

Acção dos medicamentos (*)

pelo

Dr. ARGYMIRO GALVÃO

Prof. interino de Pharmacologia e arte de formular

Desde as epochas mais longinquoas que ao espirito dos therapeutas assaltou a ideia do estudo do mechanismo das acções medicamentosas.

Theorias se amontoaram, cada escola concepções particulares possuia.

Focar pois o estudo da acção das substancias medicamentosas no seio do organismo de uma maneira geral, é evidentemente uma das mais importantes e uma das primeiras questões que dominará o nosso espirito no estudo da pharmacodynamica.

Quão vasta porém é ella !

Si, muitas questões de ordem geral tive-mos occasião de abordar, clareando o caminho a percorrer; si, o estudo da absorpção dos medicamentos, de cujo conhecimento previo dependia a comprehensão dos phenomenos fundamentaes da pharmacodynamica egualmente já fizemos, forçoso é conceber que o estudo da acção dos medicamentos comportará um tão grande numero de questões a encarar quantos os estados morbidos nos quaes o clinico a estes medicamentos diariamente recorrerá.

Da complexidade do assumpto, dá-nos uma

amostra evidente a complexidade do meio organico. A pharmacologia como sabeis não se preoccupa com a molestia para alcançar o remedio; não, estuda este fugindo o mais possivel á preoccupação therapeutica, estuda-o afastada da immediata preoccupação de seu emprego.

Assim encarando o nosso assumpto, sem duvida, ao lado, da preoccupação em sabermos como agem os medicamentos de uma maneira geral, correspondem outras ponderações, quaes sejam aquellas em traçarmos a influencia que pode exercer a constituição chimica do medicamento sobre a sua acção physiologica, a influencia que sobre a acção do medicamento pode exercer a temperatura, o estudo da influencia de certas condições do organismo sobre a acção dos medicamentos, as questões attinentes ao habito do individuo á substancia medicamentosa, accumulo dos medicamentos no seio do organismo, etc. etc., e, por fim as considerações respeito ás transformações porque passa o medicamento no seio da nossa economia.

(*) Aula dada a 6 de Maio de 1922.

Em estudando de uma maneira geral a acção dos medicamentos, devemos desde logo lançar as nossas vistas para a questão que diz respeito ao estudo da acção local e da acção geral dos medicamentos.

Precisar a acção local de uma substancia medicamentosa parece tarefa difficil, e, em via de regra a não ser quando se trata de substancias inertes, procuramos é limitar tão exatadamente quanto nos é possível, a acção do medicamento a determinada região.

Compreende-se pois, que, bem mais difficil e por motivos que não escapam ao vosso apreciar, será localisar, limitar a acção de uma substancia medicamentosa, a um determinado ponto de applicação, si este determinado ponto for séde por exemplo, de uma solução de continuidade.

Eis porque, bem mais acertados andaremos, si, em face da dependencia intima e reciproca de todos os órgãos, si, em virtude da organização tão complexa do nosso organismo, distinguirmos os effeitos dos medicamentos em primarios e secundarios.

Entenderemos por effeito primario, a modificação impressa ao órgão cu grupos de órgãos pela presença do proprio medicamento, por effeito secundario a impressão levada a outros órgãos pelo effeito primario.

A acção local e a acção geral, em ultima analyse, têm a mesma significação, exprimem acções primarias, directas, dependentes da propria substancia chimica, introduzida no seio da economia animal, com um fim therapeutico.

O olho do espirito, na sua labutação calma e ponderada, a medida que vae se envolvendo na lucta com o meio, de maneira inconteste vae encarando com mais fixidez os intrincados phenomenos da vida animal e naturalmente esbarrando sempre com maiores difficuldades.

No estudo da acção das substancias medicamentosas, procurando a razão das causas, as causas immediatas do phenomeno, sem duvida innumeradas difficuldades, infinitos segredos zombam da nossa argucia.

Eis porque senhores, certas hypotheses, certas theorias são levantadas com o fim mais de uma satisfação dar, de um impulso levar ao espirito que prescreta sempre o porque das causas, procurando aos mais variados phenomenos dar interpretações, muito embora na verdade, amanhã possam ellas serem substituidas por argumentos mais precisos, por interpretações mais de accordo com o progredir dos conhecimentos humanos.

Em 1889 Dujardin-Beaumetz et Bardet mostravam que nos derivados hydroxylados (phenóes, naphtóes etc.) residiam sobremodo accentuadas as propriedades antisepticas; que as propriedades analgesicas eram sobremodo encontraveis nos corpos aminogenos, nos quaes se substituisse um ou dois atomos de hydrogenio, respectivamente por um ou dois radicaes da serie graxa, taes como o methyl e seus hanalogos, (antypirina, phenetidina, exalgina,); que as propriedades anti-thermicas dominavam nos derivados azotados, ou aminogenas (acetanilide, kairina, etc).

A presença porem no nucleo medicamentoso, desse grupo especifico, capaz de exteriorisar as propriedades anesthesicas, analgesicas, antisepticas, anti-thermicas, etc., não basta; ha necessidade, para que sua acção se faça, que elle seja justaposto a certos grupos fixadores, que então permitirão fazer penetrar e fixar os medicamentos uteis na substancia, na materia viva que se quer influenciar.

Os dados fornecidos então pela doutrina da fixação tão bem expostos por Erhlich, devem ser approximados á iatrochimia. Como sabemos Erhlich experimentalmente verificou que cada tecido, cada elemento cellular possui em via de regra uma affinidade especial em face das materias corantes. A cellula, segundo Erhlich, possuirá órgãos especiaes, capazes de absorver certas substancias e estes seriam os *ceptores*. Ainda uma terceira substancia gozando ou fazendo o papel de fixador, existiria entre a substancia a fixar e o centro chimioceptor.

Assim encaradas as cousas, o poder de acção de cada substancia medicamentosa seria assignalado pela maior ou menor faculdade de fixação que apresenta este para um determinado elemento histologico. Assim, tambem a susceptibilidade especial de cada especie animal para os diferentes agentes medicamentosos, para os toxicos encontraria explicação em cada especie apresentar ceptores diferentes em seu protoplasma. Eguualmente pela mesma ordem de factos, seria explicada a susceptibilidade de um individuo a outro na mesma especie, susceptibilidade por nós já assignalada no estudo das hypoesthesias, hyperesthesias e apathias medicamentosas.

O exemplo edificante, aquelle que melhor que qualquer outro servirá para fixar a nossa attenção ao assumpto que no momento nos preoccupa, é sem duvida encontravel, no grande capitulo da serotherapie.

Como bem o sabeis, um dos grandes traços característicos das toxinas é o de não produzirem ou fazerem explodir os seus effeitos toxicos sinão após um curto periodo de incubação decorrente á sua introdução no organismo humano. Provocam e já tambem c sabeis pelos estudos que fizestes de bacteriologia, a formação de antitoxinas no corpo do animal em que foram injectadas, e mais, guardam uma feição especifica, isto é, a antitoxina diphterica protege o organismo contra a offensiva da toxina diphterica; a anti-tetanica contra a do tetano etc.

Eis senhores como Ehrlich explica o modo de acção destas anti-toxinas.

Cada elemento cellular do nosso organismo possuirá um grupo molecular central e grupos periphericos por elle chamados cadeias lateraes ou receptores, aos quaes em face das suas affinidades chimicas, em face das suas affinidades especificas, ficará reservada a propriedade de atrahir as substancias nutritivas ou toxicas.

As molecula toxina seria senhora de um grupo *toxophoro* e de um grupo *haptophoro*. Ao primeiro deve a toxina as suas propriedades toxicas para o elemento cellular; ao segundo deve a mesma, a proprie-

dade de se fixar sobre as cellulas e sobre estas então agir.

A acção especifica de tal toxina sobre tal elemento cellular se verificará quando a fixação tiver logar, e esta será expressão da affinidade entre os receptores e os haptophoros.

A cellula não mais poderá exercer sua acção physiologica, a cellula não mais poderá se nutrir no momento em que a toxina se tenha fixado nos ceptores. A defeza da cellula se fará porém, uma vez que o elemento destruidor não seja em excesso. De facto, *novos receptores* se produzirão, e se produzirão até mesmo em excesso.

Da superprodução de receptores resultará o desaggregamento e a queda do excedente. Estes ceptores assim em liberdade circularão isolados no sangue, sobre elles se fixarão dahi em diante as haptophoros das toxinas, sem chegarem ás cellulas, constituindo então estes receptores livres, as chamadas antitoxinas.

Eis senhores, a maneira engenhosa até certo ponto captivante pela qual procuramos encontrar a chave da explicação de um tão delicado e complexo problema qual seja o do estudo do mecanismo geral da acção dos medicamentos, delicadeza e complexidade cujo alcance sem duvida facilmente se evidencia, si lançarmos um rapido golpe de vista não só para os phenomenos da absorpção, mas particularmente para a complexidade dos phenomenos biologicos.

Antes de filiar-mos á luz da interpretação da acção dos medicamentos e dentro da theoria das cadeias lateraes de Ehrlich, factos taes como a disparidade da acção dos medicamentos no organismo são e doente; abramos um parenthesis e passemos senhores a encarar o papel que o sangue representa na grande complexidade destes phenomenos.

Fartas considerações tivemos ensejo de tecer, quando no estudo da absorpção dos medicamentos, nos occupamos das diferentes vias de penetração á substancia medicamentosa. Nesta occasião tivemos en-

sejo de declarar não ser o sangue theatro de grandes modificações por parte do medicamento. Cumpre salientar que a produção da acção geral dos medicamentos se observa quando a substancia medicamentosa se acha em contacto com os elementos organicos nos quaes a sua influencia se faz sentir. Esta acção será pois a consequencia da presença de uma determinada quantidade de medicamento no sangue.

No tocante a este particular, dois factos vamos encarar: primeiro o da presença do medicamento no sangue arterial; segundo, o da presença deste no sangue venoso.

Muito embora não seja sinão por intermedio do sangue arterial que a substancia medicamentosa pode intervir no meio interior, este, na acção dos medicamentos não representa sinão um papel passivo. Elle representa a grande via fluvial pela qual o medicamento se transporta até os elementos cellulares dos differentes órgãos; elle nada mais é do que o grande meio de transporte ás substancias medicamentosas.

Factos positivos já assignalados por experimentadores evidenciam tal modo de apreciação.

Evidentemente, si conseguirmos experimentalmente demonstrar que podemos até certo ponto dispensar o sangue para a verificação da acção geral de uma substancia medicamentosa, teremos ao menos demonstrado que em determinados casos confirma-se o que a pouco dissemos.

Seja a estrychnina, uma substancia, cuja symptomatologia é tão facilmente apreciavel, o medicamento de que vamos lançar mão para uma experimentação.

Numa rã, sob technica especial, vamos substituir quasi totalmente o sangue por uma solução de soro physiologico, fazendo então neste animal, circular em seu systhema arterio-venoso não mais um liquido rico em oxygenio, hemoglobina, albuminas, etc, mas sim um liquido indifferente. Para maior rigor de experimentação, colloquemos ao lado desta rã, uma outra, em condições normaes, fazendo porem em ambas uma previa dissecação que nos permita dei-

xar a céo aberto os órgãos abdominaes e thoraxicos.

Após todos os primordios de tal experiencia, o simples observar comparativo destes dois animaes permittirá focar a grande differença constatavel para o lado do apparelho cardio-vascular.

Si bem que os corações destes dois animaes mostrem uma quasi egualdade de condições em suas contracções, si bem que as reacções do animal em que o sangue foi substituido pela solução physiologica, sejam visinhas, sinão identicas as da rã normal, a grande differença entre uma e outra reside particularmente na coloração dos vasos arteriaes. Emquanto o coração de uma rã é pallido, o bulbo aortico, as aortas apresentam como conteudo um liquido incolor, na rã que não soffreu perda de sangue observaremos que a coloração de seus vasos é aquella que nós sempre apreciamos quando os tecidos de nosso organismo são banhados regularmente pelo sangue.

Injectemos nestes animaes assim preparados, um quarto de milligrammo de sulfato de estrychnina, alcaloide para o qual a sensibilidade da rã é particularmente accentuada.

Em ambas as rãs dentro de alguns minutos, nós vamos apreciar o quadro da intoxicação estrychnica, os ascessos convulsivos que exteriorisam o ataque aos centros bulbo-medullares pelo toxico, que evidenciam a hyperescitabilidade reflexo bulbo medullar, mostram evidentemente que o veneno chegou áquelles elementos nervosos, e, como conclusão, vemos, que, si num caso, foi o sangue a via de conducção, no outro, só poderíamos responsabilisar como sendo a via de transporte directo, a solução physiologica.

Ainda sob a experimentação, podemos demonstrar que as acções medicamentosas dependem precisamente da presença da substancia no sangue-arterial. Substancias toxicas energicas podem tendo como porta de entrada a veia porta, circular pelo figado e veias hepaticas até a auricula e ven-

triculo direitos, sem que a sua presença no sangue acarrete graves phenomenos.

Já Claude Bernard demonstrára que sem accidente grave, podia-se em cães, coelhos etc, introduzir pelo recto, fracas quantidades de hydrogenio sulfurado.

Pelo mecanismo de vós bem conhecido e a pouco esboçado, pelo sangue venoso, o hydrogenio sulfurado não tardará, a pela arteria pulmonar cahir na arvore respiratoria.

Si a quantidade de toxico que o sangue encerrar for pequena e por conseguinte for possivel se diffundir no ar respiratorio, um que outro symptoma poderá ser apreciado de maneira fugaz e sem comprometter a vida do animal, sem arrastal-o a morte. O mesmo porém não se verificará, quando o toxico entrar no coração esquerdo e por consequencia for transportado pela torrente circulatoria arterial a outros departamentos organicos.

Taes experiencias poderíamos ainda repetir com o chloroformio, com o curare e etc e em todas ellas attestariamos, que si algumas transformações podem ser verificadas para o lado do sangue, em via de regra o papel deste no que respeita a acção da substancia medicamentosa é de facto sinão nullo, quasi nullo, é este como dissemos antes o conductor da substancia medicamentosa para os differentes tecidos que ella pode modificar ou influenciar. Attestariamos mais que, no sangue venoso a presença da substancia medicamentosa só pode traduzir phenomenos graves, quando a dose for sufficientemente forte e consequentemente capaz de pelo sangue arterial, ser arrastada aos diffentes tecidos do nosso organismo.

Voltemos agora ás nossas primeiras cogitações, isto é, áquellas que se prendem á theoria que esboçamos, afim duma maneira geral encararmos o complexo phenomeno da acção dos medicamentos.

Uma das questões que após as considerações que fizemos immediatamente surge, é aquella, que se prende a identidade

de acção duma mesma substancia, dum mesmo medicamento, no homem são ou no homem doente,

Substancias ha, em que, a physionomia physiologica de sua acção, em seus traços geraes, é a mesma em qualquer uma das circumstancias que acabamos de alludir. Outras porem ha que differem de uma maneira sensivel. Ao lado de innumerous exemplos que poderíamos citar, teríamos os bronchios, com a sua musculatura lisa, innervada pelo vago, ficando normalmente bastante abertos á acção da atropina; si bem que esta paralyzando as terminações nervosas daquelles musculos, não determine no estado de saude nenhuma perturbação da respiração.

O mesmo não succede na crise de asthma.

Neste caso a mesma dose d'atropina indifferente no organismo normal, calmará a tonicidade exaggerada dos musculos bronchios e a dyspnéa cessará.

Egualmente, vemos um coração normal não ser tão evidentemente influenciado como o coração descompensado pela mesma dose de digital.

As preparações iodicaz trazem accidentes nos individuos hyperthyroidianos.

Tal facto reside talvez numa hypersensibilidade da thyroide ao iodo, impersensibilidade esta que a clinica testemunha em face do erethismo cardiaco, tremores, emmagrecimento que apresenta o doente.

Cumpre salientar quaes as causas, quaes os factores a apreciar neste particular tocante á acção dos medicamentos.

Desde logo surge ao espirito que indubitavelmente os elementos organicos em estado pathologico, não se acham nas mesmas condições que no estado physiologico.

Mas quantos os factores senhores a entrarem em jogo; de um lado as mutações impressas ao organismo pela doença, por outro, aquelles já por nós alludidos, anaphylaxia, idyosincrasias, colloidoclasias etc.

Dentro porém ainda daquelle modo por nós encarado para interpretar a acção dos medicamentos, parece possivel collocarmos a presente questão.

Ora, comprehende-se que se os tecidos, os elementos organicos se acham em condições outras que no estado physiologico, razoavel será conceber que os ceptores e portanto naturalmente a receptividade possam tambem ser modificados nos estados pathologicos.

Mostrando quão susceptivel de variações é a receptividade de um tecido, de um elemento histologico ao medicamento, quando estes tecidos, estes elementos se encontram em estado pathologico, temos, ao lado de innumeros factos os seguintes que fallam bem alto.

Segundo Loeb e Michaud, os tecidos tuberculosos armazenam mais iodo que no estado normal; a experimentação demonstra que si a um coelho administra-se uma dose de acido salicylico, encontraremos esta substancia medicamentosa em minima quantidade nas articulações do animal, emquanto que, se repetirmos a experiencia tendo previamente innoculado o animal com estreptococcus, encontraremos o medicamento em abundancia nas articulações.

Em face do que acabamos de ver, forçoso é convir que os medicamentos devem ser considerados como verdadeiros modificadores cellulares. A tal maneira de conceber a acção geral dos medicamentos ou agentes therapeuticos, poderíamos com Zilgien dar o nome de *cytotropismo*.

+ A influencia evidente que as mudanças de ordem cellular imprimem á acção dos medicamentos, é confirmada diariamente na clinica e já ha pouco, entre exemplos precisos vimos com a atropina, a diversidade de sua acção no organismo são e no organismo doente.

Mas, si a todo o instante a clinica mostra que os resultados fornecidos pela pharmacologia experimental, que os resultados colhidos no laboratorio estão em conflicto com aquelles observaveis na pratica, quer isto dizer que o estudo da acção do medicamento no organismo são é sem proveito? Sabeis que quanto mais as sciencias progredirem, mais difficil se torna traçarmos os seus limites.

Si bem que a therapeutica experimental possa bem completar o estudo da acção dos medicamentos, sem mais insistir neste particular tocante ás difficuldades de acção do medicamento no organismo são e no organismo doente, para justificar o nosso proceder, esmiuçando esta acção no estado physiologico, basta lembrar que ao lado das considerações feitas em nossa aula inaugural, seria sufficiente accrescentar, que, em assim procedendo, não procuramos na pharmacodynamica outro objectivo, sinão aquelle della esclarecer á medicina na escolha dos medicamentos.

Eis porque, ao envez de nos preocuparmos com o estudo completo da acção de todos os medicamentos ou substancias medicamentosas até agora conhecidas, faremos, tão sómente, após ás considerações geraes mais necessarias, o estudo pharmacodynamico dos principaes corpos utlizados pela medicina com fins therapeuticos.

Irmos além seria fazermos estudos especiaes, que, si interessam na verdade a pharmacologia, não menos interesse deixam de emprestar ao estudo da toxicologia.

Vimos que os phenomenos de *cytotropismo* precedentemente estudados, permitiam encarar o medicamento como um verdadeiro modificador cellular.

Mas, para que uma substancia actue como medicamento, torna-se mister que ella encontre nos elementos cellulares, nas células a que ella vai imprimir modificações, ceptores ou chimoceptores apropriados.

Uma substancia inerte, incapaz de traduzir effeitos medicamentosos, ao contrario, será capaz de penetrar em determinado elemento cellular, si a ella se justapôr um fixador.

A *iatochimia* pura pode como vimos associar grupos fixadores á grupos modificadores, igualmente a doença pode dar origem a formação, pode engendrar corpos heterogenos representando o papel de fixadores.

Eis porque, encontram explicação aquelles exemplos já apontados, de medicamen-

tos sem acção no organismo são, serem agentes therapeuticos preciosos para o organismo doente.

Ainda sob a mesma feição, sob o mesmo criterio, si mais quizessemos nos estender, acharíamos possiveis interpretações para aquelles phenomenos que já nos occuparam a attenção e denominados anaphylaxia, idyosincracia, etc. etc.

Das precedentes considerações facil é comprehender que ao nosso espirito é dado admittir, que, em consequencia deste modo de encarar a acção dos medicamentos, possam elles apresentar acções características pela faculdade de se fixarem sobre este ou aquelle elemento histologico, podendo naturalmente, cada elemento organizado, cada órgão ou grupo de órgãos encerrar ceptores diferentes em seu protoplasma.

A esta particular sensibilidade, tão variavel conforme nos demonstra a experimentação, é que se dá o nome de *electividade* medicamentosa. De accordo com os phenomenos de absorpção passando a substancia medicamentosa á torrente circulatoria é ella distribuida por todo o corpo com rapidez e em proporções variaveis aos tecidos nos quaes sua acção especifica se desencadeia.

Dentro ainda das investigações de Erhlich uma lei fundamental de pharmacologia se verifica: as diferentes substancias medicamentosas não se repartem uniformemente pelos órgãos e tecidos. A cada substancia medicamentosa equivale, corresponde um modo especial de distribuição que lhe é característica.

Dahi, a divisão dos medicamentos, no que respeita ao seu modo de distribuição no organismo, em medicamentos *monotropos* e *polytropos*.

Aos primeiros, em pequeno numero, correspondem aquelles que gozam o particular feitio de se fixar ou antes de reter quasi toda a quantidade introduzida, num órgão ou num determinado tecido. Aos segundos muito mais numerosos que os primeiros, correspondem aquelles retidos por varios órgãos ou por todos elles.

Todavia, cumpre salientar que a distribuição neste ultimo caso, isto é dos medicamentos *polytropos*, não se faz proporcional ao peso dos diferentes órgãos. Assim, si o peso do figado accusa dois e meio por cento do peso do corpo, não quer isto dizer, que, esta glandula retenha dois e meio por cento dum medicamento *polytropo*, pois, enquanto vemos o cobre, o ferro, o mercurio, serem retidos no figado em grande quantidade, apenas nelle é revelada a presença do chlorureto de sodio.

Neste particular o ideal é inatingivel, qual fosse o de encontrarmos medicamentos, que, não sendo fortemente *monotropos*, o fossem ao menos tão pouco *polytropos* quanto possivel.

Mas, si differenças de ordem chimica e physico — chimica, si características dos ceptores ou modificações a estes impressas permitem não extranharmos esta distribuição dos medicamentos no seio do nosso organismo, sem duvida, parallela a essa questão, corre outra não menos importante, qual seja aquella que procura verificar a influencia da constituição chimica do medicamento sobre a sua acção physiologica.

Até agora procuramos para scientificamente comprehender o porque da acção dos medicamentos, todas as considerações razoaveis, attinentes á materia viva. Vejamos agora factos dependentes da materia inorganizada, e, com argumentos emprestados pela chimica, de que forma influirão estes no apreciar de taes phenomenos.

Qual a característica que imprime entre os medicamentos a verdadeira differença?

Sabeis muito bem que os medicamentos differem uns dos outros, não sómente pela sua composição chimica bruta, mas tambem pela sua constituição chimica.

Estudando pois, a influencia da constituição chimica do medicamento sobre a sua acção physiologica, admittamos como hypothese, que «os corpos chimicos de constituição homologa tenham uma acção physiologica homologa».

Si esta hypothese ficar de pé, a admissão de uma segunda se impõe, isto é: mudanças mínimas, alterações pequenas na estrutura chimica de um corpo, podem acarretar importantes modificações na sua acção physiologica.

Referentemente á primeira hypothese chama logo a nossa attenção á acção homologa dos differentes saes duma só substancia chimica.

Dentro deste ponto de vista temos a toxicidade dos differentes saes de potassio, a innocuidade das differentes combinações do sodio, etc. etc. Como exemplo frisante temos os differentes saes de quinino, em que, a administração tanto do chlorydrato, como do sulfato, do bromhydrato, do valerianato de quinino, trazem effeitos approximadamente identicos.

Egualmente, o mesmo verificamos para os differentes saes dos outros alcaloides, como por exemplo, a estrychuina, em que tanto o sulfato, como o cacodylato, o arseniato de estrychnina, injectados em doses convenientes, á luz da experimentação reproduzirão sempre o mesmo quadro toxico.

Mas, si sabemos que todas as substancias medicamentosas para exteriorisarem a sua acção physiologica, são obrigadas a por intermedio do sangue se apresentarem á intimidade, serem conduzidas ás malhas de nossos tecidos, comprehende-se perfeitamente que as propriedades physico-chimicas dos diversos saes, a diffusibilidade, o peso atomico, a solubilidade destas, tenham predominancia no que respeita a acção dos medicamentos no interior organico.

Comprehende-se mais, que, do resultado da combinação de um elemento chimico a outro ou com determinados radicaes, possa tambem resultar mudança no determinismo primitivo.

Sirva o sodio como exemplo.

Como sabeis, combinado ao chloro dá-nos o chlorureto de sodio; combinado ao bromo dá-nos o bromureto de sodio; com a oxydrilla OH forma a soda; com o acido sulfurico, o sulfato de sodio; com o acido salicylico, o salicylato de sodio.

Pois bem, na formação do chlorureto de sodio ficamos com um corpo, sinão inoffensivo, ao menos indispensavel á nossa nutrição; na do bromureto de sodio, com um medicamento cuja acção particularmente se faz sentir sobre a cortex cerebral; na da soda, temos um caustico energico; na do sulfato de sodio apreciamos um purgativo, na do salicylato de sodio, reconhecemos o especifico do rheumatismo articular agudo.

Vemos pois, que, os novos elementos chimicos justapostos ao sodio, permittiram-nos alcançar varios medicamentos, todos com diversidade de acções no meio organico.

Mas aonde senhores nós vamos apreciar em toda a sua extensão, a influencia que sobre a acção physiologica, pode exercer a constituição chimica do medicamento, é justamente nos dominios da chimica organica.

A propria concepção, que é permittida fazer da chimica organica, cognominando-a a chimica do carbono, deixa melhor notearmos as nossas considerações.

Ao lado deste elemento, o atomo de carbono, outros como o hydrogenio, o oxygenio, o azoto, o phosphoro, etc podem fazer como sabeis, presença, na formação dos compostos organicos.

Mas incontestavelmente, o que particularmente chama a attenção do observador, é o facto de um tão limitado numero de elementos poder em se associando com o carbono, dar origem a um tão grande numero, a uma infinita variedade de outros corpos chimicos.

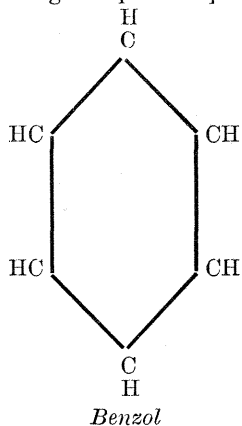
Um facto como que nasce desta ultima resultante, qual seja, o de se admittir que esta particularidade, resida noutra não menos apreciavel, isto é, aquella que admite o facto consumado em face de uma tão infinita variedade de corpos chimicos, residir no modo de união, no modo de arranjo destes elementos, tanto em relação aos outros, como ao atomo de carbono, variantes de combinações tão numerosas quão numerosos são os corpos que ellas nos offerecem.

O edificio molecular de um corpo organico será sem duvida representado pela sua formula racional, isto é aquella que nos

permite apreciar o modo pelo qual os átomos dos elementos organicos se acham dispostos nas moléculas.

Muito embora tudo o que acabamos de dizer, seja uma questão de ordem theorica, na qual visinhamos as fronteiras dos conhecimentos humanos; muito embora seja tudo producto da imaginação humana, este modo de conceber a chimica do carbono, forçoso é dizer que estes dados theoricos têm sido confirmados pelos factos experimentaes, permitindo-nos então eschematisar esqueletos moleculares, a cuja feitura presidem unicamente os átomos de carbono e hydrogenio e nos quaes mediante a substituição do hydrogenio por outros elementos ou radicaes, podemos crear moléculas symétricas ou asymétricas, dotadas de propriedades, de qualidades especiaes. Na chimica organica, para taes substituições contamos com grupos atomicos especiaes, chamados grupos funcçionaes, os quaes pela sua introdução em determinadas moléculas imprimem a estas aptidões chimicas e physiologicas especiaes. Assim temos o grupo funcçional carbureto CH_3 ; o grupo funcçional alcoolico, O H ; o grupo funcçional aldehydo, C H O ; o grupo funcçional acido, $\text{C O}^2 \text{ H}$; o grupo funcçional amina, N H^2 etc.

Os alcooes da serie aromatica servem-nos para algumas considerações. Admittamos que a estrutura do benzol, seja representada por um hexagono tal como nos representa a figura que no quadro negro esboçamos.



Sabemos que partindo do benzol, podemos naturalmente deduzir outros grupos moleculares.

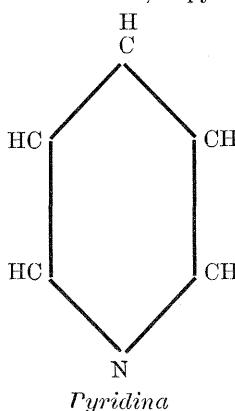
Si substituírmos um átomo de hydrogenio pela oxydrila O H , fazemos nascer um alcool. Para cada alcool superior se substitue um átomo de hydrogenio de $\text{C}^6 \text{ H}^5$, por CH^3 , $\text{C}^2 \text{ H}^5$ etc.

Todos os alcooes obtiveis (phenol, cresol, phlorol, thymol,) cujas formulas são $\text{C}^6 \text{ H}^5 \text{ OH}$; $\text{C}^7 \text{ H}^7 \text{ OH}$; $\text{C}^8 \text{ H}^9 \text{ OH}$; têm propriedades antisepticas e caracteristicas. Sobresae

portanto no que acabamos de ver, uma acção homologa.

A substituição no nucleo do benzol dos átomos de hydrogenio, pode bem se vêr ser feita por outros elementos ou radicaes, e variando então a natureza e o numero de elementos ou radicaes de substituição chegaremos a uma infinidade de corpos diversos.

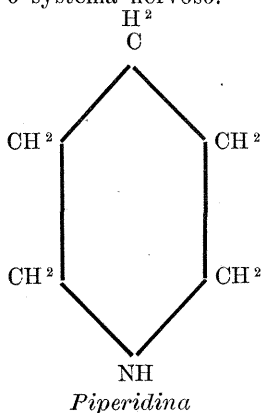
Si neste esqueleto molecular do benzol, substituírmos não mais o átomo de hydrogenio, mas sim um grupo CH por um átomo de Azoto, chegamos á obtenção de um novo nucleo, a pyridina.



Ora senhores, bastou esta nova alteração levada ao nucleo do benzol, com a substituição não mais de um átomo de hydrogenio, mas sim do grupo CH , para vermos as acções physiologicas do nucleo benzol, serem mudadas.

Si no primeiro caso como vimos as propriedades antisepticas sobressahiam, no novo grupo a acção sobre o systema nervoso é que predomina.

Si em cada um dos angulos formados pelas faces do novo hexagono, sommarmos ou melhor fixarmos um átomo de hydrogenio, nascerá a piperidina, nucleo de origem de um grande numero de alcaloides, capazes de energicamente actuarem sobre o systema nervoso.



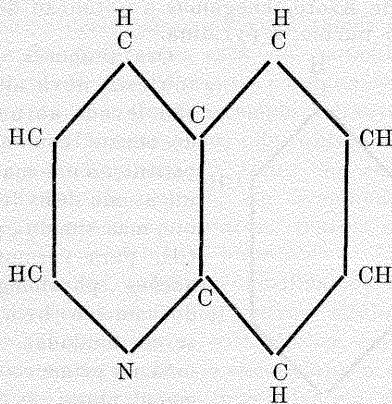
A nicotina, alcaloide do fumo; a esparteina, alcaloide do spartium scoparium; a pilocarpina, alcaloide do pilocarpus pinnatus; são todos derivados da pyridina.

Estes alcaloides, si bem que construidos sobre um mesmo typo fundamental, si bem

que calcados sobre um mesmo esqueleto molecular, todavia, pela entrada na molecula de novos complexos atomicos, não são considerados como corpos francamente ou positivamente homologos.

Um outro grupo o da quinolina offerece ensejo a eguaes considerações.

O esqueleto deste grupo é em ultimo analyse representado, pela união do nucleo benzol ao da pyridina.



Quinolina

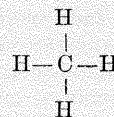
Após successivas substituições dos atomos de hydrogenio, egualmente vamos observar a formação, como nos casos precedentes, de outros corpos.

A quinolina, dotada como é de propriedades antipyreticas, permite a formação artificial de outros corpos taes como a kairina ou oxyquinolina—ethyl-tetrahydroxydo; a antipyrina ou dimethylphenil-pyrazolona; todos de acção homologa, isto é antipyretica.

Para traçarmos porém nitidamente a influencia da constituição chimica do medicamento sobre a sua acção physiologica, melhor exemplo não iriamos procurar si não na methana.

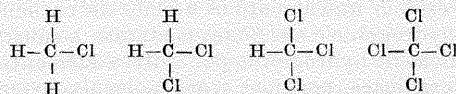
Partindo da methana CH_4 distinguindo-se pela suas acções caracteristicas, temos uma quantidade de productos chlorados, bromados, iodados, conforme naturalmente o atomo de hydrogenio foi substituido pelo chloro, pelo bromo, ou pelo iodo.

Admittamos o esqueleto molecular da methana, sobre o seguinte feitto:



Methana

Si nesta figura plana, substituirmos um, dois, tres e quatro atomos de hydrogenio pelo chloro, teremos as seguintes formulas:



ou sejam CH^3Cl formeno monochlorado ou chlorureto de methyla; CH^2Cl^2 , formeno bichlorado ou chlorureto de methyleno; CHCl^3 formeno trichlorado ou chloroformio; finalmente CCl^4 formeno tetrachlorado ou tetrachlorureto de carbono.

Como vos disse, nesse exemplo fica impressa nitidamente a influencia da constituição chimica do medicamento sobre a sua acção physiologica.

Partimos da methana, corpo inerte, e, pela substituição dos atomos de hydrogenio por outros de chloro, chegamos á obtenção de productos outros cujas acções physiologicas se fazem particularmente sentir sobre o systema nervoso, como anesthesicos.

Respeito a este caso, vamos verificar mais que o simples despertar de acções physiologicas para o systema nervoso e emprestadas por corpos que tiveram suas origens de um outro, como dissemos physiologicamente inerte. E' que, comparando a pharmacodynamica destes differentes productos chlorados da methana, — o mesmo poderíamos dizer da ethana — vemos que ella é semelhante, mas não é identica, e que sob o ponto de vista therapeutico nós só podemos empregar como anesthesicos aquelles cujos expoente representativo do numero de atomos de chloro for impar, só podemos empregar na pratica como anesthesicos, aquelles que são derivados asymetricos; emquanto que, os derivados sy-

métricos, isto é, aquelles em que o chloro tem como expoente um numero par, são máos anestheticsos, agem de maneira diversa. Com os derivados asymetricos ser-nos-á possivel observar uma anesthesia calma, com relaxamento muscular completo. Com os derivados symmetricos phenomenos secundarios perigosos farão presen-ça, e, contracturas constantes, verdadeiras crises epileptiformes assignalarão a administração de taes substancias aos seres vivos.

Emfim, para terminar, no que respeita a este particular referente á acção dos medicamentos no interior organico, cum-pre salientar que Erhlich, quando estudava as materias corantes, observou egualmente que um grande numero destas materias são retidas em grandes porporções pelo systema nervoso, porem que perdem esta propriedade immediatamente, quando se introduz em sua molecula um grupo sulfoacido.

Evidenciamos pois, com estes poucos exemplos, perfeitamente, uma das questões que no estudo que vem nos prendendo a attenção, incontestavelmente se prestaria a mais de uma aula.

Outrosim, entre as varias considerações a fazer, no attinente ao estudo da acção dos medicamentos, como vos assignalei, cumpre-nos agora apreciar a influencia que a temperatura pode exercer sobre os phenomenos produzidos pelo medicamento no meio organico.

.

O facto de em certas regiões tropicaes, medicos terem tido occasião de observar variantes para mais e para menos na acção dos medicamentos, já permite admit-tir que o papel da temperatura possa in-fluir, no tocante á acção dos medica-mentos. Em se tratando de plantas, algumas aclimadas á região, tal como a digital que cresce em diversas regiões, não encerrando sempre a mesma quantidade de principio activo, comprehende-se perfeitamente que tal factor é de somenos importancia.

Cumpre salientar, a mais, que os indivi-

duos de taes regiões não podem ser enca-rados sob o mesmo feitio, que os aclima-dos ás zonas temperadas.

As differentes funcções de seu organis-mo estão perfeitamente adaptadas áquelle meio, e portanto possivel será constatar-mos taes variantes na acção medicamen-tosa.

Vejamos porem si, com os recursos da experimentação, podemos de alguma for-ma contribuir a este estudo.

Com uma mesma substancia medicamen-tosa e em egualdade de condições de dose, façamos com tres rãs a seguinte experien-cia de Stokvis.

Seja o bromureto de potassio a substan-cia a injectar nestes animaes.

Feita uma solução de bromureto de po-tassio e administrada a cada rã uma dose proporcional aos seus respectivos pesos, colloquemos estas rãs em tres crystallisa-dores contendo agua respectivamente na temperatura de 4°, 20° e 32° C.

A acção do bromureto de potassio se fará sentir de maneira diversa em cada uma rã, particularmente no que respeita ao espaço de tempo que assignala o inicio dos phenomenos observaveis nestes ani-maes após a injeccção da solução de ka-lium bromatum.

Dentro de alguns minutos veremos que, emquanto as rãs immersas na agua a 4° e 20° C não apresentam manifestação algu-ma que possa ser incriminada ao bromu-reto, a que se acha na agua a 32°C apre-senta ja visiveis, evidentes phenomenos de depressão.

A passividade deste animal é grande, podemos deital-o sobre o dorso, o que antes da injeccção seria absolutamente impossi-vel conseguir, pois o animal tende sem-pre a se accomodar na posição ventral.

Demais, no fim de meia hora, aos movi-mentos voluntarios visivelmente diminui-das, somma-se a evidente perda da sen-sibilidade e da excitabilidade reflexa.

Na rã exposta á temperatura de 4° C, taes symptomas só apparecerão no fim de varias horas.

Cumpre salientar que apezar das rãs suportarem bem esta temperatura, certos phenomenos decorrentes da acção do frio podem ser apreciados, precisando não confundil-os com os decorrentes da acção do bromureto de potassio.

Seja pela retardamento da acção do medicamento, seja pela facil eliminação, dado o papel da pelle nestes animaes, veremos que emquanto a rã mergulhada na agua a 32° C succumbe rapidamente, as outras duas e que receberam dose igual de bromureto de potassio, conforme dissemos, não soffrerão accidentes graves. Bem se vê que, a rã mergulhada na agua a 20° C desenhará uma symptomatologia intermedia á apresentadas pelos outros dois animaes collocados respectivamente na agua a 4° e 32° C.

Luchsinger, Brunton, Saint, Hilaire, Charles Richet concorreram neste estudos com argumentos de ordem experimental e que evidentemente devem ser citados.

Assim, verificaram que os coelhos intoxicados pelos saes de cobre e potassio succumbiam rapidamente no meio aquecido; os cães intoxicados pela cocaina permanecendo numa athmosfera a 38° C, são atacados de convulsões violentas, que entretanto cedem inteiramente baixando a temperatura; os effectos da pilocarpina surgem muito mais rapidos num meio bastante aquecido que em temperatura baixa.

Outras substancias ha que o calor ao em vez de augmentar-lhes a acção, pelo contrario abrandas-as ou as diminue.

O quadro clinico da intoxicacão pela strychnina, em que como sabeis predominam as convulsões, quando observado fóra da temperatura ordinaria e sim em meios de temperatura elevada, desaparece ou fica visivelmente attenuado nos mamiferos.

Egualmente, é de boa therapeutica, conjurar os accidentes graves trazidos pelo alcool, pelo chloral, aquecendo o meio ambiente em que se acha collocado o intoxicado.

Mas, o que acabamos de relatar somente nos permite, senhores, apreciar a intensi-

dade de acção da substancia administrada ao organismo sob esta ou aquella temperatura.

Devemos salientar que a propria temperatura, quer elevada, quer baixa, influencia nitidamente as differentes funcções do nosso organismo, e, por consequencia, devemos agora procurar saber a que funcção cabe a alteracão observada.

Tratando-se de effectos que não se podem manifestar sinão após a presença do medicamento no meio interior, bem se vê, que as funcções de absorpção e eliminapodem particularmente influir em tal phenomeno.

Por este caminho, pois, não chegaremos a uma conclusão precisa, e, para a esta chegarmos, vejamos o que vae nos dizer a experimentação feita sobre os órgãos ou elementos isolados, submettidos bem se vê ás variantes de temperatura.

Luchsinger e Brunton fizeram experimentos com a fibra muscular estriada e com o epithelio vibratil.

Verificaram que as altas temperaturas são insufficientes para paralysal-os e que sob a influencia do chloral, do carbonato de potassio e do tartrato-cuprosodico á temperatura de 30° a 32° C. os cilios do epithelio vibratil perdiam seus movimentos. No que respeita a fibramuscular, só a temperatura ordinaria (18° a 20° C), as fibras musculares estriadas da rã reagem aos saes de bario, á guanidina, á veratrina.

Elevando ou baixando a temperatura, ha suspensão da reacção muscular.

Stokvis, professor da Universidade de Amsterdam, instituiu uma serie de experiencias em um órgão facil de isolar e que durante muito tempo continua a viver, embora isolado do corpo do animal.

Estas experiencias foram feitas com o coração da rã, submettendo-o á influencia medicamentosa, sob diversas variantes de temperatura.

Cercando-se de todos os cuidados, afim de fugir a possiveis causas de erros, procurou aquelle auctor, sob temperaturas varias estudar a acção das substancias car-

diotonicas, dissolvendo-as em sangue de boi desfibrinado e diluido, regularmente administrado ao coração em experiencia.

No inicio de suas experiencias, Stokvis foi levado a acreditar que na temperatura do 4° C, o coração de rã tratado convenientemente pelo sangue encerrando a digitalina, não apresentasse a menor alteração. O mesmo não se verificava se a temperatura fosse a 18° C; em taes condições, contracturas energicas e rapidas attestam a influencia do medicamento, sendo que a 28° ou a 32° C, um estado de esgottamento assignala o effeito da digital. Stokvis, de experimentação a experimentação, fazendo agir tambem sobre o myocardio da rã a estrophantina, a heleboreina, chegou a apreciar o effeito das diversas substancias empregadas em suas experiencias, verificando particularmente a influencia da dose, chegando a conclusão de que os effeitos apreciados sob a influencia de differentes temperaturas eram de natureza quantitativa. A temperatura mesmo de 4° C era possivel esperar uma reacção do orgão. Compreendendo pois, que, a excitabilidade dos elementos physiologicos está sob a dependencia da temperatura do meio; jogou então com doses proporcionaes, á diminuição desta excitabilidade.

Assim, chegou a conclusão que dentro dos limites de temperatura compativeis com a vida, o coração da rã, nas condições da experiencia, — isto é isolado, — pode reagir qualquer que seja a temperatura a qual o orgão é submettido, e que, adaptando a dose á temperatura, é possivel observar o mesmo effeito nos medicamentos do grupo do digital. Completando esta serie de interessantes experiencias o professor de Amsterdam mostrou ainda, que, si após o esgottamento do coração da rã á temperatura de 4° C por fortes doses de digitalina, tratarmos novamente o coração pelo

sangue normal, observaremos que no fim de algumas horas, suas funcções então interrompidas, estão dentro dos limites da funcção normal. Este estado de cousas será visivelmente favorecido, si, ao tratarmos o coração pelo sangue normal, elevarmos a temperatura do meio ambiente até 16° C. O inverso será de se fazer, quando o coração tiver sido exgottado pela digitalina sob temperatura elevada. Chegou assim á conclusão de que a influencia da temperatura se faz particularmente sentir sobre a intensidade do effeito do medicamento.

Vemos assim em ultima analyse, que, a segunda rota por nós seguida, leva-nos tambem a acceitar as primeiras impressões relatadas nas experiencias feitas em rãs com o bromureto de potassio, a acceitar tambem as decorrentes dos experimentos de Luchsinger, Brunton, Saint-Hilaire, Charles Richet.

Procurando ligar estes factos aos que no inicio da nossa palestra esboçamos, isto é á theoria das cadeias lateraes de Erhlich, encontramos alguma relação de causa e effeito entre taes phenomenos e os que se dizem passar de accordo com as ideias do sabio allemão?

Nada encontrei a respeito, acho porém que seria de aventurar alimentar a hypothese, de que ao lado da influencia que soffrem as trocas organicas, as funcções de assimilação e desassimilação etc. os ceptores possam ser particularmente influenciados e que sob a acção da temperatura, tal influencia se traduza da maneira que acabamos de ver com as experiencias de Stokvis.

Outros assumptos, ainda ligados a questão de acção dos medicamentos devem occupar a nossa attenção, mas pela sua particular importancia bem mereceu estudo especial em proxima palestra.