Dr. Argymiro Chaves Galvão

OS AGENTES PHARMACODYNAMICOS

SUAS METAMORPHOSES

THESE DE CONCURSO

(Assumpto sorteado pela Congregação da Faculdade de Medicina de Porto Alegre)

1925

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

LIVRARIA DO GLOBO
Barcellos, Bertaso & Cia.
Porto Alegre, Santa Maria e Pelotas

G 182a

Dr. Argymiro Chaves Galvão

OS AGENTES PHARMACODYNAMICOS

SUAS METAMORPHOSES

THESE DE CONCURSO

(Assumpto sorteado pela Congregação da Faculdade de Medicina de Porto Alegre)

1925

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

LIVRARIA DO GLOBO
Barcellos, Bertaso & Cia.
Porto Alegre, Santa Maria e Pelotas

Bib.Fac.Med.UFRGS
T-0396
Os agentes farmacodinamicos; s

Duas Palavras

Achavamo-nos ausente desta capital, quando pela leitura do edital, soubemos que a these sorteada pela Congregação da nossa Faculdade, para o concurso á vaga de cathedratico de Pharmacologia, fôra — *Os agentes pharmacodynamicos; suas metamorphoses.*

Desde logo, sentimos as difficuldades que nos esperavam. Qual o caminho a seguir, tambem desde logo cogitamos.

Pensamos de inicio dar ao nosso trabalho um feitio experimental.

Tal intenção rapidamente desvaneceu-se, pois, vimos logo a sua impraticabilidade. De facto, tres caminhos se nos offereciam para tal realização :

Primeiro, sob o ponto de vista experimental fazer o estudo de uma das reacções bio-chimicas apreciaveis no meio organico; segundo, estudar sob o mesmo ponto de vista as transformações de um grupo de medicamentos; terceiro ainda sob o mesmo criterio estudar todas as reacções de ordem chimica capazes de se processarem no seio da nossa economia.

No primeiro e no segundo caso, a par outras difficuldades, assim procedendo, bem encarando o assumpto sorteado, não corresponderiamos á these em fóco. No terceiro caso obvio será apresentar os motivos da impraticabilidade de tal projecto no curto espaço de seis mezes e que para nós por condições especiaes ainda a menos ficou reduzido.

Demais, quem corre os olhos sobre a materia, quem folheia o que existe escripto, bem percebe a impossibilidade de em seis mezes executar um trabalho experimental sobre tal assumpto, pois ao lado das incertezas, discordancias de opiniões, ha a registrar a diversidade dos factos a encarar.

Resolvemos então, lutando com a exiguidade do tempo, com a pouca bibliographia, fazer um esboço geral do assumpto.

Da complexidade do mesmo, dá-nos uma amostra a complexidade do meio organico, a sua biochimica; das difficuldades que o mesmo comporta, nos certificaremos, lembrando as palavras de *Kopaczewski*, gravadas na introducção do seu livro "*Pharmacodynamie des colloïdes*": "La pharmacodynamie est aujourd'hui, hélas ! aussi obscure que toute la biologie: la question, comment agissent les substances médicamenteuses, reste le plus souvent sans réponse; nous sommes obligés de nous contenter en fixant leur posologie, leurs indications, leur mode d'action physiologique, et encore nous nous considérons comme heureux lorsque nous pouvons le faire avec toute la précision nécessaire".

Parece-nos, porém, que a despeito da verdade que esta opinião encerra, "o professor do Instituto de altos estudos da Belgica" torna-se rigoroso de mais.

Parece tambem que não estamos no periodo symptomatico da pharmacodynamica, como diz o grande physico-chimico.

Certos factos experimentaes estão perfeitamente clareados, certas theorias satisfazem o espirito scientifico moderno, certas verdades estão assentadas em pharmacodynamica.

O estudo da pharmacodynamica de alguns corpos, a frente por exemplo o chlorofornio, evidencia-nos até as leis em que se firmam as noções conquistadas.

Si porém, quizermos penetrar no intimo das acções medicamentosas, no porque da sua exteriorização, sim, ficaremos na obscuridade.

Mas, este porque, é a eterna interrogação de muitos outros factos. . .

No assumpto em fóco — Os agentes pharmacodynamicos; suas metamorphoses — muitas são as questões a pedirem solução, mas tambem varias são as já solucionadas. As varias demonstrações, o estudo das varias reacções, muito têm esclarecido o assumpto.

No presente estudo nos empenharemos em focar em synthese, o assumpto, de accordo com o criterio que abraçamos na execução do presente trabalho.

Os agentes pharmacodynamicos; suas metamorphoses

O empirismo que durante muito tempo dominou a therapeutica, desapparece dia a dia, graças á influencia decisiva que sobre os destinos da pharmacologia tem exercido a physiologia e a biologia.

Em rigor, não podemos silenciar, sobre a necessidade absoluta do conhecimento da chimica.

Foi ella o berço da pharmacologia, e actualmente continúa sendo a grande fornecedora dos agentes medicamentosos empregados no combate aos males que invadem o organismo.

A therapeutica moderna não se contenta simplesmente, com o emprego de um grande numero de medicamentos.

O seu surto actualmente é grande, os dominios da physica, da microbiologia correram-lhe em auxilio.

Os medicamentos e os meios medicamentosos formam o grande conjuncto dos elementos de que dispomos para o uso therapeutico.

No conceito moderno, não mais apreciamos os medicamentos pelo prisma dos antigos. Hoje, são elles verdadeiros modificadores cellulares.

Actualmente, a biocolloidologia taes suggestões tem levantado no terreno das acções medicamentosas, que não será de admirar, venham a ser pelas novas doutrinas, completamente derruidas muitas ideias até então reinantes.

O assumpto que vamos estudar, procurando suas soluções

nos dominios da biochímica e da physiologia, permitte-nos de inicio algumas considerações geraes sobre as grandes funcções organicas.

As modernas noções fornecidas pela physiologia geral, induzem-nos, a acreditar como sendo muito mais complexas do que se acreditava, as funcções dos orgãos.

A unidade anatomo-physiologica dos seres organizados é representada pela cellula.

O problema da vida, biologicamente encarado, é egual ao problema da biologia cellular.

Bichat, lançando os alicerces da anatomia geral, orientou o estudo, fazendo á physiologia dos tecidos por elle pela primeira vez considerada, succeder os estudos posteriores da physiologia cellular.

A differenciação dos elementos cellulares trouxe a biochimica comparada dos diversos tecidos do organismo, favoreceu a explicação da actividade individual de cada especie cellular.

E' a biochimica dos tecidos evidenciando a noção da especificidade destes num mesmo organismo.

Impossivel se torna fazer com precisão, a demarcação entre as materias mineraes e as organicas de um tecido vivo.

Principalmente quanto ao ponto de vista quantitativo, com certas reservas, a lista dos elementos mineraes do organismo pode ser representada pelo potassio, sodio, calcio, magnesio, ferro, chloro, fluor, acido phosphorico, acido carbonico, silicio.

Outros elementos têm sido verificados nos tecidos, taes como o arsenico, o iodo. O primeiro determinado como presente por *Gautier*, o segundo por *Baumann* na glandula thyroide.

O bromo na thyroide, o boro no figado e musculos, o silicio no tecido conjunctivo são outros tantos elementos achados nos tecidos animaes.

Comprehende-se que, si na mais acceitavel das hypotheses, estes agentes chimicos não actuam como materiaes de construcção dos tecidos (*Lambling*), mas sim, como catalysadores de reacções chimicas essenciaes á nutrição, egualmente possam influenciar as metamorphoses que se operam no interior organi-

co, quando da administração de um medicamento. Demais, bem o sabemos, as transformações por que passam os medicamentos espelham evidentemente um acto de defeza do organismo.

Os alimentos no organismo permittem á formação de acidos como o sulfurico, o phosphorico e acidos fracos como o acido urico, o acido carbonico. Uma producção de ammoniaco completa a defeza do organismo contra a acção nociva dos acidos.

Os acidos que penetram no sangue são neutralizados pelos alcalis dos saes, em acidos fracos do sangue, eliminando pelo pulmão gaz carbonico, ou acidos mais fracos. Admitte-se que no sangue, a alcalinidade favorece as oxydações. *Lehmann*, no coelho, injectando soluções de carbonato de sodio nas veias, virificou o augmento da quantidade de oxygenio fixado e de acido carbonico eliminado. Com o acido chlorhydrico observou effeitos inversos

Nas acções diastasicas, na sua producção, ao lado de outras condições, torna-se mister a presença dos diversos agentes mineraes, acidos, bases, saes. Exercem sua influencia, sobre a efficacia therapeutica de muitos agentes, taes como o ferro, o mercurio, o iodo etc.

A cellula, digamos com *Duclaux*, é um complexo possuidor de forças de origem diversas, em que as mais importantes são representadas pelas acções diastasicas.

Para este mesmo auctor as diastases "ont détrôné la cellule".

Ha, como sabemos, fermentações vitaes e fermentações diastasicas. Estas são transformações chimicas.

Embora apresentem muita analogia com as fermentações vitaes, todavia podem se produzir independente de toda a intervenção directa de um organismo vivo. Pequenas quantidades de diastase podem transformar grandes quantidades de substancias.

Sendo as diastases verdadeiros instrumentos de que se serve a cellula para concluir suas operações chimicas, comprehende-se mais uma vez a possivel interferencia que ellas apre-

sentem nos actos de transformação dos medicamentos, considerados já o dissemos, como modificadores cellulares.

Representam as diastases, não só o papel de agentes de simplificação, mas tambem o de syntheses, de reconstrucção molecular, mostrando não só para a biologia da cellula, como para o proprio assumpto que temos em fóco, a sua capital importancia.

Estes elementos, as diastases, sobre a sua natureza chimica nada se sabe. Não formam individualidades chimicas definidas, conhece-se só a reacção especial que cada uma pode concluir e que serve para definil-a.

As unicas diastases animaes conhecidas, foram por muito tempo as do tubo digestivo.

Acredita-se, hoje, que em todos os organismos sejam ellas não só encarregadas do trabalho digestivo preparatorio, mas sim sejam tambem instrumentos da nutrição cellular (*Lambling*). Mais ainda, são instrumentos de defeza. Contra as aggressões reflectindo a presença no sangue de substancais extranhas á sua constituição normal, o organismo se defende. Por meio das diastases pode se operar uma verdadeira digestão intra-sanguinea. A diastase surge com a necessidade do momento, mantem-se durante algum tempo no plasma, desapparecendo em seguida, gradualmente. Não entrando em considerações sobre a permeabilidade da membrana cellular, não estudando as codiastases etc. etc., facil será divisar no que respeita ao nosso assumpto, a influencia que possivelmente todos estes factos devem exercer.

A agua, como sabemos, representa o meio no qual se processam todos os phenomenos chimicos do organismo vivo.

As reacções de hydratação, principalmente de hydratação com desdobramento (hydrolyse) têm a intervenção da agua. Sob a acção da agua os saes tendem a se dissociar por hydrolyse em acidos e em bases.

A influencia exercida pelo apparelho digestivo sobre as transformações das substancias que lhe são presentes, conside-

ramol-a em referencia aos medicamentos como tendo propriamente inicio ao nivel do estomago.

O recordar da sua secreção particularmente nos interessa.

Conhecido o chimismo gastrico, ao lado das reacções chimicas possiveis de serem apreciadas entre o conflicto do acido chlorhydrico do succo gastrico e o medicamento ingerido, nasce naturalmente a possivel transformação das substancias de composição vizinha das materias graxas, pois como sabemos para estas, quando emulsionadas parece demonstrada a sua acção por uma lipase (desdobramento).

O desdobramento hydrolytico realizavel a custa do trabalho pepsico no acto digestivo, será de lembrar entre as reacções apreciadas em tal chimismo.

Como sabemos o succo pancreatico no apparelho digestivo, exerce poderoso effeito, atacando as gorduras e os hydratos de carbono levemente attingidos pelo succo gastrico.

Vê-se mais uma vez, que todas as substancias de composição chimica homologa, deverão ahi soffrer a influencia de tal acção chimica.

As cellulas mucosas, as glandulas de *Brunner, Lieberkuhn,* com os seus productos de secreção, formam o succo intestinal, fornecido sobremodo pelo duodeno e a porção superior do jejuno.

Este concore tambem para a digestão das gorduras e dos hydratos de carbono.

E' bem certo diz *Roger*: "que o figado não é um orgão tendo por funcção transformar as susbtancias que poderiam ser nociveis ao organismo; preencheria assim uma missão cujo finalismo seria um pouco desconcertante. Realmente seu papel limita-se a deter e a armazenar as substancias anormaes ou mesmo normaes que em certos momentos se acham em excesso no sangue e a fazer soffrer certas dentre ellas, transformações de ordem chimica."

O figado constantemente intervem na biochimica, seja armazenando saes mineraes, seja detendo e transformando as substancias organicas. Contribue ao lado de varios orgãos como

regulador da fixidez e invariabilidade da composição do sangue.

Roger, lembrando os processos para evidenciar a acção do figado sobre os venenos, aconselha estudar a eliminação dos venenos pela urina e as variações que se produzem quando o figado é lesado, o que dá ensinamentos sobre as transformações que o veneno pode soffrer.

O seu saliente papel nos grupos dos medicamentos retidos e no dos medicamentos de decurso é incontestavel.

Combinadas as suas funcções e os phenomenos geraes de absorpção pelo intestino, poderemos apreciar as circulações gastro-hepatica e entero-hepatica de *Claude Bernard*.

Entre as substancias, sobre as quaes, o figado, particularmente exerce a sua influencia, temos os metaes pesados.

O lactato de ferro injectado pela veia porta, é muito menos toxico do que quando introduzido por uma veia peripherica. Nas mesmas condições se acha o albuminato de cobre etc.

A maior parte dos alcaloides, a atropina, a morphina, a nicotina, a quinina, a estrychnina, perdem grande parte de sua toxidez ao atravessar a grande glandula.

Experimentalmente, trabalhando em rãs, após a hepatectomia, *Roger* verificou que os saes de estrychnina, produzem a morte em dose identica, quando administrados pela via sub-cutanea ou pelo intestino.

A resistencia do animal normal, diz o mesmo, não é devida a absorpção mais lenta, mas sim graças á intervenção do figado.

A acção do figado sobre as substancias medicamentosas attinge a quasi todos os alcaloides, entretanto verificam-se caracteristicas, conforme as especies animaes.

Segundo *Héger*, o figado da rã tem energica acção sobre a hyoscyamina; o do coelho quasi não tem influencia sobre este veneno; o do cobaio nenhuma.

Entre as substancias toxicas constantemente originadas no organismo, temos os saes ammoniacaes.

Estes transformam-se em uréa e é no figado que o processo tem a sua maior actividade.

Pawlow e *Nencki* evidenciaram o papel do figado na transformação do carbonato d'ammoniaco, acreditando mesmo que o accumulo deste sal acarretasse symptomas de insufficiencia hepatica.

No figado o indol, o phenol, o cresol perdem sua toxidez, unindo-se ao acido sulfurico ou ao acido glycuronico. E' de acreditar, diz *Roger*, que o figado contribua na formação do acido hippurico, á custa do phenol, provavelmente fazendo-o passar pelo estado intermediario de acido benzoico.

Cumpre salientar com o mesmo auctor, que parece caber ao rim um papel mais preciso que o do figado; porque é no parenchyma daquelle, que o acido benzoico se une á glycocolla para formar o acido hippurico.

A acção do figado ainda se manifesta sobre os productos elaborados pelo proprio organismo.

Uma dose de adrenalina capaz de produzir forte elevação da pressão sanguinea, quando administrada em injecção por uma veia peripherica, não exterioriza effeito, quando é introduzida por um ramo da veia porta.

No estudo das correlações existentes entre as diversas funcções do figado, *Roger* formulou a seguinte lei: "um figado que ainda não encerra ou não contem mais glycogenio, é incapaz de agir sobre as substancias toxicas, as quaes deve reter e transformar".

O figado do feto, diz o mesmo biologista, só começa a modificar os venenos, no momento em que se desenvolve a funcção glycogenica.

Dahi, a acção anti-toxica ser sobretudo notavel, nos individuos novos, nos quaes o figado é rico em glycogenio.

A nutrição de um animal, sendo attingida, verifica-se a medida que o glycogenio diminue, que a sua acção sobre os alcaloides diminue, emquanto que, administrando o assucar, a glandula recupera a sua influencia.

Durante a prenhez foi observado, por *Viala*, que a acção do figado sobre a nicotina, a estrychnina, a atropina, decresce

parallelamente á diminuição do glycogenio e ao augmento da gordura.

Inversamente, si por um ramo da veia porta o figado recebe um estimulo, (injecção de ether), o seu papel protector fica augmentado.

Na explicação dos factos, o biologista já citado, lembra duas hypotheses: "considerar o glycogenio como um testemunho da actividade cellular ou bem admittir que o glycogenio ou antes a glycose, intervenha directamente, para formar com a substancia toxica uma combinação quasi inoffensiva.

Si mal acolhida teve a segunda hypothese, quando suggerida, hoje, diz *Roger*, a duvida não é mais possivel.

Com a glycose um grande numero de substancias contraem combinações, que por oxydações conduzem á formação de um acido glycuronico conjugado.

Sabida a influencia da glycose nos destinos da funcção hepatica, melhor nos conduziremos na escolha dos medicamentos, quando a glandula estiver em *deficit* de funcção; mais orientados estaremos, no apreciar de certos factos presos á transformação dos medicamentos no seio do organismo.

Egualmente, bem se percebe que, as intoxicações, as infecções agudas ou chronicas, as affecções organicas, etc., muito influem sobre as funcções da glandula hepatica, podendo-se em rigor mesmo affirmar que todos os estados morbidos repercutem sobre esta glandula.

O figado não exerce sómente o papel de glandula de secreção externa, mas tambem o de glandula de secreção interna. Tal modo de interpretação nasce de sua propria physiologia.

Sua situação anatomica, permitte-lhe receber o sangue vindo do tubo digestivo, do baço e do pancreas.

Sobre as materias nutritivas e as substancias toxicas existentes no sangue, a sua biochimica se faz sentir.

Todas as substancias levadas pela veia porta á intimidade de sua cellula, ahi são retidas.

Claude Bernard já mostrára a sua acção sobre os hydratos

de carbono, já no intestino transformados em glycose e sob esta forma absorvidos pela veia porta e arrastados ao figado.

Esta glycose, sob a fórma de glycogenio, é retida pelo figado, ahi exercendo o papel já acima salientado. Embora menos importante, vem a sua funcção sobre as gorduras.

Quanto á sua acção sobre os albuminoides é das mais importantes e das mais complexas.

Todos estes factos, collocados ao lado da sua funcção antitoxica, bem evidenciam o poder transformador do figado e a grande influencia que o mesmo deve representar no referente ás metamorphoses medicamentosas.

Para alguns a elaboração biliar representa antes a eliminação dos residuos provindos das secreções internas, do que propriamente a elaboração dum succo dyspeptico. *Roger* recusa admittir que a bilis se escôe, como tal, reflectindo uma pura perda, e por isso pergunta:

"Si ella representa simplesmente um liquido excremencial, porque percorre, em toda a sua extensão, o tubo intestinal?

Si ella não contribue para a transformação dos alimentos, porque é derramada no mesmo ponto que o succo pancreatico, o liquido digestivo por excellencia ?"

Actualmente, acredita-se, que a bilis mesmo não exercendo uma acção zymotica, possue entretanto uma influencia zymosthenica e portanto, em taes condições, é capaz de influenciar a acção dos outros fermentos.

Quanto ás gorduras, experimentalmente tem sido demonstrado o papel da bilis, no referente á sua absorpção.

Entre as funcções do organismo a da secreção urinaria, a depuradora, a que mantem a eliminação das substancias toxicas introduzidas ou formadas no organismo, tambem deve aqui ser lembrada.

Ao contrario do figado, o rim actua mais como uma glandula de secreção externa, alliviando o sangue das substancias toxicas.

Para as substancias extranhas introduzidas no seio da economia, entre ellas os medicamentos, o rim não só é uma grande

valvula de descarga, como tambem séde possivel de verdadeiras transformações medicamentosas.

Servindo sobremodo para as trocas gazozas, ha a considerar o apparelho respiratorio.

Muito tempo, diz *Roger*, não se comprehendeu que como o figado, o pulmão tambem tivesse propriedades multiplas. Os dois orgãos em certos casos actuam synergicamente e collaboram numa mesma funcção.

A acção do pulmão sobre as gorduras tem sido objecto de cogitações e estudos.

Os trabalhos experimentaes provam que o pulmão divide com o figado, a acção sobre as materias graxas, destruindo-as. Sobre os lipoides *Abelous* et *Soula* tal o demonstraram, bem como quanto á cholesterina.

A destruição intra-pulmonar, das gorduras, necessita da cooperação do oxygenio.

Estudando o phenomeno lipodieretico, diz *Roger*, que o exame histologico permitte acreditar na existencia de uma digestão intravascular, e que é a primeira vez que tal processo é descripto, pois até hoje, só se tinha observado digestão nas cavidades organicas, sob a influencia dos succos espalhados e sob a influencia dos fermentos elaborados nos orgãos.

Modernamente, admittem alguns, que o pulmão e o figado protejam o organismo contra os toxicos.

Neste sentido, fallam positivamente os estudos sobre a nicotina, a estrychnina. Com varias substancias toxicas actuaram *Cafiero, Ransky, Boeri* e *Giuranna* e com todas, em gráo pouco ou muito elevado, a acção do pulmão sempre foi innegavel.

A presença do oxygenio, como dissemos, é indispensavel. Com o hydrogenio a substancia conserva a sua toxidez. Ha no processo uma possivel oxydação.

Na acção sobre os venenos o pulmão actua por um processo de oxydação directa, fixando o oxygenio sobre o toxico.

O resumo dos factos biologicos até agora traçados fortemente evidencia, ser o organismo uma grande retorta, onde as mais variadas reacções chimicas se desenrolam.

De facto, as reacções que se processam in vitro com os differentes corpos chimicos, vemos se reproduzirem no organismo humano.

As oxydações, as syntheses, os desdobramentos, as reducções vemol-as no estudo das metamorphoses medicamentosas.

Nem todas as substancias, porém, soffrem a influencia das reacções assignaladas.

Algumas ha, que percorrem o organismo e são eliminadas sem soffrerem alteração.

O chloroformio, por exemplo, apparece no ar expirado, sem soffrer alteração de ordem chimica.

Outras substancias, porém, experimentam transformações tão varias, que os effeitos pharmacodynamicos e a durabilidade destes soffrem visiveis modificações.

Factos oppostos são tambem apreciados.

O atoxil, por exemplo, inefficaz por si só, produz no organismo uma combinação de arsenico trivalente, de effeito curativo apreciavel.

Vezes outras, a metamorphose que o medicamento experimenta, permitte apreciar o desapparecimento de sua actividade toxica.

Nestes casos o producto resultante da transformação não é tão toxico como o composto originario.

Seja porque o organismo passa a reagir ante um producto menos toxico, seja porque este se torna de mais facil eliminação, o facto é que as reacções de transformação, que se operam na economia, permittem ao organismo uma melhor defeza ás acções medicamentosas muito intensas ou ás intoxicações exogenas.

Como vimos em nossas palavras iniciaes, as substancias nutritivas experimentam processos de oxydação, cujos termos finaes da reacção são expressos em anhydrido carbonico e agua que são eliminados.

No organismo humano, as substancias que o chimico mais facilmente pode oxydar em seu laboratorio, são as que mais fa-

cilmente permittem apreciar a oxydação. Excepções, porém, surgem.

O phosphoro que facilmente se oxyda em face do oxygenio, póde por distillação, após muito tempo do envenenamento ser separado do sangue.

Oxyda-se, entretanto, lentamente no seio dos tecidos, dando origem ao acido phosphorico e sendo eliminado sob a forma de phosphatos.

O acido arsenioso dá-nos a apreciar a transformação em acido arsenico, graças a uma oxydação. O acido arsenico póde ser reduzido, transformando-se em acido arsenioso.

No organismo, o numero de oxydações apreciadas com compostos organicos, não é pequeno.

Os corpos da serie graxa oxydam-se mais facilmente que os compostos aromaticos.

Nestes, as vezes só são transformadas as cadeias lateraes.

Em certos casos, o nucleo do benzol é tambem destruido. Os derivados hydrocarburados soffrem parcial transformação. Os alcools são parcialmente oxydados no organismos. Os alcools superiores parecem ser menos completamente oxydados. Os primarios e os secundarios, ao contrario, o são facilmente.

Os acidos graxos e os oxacidos são completamente oxydados.

Para *Henrijean*, porém, esta regra não pode ser generalizada em absoluto, pois, os differentes acidos se conduzem de maneira diversa.

O acido oxalico, si para alguns offerece resistencia ao processo de oxydação, para outros é negada a possibilidade da mesma.

Dahi ,o facto de ter sido elle objecto de numerosos estudos.

Para *Marfori* tal acido é em grande parte oxydado no seio da economia.

Os acidos da serie graxa, os aldehydos oxydam-se facilmente.

As oxydações podem ser incompletas e a reacção terminar por outras das apreciadas no interior organico.

Multiplos são os desdobramentos capazes de se verificarem no seio da economia.

Como vimos, as substancias alimentares influenciadas pelos fermentos do tubo intestinal, soffrem uma hydrolise.

Alguns arsenicaes experimentam a mesma modificação. O salol nada offerecendo a apreciar ao nivel do estomago, desdobra-se no intestino. Os desdobramentos se processam de varias formas: desdobramentos oxydativos, desdobramentos sob a forma das hydrolisis.

A acetanilida, transformando-se em amido-phenol, dá ao lado da oxydação um desdobramento hydrolitico do acido acetico. As reducções são evidentes com varios corpos.

O acido diacetico é reduzido a acido oxybutirico, o azul de methyleno ás combinações incolores correspondentes, os nitratos a nitritos etc.

Heffter estudou o mechanismo destas reducções.

A maior parte destas, diz este auctor, não podem ser de origem fermentativa.

Podem ser produzidas pelo hydrogenio instavel do grupo sulfhydrilico S. H. de certos corpos albuminoides.

A molecula de cisteina, transformando-se em uma molecula de cistrina, deixa em liberdade o hydrogenio que exercerá sobre outras substancias acções reductoras *(Krause* e *Garré)*. *Heffter* partindo deste ponto de vista, com substancias analogas e com a cisteina, conseguio differentse reducções, entre outras as do acido arsenico em acido arsenioso, a do iodato de sodio em iodureto de sodio.

O acido quinico soffre uma transformação em acido benzoico por um processo de reducção no organismo.

As syntheses são reacções das mais importantes a observar no interior organico. *Grube* estudando-as demonstrou que este phenomeno é realizavel no organismo.

Podem realizar-se com a producção de agua. Eis a synthese da uréa, partindo do carbonato ammonico.

Na sua realização observamos que os productos das trocas intra-organica ou os productos terminaes da queima organica; no primeiro caso, o acido glycuronico, por exemplo, no segundo o acido sulfurico representam importante papel em face desta operação chimica.

Importante será salientar uma das syntheses praticamente bem utilizavel.

O enxofre da albumina transforma o corpo cyanado (C N) do acido prussico em um grupo sulfocyanado (C N S) muito menos toxico que as combinações correspondentes cyanogenicas. Tal se o demonstra com a seguinte experiencia, injectando o thiosulfato de sodio.

Tres coelhos são injectados com uma dose mortal de malonitrila.

Em um destes animaes, um pouco antes da injecção, administra-se 0,50 de thiosulfato de sodio. Este animal não exterioriza reacção alguma.

No segundo, esta mesma substancia é injectada no momento do emprego da malonitrila. A cura se verifica, a despeito de serem presentes os symptomas de envenenamento pelo cyanogenio. O terceiro animal no qual só foi usada a malonitrila, a morte é o termo final.

E' que as syntheses se affectuam no meio interior, graças á combinação dos differentes medicamentos com radicaes originados da destruição das substancias albuminoides.

Os radicaes OH, SO^3H são expressivos da oxydação dos compostos quaternarios.

Egualmente, productos de metamorphoses são a glycocolla, a cystina, a hydantoina, o ammoniaco, o grupo methyla.

Eis um grupo de radicaes que sobremodo concorre, como veremos, á realização da operação synthese, a mais importante talvez das que se processam nos seres organizados.

De uma maneira geral os phenomenos de metamorphoses medicamentosas, podemos estudal-os no homem em dois grandes grupos.

De facto, substancias ha que evidenciam as suas transfor-

mações no ponto de sua applicação, outras exibem-nas ou deixam-nos suppor, que as mesmas se processem fóra do ponto de applicação.

Assim commodo será, com Stokvis, dividir o seu estudo em: Substancias que soffrem as metamorphoses no proprio ponto de applicação e substancias que se transformam fóra deste ponto, a distancia e sobre cuja séde por vezes apenas conjecturas fazemos.

As primeiras podem ser apreciadas antes do medicamento ser apprehendido pelo sangue; as segundas podem se originar seja no proprio ponto de applicação, seja na torrente circulatoria, seja nos tecidos.

A impossibilidade de precisar a região, quiçá o mechanismo da transformação, nesta divisão geral fica prevista.

Quanto ás metamorphoses que se operam no ponto de applicação dos medicamentos, devemos encarar as capazes de se processarem no apparelho gastro-intestinal e as observadas quando da applicação do medicamento em injecções sub-cutaneas, intra-musculares por exemplo.

A organização do tubo gastro-intestinal está feita, de forma a nelle apreciarmos a realização de todas as reacções já alludidas.

Neste apparelho apreciamos a transformação de compostos insoluveis em compostos soluveis; nelle se passarão processos de reducção, de oxydação, de syntheses.

Um simples exame retrospectivo do que assignalamos de inicio, referente ao papel dos diversos orgãos na biochinica organica, evidencia-nos a influencia que sobre o medicamento devem exercer o succo gastrico, o succo pancreatico, o succo intestinal, a bilis etc.

Graças á presença do succo gastrico, o enxofre dourado d'antimonio se transformará em chlorureto d'antimonio. A bilis e os saes biliares concorrem para a solubilização de certos agentes medicamentosos: alóes, escamonea, etc.

Pela acção dos succos pancreaticos e intestinal fica em

liberdade o acido tannico encerrado nas cellulas de varios vegetaes, como a ipécacuanha, a ratanhia.

O calomelanos, substancia insoluvel no meio gastro intestinal, torna-se soluvel, passando á corrente circulatoria.

O meio intestinal contendo uma grande massa de liquido, com as suas substancias secretadas pelas glandulas intestinaes, constitue talvez o ponto de eleição para as transformações medicamentosas.

Compostos insoluveis, e que resistem á acção de agentes chimicos, no tubo intestinal são transformados. O poder desta força, o seu segredo está na complexa biochimica dos seres organizados, e talvez mesmo na acção dos fermentos, cujo poder de acção de inicio assignalamos.

A temperatura do corpo poderá exercer uma influencia, não resta duvida, porém, mais incisiva deve ser a influencia do meio organico, onde se desenrolam os phenomenos de metamorphose.

Aos processos de desdobramento, já fizemos allusão. Os fermentos pancreaticos, como sabemos, desdobram os corpos graxos de nossa nutrição.

Como dissemos, as substancias medicamentosas, cuja constituição seja a mesma das gorduras, devem soffrer a mesma transformação.

Não só para os oleos graxos, taes como o oleo de ricino, desdobrando-se em glycerina e em acidos graxos, deve ser applicado tal raciocinio.

Todos os esters de constituição analoga á das gorduras, para os anhydridos acidos taes como o acido benzoico e o acido salicylico, segundo *Salkowiski*, o mesmo se deve esperar, sob o ponto de vista da transformação que soffrem.

Assim, o salicylato de phenyl ou salol se desdobra em acido salicylico e em phenol. Para *Gley*, tal transformação se opera no succo enterico e para *Nenki* ella se verifica graças á influencia do succo pancreatico.

De uma forma inconstante, em naphtol e acido salicylico é transformado o betol, o naphtol, o salol.

Segundo *Guinard* uma parte da decomposição deste corpo fica affecta aos microbios, ou aos fermentos intestinaes.

Identicas transformações soffrem o salopheno, o salacetol, etc. *Nencki* e seus alumnos entendem que este desdobramento não é propriedade exclusiva do pancreas. Para este auctor, independente do estomago e do intestino, estes phenomenos podem ser provocados pelo figado, pelos rins e pelos musculos.

Para *Stokwis* pode-se chegar á conclusão, não impossivel, de que o salol soffra quando applicado exteriormente o mesmo desdobramento ha pouco observado. Para este mesmo auctor, fóra do organismo, sob a influencia de fermentos e de organismos da putrefação os etheres compostos se desdobram com uma grande facilidade, o que permittirá attribuir, tambem em parte, a esta causa, o seu desdobramento no meio intestinal.

Para elle, mais evidente se torna o facto, quando lembra o desdobramento que soffrem os glycosides no meio intestinal, sobremodo attribuiveis aos organismos da putrefação.

Assim, os glycosides, que podem ser considerados como combinações analogas aos etheres, darão origem á glycose ou uma substancia analoga, a um alcool, um aldehydo ou um phenol. Eis como exemplo a salicina se desdobrando em dextrose e em saligenina.

Külz, administrando o iodureto de potassio ou o bromureto de potassio, observou no estomago o acido iodhydrico ou o bromhydrico.

Attribuiu tal facto á acção do acido chlorhydrico livre, sobre os compostos iodados e bromurados.

Este ultimo observador chegou a tal conclusão, tratando pelo quinino o succo gastrico, após a ingestão do iodureto de potassio, o que permittiu verificar a presença do iodhydato de quinino.

Drechsel, addicionando o mesmo iodureto ao chlorhydrato de quinino, observou egualmente a formação do iodhydrato de quinino, o que, até certo ponto, veio infirmar a conclusão de *Külz*.

Parece a maior parte dos auctores, que os phenomenos de

oxydação e de synthese, não sejam extranhos ao organismo.

Segundo *Jaarsveld*, quando da administração do acido benzoico per os, uma parte do acido hippurico que se forma, originar-se-ia no intestino delgado.

Stokvis, que não considera as experiencias deste observador "absolutamente demonstrativas", acredita todavia na não impossibilidade de que tal processo synthetico, e outros mais possam processar-se no canal intestinal.

Egualmente acredita, que não sejam extranhos ao tubo intestinal os processos de oxydação.

Algumas destas reacções podem operar-se na propria torrente circulatoria, ou na intimidade dos tecidos.

Os experimentos de *Staldemann*, segundo *Stokwis*, tendem cada vez mais a emprestar ao meio digestivo um papel muito secundario em taes processos.

Para *Stokvis*, as pesquizas de *Regensburger*,... *Helffter*, *Presch*, não parecem decisivas.

Estes auctores, após o emprego do enxofre sublimado, virificaram um augmento consideravel de sulfatos na urina.

Concluiram outros pela oxydação do enxofre em acido sulfurico no tubo intestinal.

A administração interna de certos medicamentos parece provar a realização desta reacção no meio intestinal.

O calomelanos, por exemplo, deixa apreciar quando de sua administração, a presença de compostos soluveis mercuriaes.

Admittido mesmo, que estes sejam albuminatos, diz *Stokvis*, é de acreditar que os corpos tenham sido transformados em um composto oxygenado, antes de haver formado com a albumina um composto soluvel.

Sob a influencia das putrefacções, sob a influencia das bacterias, os processos de reducção são numerosos no meio intestinal, maximé em sua parte inferior e media.

Como exemplos, eis as transformações dos hydratos de carbono e do assucar em acido lactico, acido butyrico, os sulfatos transformando-se em sulfuretos.

Favorecendo os phenomenos agora salientados nesta porção do intestino, encontraremos o hydrogenio, o acido sulfurico, os hydrocarburetos.

Aqui chocam-se os dois extremos.

Si de um lado, com os phenomenos de reducção, as substancias tornam-se menos soluveis, favorecendo o organismo na defeza contra os elementos toxicos; por outro, dão origem tambem á substancias toxicas.

Emfim, vezes outras, apreciamos certos phenomenos em que uma supposição é talvez falha, quanto mais a interpretação precisa da reacção.

A amygdalina e a emulsina, quando administradas, produzem nas condições physiologicas de um organismo, o acido cyanhydrico, a essencia de amendoas amargas e assucar.

O envenenamento de um animal se processa, quando estas duas substancias são injectadas na veia.

O mesmo facto se produz, quando a amygdalina penetra pelo estomago e a emulsina pelo sangue.

O contrario se verifica, isto é, o animal não soffre abalo, si a emulsina penetra pelo estomago e a amygdalina pelo sangue.

Pode-se, com *Stokvis*, admittir que neste ultimo caso, a emulsina no meio gastro intestinal tenha sido transformada e tenha sido arrastada pelo sangue sob outra forma.

As transformações dos medicamentos apreciadas no proprio ponto de applicação, não se realisam somente quando a administração é feita pela via gastro intestinal, mas sim tambem, quando o seu emprego se faz externamente.

Evidentemente, a natureza das transformações é pouco conhecida em determinadas circumstancias.

A observação clinica e os factos experimentaes concorrem, para firmar neste sentido um conceito positivo.

Substancias insoluveis mostram-se solubilizadas, quando do seu emprego atravez do tecido conjunctivo sub-cutaneo, da massa muscular, da pelle, da conjunctiva occular.

Aqui, o mercurio fornece-nos um grande numero de exemplos.

Atravez da pelle, não será de esquecer o uso diario da pomada mercurial em fricções. Não devemos tambem esquecer que os acidos graxos, secretados pelas glandulas sebaceas, poderão contrair combinação com o metal, formando saes soluveis de acidos graxos.

Mais significativas e mesmo mais convincentes no referente aos phenomenos de transformação dos medicamentos administrados externamente, são as experiencias de *Paschkis* e de *Manouvriez*.

O primeiro observou num animal symptomas de intoxicação arsenical, injectando sob a pelle o arsenico metallico, o segundo administrando combinações insoluveis de chumbo sobre a pelle, observou a acção local, exteriorizada por paralysias somente limitadas ao ponto de applicação.

Mais difficeis de serem avaliadas e localizadas, porém, acceitas como sendo verdadeiras, são as transformações fóra do ponto de applicação do agente medicamentoso.

Estas se realizam no interior do organismo, mas principalmente a séde da transformação é imperfeitamente conhecida.

A despeito dos recentes e precisos estudos sobre o equilibrio acido-basico do sangue, podemos na questão attinente ás metamorphoses dos medicamentos, dizer com *Claude Bernard* e *Pflüger*, que os processos vitaes do organismo não se passam no sangue, mas sim nos proprios tecidos vivos.

O equilibrio acido basico parece-nos não obedecer a influencia de um centro regulador, mas sim ser a lidima expressão, o indice revelador, do mais perfeito equilibrio reciproco dos differentes orgãos.

As funcções especializadas de cada um destes, propositadamente aqui salientadas no inicio, a todo o momento, estão revelando a sua influencia na biochimica e nos phenomenos de metamorphose dos medicamentos.

Poderemos, é verdade, apreciar leves ou intensas repercussões neste equilibrio, quando da administração de um toxico ou de um medicamento em dose exaggerada.

O desequilibrio observado na formula pH = 7,4 será po-

rém a expressão da repercussão á distancia, do que se passou na vida cellular, em particular em certos agrupamentos que definem uma determinada funcção e consequentemente como que individualizam um orgão.

Nas metamorphoses apreciadas no segundo grupo, ainda ser-nos-á dado apreciar, os phenomenos de reducção, de oxydação, desdobramentos e syntheses.

No ponto de applicação do medicamento, no tractus intestinal, verificamos os processos de reducção. Fóra do ponto de applicação não possuimos dados seguros sobre taes processos.

A transformação dos saes ferricos em saes ferrosos tem sido admittida por alguns.

Para *Binz* e *Schultz* o acido arsenico se transforma em acido arsenioso, graças á perda do oxygenio. Para o primeiro, a reducção dos iodatos em ioduretos será acceitavel como verdadeira.

Ruhemann ao mesmo allude, estudando o acido iodico e os iodatos em therapeutica.

Stokvis diz ser incontestavel que, após o emprego dos iodatos, a urina contém ioduretos.

O acido quinico, pela reducção no organismo, póde transformar-se em acido benzoico *(Henrijean.)* Para *Lautemann* tal reducção produzir-se-á no intestino, e não será apreciada após a injecção sub-cutanea.

Referentemente ás reducções, devemos salientar a consideração de *Stokvis*, pela verdade do conceito emittido.

Assim nos fala *Stokvis*: "A historia da reducção dos chloratos evidencia sufficientemente, até que ponto devemos desconfiar do methodo que consiste em transportar para o organismo vivo, as conclusões alcançadas com as experiencias in vitro."

Dahi, as possiveis causas de erro no interpretar dos factos. Parece-nos, todavia, que a reacção chimica é realizavel no seio da economia.

As oxydações, segundo as pesquizas de *Staldemann*, não se processam no meio intestinal, mas sim nos tecidos. Para

elle, a oxydação possivelmente se processa nos rins, e talvez mesmo no sangue.

No tocante a estas reacções, cumpre salientar que, factos tidos para uns como positivos, não o têm sido para outros.

Assim, como verdadeira oxydação foi considerada a metamorphose dos nitritos em nitratos, dos hypophosphitos em hypophosphatos.

Para outros, estes mesmos elementos medicamentosos não são oxydados no organismo.

As experiencias de *Vermeulén* demonstraram, que a quantidade total de hypophosphitos administrada aos animaes ou ao homem, é encontrada na urina.

Para *Höppner* e *Pfeiffer*, quando da ingestão ou injecção dos sulfitos, o sal eliminado apresenta-se no estado de sulfáto.

A duvida subsiste ainda, no tocante a esta ultima transformação, visto fóra do organismo, esta ser facilmente apreciada.

Segundo *Landsberg*, a morphina, sob a influencia do oxygenio, soffre no meio cellular, nos tecidos, uma modificação, eliminando-se no estado de oxydimorphina.

Relativamente aas processos de desdobramento, sem duvida um dos factos que chama a nossa attenção é a transformação do chloral hydratado. E' sabido que deu ella margem á theoria de *Liebreich*, cujo interesse hoje apenas está ligado ao seu valor historico.

Este auctor, graças a um processo de desdobramento, julgou achar a interpretação da acção hypnotica do chloral hydratado.

Sob a influencia dos alcalis e dos alcalinos, o chloral se desdobraria em chloroformio e em acido formico.

Dahi a sua conclusão, de que identico processo se passasse no meio alcalino sanguineo. Como veremos, dentro em pouco, tal não se realiza e este medicamento representante do grupo dos hypnoticos, apresentará um dos typos das syntheses que se processam no meio organico.

Stokvis, apreciando os phenomenos de desdobramento, de-

pois de confessar a difficuldade em mostrar uma substancia cuja acção therapeutica dependesse de tal reacção chimica, põe em evidencia a flagrante contradicção de suas palavras, com os factos por outros evidenciados.

Lembra que, para *Binz*, com os ioduretos e bromuretos alcalinos, o salicylato de sodio, a acção therapeutica está presa ao facto da liberdade conferida ao iodo, ao bromo, ao acido salicylico no organismo vivo.

Para *Monikendan*, as soluções de ioduretos e bromuretos não soffrem mudança ao passarem no organismo vivo.

Para *Henrijean* processos chimicos importantes se processam no sangue.

Uma injecção de sulfureto duplo de potassio e antimonio acarreta a morte permittindo o apreciar dos symptomas communs á intoxicação pelo hydrogenio sulfurado. Houve no caso a decomposição do corpo em sulfureto de antimonio e hydrogenio sulfurado. Vemos ahi, a incisiva influencia, que representa nos actos chimicos o anhydrido carbonico existente no sangue no estado de gaz dissolvido.

Insistindo-se no estudo das possiveis metamorphoses dos medicamentos, no que respeita aos ioduretos, devemos assignalar, que tal transformação se opera no estomago quando o iodureto empregado é um iodureto impuro.

Ora, entre as possiveis impurezas a registar, temos a presença dos iodatos.

Segundo *Leroy* (de Bruxellas) no ensaio pharmaco-chimico deste corpo, para demonstrar a presença do iodato, basta tratar o iodureto suspeito, na agua distillada, e juntar á solução algumas gottas de um acido muito deluido (acido acetico, sulfurico, chlorhydrico). Si o iodureto encerra de facto um iodato, ha formação de acido iodico e de acido iodhydrico; estes dois acidos em face de uma acção reciproca se destroem, dando origem ao iodo. Uma coloração negra, de intensidade variavel com a carga de iodato, marcará o termo final da reacção.

Contendo o succo gastrico acido chlorhydrico, comprehende-se facilmente, de accordo com a reacção acima, porque na opinião de varios auctores, os ioduretos alcalinos impuros deixam o iodo em liberdade quando usados por via gastrica.

Egualmente, a presença dos acidos graxos das glandulas sebaceas, permittirá apreciar analoga reacção, quando administrados os ioduretos externamente.

Os desdobramentos, para *Stokvis*, carecem de provas irrefutaveis, no que respeita a sua verificação no organismo. Para *Krause* e *Garré* o organismo póde realizal-os.

Dizem estes, que o salol e o carbonato de gayacol chegados ao nivel do intestino, são desdobrados.

As substancias alimentares são dissociadas pelos fermentos intestinaes. Algumas substancias arsenicaes soffrem tambem tal transformação que é acompanhada de uma hydrolise accentuada.

Pela importancia e frequencia, sobresaem os processos de syntheses que se operam no seio da economia.

Esta operação chimica reduz sensivelmente a intensidade de determinados effeitos medicamentosos.

Os productos oriundos desta reacção, via de regra, são facilmente eliminados e menos toxicos, que os primitivamente introduzidos na economia animal.

Hoje, com os modernos conhecimentos, as solidas noções conquistadas no terreno da biochimica, já por nós salientadas melhor penetramos as concepções antigas, nas quaes procuravam outros divisar a existencia de uma especie de apparelho regulador ou compensador, de effeitos só favoraveis ao organismo.

Um exame retrospectivo sobre o que dissemos, mostra-nos que taes processos pódem encontrar sua séde nos rins, no figado, no intestino, nos musculos.

Neste ou naquelle orgão, variaveis serão as syntheses que se processam: a synthese com OH. ou hydrosynthese; as que se realizam com o sulfhydrila SH; as apreciaveis com o acido sulfurico (formação de sulfatos combinados); as syntheses

com a glycocolla, o acido glycuronico, a cystina, o ammoniaco, a hydantoïna e a methyla.

Estudando a hydrosynthese, apreciamos a juncção do radical OH ao agente ingerido.

Rara será a combinação com a sulfhydryla.

Lang demonstrou-a para o cyanureto de methyla, para o cyanogenio e o acido cyanhydrico.

Segundo *Pascheles* o cyanogenio se combina com a sulfhydrila, formando o acido sulfocyanico.

Tudo será a expressão de uma reacção chimica operavel entre a substancia extranha e o enxofre das materias albuminoides.

As syntheses com o acido sulfurico e glycuronico são conhecidas.

No organismo, como sabemos, são ellas expressivas das reacções que se operam a custa de productos das trocas intra-organicas: acido glycuronico, acido sulfurico.

Como productos syntheticos do phenol, do indol, temos os acidos phenolsulfurico, indoxylsulfurico. O phenol se combina ao acido sulfurico, para formar o phenolsulfato, evidentemente muito menos toxico do que o corpo primitivamente ingerido.

As syntheses dos acidos sulfoconjugados, segundo julga-se devem realisar-se ao nivel do figado.

Segundo Falk, o phenol contrae tambem combinação com o acido glycuronico.

Este ultimo acido é um producto intermediario do metabolismo do assucar.

Em geral, com elle, dão-nos as syntheses as substancias apresentando grupos hydroxilicos ou as substancias transformadas pelo organismo em alcools ou phenóes, graças a uma oxydação ou uma reducção que se tenha operado.

Assim, como exemplo serve-nos ainda o chloral.

Reduzido primeiramente ao alcool correspondente, dá com o acido glycuronico o acido urochloralico.

A camphora, começa por se oxydar transformando-se em camphoral, dando com o acido referido, o acido camphoglycuronico.

Para alguns, esta synthese reflecte um processo de desintoxicação realizando-se provavelmente no figado. E' esta reacção biochimica, talvez uma das mais fartamente verificada no seio da economia. Junto com a dos acidos sulfoconjugados, já por nós alludida, fórma um conjuncto de apreciaveis reacções que se realizam na retorta humana.

Com o acido glycuronico, fórma intermediaria de productos das trocas intraorganicas, vemos a realização das syntheses dos compostos organicos pertencentes á série graxa e á série aromatica.

Com os acidos sulfoconjugados, já por nós tambem alludidos, constituem exclusividade dos compostos aromaticos.

Como vimos, a realização directa faz-se a custa dos corpos que contêm um grupo hydroxylico.

Certos corpos combinam-se á glycocola. Os acidos benzoico, salicylico, anisico, mediante tal combinação dão-nos os acidos hippurico, salicylurico, anisurico.

Aqui, mais uma vez, será de lembrar que durante as trocas nutritivas, a substancia ingerida oxyda-se e transforma-se em um dos acidos então conjugaveis á glycoccolla.

Para *Schimiedeberg* e *Bunge* os rins têm sido incriminados, como séde desta funcção, parecendo porém a muitos, que ao phenomeno não seja extranho a grande glandula da economia.

Assim, desta fórma é considerada como realizavel a synthese do acido benzoico, do acido salicylico etc., em acido hippurico, acido salicylurico.

Si sob o ponto de vista pratico, não nos offerece interesse o estudo das syntheses complexas apreciaveis com os derivados chlorados e bromados do benzol, o mesmo não se verifica com as syntheses observaveis com a pyridina,, nucleo de origem de um grande numero de alcaloides.

Esta substancia, após a sua ingestão, é encontrada na urina

sob a fórma de hydrato de methylpyridylammonium.

Este ultimo corpo exprime a combinação da pyradina, ao methyl e ao ammoniaco.

Recapitulando o que vimos de apreciar, uma verdade sobresae.

Scindindo-se a albumina no decorrer dos processos de desassimilação, é particularmente com os grupos atomicos desta e resultantes de tal processo, que se combinam os medicamentos, para dar lugar a compostos novos no seio da economia.

Todos os exemplos apresentados, todas as considerações adduzidas evidenciam quão multiplas são as transformações soffridas pelos medicamentos no interior organico.

Reducções, desdobramentos, oxydações, syntheses, foram penetradas.

A operação chimica e a séde de sua realização, em algumas, já se acham evidenciadas.

Assumpto complexo, pondo em fóco factores multiplos; evidenciando os delicados phenomenos da biochimica, bem se percebe, porque será impossivel sobre o mesmo dizer a ultima palavra.

Passando de largo sobre a lista dos corpos que se eliminam com a mesma physionomia chimica com que foram ingeridos, ou que se presume não tenham soffrido acções transformadoras; antes de finalizarmos a presente synthese de factos apreciaveis, quanto á transformação dos corpos levados á intimidade do organismo, digamos algo sobre um assumpto já alludido.

Refirimo-nos ao equilibrio acido basico do sangue.

Si possivelmente, as combinações desses productos de desassimilação com os medicamentos ingeridos, não se passam no sangue, mas sim nos orgãos e tecidos", conforme pensam *Stokvis, Henrijean,* não temos o direito de não acreditar que processos chimicos importantes não se possam effectuar no sangue. Neste particular tambem *Guinard* chama a nossa attenção.

Presentemente, quanto mais avançamos na acquisição das noções physiologicas da composição physico-chimica do sangue, parece-nos mais cheia de verdade a expressão de *Claude Bernard,* quando chamava o sangue de meio interior.

Não frisando outras funcções, mas sómente salientando a que consiste em manter o seu equilibrio physico-chimico, a sua reacção, desde logo bem comprehendemos quão afastados nos achamos dos tempos em que se dizia não ser o sangue theatro ou séde de grandes transformações.

O determinismo das synergias funccionaes reveladas em todos os departamentos da maravilhosa machina humana, somma-se agora a synergia "deste meio complexo, sempre variavel e sempre constante", na expressão de *Goiffon*.

Estas noções, conquistadas principalmente pelos biologistas Norte Americanos, lançaram na pathologia um grande jacto de luz, nos estudos da acidose, e da alcalose.

Ora, não escapa ao espirito menos observador o papel que o meio circulante — o sangue — deve representar no curso das metamorphoses.

Certamente, a complexidade das reacções chimicas que ahi se operam, nem sempre poderão ser focadas ou analysadas com a precisão das reacções que se evidenciam in vitro.

O papel do meio circulante, no transporte do medicamento ás zonas organicas em que a sua acção é electiva, fez com que se o considerasse como uma verdadeira via fluvial.

A classica experiencia de *Stokvis* tal asserção evidencia.

Mas, si para a estrychnina, o chloroformio, o ether, a sua influencia póde assim ser limitada, todavia para um grande numero de substancias, parece, outros processos devam realizar-se.

Taes, por exemplo, os processos de intoxicação exogena, em que o formidavel edificio da biochimica é posto em jogo, soffrendo violento abalo.

Não será de acreditar, que, intoxicada a cellula por este ou aquelle elemento, as funcções organicas necessarias sejam mobilizadas afim de manterem o equilibrio acido basico nos limites compativeis com a vida ?

Assim pois, si no meio cellular, nos differentes orgãos, como no inicio estudamos, se realizam as reacções biochimicas

passadas em revista, no meio interior, no sangue, importantes transformações se operam.

O sangue com o seu equilibrio acido basico, como já dissemos expressivo do equilibrio dos varios potenciaes chimicos da economia humana, mostra-nos na composição do plasma, um grande numero de substancias cuja influencia na transformação dos medicamentos deve ser tomada em consideração.

No plasma, de preferencia, encontramos presentes corpos inorganicos. Acidos fortes: acido chlorhydrico, sulfurico.

O sodio, o potassio como bases fortes.

O phosphoro, o acido carbonico como acidos fracos.

O ammoniaco, o calcio, a magnesia, como bases fracas.

Nos corpos organicos entre os acidos, temos os acidos graxos superiores, os acidos graxos inferiores (lactico, acetico butyrico.) Acido urico, acido hippurico, acidos oxy-aromaticos. Entre as bases; as puricas, creatina, creatinina.

Segundo *Marcus* existem no sangue 80 % de bases alcalinas, contra 20 % de radicaes acidos. Destes 15 % se compõem de 85 % de acidos não volateis e 15 % de acidos volateis.

Graças a uma propriedade amphotera que possuem as albuminas gozam ora o papel de um acido, ora o de uma base.

Sendo o sangue um vehiculo de carga e descarga, o seu potencial chimico está sempre em jogo, o seu mechanismo de defeza está sempre em cheque.

A constancia de composição do sangue no meio interior está para a vida cellular, como a constancia da composição do meio exterior está para a vida do homem.

A sua alcalinidade quasi invariavel, a conservação do equilibrio osmotico são duas condições indispensaveis para o equilibrio vital.

Dahi o comprehender, como assignalamos, a influencia da presença das variadas substancias medicamentosas, com as suas variadas composições chimicas, no meio circulatorio.

O mechanismo regulador, para a constancia da formula acido-basica, é de ordem physico-chimica, e de ordem physiologica.

Sómente a acidez ionica, sómente a concentração em ions H é que intervem nos phenomenos biologicos.

O pH do meio interior, para o equilibrio da vida ser mantido, tem tambem de se manter em equilibrio.

Existem os chamados corpos tampões, cujas soluções pódem receber uma certa carga de acidos ou de bases, sem soffrerem em sua concentração ionica (H) sensivel modificação.

O sangue é uma solução tampão. O mais importante de seus elementos é a mistura de acido carbonico e de bicarbonatos, o que explica a sua alcalinidade ser fixa a despeito das variações do acido carbonico. Póde-se consideral-o uma solução bicarbonatada.

Os phosphatos, em egual funcção, têm sido muito tempo considerados como efficazes reguladores na reacção sanguinea.

Segundo *Baylis, Ewans,* a acção das albuminas neste mesmo sentido não seria de levar em conta em face dos bicarbonatos.

Toda esta complicada biochimica de nada serviria, si não houvesse baseado em tudo quanto foi estabelecido, um mechanismo physiologico regulador do pH sanguineo.

Sem uma mudança apreciavel na sua concentração de ions H, o sangue, graças á propriedade tampão assignalada póde ser alvo de um pequeno accrescimo de ions H ou OH.

Circumstancias ha e bem o acreditamos, no caso da administração dos medicamentos, em que o seu equilibrio poderá ser alvo de um pequeno accrescimo de ions H ou OH.

Dois mechanismos serão então apreciados : um lento, amparado nos emunctorios, reservas alcalinas dos tecidos, alimentação; o outro immediato, attendendo accidentes de urgencia ampara-se no poder tampão do sangue, na regulação pulmonar.

Aqui serão de lembrar as nossas considerações iniciaes. De facto, intimamente ligados aos phenomenos das metamorphoses medicamentosas, estão os phenomenos de inicio lembrados e os actuaes em fóco.

Para os acidos e as bases o rim é o principal orgão de

eliminação. Os acidos entretanto são de mais difficil eliminação.

Assim como, quando um rim é insufficiente para regeitar um excesso de acidos do sangue, as reservas alcalinas dos tecidos correm a neutralizar a acção destes, tambem razoavel será admittir que com os medicamentos identicos processos se realizem.

O rim póde neutralizar parte dos acidos eliminaveis sem recorrer aos alcalinos do sangue.

Dando origem ao ammoniaco, favorece o organismo, amparando-o de um possivel deficit alcalino. A origem do ammoniaco urinario no rim foi provada por *Nash* e *Benedict*, penetrando no sangue só a parte que não passa na urina.

As bases representadas pelo sodio e o potassio passam facilmente no filtro renal, sob a fórma de phosphato bi e tricalcicos saes de acidos organicos fracos.

O acido phosphorico, o acido carbonico, os phosphatos, as suas soluções tampões mono e disodicas, emfim todo o complexo jogo por nós estudado adverte que o organismo sob qualquer eventualidade, possue um conjuncto de defezas que encontram na biochimica a sua interpretação.

Quando ha necessidade de um mechanismo de urgencia, a grande influencia está na regulação pulmonar. Neste acto o papel do acido carbonico é extraordinario.

Embora centro de actividade onde predominam as trocas gazosas, o apparelho pulmonar deve ser tomado em grande conta, correndo como vimos talvez parallela a sua funcção á da glandula hepatica.

As reacções que se operam no sangue a experimentação evidencia.

Como já dissemos, a injecção do sulfureto dupla de potassio e de antimonio produz o quadro clinico das intoxicações pelo hydrogenio sulfurado.

No sangue o anhydrido carbonico é sufficiente para por em liberdade o hydrogenio sulfurado.

A agua oxygenada é decomposta no sangue com desprendimento de bolhas do oxygenio.

O acido phenico e o acido chlorhydrico transformam a materia corante do sangue. O azoto traz embolias gazosas mortaes.

Com excepção das reacções que se operam transformando a materia corante dos erythrocytos as demais se processam no plasma onde se acha o anhydrido carbonico. A penetração do agente sobre a materia corante dos globulos não se faz facilmente.

As substancias capazes de produzirem a methemoglobina são de grupos chimicos os mais differentes.

Dittrich as classifica em trez grupos: substancias oxydantes, substancias reductoras, e substancias indifferentes.

No primeiro temos o ozone, solução iodo-iodurada, nitritos, extractos organicos etc.; no segundo o hydrogenio nascente, pyrogalol, hydroquinona etc.; no terceiro, a toluidina, acetanilide, phenetidina.

Para *Hayem* os medicamentos methemoglobinisantes devem ser divididos em dois grupos :

1.º) os que pódem produzir a methemoglobina nos globulos sem alteral-os ;

2.º) os que ao inverso produzem aquella substancia alterando o globulo.

Fechando este estudo, em que procuramos, em synthese, de uma fórma geral, ferir esta importantissima questão das metamorphoses dos medicamentos, somos forçado a admirar a organização biochimica do organismo humano.

Nesta, ao lado da destruição dos elementos pathogenicos, apreciamos a neutralização dos productos toxicos os mais variados.

Dahi a defeza do organismo em face de qualquer medicamento.

O attestado desta defeza temos no acto das transformações medicamentosas que tambem nos orientarão no estudo da acção do proprio medicamento,

Bibliographia

Dr. B. J. Stokvis — Leçons de Pharmacothérapie.

G. Pouchet — Leçons de Pharmacodynamie et de Matière Médicale.

F. Henrijean — Pharmacodynamie.

Pablo Krause y Dr. Carlos Garré — Tratado de Terapéutica General y Aplicada.

G. Pouchet — L'Iode et les Iodiques.

A. Manquat — Traité élémentaire de Thérapeutique.

G. H. Roger — Questions actuelles de Biologie Médicale.

L. Landouzy — Léon Bernard — Éléments D'Anatomie et de Physiologie Médicales.

Armand Gautier et Marcel Delépine — Cours de Chimie Organique.

Dr. Domingos José Freire — Lições elementares de Chimica Organica.

P. Yvon — Traité de l'Art de Formuler.

L. Guinard — Thérapeutique et Pharmacodynamie.

Ch. Vibert — Précis de Toxicologie.

Lauder Brunton — Action des Médicaments.

Albert Robin — Traité de Thérapeutique Pratique.

E. Lambling — Précis de Biochimie.

E. Dupuy — Cours de Pharmacie.

Gaiffon — Arch. mal. app. dig. et Nutr., T. XV n. 2 — 1925.