926; 67:413-423.
 128. Rosenheim O, Webster TA. The antirachitic properties of irradiated sterols. *Biochem J* 1926; 20:537-544.
 129. Bills CE, McDonald FG. Antirachitic substances. III - The catalytic formation of an antirachitic cholesterol derivative. *J Biol Chem* 1926 67:753-758.
 130. Windaus A, Hess A. Sterine und antirachitisches Vitamin. *Nachr Ges Wiss Göttingen* 1927; 175-184.
 131. Heilbron IM, Kamm ED, Morton RA. The absorption spectrum of cholesterol and its biological significance with reference to vitamin D (Part I). *Biochem J* 1927; 21:78-85.
 132. Rosenheim O, Webster TA. LVI. The parent substance of vitamin D. *Biochem J* 1927; 21:389-397.
 133. Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proc R Soc (Lond.)*, ser B 1931; 107:76-90.
 134. Reerink EH, Van Wijk W. The vitamin D problem. Optical rotation of vitamin D. *Biochem J* 1931; 25:1001-1009.
 135. Windaus A. The chemistry of irradiated ergosterol. *Proc R Soc (Lond.)* 1931; 108:568-575.
 136. Windaus A, Thiele W. Über die Konstitution des Vitamins D₂. *Ann Chem* 1936; 521:160-175.
 137. Apple RD. Patenting university research: Harry Steenbock and the Wisconsin Alumni Research Foundation. *Isis*, 1989; 80:374-394.
 138. Steenbock and WARF' Founding (www.warf.ws/).
 139. Cod liver oil, viosterol or sunlight for rickets (letter to the editor). *JAMA* 1930;94:283.
 140. Hess AF, Lewis JM, Rivkin H. Newer aspects of the therapeutics of viosterol (irradiated ergosterol). *JAMA* 1930; 94:1885.
 141. Hess AF. The role of activated milk in the anti-rickets campaign. *Am J Public Health* 1932; 22: 1215-1219.
 142. Koch FC, Koch EM, Ragins IK. Fractionation studies on provitamin D. *J Biol Chem* 1929; 85:141-158.
 143. Waddell J. The provitamin D of cholesterol. I. The antirachitic efficacy of irradiated cholesterol. *J Biol Chem* 1934; 105:711-739.
 144. Schoenheimer R. New contributions in sterol metabolism. *Science* 1931; 74:579-584.
 145. Windaus A, Lettré H, Schenck F. Über das 7-Dehydrocholesterin. *Ann Chem* 1935; 520:98-106.
 146. Windaus A, Bock F. Über das provitamin aus dem Sterin der Schweineschwarte. *Z Physiol Chem* 1937; 245:168-170.
 147. Windaus A, Schenck F, Werder FV. Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt aus 7-Dehydrocholesterin. *Z Physiol Chem* 1936; 241:100-103.
 148. Brockmann H. Die Isolierung des antirachitischen Vitamins aus Thunfischleberöl. *Z Physiol Chem* 1936; 241:104-115.
 149. Velluz L, Amiard G. Chimie organique-equilibre de réaction entre précalciférol et calciférol. *C R Assoc Anat* 1949; 228:853-855.
 150. Lund J, DeLuca HF. Biologically active metabolite of vitamin D₃ from bone, liver, and blood serum. *J Lipid Res* 1966; 7:739-744.