

SOBRE A PRETENSE EXPLICAÇÃO DA ACÇÃO PHARMACODYNAMICA DO CHLORETO MERCUROSO E SOBRE A PRETENSE EXPLICAÇÃO DA INTOXICAÇÃO PELO CHLORETO MERCUROSO, EM VIRTUDE DE SUA TRANSFORMAÇÃO EM CHLORETO MERCURICO

Dr. FERNANDO DIAS CAMPOS

1.º Assistente de Pharmacologia. — Trabalho do Laboratorio de Pharmacologia.

Foi o calomelanos pela primeira vez obtido no XIV.º seculo por J. de Roquetaillade. Sua preparação por muito tempo foi conservada em segredo. Publicada em 1603 por Beguin, no seu tratado intitulado "Tyrocinium chemicum", o protochloreto de mercurio só passou a ser usado em medicina desde o XVI.º seculo. Poucas substancias reuniram tantas designações. Foi o chloreto mercurioso successivamente agraciado pelos nomes seguintes: draco mitigatus, manna metallorum, panchymagogum Quercetani (Quercetanus medico spagirista) (1544-1609), aquila alba, mercurio doce, precipitado branco, calomelanos, protochloreto de mercurio. O termo calomelanos denominava antes o sulfureto negro de mercurio, (calomelanos: χαλκς βέλο ηελας negro), depois foi applicado ao protochloreto de mercurio, por Theodore Turquet de Mayenne em honra dum negro, seu servo, que o preparava.

O calomelanos é classificado por Manquat entre os drasticos hydragogos. Zunz coloca-o

ao lado dos drasticos no capitulo dos purgativos que excitam a motilidade de todo o intestino. A ingestão de calomelanos em dóse purgativa (0, gr. 60 a 1 gr. no homem) produz evacuações fluidas, abundantes, sem cólicas. Van der Willigen administrou a gatos 200 mmgr. por kg. de animal, de chloreto mercurioso. Succedeu uma violenta diarrhêa, com muco e por vezes sangue. Fez o referido animal ingerir um mingau de batata bismuthada e após o calomelanos na dóse acima. Observou o seguinte, pelo exame radioscópico: 1) A evacuação do estomago é um pouco accelerada (de 3 horas passa a 2 horas e meia).

2) A evacuação do delgado e do intestino grosso effectua-se muito mais depressa que normalmente (de 8 horas e meia, para 3 horas e meia).

3) A intensidade dos movimentos pendulares e peristalticos do intestino delgado é consideravelmente augmentada.

4) A frequencia e amplitude dos movimentos antiperistalticos são augmentadas

no colon proximal, mas ao mesmo tempo violentos movimentos peristálticos sobrevivem nesta região do tubo digestivo. Resulta que o conteúdo intestinal chega muito depressa e no estado ainda líquido no colon distal e no recto.

5) Não ha derramamento liquido no delgado ou no intestino grosso. Observa-se por vezes uma leve secreção de muco no delgado e sobretudo no colon proximal. O effeito purgativo é, pois, devido á forte excitação dos movimentos do delgado e do intestino grosso, o que tem por consequencia um transporte tão rápido do conteúdo intestinal até o recto que a reabsorção da agua não tem tempo de se effectuar (Zunz). Para Romano ha augmento de secreção no intestino. Nós após isolarmos uma alça do delgado dum cão entre 2 ligaduras (como para a prova de Collin e Moreaux) injectamos no interior deste fragmento de intestino 40 cgr. de calomelanos em 15 cc. de agua. Quatro horas após retiramos 20 cc. de liquido muco-sanguinolento do interior da alça. Havia forte congestão do segmento do intestino. A' irritação verificada é preciso ligar não só a acção do protochloreto injectado como tambem a modificação nas condições circulatorias trazidas pelas ligaduras, estas mesmo tambem, irritando, pela oppressão demorada sobre os tecidos que soffrem em sua vitalidade.

Segundo querem Wallace e Cushny o calomelanos precipita o calcio e retira este metal da parede intestinal ou o torna insolúvel. Este afastamento do calcio augmenta muito provavelmente as excitações motoras e secretoras fazendo predominar o vago. Talvez a excitação levada ao pneumogastrico é que determine a baixa "in loco" do theor calciontico. (Glaser).

Para muitos o mecanismo de acção purgativa do protochloreto de mercurio está na sua transformação em sal mercurial solúvel, mesmo até seria a formação de iontes mercuricos ($Hg. ++$) que presidiria o desencadeamento da estudada acção.

Para Mialhe á transformação parcial do calomelanos em sublimado operada em presença dos chloretos alcalinos é que o calomelanos deve sua acção therapeutica. Volt concluiu após pesquisas que ante o chloreto de sodio encontrado em todo o organismo e o oxygenio dos globulos sanguineos haveria formação de sublimado que causaria effeito purgativo.

Rabuteau é partidario da metamorphose do chloreto mercurioso no tubo digestivo em mercurio metallico e sublimado. Régunbeau, Abbéne, Selmi, Vicat, Teichmeyer, Maire, confirmam com as experiencias e observações clinicas os estudos de Mialhe. Para Polacci a acção purgativa do calomelanos seria devida á formação de uma pequena quantidade de saes mercuricos. Ottolenghi attribue á combinação com substancias albuminoides, a acção do calomelanos, combinação esta favorecida pelos chloretos e pelo acido chlorhydrico. Marfori diz ser especialmente no intestino em meio alcalino que se formaria albuminato de protoxydo de mercurio solúvel, este formado pela transformação do calomelanos em presença da bilis, succo pancreatico, ou simplesmente do carbonato de sodio.

Italo Simon cita Rabuteau e Bucheim que pensam que no ambiente alcalino do intestino o calomelanos se decompõe em mercurio metallico e sublimado.

($Hg^2 Cl^2 = Hg + Hg Cl^2$ "e então", acrescenta o discipulo de Sabbatani, "nos acharemos ante o ionte mercurico ($Hg ++$) que em presença da albumina e dos chloretos forma determinada combinação ionio-proteica labil de composição variavel e reversivel, que as soluções salinas formam com determinadas moleculas organicas no sangue e nos protoplasmas, conforme pesquisas de Galeotti e Sabbatani". Cita após Gaglio que diz transformar-se o calomelanos em protochloreto de mercurio em ambiente alcalino o qual apenas formado combinar-se-ia com a albumina. "Seja qual fór a forma" conclue o professor de Padua "por

que passa o calomelanos a composto solúvel é certo que, além da formação de albuminato liberta-se o cationte o qual vem a ser encontrado num estado especial de equilibrio com elle, de modo que a acção do composto de mercurio deva sempre referir-se áquella do cationte. Seja como fôr o cationte ($Hg++$) mercurico que se liberta vindo em contacto com a mucosa, a estimula de modo a provocar hipersecreção e exagero dos movimentos peristálticos”.

Zunz opina que o calomelanos provavelmente se transformaria no tubo digestivo em combinações proteido-metallicas não irritantes para a mucosa gastro-intestinal. Uma pequena parte transforma-se em sais mercuricos, é absorvida, tem uma acção ligeiramente diurética e occasiona os mesmos phenomenos que os outros compostos mercuriaes podendo se dissociar em iões mercuricos no organismo.

Foi Proust quem, primeiro, no occidente do XVIII.^o seculo, apontou e affirmou a possibilidade de transformação do calomelanos em sublimado em presença dos chloretos alcalinos. De importante decurso era para o emprego do protochloreto de mercurio tal affirmação que determinava que se mantivesse o paciente em regime de abstenção de sal nos alimentos nas horas que se seguissem á administração do purgativo. Foi também aos alcalinos imputada uma tal affirmação, assim também ao acido chlorhydrico, e, neste ultimo caso devia haver abstenção, portanto, das substancias capazes de estimularem a secreção do referido acido no estomago. Quem buscar na bibliographia do assumpto esclarecimentos encontra ora o assentimento, ora a negativa, ora a duvida vivendo na citação das duas correntes sem filiação declarada.

Mialhe é de opinião que o chloreto mercurioso em presença dos chloretos alcalinos

se transforme em sublimado, em quantidade mais ou menos apreciavel. A concentração do sublimado dissolvido augmenta com a de chloreto de sodio. Para que esta transformação se processe a frio torna-se necessaria a acção do oxygenio (Righini e Mialhe). Larocque exige a ebulição prolongada para obter os resultados a que se refere Mialhe. O professor Pereira Filho em sua these inaugural “Estudo synthetico das incompatibilidades medicamentosas” referindo-se a que havia entre o calomelanos e o bicarbonato de sodio cita Huguet, Jeannel, Polk, Jelly e o prof Jovelino Mineiro de Ouro Preto como inclinados a acceitarem a referida incompatibilidade. Cita depois Boyntom, Riviere, o Dr. Benjamin Moss (B. Horizonte), o pharmaceutico Theophilo Lage que negam a dita incompatibilidade. Bastedo dá como incompativeis calomelanos e o carbonato de sodio emquanto que Tyrode o associa ao sal de Vichy. Segundo Andouard o acido chlorhydrico fraco e chloretos alcalinos dissolvidos dão a frio: sublimado, mercurio metallico e oxychloreto de mercurio.

A presença de sublimado nas soluções de chloreto de sodio adicionadas de calomelanos foi observada por Pettenkofer, por Simon, por Holgan (Tournoux).

Soulier após achar exagerada a importancia dada á probabilidade de transformação e dizer que ella não é admittida por todos, accrescenta: “como a chimica viva póde nos causar surpresas desagradaveis, eu recommendo sempre, não dar, na manhã em que o calomelanos é administrado, caldos salgados.

Manquat refere-se á recommendação antiga de não administrar sal após o calomelanos, diz que muitos se levantaram contra essa pretensa incompatibilidade, allude a Mossé que testemunhava que a ingestão de calomelanos seguida da ingestão de chloreto de sodio não provocaria accidentes no cão senão quando o sal era dado em alta

dóse (10 gr.). Depois cita Adams, Tresbet e outros que opinam pela decomposição temida não se processar senão em presença do ar, mesmo em contacto com as materias organicas a transformação seria quasi nulla. Delpech estende esta proposição aos acidos organicos e pensa que se poude observar casos de envenenamento por transformação em sublimado, é verosimil que seja incriminado o acido chlorhydrico do succo gastrico (Manquat).

E conclue Manquat "Seja como fôr, parece provavel que si a transformação do calomelanos em sublimado em presença do sal marinho, sobretudo em fraca dóse, não é tanto a temer, como se acreditava outróra, ella é, pelo menos, possível em certas circumstancias e convém, em geral não associar inutilmente na pratica calomelanos com chloretos alcalinos em grande quantidade e com os acidos, isto é sobretudo verdade em relação aos chloretos de potasio e ammonio. Deve-se tambem evitar as substancias que poderiam excitar a secreção chlorhydrica do estomago. Dorvault nega explicitamente tratando das incompatibilidades do chloreto mercurioso: "não o chloreto de sodio incriminado erroneamente". Tratando da mesma matéria diz a Pharmacopée franceza: "todos os agentes oxydantes e chloretantes". Sollmann em seu Manual of Pharmacology affirma uma incompatibilidade entre o calomelanos e uma mistura de bicarbonato de sodio e antipyrina.

Gaucher e Aubry negam a equação: calomelanos mais chloreto de sodio no tubo digestivo igual a sublimado que se forma.

Richards e Archibald em suas pesquisas lograram medir as quantidades de sublimado que se formava quando reuniam "in vitro" calomelanos e chloreto de sodio em quantidades crescentes. Elles perguntam se teriam por causa as intoxicações mortaes por vezes observadas com o calomelanos por origem a transformação duma parte do calomelanos absorvido em sublimado soluvel, em presença do acido chlorhydrico e dos

chloretos dos liquidos organicos. E respondem: O chloreto de sodio está sempre presente nos liquidos organicos e seria a regra a intoxicação. As quantidades seriam muito pequenas visto que dependem da concentração de chloreto de sodio e do acido chlorhydrico do meio organico, ai em fraca concentração. Para Tourneux é mais satisfatoria a seguinte explicação do mechanismo da intoxicação (ella seria apoiada por observações clinicas). Decomposição primaria do calomelanos no organismo pelas reacções sobre substancias alcalinas ingeridas, e dissolução dos compostos mercuricos toxicos formados quando o meio se torna acido. Dahi abster-se de bebidas alcalinas quando usar o protochloreto de mercurio. Abster-se tambem de antipyrina remata Tourneux.

Marfori atesta que as soluções diluidas de acido chlorhydrico não atacam o calomelanos. O chloreto de sodio em solução concentrada, mesmo, não o transforma. No formulario de G. Lemoine e E. Gérard lê-se entre as incompatibilidades do calomelanos: acido chlorhydrico, chloretos que dariam sublimado, "este facto não parece inteiramente provado; seja como fôr, vae melhor não o associar ao chloreto de sodio" e após, numa nota: "interdizer os alimentos salgados" (Lemoine, Gérard, Leulier, H. Vignes, Auguste). Italo Simon professa que "o conselho dado de tempo antigo de não subministrar ou caldos salgados ou bebidas acides depois de ter sido ingerido calomelanos não pareceria justificado pelas pesquisas feitas. Seja como fôr é bom seguir a prescripção, para não abandonar aquella linha de conducta, de que não se deve jamais afastar na pratica medica. São de Odilon Martin estas palavras: "Os chloretos soluveis são reputados incompativeis mau grado pareça completamente injustificado "in vivo"; é por luxo de precaução que se aconselha ainda abster-se de alimentos salgados quando se administra calomelanos. Aliás muitos medicos renunciaram

a este uso sem inconvenientes. De outro modo seria é a incompatibilidade a respeito dos ácidos (HCl sobretudo) que transformariam o calomelanos em sublimado: elles devem ser formalmente proscritos e se evitará mesmo a ingestão de substancias capazes de activar a secreção ácida do estomago”.

Martinet dá como incompatíveis com o calomelanos os chloretos e os carbonatos alcalinos, Lyon e Loiseau assignalam os chloretos.

Richaud e Hazard (1934, 1935) enunciam: “O calomelanos passa por ser incompatível com os ácidos e os chloretos. O facto nunca foi demonstrado experimentalmente mas é prudente não ir de encontro aqui a velhos preconceitos. Em nosso meio o saudoso professor Octavio de Souza não interditava os caldos salgados aos doentes em que administrava calomelanos (Pereira Filho, these inaugural). O Dr. Gesualdo Crocco, veterinario do ministerio da Agricultura, após administrar a animaes (cães, coelhos) hostias com calomelanos e chloreto de sodio não observou mais do que um effeito purgativo. Subministrou tambem a um homem uma dellas com 0, gr. 50 de calomelanos e 1 gr. de chloreto de sodio verificando sómente uma acção purgativa sem phenomenos denunciadores de intoxicação.

AS NOSSAS PESQUIZAS

Escolhemos o cão para nossos trabalhos experimentaes. Usamos uma dóse de calomelanos uma media de 0. gr. 06, por kg. de animal. Entre 0, gr. 50 e 1 gr. como dóse total na média. Empregamos o chloreto de sodio em solução a 1 por cento, 10 por cento e saturada, o bicarbonato de sodio em solução saturada, a antipyrina na dóse de 0, gr. 50. Perquirimos ao nivel do estomago e no intestino delgado. Para aquella lancamos mão da sondagem gastrica por meio da sonda de Faucher com facil exito. An-

tes tentamos a introdução da sonda de Einhorn, por via nasal, o que não logramos. Uma seringa de pressão impulsionava e aspirava os líquidos a introduzir no estomago e a examinar. Para a ultima pesquisa recorremos á technica de Collin e Moreaux com os purgativos. Exteriorisamos uma alça intestinal do ileon, esvasiamol-a por expressão no sentido do trajecto intestinal e, após ligarmos em dois pontos extremos distantes uns 25 a 30 centímetros, injectamos as 2 substancias cuja incompatibilidade procuravamos. Os cães eram previamente morphinizados (1 cgr. por kg.) depois chloralilizados (0, gr. 05 por kg.). Alguns foram chloroformizados. Para verificarmos a presença de íontes mercuricos empregamos tres das reacções que os caracterizam: com o ammoniaco, com o iodeto de potassio e com a potassa. O íonte mercurico seria revelado pelos precipitados, branco no primeiro caso (chloriamideto mercurico), vermelho no segundo (iodeto mercurico), amarello no ultimo (oxydo amarello de mercurio). Pesquisamos “in vitro” a presença de íontes mercuricos quando punhamos em presença calomelanos e acido chlorhydrico diluido, calomelanos e acido chlorhydrico concentrado, calomelanos e chloreto de sodio a 1 por cento, a 10 por cento e a 36 por cento (saturada, Ostwald), calomelanos e bicarbonato de sodio, calomelanos e antipyrina, calomelanos, bicarbonato de sodio e antipyrina. Houve sempre negatividade nos resultados.

“In anima vili”:

1) Cão 13 Kg. Alça intestinal (Moreaux). Calomelanos 0, gr. 40 agua distillada 15 cc. Tempo de demora: 4 horas. Ammoniaco: negativo. Iodeto de potassio: idem. Potassa: idem.

2) Cão 12 Kg. Ingestão e retirado do liquido, por sondagem. Calomelanos 0, gr. 80 em 70 ccs. de agua distillada. Chloreto de sodio sol. a 1 por 1000, 30 cc. Tempo de demora: 2 horas e 1/4. Ammoniaco: nega-

tive. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

3) Cão 10 Kg. Ingestão e retirada do líquido, por sondagem. Calomelanos 0, gr. 50 em 70 cc. de água destilada. Chloreto de sódio 10 gr. por 100, 30 cc. Tempo de demora: 2 horas e 1/4. Ammoniac: negativo. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

4) Cão 12 Kg. Ingestão e retirada do líquido, por sondagem Calomelanos 0, gr. 80 em 70 cc. de água destilada. Chloreto de sódio em solução saturada, 30 cc. Tempo de demora: 2 horas e 1/4. Ammoniac: negativo. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

5) Cão 22 Kg. Alça intestinal (Moreaux). Calomelanos: 1 gr. em 70 cc. de água destilada. Chloreto de sódio 1 por 1000; 30 cc. Tempo de demora: 4 horas. Ammoniac: negativo. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

6) Cão 13 Kg. 500. Alça intestinal. Calomelanos 0, gr. 80 em 70 cc. de água destilada. Chloreto de sódio 10 por 100; 30 cc. Tempo de demora: 4 horas. Ammoniac: negativo. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

7) Cão 8 Kg. Alça intestinal. Calomelanos: 0 gr. 50 em 70 cc. de água destilada. Chloreto de sódio sol. saturada: 30 cc. Tempo de demora: 4 horas. Ammoniac: negativo. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

8) Cão 7 Kg. Ingestão e retirada do líquido, por sondagem. Calomelanos 0 gr. 50 em 70 cc. Bicarbonato de sódio em solução saturada: 30 cc. Tempo de demora 1 hora e 1/2. Ammoniac: negativo. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

9) Cão 13 Kg. 700. Alça intestinal. Calomelanos 0 gr. 80 em 20 cc. de água destilada. Bicarbonato de sódio em solução saturada: 20 cc. Tempo de demora: 4 ho-

ras. Ammoniac: negativo. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

10) Cão 7 Kg. Ingestão e retirada do líquido, por sondagem. Calomelanos 0 gr. 50 em 70 cc. de água destilada. Antipyrina 0 gr. 50 em 30 cc. de água destilada. Tempo de demora: 2 horas e 1/2. Ammoniac: negativo. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

11) Cão 13 Kg. 500. Alça intestinal. Calomelanos 0 gr. 80 em 20 cc. de água destilada. Antipyrina 0 gr. 50 em 20 cc. de água destilada. Tempo de demora: 4 horas. Ammoniac: negativo. Iodeto de potássio: idem. Potassa: idem.

CONCLUSÕES

O calomelanos não se transforma em sublimado, para levar a effeito sua acção purgativa, nem ha apparecimento ou libertação de iode mercurico, pois: a experimentação (ver 1) não nolo affirma, assim tambem a insolubilidade e a pequena dissociação electrolitica do chloreto mercurioso que falam favoravelmente a uma maior estabilidade do sal mercurioso.

O mais dissociado relativamente é o chloreto mercurico; as soluções de sublimado reduzem-se facilmente em calomelanos (Ostwald).

O prof. Christiano Fischer de Porto Alegre observou a facil transformação do bichloreto de mercurio da água sublimada em proto-chloreto de mercurio.

Ha até portanto, maior facilidade na transformação de sublimado em proto-chloreto de mercurio.

Os casos de intoxicação com o calomelanos só hypotheticamente podem ser attribuidos ao sublimado neo-formado, por isso que, não se identificou a presença de iodes mercuricos nos casos estes, dada a surpresa de seu commetimento, e que são raros. Se

se admittir a supposição acima por dois mecanismos o sublimado poderia entrar em jogo: ou arrastado junto ao calomelanos por preparação impurificada, ou por condições quimicas especiaes capazes de originar no tubo digestivo uma combinação mercurial soluvel, isto é, que não contém nem com o acido chlorhydrico do estomago, nem com os chloretos ou as substancias alcalinas dos tecidos para a sua obtenção, já que a experimentação não o conseguiu, já, porque, a presença constante dos chloretos e dos al-

calinos no meio organico sempre daria, fatalmente, origem á intoxicação. Em todo o caso descremos dos albuminatos mercuriaes soluveis, já que administramos albuminas para evitar a absorpção dos mercuriaes nos envenenamentos. Quanto ás incompatibilidades, os testemunhos insuspeitos, a estabilidade relativa do calomelanos, a experimentação, negam-lhes existencia.

Não são factores notoriamente sufficientes para destruir as duvidas da sciencia?