

Trabalhos originaes

Algumas considerações em torno da acção dos medicamentos

A. Galvão

Cathedratico de Pharmacologia

Encerramento do curso de Pharmacologia na Faculdade de Medicina de Porto Alegre — 1934.

O desenvolvimento dos conceitos e theorias em torno do assumpto preso ás acções medicamentosas attesta de forma evidente a fertilidade com que se tem havido o passado e o presente, respeito a esse capitulo dos estudos pharmacodynamicos.

A complexidade das condições do organismo normal accrescida da do organismo doente põe bem em fôco as difficuldades encontraveis quando da interpretação de factos ligados á physiologia medicamentosa. Dahi, o surgir das theorias que por vezes procuram o necessario apoio na experimentação.

O capitulo da acção dos medicamentos tem sido e continuará a ser como que uma incognita de difficil elucidação, por isso que a verdade de sua expressão esconde-se nos meandros da biologia.

Evidenciando a justeza de um tal conceito, desde logo, na singeleza de uma phrase, Kopaeksewski fôca a imagem da verdade: “A pharmacodynamica é hoje tão obscura como toda a biologia”.

Em verdade predominam os factores essenciaes da evolução da pharmacodynamica, mas caracterisando a presente época temos o grande progresso das sciencias physico-chimicas. Novos methodos revolucionam a pharmacodynamica e grande ambito de deducções analyticas se lhe offerrecem, realçando a therapeutica hodierna já libertada do empirismo de então.

Para Martinet, a evolução da pharmacodynamica apoia-se na da chimica geral em que ellas apenas constitue um capitulo. Eschematisa sua evolução em quatro phases: “A primeira empirica, caracterizada pela descoberta empirica de drogas activas; a segunda analytica, presa ao isolamento das especies chimicas caracteristicas das drogas activas; a terceira analytico-synthetica dando a acção pharmacodynamica como dependente dum fragmento mollecular, dum atomo ou dum grupo de atomos; a quarta physico-chimica, em que as propriedades pharmacodynamicas parecem estar sob a dependencia não dum determinado atomo, mas da maneira de ser do atomo ou agrupamento atomico”.

Hugounenq e Florence, em seus principios de pharmacodynamica, dizem que “os estudos das funcções chimicas de um composto e das particularidades estructuraes de sua mollecula é a base da pharmacodynamica”.

A iatrochimia já prevista por Dujardin-Beaumetz antevira os conceitos ora em aprego. Ehrlich edificando a chimiotherapia collocou a questão em seus justos termos, precisando a influencia, a importancia do meio, isto é, o factor organico.

Talvez, sem annular in totum a engenhosa concepção do sabio allemão, as modernas conquistas da biologia encaminhem o estudo da acção medicamentosa para terreno menos movediço e á luz da experimentação possámos apreender um punhado de factos que dizem bem da influencia dos factores de ordem physica sobre as acções medicamentosas.

Recentes trabalhos chamam a attenção sobre o papel dos elementos mineraes na actividade cellular. Assim, omissiveis ao apreciar commum, tomam vulto, respeito a tal assumpto, as cinzas resultantes da inceneração dos tecidos.

Temos evidentemente em fóco treis grandes capitulos a esmiuçar no referente ao assumpto que nos prende a attenção: a influencia dos mineraes no meio organico; as funcções chimicas e suas propriedades pharmacodynamicas; a cellula viva como receptora dos medicamentos. Estes treis capitulos dominam o estudo da pharmacodynamica.

O estado physico domina a pharmacodynamica dos elementos. O velho aphorisma do *corpora non agunt nisi soluta* amplia-se, modifica-se. O conceito do *corpora non agunt nisi fixata* da era de Ehrlich, tambem como que é insufficiente para a exata comprehensão dos complexos problemas das acções medicamentosas. Reconhecemos, como evidente, a verdade que estabelece toda a acção pharmacodynamica como consequencia de um conflito entre a substancia introduzida no organismo e a materia viva. Qualquer que seja a maneira pela qual um medicamento actue no meio organico, o que nos cabe perquerir é o mecanismo intimo de sua acção.

Si em verdade a theoria das cadeias lateraes esclarece o assumpto, todavia não resolve por completo tal problema, por isso que um grande numero de questões continuam sem interpretação.

Precisamente as novas acquisições vêm esclarecer pontos obscuros e aliás de forma convincente, dentro da experimentação, interpretar factos até então obscuros.

A dissociação electrolytica dos saes em seus respectivos ions, as consequentes reacções colloidaes, confirmando e ampliando conceito já esboçado, evidenciam não ser necessario o estado dissolvido no desencaixar dos phenomenos chimicos. A noção da dissociação electrolytica dos compostos é uma noção capital e permite dividir os corpos em duas grandes cathogorias — os *electrolytos* e os *não electrolytos*. Os primeiros, dissociando-se nas soluções, ionisam-se (acidos, bases, saes); os segundos, quasi todos do dominio da chimica organica, não se ionisam, não são conductores de electrecidade.

No estudo da acção dum sal, esta sempre é funcção do cation (base ou metal) e do anion (acido ou metalloide).

Exemplifiquemos: o cyanureto de mercurio, quando de sua acção, deve-a á dissociação do sal em *Hg* e no radical cyanado *CN*. Salienta-se em tal exemplo o poder toxico do radical *CN*. Entretanto este mesmo radical no ferro cyanureto de potassio não evidencia identica acção toxica. Explica tal facto a dissociação electrolitica do ferro cyanureto constituida de potassio *K* e pelo grupo $(Fe(CN)^6)^{IV}$ ou ferro cynogeno de Gay-Lussac, dissimulado assim o cyanogeno *CN* no mesmo titulo que o ferro.

Ainda, evidenciando a preponderante influencia da dissolução electrolitica, podemos invocar as differenças apreciadas com certos saes, conforme os liquidos em que os mesmos sejam dissolvidos. Assim, as conhecidas propriedades corrosivas do sublimado tornam-se pouco mais ou menos inactivas quando de sua solução no alcool absoluto. O mesmo observa-se com os electrolytos organicos. Como sabemos, o phenol, ao qual a oxydrila phenolica unida ao nucleo benzenico confêre actividade electro-negativa, é antiseptico em solução aquosa e perde a acção parasitica em solução oleosa.

Nas reacções colloidaes, na acção dos colloides sobre a cellula organica é bem de ver a importancia da dissociação electrolitica. Como sabemos, cada micella possui uma carga electrica. Ha micellas electro negativas e electro positivas, facto que como approxima dos electrolytos, produzindo dissociação das micellas dissolvidas. A analogia assim apreciada esclarece a repercussão sobre as condições pharmacodynamicas, por isso que a carga electrica é o elemento fundamental da dynamica colloidal.

A influencia dos electrolytos acha-se evidenciada nas experiencias de Höber. Este experimentador collocou um nervo de rã numa solução isotonica de assucar. Apreciou então a rapida perda da irritabilidade por parte do nervo. Alterando as condições do meio, reproduzindo a prova com o mesmo nervo em uma solução isotonica de chlorureto de sodio, surgiu a irritabilidade.

Neste particular, pela precisão e exatidão, merecem destaque as experiencias de Zwaardemacker, não só quanto ás variantes das condições de meio em ions, mas ainda quanto a um outro elemento por elle denominado micro-radio-actividade.

Demonstrou este experimentador que os automatismos myogenos estão sob o dominio da bio-radioactividade que chega aos órgãos por certos metaes, entre elles o potassio.

Para taes demonstrações serviu-se de órgãos que se prestam admiravelmente. Utilizou o coração de animaes inferiores, por exemplo o da rã.

Fazendo a perfusão com o liquido de Ringer isentado de potassio e no qual conservára os demais elementos, verificou que no fim de certo tempo cessavam os batimentos cardiacos. Juntando novamente o potassio ao liquido, notou o coração recuperar seus batimentos. Notou mais. Verificou não ser o potassio o unico elemento capaz de favorecer tal phenomeno, pois que outros elementos podem supprir-lhe a falta. Assignalou, entretanto, um facto particular e de alta relevancia: os movimentos reiniciados após a substituição do potassio por outro elemento radio-activo não guardam mais o mesmo ritmo, parecendo então que o potas-

sio seja dotado duma verdadeira especificidade na genese do automatismo cardiaco.

A complexidade de taes phenomenos evidencia quão diverso é o papel pharmacodynamico e biologico dos elementos mineraes.

A influencia dos ions sobre o mechanismo intimo das reacções vitaes estende-se a innumeros factos de facil demonstração experimental. Aliás, de ha muito fôra entrevista a influencia de traços de metaes no desenvolvimento regular de determinados processos biologicos. Tal a demonstração de Raulin como o *Aspergillus niger*. Este auctor, cultivando o *Aspergillus* num liquido apropriado, demonstrou a necessidade da presença de traços de zinco no meio, para que corressem normaes o crescimento e maturidade da planta.

Como dizem Hugounenq e Florence: "Talvez fosse uma das mais antigas demonstrações da influencia de substancias no estado de traços: o que mais tarde devia dissipar-se sob o nome de vitaminas". De facto, o *Aspergillus* perece por carencia de zinco, da mesma forma que o pombo no regimen exclusivo de arroz descorticado.

Exatos são os conceitos pharmacodynamicos sobre o calcio, o sodio e o potassio respeito ás suas acções sobre o myocardio.

Sabe-se que o coração isolado e perfusado cessa de bater numa solução *isotonica* de glycose. A solução isotonica de chlorureto de sodio faz reapparecer a actividade cardiaca, porem esse electrolito conserva mal a conductibilidade.

Os batimentos conservar-se-ão quando empregarmos um meio apropriado, em que estejam presentes certos electrolitos em combinação e doses previamente estabelecidas. Tal o realisa o liquido de Ringer-Locke.

Nesse liquido, a supressão dos saes de potassio ou de calcio acarreta o retardamento dos batimentos do coração e sua consequente parada.

Lutembacher assignala que esta acção dos electrolitos sobre a contractilidade deve ser approximada de seus effectos sobre os colloides. Para não modificar a actividade cellular, cumpre não só considerar a *isotonia*, porem a *carga* positiva ou negativa dos electrolitos e de suas valencias.

E' por essas cargas que elles exercem entre si variaveis effectos de neutralisação ou de antagonismo. Como assignala Zwaademacher, bem como Liebreicht, cumpre considerar a radioactividade trazida pelos ions potassio.

A importancia de taes conhecimentos decorrentes do estudo dos electrolytos não poderá escapar á apreciação de quem quer que seja.

Dentro de taes noções podemos reproduzir e estudar o atypismo medicamentoso modificando as condições do meio liquido de perfusão, alterando então os electrolitos e consequentemente a excitabilidade do coração e a sua capacidade em face dos differentes toxicos.

Como assignalámos, de ha muito já se cogitou da apreciação do valor das funções chimicas no referente ás propriedades pharmacodynamicas das substancias medicamentosas.

A noção da trivalencia do carbono e a concepção do hexano do benzeno marcam o progresso e o desenvolvimento da chimica organica, repercutindo de maneira incisiva sobre os estudos pharmaco-therapeuticos.

Deixemos, neste leve escorço, á margem o potencial synthetico da cellula vegetal comparativamente ao da cellula animal, bem como a complexidade de determinados phenomenos e marcada pelas proprias difficuldades no apreciar das mutações organicas normaes ou impostas por disturbios levados ao organismo e, sem nos preoccupar com o que ha de definido respeito á composição chimica de determinados corpos e o que ha a esclarecer quanto a outros, foquemos particularidades que dizem bem das difficuldades de toda sorte, com que lutamos no tocante aos phenomenos sob a dependencia do medicamento.

Duas origens a salientar: a complexidade resultante da connexão das reacções biologicas, facto essencial para a explicação da reacção principal e dos phenomenos accessorios e as não menos frequentes reacções observadas quando da administração dum medicamento e ligadas ás propriedades do proprio composto chimico.

Em via de regra a mollecula de taes corpos comprehende um certo numero de funcções que evidenciam as acções reciprocas. Eis mais uma vez salientada a importancia do conhecimento das particularidades estruturales da mollecula medicamento.

Embora seja impraticavel o formular duma lei geral, o estudo synthetico dos compostos chimicos permite, pela simples inspecção da formula dum composto, prever suas reacções physiologicas.

A chimica organica classifica os compostos do carbono em treis grandes grupos:

“Os compostos da serie aliphatica ou serie graxa.

Os corpos da serie arylica, compreendendo em sua mollecula um nucleo benzenico.

Os corpos que, alem do carbono, do hydrogenio, possuem um quarto elemento, o azoto.”

Taes grupos possuem uma physionomia chimica particular e dahi naturalmente caracteristicas pharmacodynamicas plenamente definidas.

De uma fórmula geral, será de admittir que para cada um desses treis typos chimicos correspondam reacções biologicas especiaes. Neste particular, Oswald diz que assim como todos os compostos organicos derivam chimicamente dum restricto numero de corpos primordiaes, assim tambem suas propriedades physiologicas podem ser dispostas num pequeno numero de formas typicas”.

Assim, todos os corpos da serie graxa serão sedativos do systema nervoso. O nucleo benzenico conferirá a toda a mollecula chimica toxidez que lhe é propria. Todos os antypireticos possuem em sua mollecula um nucleo benzenico. Emfim, a introduccão na mollecula duma funcção aminada empresta ao composto uma propriedade excitante sobre o systema nervoso central, bulbar e medullar. Esta a classificação de Oswald, para Hugounenq e Florence corresponde exatamente á realidade dos factos e com Oswald, inspirando-se na terminologia chimica organica para distinguir as propriedades das materias corantes, passa a designar esses grupos sob as seguintes denominações:

Grupo narcophoro-tipo methana

Grupo antithermophoro-tipo benzeno

Grupo espasmophoro-tipo ammoniaco.

Ao lado dessas conclusões, conhece-se hoje o resultado das transformações impostas a determinados esqueletos molleculares, dando como resultante a atenuação do poder aggressivo de determinadas substancias.

Embora seja forçoso reconhecer e acceitar todos os factos ora salientados, cumpre todavia perquirir o ponto substancial, o ponto biologico, isto é a questão presa á cellula viva em face de sua invasão pelo elemento medicamento.

Embora reconheçamos no medicamento um modificador cellular, embora uma acção medicamentosa seja expressão dum conflicto entre o elemento medicamento e a materia viva, persiste uma incognita, isto é a maneira intima pela qual reage tal materia.

A difficuldade de tal interpretação como que por si se evidencia, quando apenas lembramo-nos do relativo desconhecimento da constituição da mollecula albumina. Esta, conhecida em seus traços geraes, comtudo ainda desafia á chimica synthetica.

O que vemos e analysamos é a syndrome physiologica decorrente dessa ou daquela influencia medicamentosa, o que vemos é a reacção invariavelmente identica a si propria, dando-nos a projecção de suas reacções cerebraes, periphericas, musculares, humoraes, glandulares, sympathicas etc., creando os grupos de medicamentos classificados consoante a reacção objectivada. O mechanismo intimo da acção medicamentosa como que escapa completamente.

Retalha-se a materia organica, isolam-se elementos constitutivos da cellula, mas sempre a mesma incognita.

Conhecemos em suas linhas geraes como o medicamento attinge á cellula, como a invade, quaes os elementos que se lhe deparam no meio organico, como se elimina etc., e com os dados que aqui salientamos, affloremos talvez a verdade de determinados factores que sobremodo pesam na elucidação de tão complexo e delicado capitulo das reacções biologicas.

O absoluto ainda não foi attingido, como ainda não attingiu a biologia o termo final dos segredos que ella encerra. Dahi o acervo de hypotheses e theorias em medicina.

Durante um anno de estudo, num repassar de provas, as de Vulpian, Magendie, Claud Bernard tendentes ao demonstrativo da localisação da acção da strychnina sobre os centros bulbo-medullares; a de Amagat evidenciando o antagonismo desse mesmo alcaloide com o alcool; a de Poulson exhibindo identico antagonismo com a cocaina; a de Zéri mostrando a influencia do vago na acção da digital; a de Moreau estudando o mechanismo de acção de alguns purgativos; a de Stokvis relatando a influencia da temperatura sobre a acção do medicamento; a de Tixier e Guinard dando conta do periodismo respiratorio quando da intoxicação pelo alcaloide do opio; a de Schoupp pondo em evidencia o paradoxal antagonismo entre duas substancias capazes de em circumstancias especiaes revelarem effectos identicos; a de Carville definindo a acção do chloral sobre o systema nervoso central; a de Girard evidenciando o effecto de determinadas substancias sobre os centros thermogenicos; a de Vulpian mostrando o comprometimento do bulbo muito antes das phases classicas da hipno-anesthesia pelos anesthetics volateis; a de Arloing demonstrando a influencia da vaso constricção cocainica sobre a acção

analgesica desse alcaloide; a de Laurent e Schour esclarecendo a acção da atropina; etc., etc., tudo em ultima analyse veio demonstrar o que vos disse ao iniciar o curso, ou seja a relativa ignorancia em que vivemos respeito á verdade das acções medicamentosas.

A despeito de mui escassamente podermos invocar o conceito de Ampère, mais de uma vez aqui referido, isto é, a affirmativa de numa sciencia a sua evolução ter como ultimo termo a determinação das leis que regem seus phenomenos, talvez fosse mais razoavel fallar hoje com um pouco mais de reserva, trazendo á tona, na hora dessa nossa ultima palestra as seguintes palavras de septicismo scientifico e proferidas pelo illustre professor dessa Faculdade, Dr. Fabio de Barros:

“Fôra dos limites da experiencia objectiva permanecem um sem numero de problemas que desafiam as mais subteis investigações.

Du Bois Raymond ennumera, 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 Fabio Faculdade, com effeito, poderá submete-los a analyse ou decompo-los em seus termos.”

Por fim, ainda, afinando pelo mesmo diapasão affirma com justeza:

“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 a especie, se não temos outro fiador dessa certeza sinão a imperfeição dos nossos sentidos?”

Sendo a pharmacologia um verdadeiro ramo da biologia e sendo a biologia ainda sobremodo obscura, não nos admiremos da incognita por mais de uma vez salientada.

No caso, melhor será a sentença de Claud Bernard o maior dos physiologos:

“La nature de notre esprit nous porte d'abord à rechercher la cause première, c'est-à-dire l'essence ou le *pouquoi* des choses. En cela, nous visons plus loin que le but qu'il nous est donné d'atteindre, car l'expérience nous apprend bientôt que nous ne pouvons pas aller au delà du *comment*, c'est-à-dire au delà du déterminisme qui donne la cause prochaine ou la condition d'existence des phénomènes”.

Foi o que procuramos fazer no estudo especializado da pharmacodynamica dos corpos que integram o nosso programma. As noções ventiladas creio bastante valerão para o vosso futuro estudo de therapeutica. Mais tarde, na clinica, applicareis consciientemente cada medicamento e na resalva das indicações e contraindicações, á luz das noções aqui conquistadas, resguardareis o lemma que encima a therapeutica, o conhecido e repetido *primum non nocere*.