

Dr. Demetrio Manoel do Nascimento Silva

Ex-ajudante da cadeira de Phisica Medica (por concurso)
Ex-interno da segunda cadeira de Clinica Medica, Ex-interno das clinicas do Hospital,
aproveito em concurso para preparador das cadeiras de
Quimica Mineral, Quimica Organica e Biologica, Anatomia medico-cirurgica.



Algumas ponderações

**** sobre a ****

*** acção intima ***

* dos medicamentos. *



BAHIA
- Typ. Commercial -
Rua Silva Jardim, n. 58

1913

Algumas ponderações
sobre a
acção intima dos medicamentos



Este trabalho tem por fim satisfazer as exigencias da lei organica que rege o ensino superior das Faculdades de Medicina e foi elaborado para a habilitação á livre docencia da cadeira de Pharmacologia na Faculdade de Medicina da Bahia.





ALGUMAS PONDERAÇÕES SOBRE A ACÇÃO INTIMA DOS MEDICAMENTOS

No estudo da acção intima dos medicamentos temos a considerar dois factores a estrutura physico-chimica do medicamento e as propriedades biologicas das cellulas vivas, convindo notar porém que os medicamentos só põem-se em contacto com as cellulas por intermedio de um meio interior.

A acção destes elementos, reagindo entre si produz a acção do medicamento, sendo consequencia natural, a necessidade da integridade das propriedades do organismo animal, isto é, do protoplasma das cellulas sem modificação da sua solubidade, diffusibilidade, inibição etc.

Lembremos algumas das principaes propriedades funcçionaes das cellulas e depois procuremos explicar o modo por que agem as substancias medicamentosas.

Composta a cellula de uma *substancia celular*, de formas as mais variadas e exercitando-se pela sua energia, foi supposta a principio como formada de carbono, hydrogeno, azoto e oxygeno; accrescidos depois do enxofre, phosphoro, potassio, magnésio, calcio, chloro, fluor manganez e ferro e mais tarde ainda pelo iodo (1), bromo, arsenico, silicio, boro, aluminio e cobre. Estas substancias ahi se acham como principios immediatos. Pesquisas altamente difficeis em virtude de serem as cellulas modificadas pela morte e possiveis desdobramentos nos constituintes cellulares, instaveis pelos reactivos embora fracos, são considerados, porem, como primarios os proteides, albuminas, globulinas, licithinas, cholesterinas, glycogenos, saes mineraes e as diastases.

(1) Armando Gautier — A descoberta do *I* e *A* deo logar a descoberta de importantes problemas biologicos.

Ajuntem-se a estes elementos constituintes da cellulas as *reservas*, gorduras etc.—os *residuos*, uréa e ácido lactico, bases puricas e «corpos representando o papel de instrumentos do trabalho cellular —hemoglobina— transportadores do oxygeno».

Hoje se admitte como formando a quasi totalidade da massa nuclear da cellula—os nucleoproteides ficando as outras proteínas em quantidade minima; desde que o nucleo goza do papel importantissimo na vida cellular é claro que as proteides representam funcção biologica saliente, manifestando-se entre seos productos o ácido urico. Os nucleos-proteides têm funcção acida, a pepsina chlorydrica os desdobra em uma proteina peptonizada e nucleina que contem phosphoro na razão de 5:100. Stendal isolou dos tecidos duas especies de nucleoproteides, numa mais proteina e menos ácido nucleico e noutra mais ácido nucleico e menos proteina.

Os ácidos nucleicos variam em geral de um a outro nucleo proteide, assim os dos thymus têm sua mollecula que pela ebulição com o ácido sul-

furico dão *bases puricas* (adenina, guanina, hypoxantina, xantina) embora hoje não se admitta a preexistencia destas quatro substancias na cellula; *bases pyridimicas*, corpos pertencentes ao grupo dos hydratos de carbono e *acido phosphorico*.

O acido urico é a causa do interesse consideravel no estudo das bases puricas, que pode ser originado no organismo pelos corpos pyridimicos. O acido polymetaphosphorico é o representante do acido phosphorico.

Na cellula pode-se dizer passam-se todos os actos da vida animal; mergulhadas em um meio aquoso ella produz os trabalhos os mais variados e complexos, assim a cellula hepatica realiza a transformação da glycose em glycogeno, produz urea com os amino-acidos ou saes ammoniacos, amputa a hemoglobina de seu grupo ferruginoso e faz bilirubina, fabrica acido cholalico, combinaudo a glycochola e a taurina para produzir os acidos glycocholicos e taurocholico, etherifica os phenoos em acidos phenylsulfuricos, toma corpos toxicos tornando-os impotentes ».

A explicação disto se encontra no estado colloidal dos constituentes cellulares e na acção diastastica.

Nas cellulas se dão tambem oxydações, assim, as substancias alimentares fora do organismo animal resistem á temperatura do corpo humano, mas quando ahi são introduzidos, são queimadas com facilidade. A theoria que mais claramente explica as oxydações cellulares é a da *autoxydação*, notando-se que entre os metaes occupa o primeiro plano o *ferro* como transportador do oxygeno.

Gautier admite que as oxydações cellulares só intervêm após as reacções de desdobramento para a retrogradação das albuminas, terminando a destruição dos productos de desdobramento facilmente accessiveis a oxydação.

Os acidos fortes e as diastases digestivas actuando sobre os albuminas dividem-as por hydrolyse em numero consideravel de fragmentos de que a maior parte é de acidos aminados. No organismo estes factos se reproduzem tanto na vida normal quanto na vida pathologica; na vida normal a leu-

cina — a argurina — a glycochola attestam o phenomeno e se ainda outros productos não apparecem é porque as transformações cellulares continuam a produzir-se.

Na vida pathologica se encontram factos diversos, na atrophia aguda do figado, na febre typhoyde, na variola, encontra-se nas ourinas dos individuos atacados destas molestias leucina, tyrosina, glycolla etc.

Entre os productos assim formados podem os desdobramentos terem logar si a fixação d'agua constituindo a oxygenação interna der o logar aos productos de reducção. Prova esta asserção o facto do desdobramento da glycose em alcool e acido carbonico pela acção de levedura de cervejas; tambem accentuou-se esta verdade depois que A. Gautier demonstrou que na profundidade dos tecidos, as cellulas vivem uma vida anaerobia, sendo que a producção dos leucomainas é uma das provas desta vida, embora se suppuzesse que era devida á putrefacção dos intestinos. Foi o mesmo Gautier quem deu a estes productos (leucomainas)

significação mais lata para designar corpos mais ou menos basicos, productos de desdobramentos anaerobios dos proteicos pela actividade dos tecidos. Nem todos são devidos á redução e alguns não são completamente difinidos.

Estes phenomenos cellulares acima apontados e que revelam a importancia da cellula na vida animal (physiologica) fora da impregnação do organismo pelos madicamentos, necessitam da *permeabilidade* da cellula, permeabilidade variavel segundo as necessidades, de modo que as substancias que a ella possam ir ter, possam se transformar, soffrer degradação progressiva e os residuos serem eliminados. Isto quer dizer que as cellulas semipêrmeaveis para certos corpos, se deixam penetrar por outros. A camada exterior do protoplasma é constituida, segundo a opinião de Overton, em sua maioria pelos lipoides protoplasmicos, licithinas, cholesterolina, cerebina etc. e a permeabilidade da cellula para certos corpos está ligada a solubilidade destes nos lipoides desta membrana. Overton baseou

este enunciado em observações das quaes as principais são:

«A passagem de uma substancia atravez uma membrana tem alem de outros factores mais ou menos importantes á solubilidadade desta substancia ou nos constituintes da membrana, de modo que collocando aos lados de uma membrana, de caoutchouc alcool (onde o caoutchouc é insolúvel) e sulfureto de carbono ou ether etc. vê-se que os ultimos atravessam o caoutchouc quanto mais solúvel fôr.

Os corpos que não se admittem no interior das cellulas são insolúveis nos lipoides e nos oleos e os que nellas penetram são solúveis nos oleos.

Collocando-se um corpo em presença de volumes eguaes de dois dissolventes não missiveis—agua e oleo—elle se divide segundo a solubilidadade nelles.

Si, por exemplo, o oleo dissolve 10 vezes mais que a agua diz-se que o coeficiente de partilhas entre o oleo e a agua é igual a 10. Quando um anesthesico chega a uma cellula nervosa está em

solução no meio aquoso interior do organismo. Penetrando o anesthesico na cellula graças a solubidade nos lipoides será este emtanto maior quantidade quanto mais facil for a penetração pela elevação do coefficiente.

A experiencia confirmou esta previsão e nos animaes superiores é no systema nervoso que é rico em lipoides que se acha o anesthesico ether, alcool, chloroformio, em maior proporção.

Alem disso se constata que no cerebro a substancia branca, mais rica em extracto chloroformico, isto é em lipoides, que a substancia cinzenta, fixa tambem mais chloroformio.

Distingue-se com Buthewitsch e Hober duas especies de permeabilidade celular uma para as substancias soluveis nos lipoides e outra para substancias não soluveis, taes como os colorantes vitaes, os alcooes, os acidos aminados, assucares diversos, produzidos no interior da cellula a custa das reservas amylaceas, saes de acidos organicos, productos de combustão que ella effectua e saes mineraes. Estabelece-se entre a cellula e o sangue

a direcção e a intensidade das trocas pela tensão osmotica em uma especie de equilibrio instavel que modifica-se a todo momento pelo affluxo de materias diversas.

Diz Laubleng «o jogo da vida implica perpetuas rupturas de equilibrio osmotico com quedas de tensão, dirigidos ora da cellula para o plasma ora do plasma para a cellula, estas differenças de tensão sendo precisamente uma das condições das trocas entre os dois meios; do mesmo modo que uma differença do nivel é necessario para que a agua se escoe de um a outro ponto.»

E' mesmo provavel que a necessidade se fazendo sentir, a cellula crie estas differenças fazendo passar, por exemplo, colloide com o glycogeno ao estado de cristoaloides. Estas variações ficam limitadas não podendo serem levadas alem de certo limite sem que a vida cellular fique comprometida.

A cellula é irritavel e quando reage debaixo da influencia de uma excitação, de uma mudança

de composição chimica, ella se adapta a esta mudança, não sendo consideravel; voltando ao seu estado o meio tornou-se o mesmo que era dantes.

Passados mui rapidamente os factos de maior monta no seio da cellula centro das acções vitales pelo seo protoplasma que, conforme diz L. Brunton, possui como todo o ser vivo as diversas funcções communs aos animaes superiores como aos inferiores a menor parcella de protoplasma as possui como o homem.

Nem todos os pharmacologistas pensam do mesmo modo sobre a acção intima dos medicamentos.

Querem alguns que os corpos chimicos de constituição homologa tenham acção physiologica homologa, resultando deste facto que mudanças minimas na estrutura chimica possam engendrar modificações na reacção physiologica. Como prova desta asserção appella-se para a toxicidade dos differentes saes de potassiopara a inocuidade dos de sodio, para a semelhança de acção dos saes das bases alcalinoterreas, para as manifestações dos metaes pesados.

fazendo imperar a propriedade — o elemento básico, semelhante ao que se dá nas combinações orgânicas; buscando-se exemplo nos alcaloides, basta citar-se — o dos sais de quinina — o sulfato — o bisulfato, chlorydrato etc. que tem todos mais ou menos a mesma acção.

Querem outros que todos os membros de uma mesma família tenham acção idêntica — *Arsenico*, *antimonio*, *phosphoro* que tem acção semelhante; levaram mais longe esta opinião e formularam a theoria de que num mesmo grupo a intensidade de acção depende de peso atomico.

Rabutean addiccionou ao peso atomico o calor especifico. Buscando provas em favor de sua theoria citou factos insufficientes, o *phosphoro*, por exemplo, que tem o peso especifico menor que *arsenico* e o *antimonio* é o mais toxico. O *lithio* cujo peso atomico é fraquissimo é, segundo Herseman, muito toxico.

Richet estabeleceu experiencias sobre cobayas coelho etc. e chegou a resultado completamente opposto ás hypotheses de Rabutean, sendo que os

corpos de menor peso atomico são mais toxicos. As combinações salinas têm um peso mollecular mais elevado, as molleculas portanto mais pesadas parecem mais toxicas que as mais leves. Sendo assim a importancia do peso mollecular é maior.

Não obstante as seducções da theoria de Richet, os mesmos orgãos manifestarem modificações funcioneas da mesma ordem, tem-se notado que os saes de lithio se distinguem por sua acção muito prolongada, só produzindo a morte depois de algumas horas ou dias enquanto que os de potassio e de rubidio sua acção mortal se manifesta em algumas horas; dahi a duvida sobre a comparabilidade das notas obtidas.

Lauder Brunton orientou sua experiencia sobre a quantidade minima necessaria para matar a cellula e não encontrou relação entre o peso atomico e a intensidade do medicamento. A reacção manifestada debaixo da acção de um medicamento por um orgão depende antes do mais do proprio orgão.

Black opina que a valencia dos corpos se deve a relação entre a energia chimica e a acção phy-

siologica do medicamento, de modo que o mono valente é mais fraco que o bi, o tri o tetra valente etc. É uma opinião sem base na experiencia.

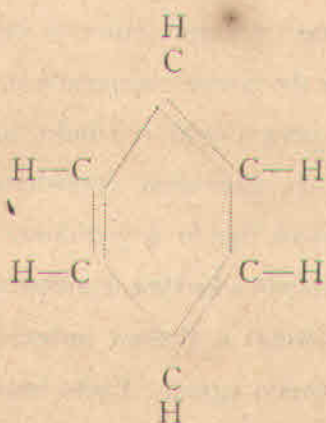
A chimica organica, segundo Stokviss, dá elementos para victoria da theoria de estructura homologa e acção physiologica.

Notou elle que os alcooes mono-atomicos das serie gordurosa de constituição homologa provocam uma acção semelhante, produzindo a embriaguez; a característica do alcool amylico é mais branda no alcool methylico.

A opinião de Richardson era que a intensidade do phenomeno devia-se ao maior ou menor numero de carbono e de hydrogeno

Misser, porém, contesta esta hypothese, affirmando que os alcooes propylico e butylico tem acção igual ao alcool ethylico que tem menor quantidade dos elementos C. e H. e que os alcooes mono-atomicos dos hydro-carburetos não saturados (alcool allylico) não provoca embriaguez. Tambem gozam de acção homologa os alcooes da serie aromatica. Diz ainda Stokviss.

Tomemos o benzol representando-o pela formula de Kekulé:



Substituamos um atomo de H pelo OH (oxydrile) dando immediatamente origem a alcooes, para alcooes superiores. Substituamos um atomo de H de C^6H^6 , OH, C^7H^7 , OH etc. tem propriedades antisepticas, são toxicos para as bacterias. Não ha poder de graduação de sua acção com o augmento do numero de atomo C e H.

Pode-se ainda substituindo-se um atomo de H do nucleo benzol fazer apparecer o grupo de pyridina. Todos os corpos deste grupo têm uma *affinidade especial* para o systema nervoso; a nicotina,

sparteína, pilocarpina, derivados todos da pyridina, assim como outros alcaloides naturaes, são corpos homologos mas differem entre si pelas entradas nas moleculas de novos complexos atomicos. Um outro grupo para o qual o citado autor chama a attenção é o da quinonina considerada como um nucleo de benzol ligado á pyridina; delle se derivam artificialmente a kairina, a antiperyna (dimethyl-phenyl-pyrazoloua) a thalina substancia com um poder antithermico igual. Facto importante é que os derivados chlorados, bromados, iodados de radicaes acidos gordurosos produzem a insensibilidade e o individuo perde suas faculdades sensitivas e locomotoras e portanto os attributos caracteristicos de ser animado desaparecem; a vida de relação em primeiro lugar, podendo ser attingida a vida vegetativa, donde o seo caracter de anesthesico.

Claud Bernard suppunha que a anesthesia era devida a coagulação dos protoplasmas pela influencia dos anesthesicos. Esta theoria não pode explicar todos os factos, por ser insufficiente.

Dubois pensa que debaixo da influencia dos anes-

theticos a tensão de desassociação entre as aguas e os tecidos sendo augmentadas em notavel proporção, os órgãos inferiores passariam ao estado de vida latente capaz de ser conservado durante certo tempo com possibilidade de recuperar sua evolução normal pela suspensão dos anesthetics; mudando neste momento as condições organicas, a fixação da agua sobre os tecidos pervertendo o reaparecimento dos phenomenos que acompanham a vida.

Uma coisa existe de real, é que a irritabilidade e a motilidade das cellulas são impedidas em todas ellas, o volume das hematias soffre uma diminuição muito notavel que está em relação com a diminuição da capacidade respiratoria e com a diminuição da quantidade do oxigenio consumido e do acido carbonico produzido.

Approxima-se este phenomeno da anesthesia do que se produz com o frio. Elle separa a agua das substancias organicas que a contem no estado de combinação; o *protoplasma* se deshydrata; pode-se tambem reunir a este grupo os antisepticos (Pouchet). Os anesthetics são admiraveis antisepticos e sabe-se

que se pode perfeitamente conservar sem a menor alteração em face de vapores anesthescos, substancias imminantemente alteraveis como a *carne muscular*, ou substancias organicas capazes de se putrefazerem rapidamente sem que ellas soffram a menor alteração.

De outro lado a inhição e a hydratação são mais ou menos energeticamente impedidas e com qualquer destes elementos antisepticos, frio ou anesthescos se obtem a separação da agua do protoplasma.

Graham coagulou o protoplasma pela influencia dos anesthescos. Obtendo compostos mineraes insoluveis e de consistencia analoga a gelatina preparou alumina e outros corpos no estado gelatinoso dando-lhe o nome de *hydrogelos*; em contacto com o alcool este se substitue a agua produzindo os *alcoogelos*, o ether produzindo phenomeno analogo produz os *etherogelos*; facto identico diz Pouchet se produz no protoplasma vivo sujeito aos anesthescos.

As gorduras phosphoradas que fazem parte

dos tecidos nervosos podem ser dissolvidas pelos anesthetics assim como as substancias albuminoides podem ser modificadas transitoriamente na sua constituição molecular.

No estudo da acção dos anesthetics sobre o protoplasma se verifica que as cellulas musculares e nervosas perdem sua transparencia e irritabilidade outros elementos cellulares ou parte delles, cilios vibrateis, spermatozoides, perdem seus movimentos, sua irritabilidade recobrando-se facilmente desde que escapam a sua acção; quanto as alterações estruturales, a retração a modificação dos movimentos dos prolongamentos protoplasmicos dos neuronas pode permittir explicar a suspensão da conductibilidade nervosa.

Diz Stohviss; em parte alguma a relação entre a identidade de estructura chimica e a identidade de acção physiologica é mais claramente evidente do que para este grupo.

A methana $C H^4$ dá origem pela substituição successiva de um, dois, tres e quatro atomos de hydrogeno por um, dois, tres, quatro atomos, de

chloro, as methanas monochloradas ($C H^3 Cl$) bi-chlorada $C H^2 Cl^2$, trichlorada ($C H Cl^3$ Chloroformico e tetrachlorada ($C Cl^4$) tetrachlorureto de carbono).

Elles teem acção semelhante sobre o systema nervoso central, provocam o somno e a anesthesia total.

Seu poder toxico e a intensidade de sua acção sobre o systema nervoso central, especialmente sobre o cerebro parecem crescer na razão directa dos atomos das cellulas, muito embora Heyman e De Buch por experiencias feitas sobre o coelho tenham demonstrado que o chloroformio, $C H Cl^3$ seja dos quatro o mais toxico.

A explicação dada por elle é a seguinte: o chloroformio teria a molecula aberta tendo o chloro (Cl) uma valencia superior a unidade (tri, penta ou hepta) enquanto que a molecula do tetrachlorureto de carbono (seria uma molecula fechada, qualquer que fosse a valencia do chloro, destarte no atomo do chloro as valencias não saturadas teriam para os tecidos affinidade especial pelo

estado nascente tornando a methana trichlorada mais toxica que os seus congeneres.

Facto identico se passa com os productos de substituição chlorados da ethana, os quaes teem tambem acção anesthesica. A ethana contem seis atomos de hydrogeno substituiveis por atomos de Cl, na formula empirica destas substancias não corresponde a sua formula de estructura. A ethana monochlorada representa um corpo unico, mas a ethana dichlorada apresenta-se em duas variedades



—o chlorureto de ethyleno

$\text{CH}^2 \text{Cl}$ e o chlorureto de ethylideno

CH Cl^2

CH^3 : a ethana trichlorada $\text{C}^2 \text{H}^3 \text{Cl}^3$ tem tambem dois isomeros que são



CH Cl^2 chlorureto de ethyleno monochlorado e o



C Cl^3 o methychloroformio.

Estudando-se successivamente os derivados

chlorados do propylo, butylo e amylo acharemos corpos analogos e gosando de propriedades anesthesicas.

As mesmas opiniões podem se manifestar relativamente aos derivados bromados e iodados: enquanto elles conservam o estado fluido e são volateis gozam de propriedade anesthesica, iodureto de ethyla, ($C^2 H^5 I$) bromureto de ethylo ($C^2 H^5 Br$); quando porém o derivado affecta o estado solido perde sua propriedade anesthesiante; iodoformio ($C H I^3$) opposto ao bromoformio ($C H Br^3$), suppõe-se que o organismo vivo não possa reagir sobre um producto solido quasi insolavel como reage sobre uma substancia liquida.

Manifestam egualmente propriedades homologas alguns productos de substituição da aldehy de ethylico iodados, bromados e chlorados.

Tomemos a aldehy de ethylica $C^2 H^4 O$ substituamos tres atomos de hydrogeno por outros tantos de chloro e teremos assim o chloral; substituindo-se egual quantidade de bromo ou iodo ou iodo teremos productos que gozam de proprie-

dades semelhantes ao chloral, especialmente as hypnoticas.

Diz o auctor citado que a acção destes medicamentos não depende exclusivamente destes elementos de substituição na molecula, mas sim de uma exaltação de propriedades da propria molecula. Busca confirmar esta asserção baseando-se em experiencias feitas por Hertz e outros com os derivados chlorados do acido oxalico, chloroxaletyline e chloroxal methylina comparativamente aos oxalothyline e oxalmethylina.

Elles agem de modo identico relativamente ao orgão central da circulação, mas de maneira diferente sobre a pupilla; a *acção* narcotica exercida sobre o systema nervoso central existe em todos elles muito embora se accentue mais sobre os derivados chlorados.

Quanto aos alcaloïdes naturaes o estudo feito sobre alguns como a morphina, codeina, thebaina, etc., parece que a acção intima se manifesta tanto mais intensa quanto maior numero de $C H^2$ existir em suas moleculas.

Parece fóra de duvida que a mudança na estrutura chimica de uma substancia seja capaz de modificar-lhe a acção primitiva, diminuindo-a ou aniquilando-a.

Estudemos alguns factos que se passam com a atropina e a piperina, relatados por Buchein.

Retirando o radical acido das molleculas e substituindo por um radical alcoolico sua acção característica desaparece; introduzamos o radical methylico, o composto resultante da methilpiperidina perde a acção da piperina, approximando-se da propriedade da pyridina analogá ás da piperidina.

Estes factos se repetem quando se introduzem os radicaes ethylico, propylico ou amyco e quando ainda toma-se a tropina fazendo-se identicas substituições que fazem perder a propriedade mydriatica. Na constituição da atropina está em desacordo Ladenhege Ruchein, dizendo que é um derivado da tetra-hydropiridina, na qual um atomó de de hydrogeno é substituido pelo grupo methylico.

Os medicamentos organicos têm por base um hydrocarbureto quer seja saturado ou não, sendo

necessario porem que na molecula deste composto se possa ahi introduzir diversos agrupamentos que dão-lhe as differentes funcções alcooes, ethers, phenoos etc. Estas substancias actuando no organismo como medicamentos agem segundo muitos pharmacologistas não pela sua grandeza molecular, mas sim, pela relação dos elementos, isto é, pelas ligações simples, dupla ou triplices, pelas radicaes.

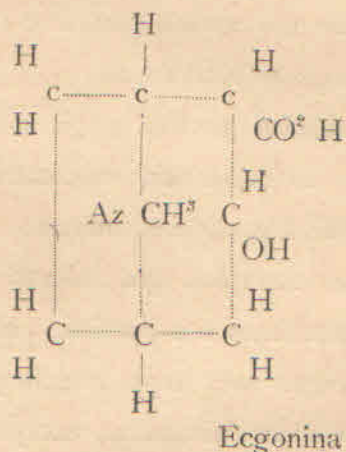
Ehrlich admite na substancia medicamentosa duas partes: uma é a toscophoro e a outra haptophoro tal como nas tinturas que uma parte é a Chromophora e outra é Haptophora. A molecula da substancia viva tambem é por elle supposta constituída de um nucleo central e de numerosas cadeias lateraes ou receptoras.

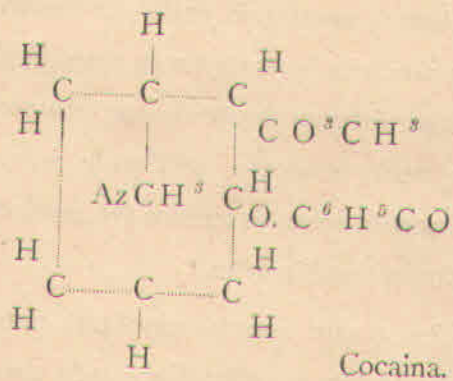
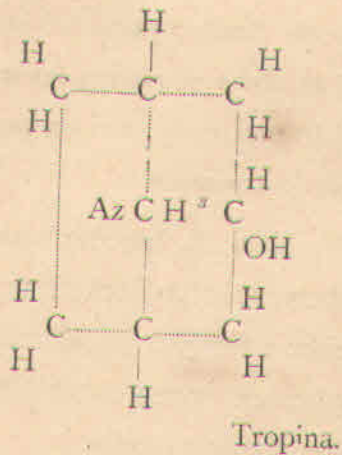
As substancias que tem a agir sobre as cellulas quando são as substancias medicamentosas agem por intermedio das cadeias lateraes.

Um dos exemplos que melhor se prestam a evidenciar este facto é a cocaina. Ella se compõe de duas partes: uma representada pela *ecgonina*, fixa para todos os alcaloides, excepto a benzoylo

pseudotropina servindo de suporte a dois radicaes; outra representada pela *methyla*, que é o haptophoro, sendo o benzoylo o toxophoro.

A *ecgonina* é inerte por si mesma; *anesthico* só seo ether methylico; tambem apparecendo a função anesthesica após a entrada do radical benzoylo que é paralyzante da mesma forma que os derivados da benzina em cuja molecula abundam as ligações duplas. A ecgonina é um toxico paralyzante de constituição proxima a da tropina, tendo as propriedades mydriaticas conhecidas; vejamos as formulas de constituição destes corpos—ecgonina, tropina e cocaina.





Collocando-se esta ultima substancia em contacto com as mucosas, dá-se o desdobramento, o radical benzoylo em estado nascente dá lugar ao phenomeno da anesthesia, ao passo que a ecgonina

produz sua acção toxica; quando é empregada em dose elevada; as fibras sensitivas cessam sua acção ao contrario do que se dá com as motoras; ella é um veneno do protoplasma.

A ecgonina alem da funcção basica devida ao *azoto* possui duas outras funcções chimicas, uma alcoolica, outra acida; a funcção acida é etherificada pelo alcool methylico em todos os alcaloides, a funcção alcoolica pelos diversos acidos.

Pois bem, a anesthesia pode ser explicada pelo facto das mucosas hydrolysarem com facilidade os grupos etherificantes de modo que o alcool methylico e o acido benzoylo produzem sua *acção* no estado nascente sobre os tecidos em contacto, dando em resultado combinações.

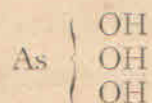
Justifica-se este asserto appellando para a acção da cocaina sobre a pelle desnudada que é nulla. O outro corpo é o 606.

O 606 é o dichlorhydrato de dioxy — diamino — arseno benzol.

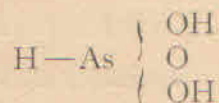
Apresenta com o atoxyl ou mais exactamente

com o *acido amino-phenil-arsenico* relações as mais intimas.

Este, descoberto por Bechamp em 1863 e considerado por este autor como arsenalidade derivado do acido arsenioso



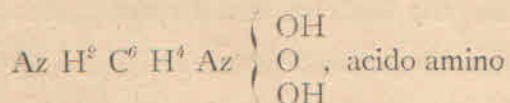
e que se pode representar debaixo da formula



Substituindo neste acido o atomo de hydrogeno directamente unido ao *As* pelo grupo monovalente.

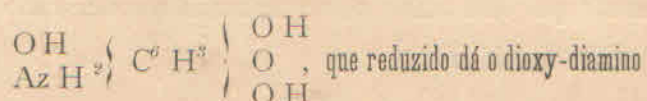
$\text{C}^6 \text{H}^4 \text{Az H}^2$ oriundo da Anilina

$\text{C}^6 \text{H}^5 \text{Az H}^2$ se obtem o corpo



phenylarsenico cuja constituição foi estabelecida por Ehrlich e Berthein.

Substituindo em atomo de H do grupo phenolico por uma OH, se obtem o acido hydroxy-amino-phenylarsenico.



Arseno benzol — 606

Leon Bizard — Leonis Lesage

O 606 porém entregue ao consumo como medicamento é o dichloydrato. Este producto differe do atoxil porque o arsenico neste é pentavalente ao passo que no 606 é trivalente.

«Um medicamento, segundo Ehrlich, necessita de afinidade especial para o orgânismo em que vae agir para ser activo; são organotropos ou parasitropos, destes o que exercite as duas propriedades, não póde ser empregado porque destróe o microbio a cellula sã; tendo cada um certa predileção para determinado parasita.

Foi baseada nesta opinião que após ter estudado a acção de certos productos arsenicaes contra os tripanosomas e contra o spirochetes, Schaudíun

vendo que uns eram tóxicos para o organismo, outros não podiam diffundir atravez certos tecidos e outros eram impotentes para destruir certos microbios, que elle descobrio o 606 »

A acção do dioxydiamido arseno benzol se faz sentir graças a presença de seos tres agrupamentos químicos, é fixado de maneira especifica pelo organismo de parasitas de generos differentes. E sobretudo o radical amido em posição ortho que achando em todos uma serie de parasitas differentes os chimio receptores «correspondentes confere ao producto uma actividade que se manifesta sob aspectos diversos ».

Ehrlich e S. Hata — (la chimio therapie experimentale des spirilloses).

Actuando sobre a malaria, trypanosoma é um poderoso destruidor dos spirochetes pela formação de anticorpos, succedendo-se no organismo uma serie de phenomenos e de substancias que outras medicações são impotentes para fazerem surgir.

Frankel procura explicar a acção intima dos medicamentos pelas suas formulas no espaço; o que

de lugar a esta theoria, foi a levedura de cerveja possuir um poder para os diversos assucars; entre o fermento e o fermentescivel deve existir uma relação stereo chimica.

O liquido protoplasmatico possui um poder reductor notavel, semelhando aos aldehydes, os compostos que se unem facilmente aos aldehydes são toxicos protoplosmaticos energicos, toxicidade que é correlata da afinidade do grupo aldehydico. Como exemplo deste enunciado ha o estudo comparativo das phenilhydrazina, da anilina e da acetanilide.

Destas tres substancias a menos toxica é a acetanilide e a mais toxica é a phenilhydrazina esta é reactivo das aldehydes; vendo-se as formulas destas tres substancias encontra-se na acetanilide o grupo $Az H^2$ modificado por substituição parcial pela acetyla ($C^1 O - C H^2$) cuja afinidade para a função aldelydica diminuirea intensamente.

Qualquer que seja o composto organico, quer elle tenha dois, tres, ou mais elementos em sua composição quantitativa é sempre formado de uma

reunião de elementos, trazendo cada um delles uma energia propria.

Esta nova opinião ainda não é aceita por todos os scientistas, sendo necessario mesmo provas mais concludentes; comtudo algum factos parecem orientar o novo caminho a seguir-se.

A interpretação dada á constituição dos corpos é muito differente, assim o atomo supposto indestructivel se transmutaria, explicação dada á radioactividade de certos corpos reputados simples, assim de mineraes contendo uranio se tem extrahido substancias differentes que não preexistindo nelles se transmutariam até o termo final — helium.

Transformando-se, os saes do radium emittem calor e electricidade tornando-se assim um reunião de cargas electricas, muito embora o trabalho particular que se traduz pela producção do calor e electricidade nos seja pouco conhecido.

Para se combinarem os elementos entre si é necessario que se achem em estado ionico, estado nascente dos antigos, auxiliando-os nestas operações, calor electricidade, etc.

As reações químicas e biológicas são reações de ions, de modo que se pode misturar Na Cl e Ag Az O³ Azo² secos sem que a reação se dê e se produza. Na Azo³, acontecendo porém que o minimo traço dagua dá origem ao phenomeno, que significa que o menor traço dagua dissocia electroliticamente os saes mineraes; os compostos organicos, neutros só tem acção dissociados o acido acetico porém como todos os que contiver em sua molecula o grupo (CO—OH) é dissociado em dois ions.

Estas substancias mineraes têm acção intima differente sobre o organismo.

O envolucro celular é semipermeavel, os ions a principio o atravessam, mas ahí na trama dos liquidos complexos do organismo passam-se phenomenos differentes dos que têm logar em contacto d'agua, de modo que um sal que era dissociado pelo contacto deste elemento não o é mais.

Dahi a divisão dos saes em absorviveis e não absorviveis.

« Nestes ultimos seos ions atravessam a parede protoplasmatica, levando sua acção sobre o liquido

ahi contido, operando substituições de elementos a elementos e transformações nos colloides que o compõem; os primeiros, os não absorvíveis, funcionando com substancias não ionizadas, provocam modificações do envoltorio externo, variando seu volume, modificando a viscosidade do conteúdo celular, atrahindo a agua celular para fóra.

Estas acções das substancias não absorvíveis reduzem-se a mudanças de estado provocadas pela presença de sua substancia extranha.

São combinações insolueis com os colloides azotados, irritantes adstringentes ou causticos.

Com o estudo aprofundado do liquido protoplasmico descobrio-se nelle colloides azotados em suspensão, formando granulações existentes em todos os logares em que se manifesta a vida tomando papel saliente o sodio e combinações do calcio de que não se podem apartar os organismos ao contrario do potassio que pode deixar de existir em minima quantidade.

Tomemos em hydro carbureto, como é sabido, elles são o esqueleto dos compostos organicos, ori-

ginando-se seus elementos, um do acido carbonico (carbono) outro dagua (o hydrogeno).

Estes compostos apresentam-se nas cellulas como carburetos formenicos, aromaticos, terpenicos, etc., tomando individualidades de alcool, phenol, ethers, etc., transformam-se neste ultimo especialmente com radical methylico.

O carbono é deprimente, o hydrogeno é excitante conforme o predomínio de um destes elementos delle tirará sua faculdade predominante o corpo formado, podendo ainda ser devida a sua faculdade deprimente ou excitante as ligações duplas ou triplas da mollecula.

Os hydrocarburetos se dividem e formenicos ou da serie graxa e aromatica; os da serie graxa em saturados e não saturados.

Os hydro carburetos saturados são comprehendidos na formula geral $C^n H^{2n-2}$ em que o numero de atomos de H é o duplo dos de carbono mais dois occupando o primeiro logar o gaz dos pantanos CH^4 seguindo-se-lhe a estes ethana propana etc. por addição do grupo CH^2 .

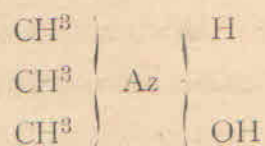
Estes todos têm similitude de acção, todos produzem anesthesia, somno, morte por asphyxia, sendo que sua acção paralyzante é tanto maior quanto maior o numero de atomos de carbono.

Os carburetos incompletos nos quaes o carbono existe em maior quantidade contem ligação dupla e triplice.

Com exemplo typico temos o ethyleno, nestes carburetos ethylenicos a relação dos atomos de carbono para o dos de hydrogeno é de 1:1 de modo que attendendo-se a valencia do carbono vê-se que estes carburetos têm uma triplice ligação.

O acetyleno é um toxico energico sua acção assemelhando-se a do oxydo de carbono.

Pode-se demonstrar o effeito das ligações produzindo a toxicidade de uma substancia pelo seguinte exemplo— tomemos o hydrato de trimethylamonio cuja formula é



e façamos delle derivar a cholina, a neurina e a acetenyl por substituição do atomo de hydrogeno pelos grupos $(\text{CH}^2 \text{CH}^2 \text{OH})$ para a cholina, $(\text{CH} \text{CH}^2)$ para a neurina e (C CH) para o acetenyl.

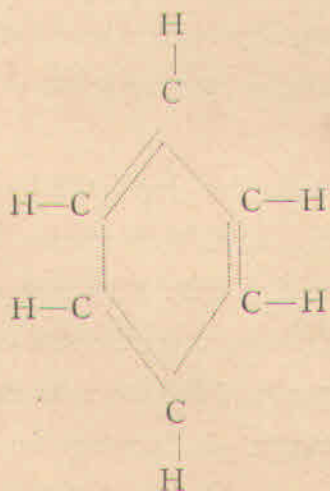
O hydrato de methylammonio exerce a função de uma base a cholina ou trimethyl oxyethylammonio hydroxylado é um producto normal do desdobramento dos licithynas no intestino, composto sem ligação dupla.

Da cholina chega-se á neurina produzida no intestino doente, toxico violento, devido a dupla ligação; isto se consegue eliminando uma mollecula d'agua do radical alcoolico ethylico; levando-se mais longe a eliminação, isto é, tirando-se um atomo do hydrogeno da neurina teremos o acetenyl ainda mais toxico que a neurina.

Na benzina cuja formula é um exagono baseada na tetra tomicidade do carbono vê-se que elles se saturam por tres ligações; segundo a opinião de Kekulé é uma cadeia fechada composta de seis atomos de carbono e seis de hydrogeno.

Nessa molecula cada atomo de carbono que tem uma valencia igual a quatro, troca de um lado duas atomicidades com um atomo de carbono visinho, de outro uma atomicidade com outro atomo de carbono, fica assim para cada atomo de carbono uma atomicidade devoluta, sendo seis os atomos de carbonho, haverá seis atomicidades livres saturadas por seis atomos de hydrogeno.

A formula é um hexagono regular cujos angulos são occupados pelos seis atomos como se vê:



Substituindo neste corpo atomos de hydrogeno pelos radicaes alcoolicos teremos derivados homo-

logos de serie $C^n H^{2n-6}$ ficando porem fixa, invariavel a cadeia principal, benzina.

Dando-se a substituição dos atomos de hydrogeno pelo radical methylico cuja atomicidade é igual a um obteremos os seguintes corpos homologos tolueno, xyleno, mesityleno nos quaes o grupo CH^3 entrou uma, duas e tres vezes. ($C^7 H^8$, $C^8 H^{10}$, $C^9 H^{12}$). Na benzina nota-se o caso de isomeria de posição ou de compensação; a benzina não tem isomero na serie aromática, e seu primeiro termo é o tolueno; mas si na molecula introduzirmos 2, 3 e 4 cadeias lateraes originar-se-hão varios casos de isomeria.

Si a entrada do grupo CH^3 for igual a dois teremos tres casos de isomeria; facto igual se dará si forem tres cadeias lateraes que penetrarem por substituição na molecula deste corpo.

Sendo porém differente uma das tres cadeias lateraes o numero de isomeros se elevará a seis, poderá elevar-se até dez o numero dos isomeros si todas tres forem differentes entre si; sendo quatro as cadeias lateraes e identica entre si teremos tres

isomeros, sendo desiguaes teremos trinta casos de isomeria.

A isomeria por compensação fica na dependencia da natureza dos radicaes alcoolicos.

Ladenburg porém admite na benzina nove ligações simples em logar de tres duplas e tres simples.

Por este rapido esborço se vê que a benzina é importante pelo numero de duplas ligações, ella é uma substancia paralyzante, deprimente do cerebro e centros nervosos dizen-a a antiseptica e desinfetante produz embriaguez quando ingerida em grandes doses, quando é inhalada ou applicada em injeccão intra-venosa é anesthesica.

Os carburetos graxos exercem sua acção sobre os centros sensitivos. Dentre os productos descobertos por Anderson na distillação dos ossos e isomericos com os alcaloides derivados da benzina se encontra a pirydina que se encontra nas decomposições dos alcaloides vegetaes.

Ha analogia entre a benzina e a pyridina, assim é que se aquecendo tres molecula de acetyleno ellas só condensão e dão benzina; mistu-

rando-se duas moleculas de acetyleno e uma de acido cyanhydrico só obtém a pyridina ($C^5 H^5 Az$).

Pode-se admittir que a pyradina é a benzina na qual um dos anneis (CH) fosse substituido por Az.

As bases pyridicas são todas toxicas e paraly-santes.

Sua acção se faz sentir sobre os centros ner-vosos e depois sobre os nervos da periphéria.

Ellas são antifermentisciveis os alcaloides hydro-piridicos são muito venenosos. A pyridina que resiste a* temperatura rubra sem decompor-se tem acção analoga a dos nitritos, dos etheres nitrosos em que existe o grupo Az—O.

Os hydro carburetos da serie $C^n H^{2n-4}$ cuja norma $C^6 H^8$ ainda não estudada dá origem ao terebentino $C^{10} H^{16}$, occupam logar intermediario entre os saturados e os não saturados.

O mais conhecido delles a essencia de tereben-tina resulta de $C^6 H^8$ pela substituição de um dos grupos C H pelo radical alcoolico methylico CH^3 e de um atomo de hydrogeno de um segundo

grupo CH pelo radical alcoolico propylico —
 C^3H^7 .



A terebentina que irrita a pelle, passando no sangue procura se eliminar pelos rins e vias respiratorias exerce em doses exageradas accção deprimente sobre o cerebro é um anesthesico no que se baseia seu emprego nas molestias da bexiga e urethra.

Os derivados hydroxylados destes carburetos; com a terpina $C^{10}H^{16}(H^2O)^2$ e o terpinol $C^{10}H^{16}H^2O$ se exercitam como alcooes secundarios.

A terpina como o alcool diatomico de hexahy-

drocymena por substituição de duas oxydrilas a dois atomos de hydrogeno no carbureto a acção da terpina é devido a presença dos grupos fixadores O H. Estes compostos são antisepticos,

Deve-se portanto considerar os carburetos com o supportes que dão aos diversos corpos resultantes das substituições nelles feitas propriedades as mais diversas, ora reforçando as propriedades primitivas ora modificando-as até a annullação completa das mesmas.

Assim por exemplo substituindo por chloro o hydrogeno de carbureto formenico a consecuencia é o augmento dos effeitos deprimentes sobre o musculo cardiaco e da acção hypnotica. Attestam este phenomeno a chloretona; o chloroformio e o hydrato de chloral.

Este ultimo é um hypnotico, produz anesthesia quando empregado em fortes dozes.

Liebig descobrio-o e Dumas deu a sua constituição $C^2 H Cl^3 - HO^2$.

Formula de estructura— $CH Cl^2 - Cl \begin{matrix} O H \\ O H \end{matrix}$

A principio objecto de curiosidade e só depois de trinta annos iniciado o seu emprego em clinica, obtido por meios diversos—chloro sobre alcool resfriado, chloro sobre amido, assucar etc., só se o deve empregar chimicamente puro, porque o H Cl que acompanha o mal purificado, é irritante. A luz e o ar atmospherico o alteram produzindo formiato de amoniaco e chloroformio.

Iniciando o estudo da acção medicamentosa do hydrato de chloral, Liebrech procurou antes de tudo ver a acção de certas substancias sobre elle e obteve chloroformio e formiato alcalino quando o punha em reacção com uma solução alcalina, e affirmou que a acção pharmaco-dynamica deste corpo residia nesta transformação, na libertação do chloroformio em estado nascente em presença dos elementos do sangue.

Suppunha elle que a acção do meio alcalino era successiva, fixando-se sobre os ganglios cerebraes, sobre os da medulla e os do coração.

Personne empreendeu a pesquisa do chloroformio no sangue. Byansou e Føllet demonstraram

na urina a existencia do formiato alcalino e ligaram á producção das acções hypnoticas e hypno-anesthesicas a influencia da asphixia originada pela oxydação do acido formico pelo oxygeno das hematina.

A acção dos trichloroacetatos na economia e acção desyhdratante do formiato de potassio vinham em auxilio de Byasson.

A alcalinidade do sangue facilita o desdobramento do hydrato de chloral. Guerin levou mais longe seo entusiasmo por esta opiniao dizendo que os albuminoides tambem o decompõem até num meio fracamente acido.

Parece porém que a temperatura de 38° seja necessaria para a decomposição (Pouchet). Outros porém negam a acção inteira do chloral devido a seo desdobramento, Gubler, Dieulafoy Nothnagel e Rossbach etc. Pouchet porém admite a decomposição debaixo da dependencia da actividade vital das cellulas, da alcalinidade do meio.

O homem debaixo da acção do hydrato de chloral (4 grammas) no fim de 20 minutos sente a acção irresistivel do somno não podendo manter-se em

equilíbrio, ficando com a respiração e o pulso retardados, musculos relachados, pupillas retrahidas, olhos voltados para dentro tal como no somno chloroformico.

Elevando-se a dose manifestam-se os phenomenos toxicos a insensibilidade é completa, vem a mydriase, retardamento notavel dos movimentos respiratorios, a rythmia das contracções cardiacas e a morte brusca ou lenta.

A acção hyponotica do hydrato de chloral faz sentir nos individuos um somno quazi natural tanto no homem são quanto no doente.

A sensibilidade desaparece da periphéria para o centro, a alteração do dynamismo do elementos cellulares sensitivos está em relação estreita com a modificação determinada pela influencia que o chloral faz soffrer ao sangue, a circulação as trocas nutritivas e ao protoplasma dos elementos nervosos, tomando os prolongamentos protoplasmaticos das cellulas pyramidaes uma apparencia moniliforme menos accentuada que é determinada pelas morphina ou o chloroformio mas entretanto apreciavel.

Dirigindo a principio sua acção sobre a substancia cinzenta dos hemisferios cerebraes leva a medulla agindo sobre o poder excito motor, sensitivo e reflexo.

Na serie aromatica a substituição dos atomos de hydrogeno por atomos de chloro não dá lugar producção de anesthesico algum, mas sim ao augmento das propriedades antisepticas, de modo que elles passam no organismo sem soffrer em uma modificação de especie alguma.

O bromo acompanha o chloro nas suas manifestações, isto é, tem propriedades analogas, ao passo que o iodo quando substitue o hydrogeno os compostos resultados agem como antisepticos.

Tomemos um hydro carbureto substituamos um ou mais atomos de hydrogeno por outros tantos oxydrilas resultará um composto de funcção differente — o alcool, que conforme o numero de hoxydrilas será mono, dia, triatomicos etc.

Kolbe porém estudando si a ligação da hoxydrilla com a carbono si fazia por intermedio de um,

dois atomos de hydrogeno ou sem elle dividiu-os em primarios, secundarios e terciarios.

Dos alcoes primarios o que inicia a serie é o alcool methylico CH_3OH , sendo que o immediato, ethylico, é o que vulgarmente se designa por *alcool*, os homologos superiores são designados por — alcoes superiores.

Fazendo notar a importancia da atomicidade dos alcoes, diz Pouchet — os alcoes mono-atomicos constituem a classe dos carbinoes de que o alcool ordinario é o typo; os dialcoes, isto é, os alcoes di-atomicos constituem a classe dos glycoes a cholesterina, é um alcool deste grupo; os alcoes triatomicos dos glyceroes, cujo typo é representado pela glycerina; os tetratomicos formam a classe dos erythroels cujo typo é representado pela *erythrite*; os pentatomicos, cuja classe não tem nome especial são representados pela pinite, quercite, scylite; enfim os termos mais elevados são representados pelos manni-toes, cujo typo é a mannita.

O alcool como os anesthesicos geraes actua sobre o protoplasma deshydratando-o.

Absorvido rapidamente pelo organismo é um tóxico, até seus vapores bastam para embriagarem os indivíduos (o caso de Mesnet citado por Pouchet). O fígado e o cérebro são os pontos de preferência do álcool; em alta dose parte é eliminada em natureza e produz os mais graves accidentes taes como a paralyisia e a morte.

Levando sua acção modificadora sobre o sangue até a degenerescencia gordurosa das hematias, a alcalinidade e a sua coagulação, sobre a respiração, circulação, secreções, systema nervoso produz a embriaguez que não é mais do que a maior manifestação do seu poder tóxico.

Deshidratante; como é o álcool, se manifesta um irritante e um coagulante das materias albuminoides.

O álcool é tambem um especifico pela presença de oxydryla; derivando-se do hydrocarbureto, modifica-lhe as propriedades toxicas; comprova esta asserção o estudo comparativo da ethena e do álcool vinico.

Quando na molecula do hydrocarbureto se

ravel das propriedades toxicas do corpo primitivo, quando porém ao em vez do radical methylico é um radical aromatico as propriedades toxicas do corpo se exaltam, augmentam de intensidade.

Assim acontece na natureza em que a maioria dos alcaloides contem oxydrilas etherificados pelo methylo.

Este radical oxydrila exerce influencia natural sobre a acção physiologica. Destarte substancias pouco activas podem tornar-se venenos energicos pela substituição do radical oxydrilico a um atomo de hydrogeno.

A cholina só manifesta sua acção sobre o coração, as pupilas, as glandulas em doses elevadas. Mas oxydando-a se consegue produzir a muscarina, toxico muito conhecido.

Retirando-se egualmente dos corpos o radical oxydrila produz-se uma modificação manifesta na acção primitiva: assim retirando-se da morphina e da codeina o grupo O H se produzem os corpos apomorphina e apocodeina, a acção narcotica e toxica da morphina se enfraquece.

Um exemplo citado por Stokviss é o do ácido salicylico ou oxybenzoico em que no benzol se substitue um átomo de hydrogeno pelo radical OH e ajunta-se CooH .

Nelle certas propriedades originam-se do grupo OH; este grupo pode occupar posição differente e um átomo de hydrogeno de qualquer delles pode ser substituido por um radical alcoolico sem que isto influa sobre o numero de elementos do corpo, influido porém quanto ao corpo originado e as suas propriedades desde que se toque no grupo OH.

Que é importante o facto da etherificação das funções basta attender-se ao facto de que os venenos fabricados por nosso organismo eliminam-se debaixo de forma de ethers.

Tomemos agora um hydrocarbureto aromatico e substituamos um ou mais átomos de hydrogeno pelas oxydrilas o composto resultante é o phenol. Estes corpos reproduzem as propriedades da benzina, são anestheticsos.

O (*phenol*) ácido phenico (phenol ordinario) ($\text{C}^6\text{H}^5\text{OH}$) solúvel em 26 vezes seu peso d'agua

hydrata-se e coagula a albumina e seus congêneres, sem que por isto contraia combinações estáveis, que se deixam de compor mais facilmente e mostrando uma afinidade maior para o protoplasma vivo, torna-se assim um antiseptico geral.

A introdução do oxydrilla no núcleo da benzina não tem acção sobre a toxicidade. A acção do phenol lembra phenomenos de catalyse pela contracção de união passageira com o colloide da cellula viva.

Algum corpo em cuja molecula se notar a oxydrilla, alcool por exemplo, e que for capaz de se unir com elle (phenol) rouba-lhe o poder caustico e coagulante.

A medicina aproveita a acção antiseptica do phenol fundando-se no poder destruidor dos microorganismos.

Fazem excepção as bacterias da putrefacção intestinal que são pouco sensiveis; a explicação do facto se encontra na producção deste corpo no intestino onde podem viver os microorganismos, reunindo-se o phenol ao acido sulfurico e ao glyceronico produzindo ethers inoffensivos ao organismo.

É ainda um desinfectante, ou desodorisante. Sobre os tecidos é um irritante local, produz uma sensação de queimaduras, insensibilidade anestesias e depois uma escara branca e profunda, podendo ir até a necrose si a solução for concentrada e de uso prolongado.

No interior age como excitante, depois como deprimente do systema nervoso. Sua acção sobre os colloides cellulares dá logar a uma inflammação do tubo digestivo que pode ir até a morte.

A resorcina pyrocatechina e hydroquinona, dyphenoes isomericos, são menos paralysantes e convulsionantes que o acido carbólico, porém mais toxicos: o pyrogallol phloroglucina e oxyhydroquinona são os mais toxicos dos derivados hydroxylados das benzinas.

Quando os compostos organicos contem em suas moleculas o Azoto ou exerce a função de aminas ou de amidas. A acção intima das amidas é pouco precisa.

Os albuminoides se desdobram no intestino; apparecendo estes corpos que são inoffensivos e

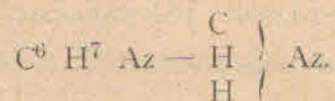
combinados ao ammonio, resultado do anterior desdobramento.

O carbonato de ammonio soffre reacções no nosso organismo, transforma-se em uréa, substancia inocua que serve de base as urethanas.

A uréa é o ultimo producto de decomposição das materias azotadas que se acham no organismo, eliminando-se pelos rins, accumula-se no sangue quando estes doentes.

Segundo a opinião de Sezales é diuretico e a de Gallin é toxico sobre certos animaes.

Os ammoniacos compostos de serie aromatica são toxicos, a anilina.



Respirada no estado de vapor é rapidamente absorvida e dirige sua acção para o sytema nervoso.

O envenenamento é manifestado pela dilatação da pupilla, insensibilidade da pelle, frio nas extremidades etc.

Este facto mostra a acção manifesta da natu-

reza do hydrocarbureto que substitue o hydrogeno no amoniaco composto.

Os alcaloides vegetaes porém não tem constituição chimica definida; conteem ligações duplas, comparados aos carburetos terebenicos se encontra como nelles um excesso de hydrogeno.

Brövn e Frajer demonstram que «grande numero de alcaloides teem acção curariforme, desde que o hydrogeno é substituido pelo radical methylico «quê por meio deste composto novo se formam combinações sulfuricas e iodydricas. A strychnina transformada em sulfato de ethystrychinina deixa de ser tetanisante e adquire propriedades semelhante a do curara.»

O mesmo phenomeno se dá na morphina, atropina, veratrina, quinino e narcotina se introduzirmos o radical methylico, estes corpos a semelhança da methystrychnina manifestarão acção curarice.

Alem das amidas e aminas o Azoto pode figurar em compostos organicos formando os grupos AzO e AzO^2 azotoso e azotico.

Estes grupos característicos dos éteres azotoso e azótico tem nos compostos orgânicos importância terapêutica; podem confundir-se pela semelhança de suas propriedades e até transformarem-se.

A acção destes agrupamentos é devida aos íons nitroso e nítrico, os éteres nitrosos scindem-se em álcool e ácido nitroso, no íon nitroso o azoto funciona com trivalente, enquanto que no nítrico funciona com pentavalente tornando-se portador de duplas ligações.

É um paralisante do mecanismo vaso-constrictor central e periphérico, podendo produzir asphyxia, a pressão sanguínea cahe, apparece a vasodilatação, acceleram-se os batimentos do coração e o pulso frequente, como ether nitroso temos o trinitro glycerina ($C^3 H^5 Az^3 O^6$) ether nitroso o nitrito de amylo ($C^5 H^{11} O Az O$).

Os éteres mono e polynitrados da erythrite differenciam-se os mono e dinitrados dos outros porque estes têm acção mais persistente.

Quando porém a substituição nitrada se dá na série de aromaticos cujo representante mais impor-

tante é o acido picrico $C^6 H^2 (AzO^2)^3 OH$ os corpos são toxicos e formam com o protoplasma uma combinação insolúvel.

O acido picrico tem uma oxydrilla phenolica e tres agrupamentos AzO^2 estes modificam a acção caustica do phenol ordinario e augmentam a acção anesthesica, junte-se a faculdade de formar com os proteides combinações insolúveis e o resultado é ser o acido picrico ou o trinitro phenol um calmante local.

Nas queimaduras se tem tirado um grande partido deste medicamento.

Outros ethers os do acido cyanhydrico contêm o elemento Az, mas não têm importancia therapeutica.

Além destes grupos que exercem acções diferentes existe o aldehydico que é consequencia da oxydação indirecta dos alcooes e que tem o radical CO.

Si a oxydação dá-se nos alcooes primarios temos um aldelyde propriamente dito; si dá-se nos secundarios ou terciarios temos uma acetona.

Nos aldehydes primarios as ligações são saturadas uma por um residuo hydrocarbonado e a outra pelo hydrogeno; nas acetonas as ligações são saturadas por grupos hydrocarbonados.

O grupo característico dos aldehydes primarias é um irritante das mucosas e tambem um antiseptico; quando se junta aos colloides do organismo vivo dá em resultado a producção de combinações pouco soluveis.

O croton chloral é a aldehyde butylica trichlorada ($C^4 H^5 Cl^3 O$).

Tem acção especial sobre as cellulas nervosas cerebraes, é um anesthesico cephalico é hypno-anesthesico mais energico do que o chloral.

O bromal, aldehyde tribromada é mais irritante do que o chloral determinando congestão intensa das mucosas ocular e respiratoria; sua acção anesthesica menos intensa que a do chloral, assim como é menos profundo o somno e menos forte a acção sobre o coração e a circulação.

Outros o querem como modificador das secreções bronchicas.

Os hypnoticos que contem o grupo caracteristico dos aldehydes primarias tem uma acção electiva para o cerebro mais accentuada.

Todavia a acção toxica do grupo aldehyde pode ser modificado, basta a entrada de oxydrillas.

As acetonas exercem a mesma acção que depende da natureza dos radicaes carbonados em contacto com o grupo CO—Carbonyla—Corroba a opinião de ser hypnotica a acetona o facto de se encontrar esta substancia nos diabeticos que são em geral atacados de coma.

Oxydando-se uma aldehyde obtem-se um acido caracterisado pelos carboxydrilla (Co. oH).

Este grupo age por si como um depressor do cerebro, esta influencia porém é dependente do radical do hydrocarbureto ao qual está annexa a carboxydrilla.

Quando este grupo está sosinho na molecula de um acido da serie gordurosa o poder toxico é augmentado; quando porém são dois os grupos parece haver uma neutralidade de acção, justificam esta opinião os acidos tartricos $C^4 H^6 O^6$ (tartrico

Os hypnoticos que contem o grupo caracteristico dos aldehydes primarias tem uma acção electiva para o cerebro mais accentuada.

Todavia a acção toxica do grupo aldehyde pode ser modificado, basta a entrada de oxydrillas.

As acetonas exercem a mesma acção que depende da natureza dos radicaes carbonados em contacto com o grupo CO—Carbonyla—Corroba a opinião de ser hypnotica a acetona o facto de se encontrar esta substancia nos diabeticos que são em geral atacados de coma.

Oxydando-se uma aldehyde obtem-se um acido caracterisado pelos carboxydrilla (Co. oH).

Este grupo age por si como um depressor do cerebro, esta influencia porém é dependente do radical do hydrocarbureto ao qual está annexa a carboxydrilla.

Quando este grupo está sosinho na molecula de um acido da serie gordurosa o poder toxico é augmentado; quando porém são dois os grupos parece haver uma neutralidade de acção, justificam esta opinião os acidos tartricos $C^4 H^6 O^6$ (tartrico

direito, esquerdo, racemico e mesotartrico) e citrico $C^6 H^8 O_7 \times H^2 O$.

Derivando-se os acidos dos alcoes que tem o grupo $CH_2 OH$, sua acção é pouco energica, mas si nelles se encontra as duplas ligações immediatamente se modifica o seo modo de agir.

Na serie aromatica pode-se tambem introduzir o grupo $Co. OH$ no grupo benzonico, este facto dá logar a que a acção toxica se modifique diminuindo.

Age muito brandamente o acido benzoico $C^6 H^5 Co. OH$ que segundo a opinião de Stokwiss entrou na classe dos antisepticos pelo patronato entusiasta que gozava como antiseptico, o acido orthobenzoico. O chimicamente puro é o obtido por synthese.

Elimina-se no organismo combinado com a glycocolla debaixo da forma de acido hippurico; é um balsamico.

O acido salicylico $C^6 H^4 OH. CoOH$. é um derivado bisubstituido da benzina na qual dois atomos de hydrogeno foram substituidos um pelo oxydrilla OH e outro pela carboxydrilla $(CO. OH)$.

Antiseptico e antifermentiscivel para a fermentação da cerveja acidificação do leite; a putrefacção da urina, mas o poder toxico é fraco. Seo valor antiseptico foi amortecido pelo do acido borico iodoformio e outros, procurando-se até saber si o phenomeno era devido ao acido ou a seo sal.

Não tendo o emprego anterior pelas condicções especiaes que reclama quando é saturado perde de sua efficacia especialmente pela alcalinidade do meio. O modo de preparal-o influe na sua acção sobre o organismo.

