

Novos Rumos da Pharmacologia

pelo

Prof. ARGYMIRO CHAVES GALVÃO

**Cathedratico de Pharmacologia — Chefe da Secção de Microscopia do
„Instituto Oswaldo Cruz“**

Meus Senhores.

Büchner em seu livro «Science et Nature» diz: Sans lumière, point de vie! Sans lumière, la terre serait une masse obscure, morte, au lieu d'être un habitat riant pour d'innombrables créatures, heureuses de leur existence».

O sól está para a vida, como a experimentação para a sciencia. Sem a experimentação a verdade no campo scientifico não tem o brilho absoluto. Em pharmacodynamica, a experimentação é a luz que penetra, desvenda innumerás verdades; é o sól da therapeutica, illuminando-a e apagando o empirismo que tanto a obscureceu.

Em aula inaugural, já tivemos ensejo de sobre tal assumpto fallar, dizendo então: —

— Tal foi a influencia dos estudos experimentaes, que não erramos em dizer que, com a physiologia experimental, entrou a therapeutica em franca prosperidade, desembaraçando-se do empirismo que a amordaçava e tanto a anniquilava no conceito scientifico.

Devemos porém bem alto proclamar, que, nem tudo quanto é necessario saber sobre o grande e vastissimo problema das acções medicamentosas, teremos alcançado no campo experimental.

Miragem louca, julgarmo-nos capaz de desvendar in totum o mysterioso porque de certos phenomenos, quando o porque da propria vida ainda não alcançamos!!

Em sua admiravel oração, quando da abertura official dos -Cursos nesta Faculdade, Fabio de Barros assim fallou:»

«Fóra dos limites da experiencia objectiva permanecem um sem numero de problemas que desafiam as mais subtis investigações.

Du Bois Raymond enumera, entre, estes, a essencia da materia e da força, a origem do movimento, a origem da sensação simples, a liberdade da vontade. Nenhuma experiencia, diz ainda o illustre professor desta Faculdade, com effeito, poderá submeter os a analyse ou decompol-os nos seus termos».

O porque da acção intima dos medicamentos no seio do nosso organismo é um

(*) Aula inaugural proferida no dia 5 de Abril de 1926.

dos que aguardam uma interpretação clara e insophismavel.

Porém, o não podermos ainda responder-o, não implica absolutamente no terreno pharmacodynamico o desprestigio do methodo experimental.

Bem ao contrario, o estudo experimental só o enriquecerá. Com a experimentação alcançaremos a verdade da electividade medicamentosa; com ella precisaremos a determinação da dose medicamentosa, focando por vezes no proprio medicamento o seu verdadeiro antagonico; com a experimentação penetraremos um dia os delicados e complexos phenomenos do accumulo e do habito ao medicamento, até hoje tão discutidos; com ella, embora em terreno movediço, melhor conheceremos os segredos da biochimica etc. etc.

O passado da Medicina mostra-nos o que está reservado para a therapeutica, graças ao estudo da pharmacodynamica.

Claude Bernard, o genial alumno de Magendie, rasgou á Medicina largos horizontes. O grande experimentador francez, na luta formidavel de uma epoca, na qual a viviseccão era uma monstruosidade, implantou para a Medicina, um marco, onde ella, dia a dia, em determinadas circumstancias, poderá inscrever um veridictum.

A experimentação, senhores, falla alto. mas, mesmo ao serviço de espiritos precisamente analyticos, praticada sob a mais rigorosa technica, ainda não alcança tudo.

Eis a resposta do que acabo de dizer, neste sublime periodo de septicismo scientifico de Fabio de Barros: «A certeza absoluta, a certeza metaphysica, disse já, é o opposto do espirito scientifico. Que póde haver, com effeito, de absolutamente certo, na apreciação dos processos pelos quaes a natureza realiza os seus phenomenos de toda especie, se não temos outro fiador dessa certeza, sinão a imperfeição dos nossos sentidos?»

As manifestações da vida normal ou pathologica, embora sejam da mesma ordem; embora as sciencias que as estudam este-

jam irmanadas; embora a physiologia explicando-nos o normal, deixe-nos entrever o anormal, contudo a verdade acima citada avulta, quando encaramos a complexidade dos phenomenos no organismo doente.

Eis porque procuramos estudar a acção dos medicamentos no organismo são, pois, vos conduziremos do menos complexo para o mais, e quando chegardes á therapeutica, nada mais resta a fazer, sinão applicar as noções adquiridas na pharmacodynamica.

O mais rudimentar principio de logica mostra-nos, que jamais poderíamos comprehender o estudo da pathologia geral, das pathologias especiaes, em uma palavra da Medicina, sem comprehendermos o normal.

Para o estudo das pathologias vindes já com uma bagagem scientifica sufficiente, pois, conheceis a physiologia e a base desta, a anatomia, além da microbiologia, a histologia, etc.

Com o homem nasceu a pathologia, com esta tambem nasceu a ideia da procura dos meios para combater as molestias que o aggridem.

Não sendo mais admissivel, em face dos grandes surtos da Medicina, a orientação cega e grosseira dos problemas therapeuticos, eis porque aqui nos achamos a postos, no estudo dos medicamentos.

É com forte razão que assim nos expressamos . . .

A physiologia e a pharmacodynamica são gêmeas, sendo em verdade esta, uma variante daquella.

Sim, si acompanhamos o destino da molecula albuminoide, quando da sua introdução no organismo; si apreciamos a destruição de um edificio molecular e a construcção de outro, porque não indagarmos da mesma forma o destino dos alcaloides e de outros tantos medicamentos no seio do organismo?

Porque em face de um abalo levado a um organismo, quando da ingestão de um medicamento, não indagarmos o seu mechanismo de acção?

Si, como entende Henrijean, o verdadeiro papel da pharmacodynamica é o de esclarecer á Medicina na escolha dos medicamentos, para tal conseguirmos, o verdadeiro methodo é o physiologico.

Veremos, porém, que hoje os limites são mais largos, e a pharmacologia penetra a area da therapeutica.

Com o methodo physiologico, como já salientamos, determinamos tanto quanto possivel o ponto do organismo, sobre o qual uma substancia desenvolve a sua acção; esforçamo-nos em penetrar o mechanismo desta acção; determinamos a dose compativel com a vida, etc.

É preciso, porém, senhores, não julgar que em face da disparidade das acções medicamentosas de certas substancias no organismo são e doente, o nosso esforço com tal estudo seja inutil.

Não. Veremos dentro em breve como aproveitar as noções pharmacodynamicas e como em face das modernas conquistas da medicina, fugirmos ao circulo estreito das conclusões sem objectivo pratico.

Precisamos focar bem, é que a orientação com que argumentamos, em tudo favorece o estudo dos medicamentos.

A verdade dos factos clinicos therapeuticos sempre será de difficil penetração, bem como a verdade das acções medicamentosas.

Ao lado porém da ignorancia de muitos factos no terreno da pharmacologia, temos, formando a outra ala as grandes conquistas do homem na biologia.

Incontestavel verdade é a que affirma, ser indispensavel ao estudo scientifico da therapeutica, o conhecimento integral da pharmacologia.

Este conhecimento integral só pode ser real á luz da physiologia experimental, da biologia.

Sem nos precipitarmos no exaggero de tu, do querer interpretar á luz desta ou daquella sciencia, todavia, permittimo-nos affirmar que a biologia tem influido poderosamente nos destinos da pharmacodynamica.

O poder de sua grande força está na physico-química, na bio-química. O continuo avanço da chimica dos colloides mostra-nos que chegou o momento em que precisamos coordenar e fixar as novas noções que contribuíram para facilitar a comprehensão de innumerous factos da physiologia, da biologia.

Mas esta tão poderosa influencia da physico-química sobre a biologia, embora reflectindo-se sobre a therapeutica, contudo não tem a chave da pharmacodynamica.

Extraordinariamente complexa como é a pharmacologia, o seu estudo solicita o conhecimento da chimica, da physica, da historia natural, da bacteriologia, da physiologia, da anatomia.

Sem a chimica, andariamos cegamente respeito á constituição dos medicamentos e a influencia desta sobre a sua acção no organismo; a historia natural concorre esclarecendo a origem das plantas de uso therapeutico diario; a physico-química, sob o conceito moderno, desvenda segredos multiplos, qual por exemplo a influencia do ióno potassio sobre a contractilidade cardiaca; a physiologia, em face do que sabemos sobre a função normal, põe em foco logo o anormal; a anatomia precisa a localização do phenomeno; a histologia, evidenciando a estrutura intima dos tecidos, põe tambem em evidencia as alterações por estes soffridas em consequencia do agente medicamentoso.

E. não se diga, que só citamos as differentes sciencias e não exibimos as provas do que affirmamos.

A chimica estudando a composição dos corpos revelando a forma esqueletica da molecula, deixa ver a influencia da composição chimica do corpo sobre a sua acção physiologica, como por exemplo no estudo pharmacodynamico dos derivados chlorados da methana e da ethana; sobre o conceito moderno, evidencia-nos a influencia da massa colloidal em todos os phenomenos biologicos; a physico-química exterioriza o poder de acção dos electrolytos, o que indubitavelmente no estudo da acção

medicamentosa terá grande influencia; a chimica biologica, na suas recentes investigações, como que estabelecendo a formula do equilibrio vital, em parte contribue no esclarecer do delicado problema das metamorphoses medicamentosas; a histologia mostra as alterações dos tecidos em determinadas circumstancias, quando em contacto com a substancia medicamentosa, taes as alterações dos erythrocytes, verificadas á lente do microscopio, quando da administração por via intra-venosa do chloral hydratado, em solução concentrada ou acima de 1/20 etc.

Igualmente, farta copia de exemplos podemos apresentar no terreno da experimentação.

Quaesquer que sejam os corpos, poderemos repetir provas suggestivas, nas quaes apreciamos ao lado do mechanismo de sua acção, a sua caracteristica electiva.

Ahi tendes senhores com os hypno-anesthesicos, a prova de Vulpian demonstrando cabalmente, que antes de attingirmos a phase bulbar, este departamento do systema nervoso já se acha tocado pelo agente medicamentoso. (chloroformio, ether).

Com os analgesicos, temos as provas de Piquant e Dreyfus, François Frank, as primeiras permittindo experimentalmente avaliar o poder analgesico de cada substancia (cocaina, novocaina, estovaina); a segunda pondo em evidencia a incontestavel verdade da secção physiologica. Entre os cardio-vasculares, com a digital temos a prova de Zeri clareando o seu mechanismo de acção; Claude Bernard com a strychnina e o curare, em suas classicas experiencias ao lado da localização precisa das acções pharmacodynamicas destes corpos, poz em destaque duas acções contrarias, evidenciando o falso antagonismo entre duas substancias; uma, o typo dos venenos tetanisantes; outra, o typo dos venenos paralyzantes. Laurant e Schur, com a atropina, mostraram a acção do alcaloide da atropobelladona sobre o systema neurovegetativo. Moreau, com o sulfato de

sodio e o oleo de croton, interpretou a acção dos purgativos etc.

A influencia da cyto-biologia no campo da pharmacodynamica experimental, ainda mais poderemos focar, evidenciando o quanto ella tem sido decisiva.

Arndt e Schultz defenderam duas leis que podem legivelmente serem gravadas nos porticos da pharmacologia.

A primeira é a denominada «Lei biologica fundamental» Diz em linguagem concisa, que «as fracas excitações permittem o despertar da actividade biotica, as excitações medias augmentam-na e as exaggeradas, fortes, annullam».

A de Schultz informa: «Para obter a acção salutar de um medicamento torna-se indispensavel recorrer ao que possua acção electiva sobre o orgão affectado e que tal acção nos seja revelada por seus caracteres pathogenesicos, applicando-o em doses ao mesmo tempo proporcionaes áquella acção e ao estado de cada doente».

Si salientando a importancia do estudo da pharmacodynamica, como preludio ao da therapeutica, não existissem outros factos, caracterizados ou fixados em solidos e insophismaveis exemplos, incontestavelmente a analyse ponderada destas duas leis, apagaria a duvida que por ventura subsistisse.

Nesta cathedra, sobre tal assumpto, já nos referimos; entretanto não será demais lembrar que a lei de Arndt põe em foco no terreno da pharmacologia a posologia, isto é, fôca o elemento dose, que como sabemos é o que individualisa o termo medicamento.

A lei de Schultz em igualdade de condições indaga a electividade medicamentosa, não esquecendo a influencia da dose.

A importancia que tem em pharmacodynamica o conhecimento destas leis não nos escapará, si olharmos os meios de defesa do organismo contra os agentes morbosos.

Seria longo, numa palestra em que desejamos prender a vossa attenção de uma maneira geral, para as differentes ques-

tões a abordar, começar a citar em especial os estudos sobre immunidade, opotherapia, a influencia dos colloides na biologia, etc., tudo afim de plenamente defender as ideias acima esposadas.

Si as leis acima ventiladas satisfazem á critica de Kobert, cathedratico de pharmacologia na Universidade de Dorpat, referentemente á dosologia empirica dos alcaloides; em parte, só correspondem á opinião do professor Ide, da Universidade de Louvain, que salienta «não haver ainda provas cabaes para o maior numero das indicações pharmacotherapicas, pela falta absoluta de base scientifica, insinuando-se diariamente indicações de um empirismo ingenuo, visando fins intimos, sem discutir as condições etiologicas e biologicas respectivas» conforme se infere do artigo «Da cytobiologia em Pharmacodynamica» peio professor Paula Esteves, ex-cathedratico de Pharmacologia nesta Faculdade.

De facto, em rigor as leis apenas satisfazem em parte á critica, por isso que, dos proprios exemplos de Ide, deduz-se a necessidade imperiosa do conhecimento seguro do terreno clinico que se pisa.

O presente periodo, aponta os novos rumos da pharmacologia, e, que dentro em pouco, abordaremos, após as mais necessarias considerações.

O conhecimento preciso da physiopathologia e da pharmacodynamica traça ao therapeuta o caminho certo.

Ao lado de argumentos de ordem clinica baseados no conhecimento dos procesos da biologia cellular, temos aproveitado varias e preciosas indicações therapeuticas.

A sôrotherapia, a proteinotherapia, a tuberculinotherapia, a opotherapia, a radiotherapia, a heliotherapia, etc., são exemplos que satisfazem as affirmativas que vimos de fazer.

Mais provas, não carecemos adduzir no demonstrativo insophismavel, não só do valor do conhecimento da pharmacologia, em particular o seu ramo a pharmacodynamica, como igualmente quanto á solida

base scientifica em que assentam hoje varios problemas da therapeutica.

No campo da experimenção, devemos sempre saber apreciar os factos, nunca nos deixando apaixonar pelas visões ficticias de uma experiencia aparentemente bem feita.

Em 1924, nesta cathedra assim falamos quando iniciamos o nosso curso :

— Em medicina a physiologia é uma sciencia inductiva, e a medicina é de todas as sciencias inductivas a mais difficil, em virtude da nossa ignorancia, sobre certos phenomenos do organismo vivo. No estudo dos corpos vivos as circumstancias particulares são tão complexas, tão raras são as leis geraes, que as hypotheses, pedras angulares das theorias, por vezes succubem no abysmo das interpretações.—

No mesmo anno, Fabio de Barros, nestes sublimes periodos, de maneira positiva, o mesmo affirmava : «A historia se repete sempre. Ainda nos nossos dias, e com surpreendente frequencia, com a auctoridade de um methodo que exige as mais subteis qualidades de intelligencia, ergue-se uma theoria com uma experiencia mal feita, e com uma generalisação apressada». E' certo, diz ainda o mesmo professor, que taes theorias têm tanto de prematuras quanto de breves em sua duração, o que não impede que as acceitemos, ou defendamos, as vezes com vehemencia, as vezes com paixão, e, o que é peor, que as ensinemos como inderrocaveis verdades. Ainda continua dizendo : «Quanto melhor seria — melhor e mais util — que nos resignassemos á nossa ignorancia, confessando-a lealmente, ao envez de procurarmos preencher as grandes lacunas da clinica com verdades de convenção, e sahir de embaraços, enchendo com recursos de logica aquillo que não podemos encher com recursos de sciencia».

Meditando bem, meus senhores, quanta verdade em tres periodos...

Mas si a phrase de Pringle : «Poucos argumentos sobre muitos factos e não mui-

tos argumentos sobre poucos factos» como diz Pouchet, pode servir de divisa para a pharmacologia, — como diz este ultimo professor sciencia de factos e não de theorias, — como sempre temos feito, salientaremos uma particularidade, lemma que vos deve acompanhar no terreno da experimentação: *Habilidade e integral capacidade analytica.*

Si as conclusões a tirar do individuo normal para o individuo anormal são por vezes temerarias, — servindo-nos do que apreciamos no individuo normal, quando do emprego de um medicamento, — direis que mais temerarias devem ser as conclusões tiradas do animal para o homem.

E' porem preciso bem comprehender, que sob o criterio experimental, como já salientamos, nós vamos perquirir o mechanismo da acção medicamentosa: como já dissemos acima, vamos desvendar a electividade do agente medicamentoso; vamos prever possiveis indicações quiçá formaes contra-indicações.

Pensemos um pouco na suggestivas provas sempre citadas; Guibaud, Caravias, com a antipyrina; François Frank, Arloing, com a cocaina; Amagat com a estrychnina, etc., e vejamos si cada uma não penetra um dos itens citados?

Na experimentação toda a cautela, todo o espirito analytico será pouco.

Quanta vez, ás cegas, não temos nós apreciado effeitos em sua apparencia identicos, mas na realidade, no fundo da sua interpretação, bem diversos?

Quanta vez, á luz da experimentação, dois corpos em verdade de acção pharmacodynamica diversa, evidenciam manifestações identicas, que só á luz de uma criteriosa experimentação poderão ser interpretadas?

O lemma apontado é portanto evidente. Si a habilitade em grande parte poderá ser incriminada a um factor individual, a integral capacidade analytica será adquirida graças a educação do espirito investigador.

Sem esta ultima condição, poder-se-á mesmo dizer, que não haverá boa sciencia experimental.

Duas eternas perguntas já respondidas varias vezes nesta cathedra, ainda por vezes, vemos aflorar nos labios de alguns, em particular dos estudantes.

1.º) Qual a vantagem do estudo experimental em diversos animaes; cães, gatos, coelhos, cobaios, etc.?

2.º) Qual a vantagem do methodo experimental, si innumeras substancias medicamentosas actuam tão diversamente no organismo são e no doente?

De uma feita já o dissemos: ideias estreitas existem entre muitos que não podem ou não querem perceber as vantagens do estudo pharmacodynamico em taes condições e entre estes o maior contingente é justamente fornecido pelos que nesta disciplina, iniciam os seus estudos.

Meus senhores, si traçando o historico da pharmacologia, volvessemos a alguns annos atraz, avaliariamos bem de perto a influencia decisiva do methodo physiologico no estudo da acção dos medicamentos.

A materia medica antiga foi creada e systematisada por Hypocrates, Aristoteles e Galeno. Este ultimo escreveu uma materia medica, que em sua epoca dava o conhecimento de todos os medicamentos.

O espirito reformador de Paracelso, nos fins do seculo XV, particularmente se fez sentir. Tudo porem cingia-se a numerosas formulas, complexas, em que as acções medicamentosas eram como que desconhecidas.

Mas eis que nos chega a resposta a uma das perguntas.

Sim, porque foram Juan Muller e sua escola na Allemanha; na França, Claude Bernard, o maior physiologo do seculo XIX, os primeiros physiologistas que deram um novo impulso á Pharmacologia, Com a evolução da biochimica inaugurada por Liebig, os investigadores começaram a se interessar pela acção de varias substancias no organismo.

Assim, o physiologista vendo num vene-

no um optimo reactivo para as suas pesquisas; o biochimico penetrando as reacções intimas do organismo; foram largamente augmentando o campo de acção e os conhecimentos da pharmacodynamica.

O impulso que recebeu a pharmacologia experimental com Bucheim na Allemanha; com Schimiedeberg em Strasburg; com Vulpian na França; actualmente nos Estados Unidos, é forte argumento que por si só defende o nosso criterio e programma de ensino.

Assim, após uma marcha quasi decisiva, nasceu no seculo XIX a pharmacologia moderna.

Seria exaustivo carregar mais a argumentação já feita, quer hoje, quer em outras aulas inauguraes.

Como vindes de ouvir, aqui, perquiriremos o mechanismo de acção dos medicamentos; penetraremos o seu poder, a sua acção physiologica; faremos estudo scientifico, aproveitando para a therapeutica a maior somma possivel de elementos, com os quaes jogareis na arte de prehencher as indicações.

Nesta cathedra, abriremos caminho, não só para o estudo consciente da therapeutica, como tambem, investigando o modo de acção de algumas substancias sem applicação therapeutica, abriremos o caminho á toxicologia e consequentemente á clinica, e que tornará evidente a sua utilidade, a sua importancia pratica, respeito á pathologia e therapeutica dos envenenamentos.

Poucos exemplos evidenciarão taes verdades alcançadas no campo da experimentação.

Em face dos actuaes conhecimentos e do moderno conceito das cardiopathias quando não mais nos preocupamos com a lesão, mas sim com a capacidade funcional do myocardio, como agir conscientemente quanto ao emprego dos cardio-vasculares. sinão apoiados em sua pharmacodynamica?

E' bem verdade que a acção destas subs-

tancias differe no organismo são e doente; mas tambem, é bem verdade, que só podemos perceber o mechanismo de suas acções, a sua electividade medicamentosa, determinar a sua toxidez, valendo-nos da experimentação em animaes.

A propria logica mostra-nos, que, para conscientemente e com proveito para o doente, podermos applicar o medicamento, devemos conhecer as propriedades das substancias usadas.

Em taes condições, se tornam insufficientes algumas conclusões, isoladamente apreciadas á luz da clinica.

Todo o medicamento, ao lado de um effeito desejado possui effeitos inconvenientes que podem alcançar a verdadeiras contra-indicações.

Si em verdade, na clinica, amparados nos conhecimentos geraes de physiologia, certas contra-indicações nos dispensam dos conhecimentos de pharmacodynamica, vezes ha, em que esta é justamente a grande guia. Tal por exemplo, a contra-indicação da digital no bloqueio cardiaco incompleto.

Igualmente, si a clinica mostra-nos que em determinadas circumstancias, a dose de um medicamento poderá ser dictada pela que o organismo exige para se recompor, ainda aqui, perceberemos os primeiros effeitos toxicos de um medicamento, graças ao conhecimento de sua acção pharmacodynamica.

Eis expontaneamente surgindo novos exemplos que apontam a vantagem do methodo experimental.

Para mais evidenciar tal assumpto, lembremos os effeitos trazidos ao organismo por uma injeção de morphina e de eserina, pois, além de salientarmos a vantagem do methodo, mostraremos tambem, que a clinica neste assumpto não poderá responder isoladamente.

Entre os symptomas observados após a administração da morphina, temos a forte myose.

Ora o mesmo succede com a eserina.

Dentro do criterio clinico, será de sup-

por que ambos estes alcaloides tenham uma acção identica neste particular.

A experimentação, porém, adverte-nos, que a eserina mantém seus effeitos mesmo após havermos seccionado o nervo occulomotor, enquanto que, em taes condições o effeito da morphina desaparece.

Vemos assim, que, com a eserina o effeito se localiza á periphéria, sendo com a morphina expressão de uma acção central, conduzindo-se a excitação por intermedio do nervo supracitado, até á pupilla.

Ferindo ora as condições de technica, ora as subtilizas de interpretação, ora os problemas do antagonismo, do antidotismo, como já o fizemos tambem em aulas inauguraes, iriamos alargando as presentes considerações, já por si convincentes.

Para bem collocarmos em fôco o thema da presente palestra, encaremos por um instante o importante grupo dos medicamentos cardiacos, em face da physiopathologia cardiaca e da pharmacodynamica.

Como sabeis, os antigos autores, no estudo das perturbações funcioneas do coração, preocupavam-se sobremodo com a fallencia do musculo cardiaco exteriorisada no quadro clinico da asystolia.

Hoje, a cardiopathologia encontra algo de mais importancia, devisa no proprio orgão como que um outro donde se originam e se propagam as excitações responsaveis pela contracção coordenada das diversas fibras musculares. Bem percebestes, que referimo-nos ao feixe primitivo que regula o automatismo cardiaco.

Além disso, ha o conjuncto dos nervos extracardiacos acceleradores e frenadores, representados pelo sympathico e o vago, adaptadores da actividade dos centros automaticos, ao dispendio, ao trabalho do coração, de accordo com as necessidades organicas.

O conhecimento exacto do funcionamento physiologico deste conjuncto permittirá a comprehensão exacta das suas perturbações funcioneas. Estas dependerão, ora de uma evidente fallencia da fi-

bra, ora duma alteração do feixe de His ora de um desequilibrio vago-sympathico.

Quão preciosas são pois estas noções na analyse das acções pharmacodynamicas !

De facto, os effeitos medicamentosos podendo se exterisarem simultaneamente sobre todas as peças da machina cardiaca, comprehende-se que o nosso estudo marcará com a experimentação os effeitos uteis e os nocivos.

O estudo analytico da digitalina e da ouabaina, sobre o ponto de vista que vimos de expor, mostra-nos que estes dois medicamentos têm a mesma acção sobre as propriedades fundametaes do coração.

Entretanto evidenciamos que ha uma differença de rapidez e intensidade em favor das estrophantinas e de durabilidade em favor da digitalina.

Será porém fatigante e inoportuno neste momento, entrarmos em maiores cogitações sobre um assumpto, que mais tarde, será convenientemente ventilado.

Contentemo-nos com as generalidades, apreciando o que a pharmacodynamica tem conquistado para o clinico, o therapeuta, e o que as diversas sciencias têm conquistado para a pharmacodynamica.

No inicio desta palestra, alludimos á influencia dos electrolytos na interpretação da acção medicamentosa.

✓ Experiencias criteriosamente elaboradas sobre o coração isolado da rã, tem evidenciado que este cessa de bater numa solução isotonica de glycose.

A solução isotonica de chlorureto de sodio faz reaparecer as contracções cardiacas, sendo porém este electrolyto um máo cconservador da contractilidade.

A experimentação evidencia, que, para os batimentos se processarem, é necessario a mistura em proporções convenientes, como no liquido de Ringer Locke, de um certo numero de electrolytos.

Sem penetrarmos a fundo nesta questão, comtudo salientaremos a experiencia de Zwaardemaker, professor de physiologia da Universidade de Utrecht.

Declara este professor, que o elemento

potassio se encontra em todo o organismo vivo, não podendo nelle faltar.

Nos vertebrados acha-se nos musculos, nas fibras nervosas, nos globulos sanguineos e certas cellulas glandulares.

Provocando-se a sua ausencia pela lavagem, a função do órgão cessa, para reaparecer quando de novo receber potassio. Indaga então Zwaardemaker da causa do phenomeno, e pergunta si dependerá das propriedades chimicas do elemento ou bem de suas propriedades physicas.

Acredita que as propriedades chimicas não gosem nenhum papel, porque na serie homologa, lithio, sodio, potassio, rubidio, cesio, unicamente o potassio e o rubidio têm influencia neste sentido, responsabilizando pelo phenomeno a propriedade physica — a radioactividade — á qual os elementos potassio e rubidio possuem, pois são activos.

Qual porem a illação pratica, que alcança a pharmacodynamica, com taes conhecimentos?

A importancia pratica, é de real alcance.

A presença dos electrolytos em determinadas proporções é indispensavel para que os efeitos de varios medicamentos se manifestem, pois, basta alterar no liquido de Ringer a proporção dos electrolytos para supprimir e até inverter a acção da digital, da oubaina, da adrenalina.

Ora, em certas condições os efeitos atypicos, paradoxaes dos medicamentos em certos individuos, e aos periodos avancados de insufficientes cardiacos podem ser explicados.

De facto, a falta ou desequilibrio dos electrolytos podem resultar, em clinica, de um grande numero de factores, pois, as grandes insufficiencias da glandula hepatica, das glandulas renaes, as perturbações endocrinas, as perturbações vasculares, as intoxicações, serão elementos capazes de desviarem as condições normaes e em taes condições explicarem os efeitos paradoxaes.

Dahi, naturalmente, uma conclusão, que

plenamente clareia a eterna pergunta relativa á variabilidade dos efeitos no organismo são e no doente.

Bem se comprehende, que, num organismo são o equilibrio dos iónos potassio favorecendo o repouso diastolico, e dos iónos calcio favorecendo a contractura (segundo Pech — Fröhlich) respondem á pergunta já salientada, relativamente á diversidade do effeito do medicamento no organismo normal e no doente, bem como podem tambem responder pelos effeitos paradoxaes.

Em toda esta palestra, porém, bem percebemos que para chegar a conclusões clinico-therapeuticas, precisamos correr ao encontro da clinica, chegando precisamente aos limites da pharmacologia com a therapeutica.

Neste particular é o que nos mostraria a quinidina, si enveredássemos pelos estudos das arhythmias, mostraudoa como medicamento de escolha em taes condições.

Meus senhores. Um simples olhar entre o passado e o presente da pharmacologia, em particular a pharmacodynamica, o ramo individualizado que mais nos interessa por estar immediatamente em contacto com a therapeutica, — *aponta-nos os novos rumos da pharmacologia.* —

Hoje, forçoso é reconhecer, que não mais poderemos nos fechar no ponto de vista de Henrijean, quando diz, que em pharmacologia estudamos a acção do medicamento no organismo são, sem visar a sua indicação no organismo doente; não podemos em absoluto arrancar as conclusões pharmacotherapicas, pelo simples apreciar do que se passa no organismo são; não podemos fazer em uma palavra obra pura de physiologia medicamentosa.

As grandes transformações por que passou a medicina clinica; as grandes revelações que offerece ao espirito scientifico a physiologia do systema neuro-vegetativo, impõem um criterio diverso ao estudo da pharmacologia, traçam um novo rumo aos seus destinos.

É quiçá por assim o entender que o grande clinico Martinet, em seu livro «Energétique Clinique» verdadeiro testamento de um dos grandes cerebros da Medicina franceza, mui cedo roubado á Sciencia, descortina em seu trabalho, no capitulo consagrado á pharmacodynamica, verdades de grandes e decisivo alcance pharmacotherapeutico.

Tal nos parece, a influencia das suas ideias, que acreditamos não a possibilidade de nova orientação na classificação dos medicamentos, pelo menos a collocação de alguns no logar que a sua caracteristica pharmacodynamica, ou melhor pharmacotherapeutica lhes assignala.

Duas condições marcam os extremos da vida organica. A vida e a morte.

Quando as synergias funcçionaes correm harmoniosamente, quando o equilibrio entre o meio ambiente e o organismo é estavel, dizemos que ha saude; quando por influencia qualquer o equilibrio se rompe, fallamos em doença. Si da lucta travada, após o grande desequilibrio, o meio interno dominou o factor externo que o determinou temos a volta ao normal; si as forças falliram, si as energias organicas baquearam temos a morte.

Justamente para auxiliar o organismo em taes conjecturas, é que recorremos aos varios medicamentos, e, si de facto desejamos auxiliar a defesa organica, devemos empregar-os com pleno conhecimento de suas acções immediatas ou afastadas.

Porém para bem avaliarmos a vantagem deste ou daquelle agente medicamentoso, ha necessidade, ao lado do puro estudo experimental, procurar as noções que a clinica moderna nos fornece.

Martinet estudando a therapeutica vegetativa integral, traçou a nova orientação pharmacodynamica, fazendo sentir as vantagens

Pensa como inevitavel o reconsiderar a pharmacodynamica, orientando-a num sentido *integral, synergico, energetico*.

Para este autor de tal estudo resultará :

«1.º) Uma simplificação muito grande dos conceitos pharmacodynamicos, ao mesmo tempo mais comprehensivos e mais penetrantes».

«2.º) Uma relação perfeita *ordinariamente mais satisfactoria e racional dos dictos conceitos ás realidades physiopathologicas da clinica*».

«3.º) *A's vezes orientação therapeutica inteiramente original* (therapeutica hyper-sympathicotonica da asthma, hypervagotonica do Basedow, systematisação da medicação quinica nas arhythmias hypersympathicotonicas) previsão de uma therapeutica energetica sensorial, etc.»

As modificações impressas á pathologia com as modernas concepções em particular com os modernos estudos sobre a endocrinologia, o vago-sympathico, o equilibrio acido-basico, a physico-chimica dos colloides, assignalam em conjuncto tambem uma nova phase para a pharmacodynamica.

Os dados clinicos apreendidos por Martinet, levaram-no progressivamente á verificação de multiplas symbioses organicas.

A symbiose neuro-vascular, a symbiose endocrino-sympathica, a symbiose funcional neuro-vasculo-endocriniana, a symbiose vasculo-endocrina-vegetativa.

A admiravel synthese pharmacodynamica vegetativa, deixa-nos ainda melhor entrever o que acima já assignalamos.

Para Martinet assim como nos syndromas clinicos e nos testes physiopathologicos vegetativos, na pharmacodynamica vegetativa encontram-se os mesmos factores de variabilidade reactiva.

Dahi, no correr dos nossos estudos a importancia que temos de emprestar a «reactividade especifica da especie animal considerada; a reactividade individual do individuo em prova; a acção especifica da droga administrada, acção quantitativa em funcção da dóse»; factores todos estes que se conjugam como diz o mesmo autor a dois factores evolutivos em funcção do tempo :

a) «Excitação evolutiva da droga, segundo a phase de acção.

b) «Reactividade evolutiva do individuo, segundo o momento physiologico (jejum, digestão, vigília, somno, período genital, menopausa, etc.)»

Julgamos desnecessario particularizar dentro de cada uma destas questões, noções especiaes, que melhor caberão no estudo individualizado de cada medicamento ou de cada questão isoladamente encarada.

Ficaram evidenciados neste ponto, muitos considerandos já acima abordados relativamente á necessidade de passarmos ao terreno da clinica, para melhor aproveitarmos as noções conquistadas no terreno da experimentação pharmacologica.

A pharmacologia sente actualmente a grande influencia dos factores acima salientados, por isso, bem se percebe que ao iniciarmos o anno lectivo, acompanhásemos o pensar moderno, dizendo-vos algo diverso do que se encontra nas pharmacodynamicas de Henrijean, Pouchet, Stokvis, Gottlieb e Meyer etc.

Em 1924, traçavamos em conferencia inicial os limites da pharmacologia com a therapeutica; hoje, em face do que acabamos de vos expor não poderíamos silenciar, sobre o que no momento culmina este estudo, mostrando-vos a nova rota do mesmo.

Hoje mais do que nunca são indissociaveis os conhecimentos precisos de physiopathologia e de pharmacodynamica, para quem desejar fazer therapeutica scientifica.

Com a pharmacodynamica, firmamos o conceito medicamentoso, traçamos as modalidades, as variantes da acção do medicamento conforme a dose empregada, precisamos o limite da dose medicamentosa, da dose toxica; fazemos em uma palavra a physiologia do medicamento.

Com a physiopathologia, interpretando bem o seu conceito moderno, não só interpretaremos as acções medicamentosas paradoxaes, como ranet- particularmente pe-

temos na interpretação das suas acções por assim dizer especificas.

As considerações de hoje completam as de hontem, quando traçavamos os limites da pharmacologia e da therapeutica.

Todavia, a despeito de todas as verdades que diariamente vemos se amontoarem nos dominios da pharmacologia, numa epoca em que as cathedras devem ser desdobradas para melhor corresponder ás exigencias do ensino, para melhor apprehensão dos diversos assumptos que formam a grande cadeia scientifica dos estudos medicos, assistimos a indiferença de alguns que não cogitam sinão chegar ao termo final dos estudos, despreocupados, talvez, de uma das mais indispensaveis condições para o exercicio da medicina, qual a consciencia absoluta do que aprenderam.

Mal orientados, porém, andam os que assim procedem, maxime si reflectirem, sobre o grande material, a materia prima com que vão lidar, isto é a vida de seus semelhantes.

O respeito á vida impõe um axioma irretorquível:

Quaesquer que sejam as substancias a empregar, sómente usal-as depois de bem conhecidas as suas acções pharmacodynamicas.

A pharmacodynamica é indispensavel para a pratica de uma therapeutica scientifica, é indispensavel para o exercicio da arte de formular.

Neste particular, é bem impressionante o desconhecimento, em geral a pouca pratica dos estudantes sobre a arte de formular, chegando muitos ao termo final da jornada de estudos, quasi desprovidos de um conhecimento que será o primeiro a lhes preoccupar o pensamento logo que abandonem a Faculdade.

Procuraremos, como nos annos anteriores solucionar este problema. Confesso-vos que neste particular usarei nas provas finais de um rigor na razão directa do que apreciamos.

As mais indispensaveis noções serão

exigidas. Assim, mais tarde sentireis os beneficos effeitos de um rigor apparente, cujas vantagens serão bem avaliadas quando entrardes no exercicio da clinica.

Si tivermos alcançado o desejo de vencer-vos de taes verdades, já será alguma cousa. Si tal não lograrmos, o correr das aulas irá alongando considerações que aqui só foram esboçadas, e, então as verdades igualmente irão sendo acceitas sem reservas.

Não poderemos, pela premencia de tempo, fazer um curso aprofundado, ventilando questões que mais interessam ao pharmacologo. Não. Faremos somente o estudo, de accordo com o nosso programma, das substancias que interessam á clinica.

Partiremos da origem do medicamento, penetraremos o seu modo intimo de acção, analysaremos a sua acção pharmacodynamica principal, evidenciaremos á luz dos factos positivos as indicações e contra indicações para o clinico, e por ultimo, particularmente, não esqueceremos a arte de formular sobre os corpos estudados.

Meus senhores. É tempo de terminar.

Quanta vez, nesta casa onde se estuda a mais nobre das profissões, despretenciosamente temos focado este mesmo assumpto, isto é, a importancia do estudo da pharmacodynamica.

Hontem, como professor interino, confessavamos a nossa grande responsabilidade ante vós e a Congregação, que na bondade de seu voto, aqui sempre nos manteve, depois que o espirito culto do actual professor de therapeutica abandonou esta cathedra.

Hoje, como cathedratico, vemos as mesmas responsabilidades, e como professor temos a exigir de nós mesmos, tudo quanto a moral e o saber exigem, para bem corresponder ao titulo que espontaneamente procuramos para maiores responsabilidades em nossa vida profissional,

Honrar a tradição desta Faculdade, é uma aspiração que acompanha a todos os que della sahiram. Honrando-a dignificamo-nos, e dignificando-nos vencemos!

O nosso passado preso a pharmacologia

apontava-nos o «concurso»: outros factores de ordem moral impelliam-nos para as provas realizadas ante a douta Congregação.

O primeiro passo que demos nesta cathedra, acceitando o cargo de preparador, lançou o pesado imposto moral agora a pagar.

Como pagal-o? Estudando sempre e cada vez mais, para nosso proveito, firmando-nos no conceito da Faculdade e no vosso proprio conceito; sempre estudando, afim de conscientemente orientar-vos no estudo da Pharmacologia e da Arte de Formular.

Não serão as successivas reformas de ensino que o melhorarão. Este melhorará, quando cada professor fizer de sua função a verdadeira base do ensino, moralizando-o, aperfeiçoando-o.

Para tal, não ha necessidade de temor, nem do rigor excessivo. É bastante que ao lado de uma cordialidade reciproca e de um mutuo respeito, professor e alumno tenham exacta noção dos deveres que lhes assistem.

O primeiro, pesando bem a responsabilidade de guia da mocidade estudiosa, por ella se esforçará, não poupando as suas energias no estudo, tudo envidando em prol do ensino.

O segundo, encarando as responsabilidades que a vida de medico lhe reserva, preparando-se para o exercicio da profissão, tambem não poupando energias para o estudo, se capacitará para a luta na clinica.

Em taes condições o primeiro tudo poderá exigir do alumno. O segundo bem corresponderá ao esforço do primeiro.

Estas ultimas palavras traçam o nosso programma individual, na cathedra que após concurso vimos de conquistar.

Seremos vosso amigo dedicado. No ensino, envidaremos todas as energias para bem cumprir a missão que expontaneamente procuramos.

Do vosso modo de encarar o assumpto, do vosso aproveitamento dependerá o nosso julgamento.

Este, seja qual fôr, não sacrificará a amizade, porquanto será dictado pela justiça de quem tem consciencia de haver cumprido e continuará a cumprir com o seu dever.