



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA  
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA  
(MEMBRO EPECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACELTIQUE»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;  
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA; A. MARQUES  
LEAL; A. MARTINS; A. MOZ TEIXEIRA; L. NOGUEIRA PRISTA; J. OLIVEIRA; E. PAQUETE;  
A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; A. J. C. RALHA; J. RAMOS MACHADO; L. D. RO-  
DRIGUES; L. SILVA CARVALHO; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. IX ✧ 1959

JANEIRO - MARÇO ✧ N.º 1

## TRABALHOS ORIGINAIS

### CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS DOS FRUTOS DO FUNCHO

A. FERNANDES COSTA

J. CARDOSO DO VALE

M. A. MAIA E VALE

No norte e centro do país encontra-se, com frequência, nos caminhos e campos incultos, junto das sebes e dos muros ou rochedos, uma Umbelífera característica da flora mediterrânica que na opinião dos consagrados naturalistas PEREIRA COUTINHO (1) e GONÇALO SAMPAIO (2) corresponde à espécie *Faniculum vulgare* Miller.

Na fértil veiga na foz da Ribeira da Mata, junto da Vila de Coja, Distrito de Coimbra, existe, com abundância, esta espécie, designada pelo nome vernáculo de funcho, mas que o povo dali conhece também, extensivamente, por erva doce e anis, consequência do sabor anisado e agradável dos seus frutos. O desenvolvimento da planta, como observamos no próprio local, relaciona-se com a fertilidade e frescura do solo; assim, encontramos, muitas vezes, plantas robustas, ramosas, quase com 2 metros de altura, em lugares abrigados mas insolados, junto dos muros e nos seus silveirais.

É uma espécie bem distinguida pelos seus caracteres, todavia ousamos recordar que a polimorfia observada sugere problemas de taxonomia que os naturalistas procuram resolver.

Interessou-nos saber se também nos fármacos — a essência e os frutos — se observam variações dos seus caracteres.

Uma próxima memória a publicar nesta revista (3) terá por objecto o estudo da composição química do óleo essencial. No presente trabalho descrevem-se os caracteres das plantas e frutos colhidos na referida região de Por-

tugal e em particular a estrutura microscópica dos aquénios, pormenorizando a disposição das células do endocarpo.

A planta é vivaz, robusta, glaucescente, glabra, com folhas providas de bainhas muito compridas e de limbo quadri, tri ou bipenatissecto sendo os segmentos divididos em lacínias filiformes e alongadas; umbelas grandes, com numerosos raios, cerca de vinte, sem invólucros nem involucelos; flores pequenas, sépalas de limbo sub-nulo, pétalas amarelas com apículos inflectidos, estiletos curvos e menores que os estilopódios.

A floração é estival e os frutos só amadurecem no Outono.

Os diaquénios — ligados por carpóforos no prolongamento dos pedicelos, bifendidos e presos na parte superior — são muito frágeis e na maturação separam-se, na generalidade, nos seus dois elementos.

Os aquénios são pequenos e ligeiramente arqueados, de 4 a 5 mm de comprimento e cerca de 1 a 2 mm de espessura, de cor esverdeada, mas pela maturação e exsiccção tornam-se castanho-esverdeados e castanho-escurecidos; secção transversal mediana plano-convexa com a face comissural sub-plana.



Fig. 1 — Aquénios de funcho espontâneo em Portugal. (Original)

Para as extremidades adelgaçam-se e numa delas pode observar-se o pequeno estilopódio cónico, suportando um estilete curvo-divergente e menor que ele; cinco costas nítidas, de cor amarela esbranquiçada, que alternam com quatro valéculas estreitas, de cor verde ou castanha. Cheiro agradável e aromático; sabor anisado, próprio e de amargo pouco aparente.

A estrutura microscópica dos aquénios corresponde ao modelo generalizado para os frutos das Umbelíferas aromáticas e em particular do funcho, razão por que resumimos a sua descrição.

Epiderme constituída por uma fiada de células de secção quadrada, tanto a transversal como a longitudinal, aproximadamente de  $15 \mu$  de lado, mas alongadas quando vistas de face, revestida de cutícula ténue, com raros estomas.

O mesocarpo em frente dos feixes libero-lenhosos torna-se colenquimatoso e a camada mais externa tem o aspecto de uma hipoderme; lateralmente, as

células são maiores, alongadas, de paredes celulósicas, finas, mas depois, nas camadas mais internas, mostram tendência para se lenhificarem. Junto dos feixes libero-lenhosos encontram-se umas células particulares, só de raras espécies de Umbelíferas, de paredes lenhificadas mas desigualmente espessas e de um aspecto crivoso ou reticulado irregular, por isso chamadas «células reticuladas»: umas vezes são arredondadas ou ligeiramente alongadas e medem  $20$  a  $30 \mu$ ; outras vezes mostram-se longamente rectangulares, com  $11$  a  $17 \mu$  de espessura e até  $80 \mu$  de comprimento, como se observa nos cortes longitudinais na face interna do lenho.

Na região mais interna — sobreposta aos feixes, às células reticuladas e aos canais secretores —, o mesocarpo reduz-se a uma ou duas fiadas de células de paredes modificadas, desigualmente espessadas, de preferência as internas e laterais.

Os feixes libero-lenhosos são constituídos por vasos de paredes lenhificadas, em geral anelados, com  $5$  a  $9 \mu$  de diâmetros, e por fibras; o liber, pouco desenvolvido, ocupa posições laterais de um e de outro lado do lenho.

No exame microscópico do pó observamos, com frequência, grânulos com os vasos lenhosos, fibras, algumas vezes isoladas, e as chamadas células reticuladas, muitas vezes aderentes ainda aos elementos do lenho.

Os seis canais secretores ocupam posições definidas na região das valéculas e na face comissural e estendem-se de uma extremidade à outra dos frutos: a

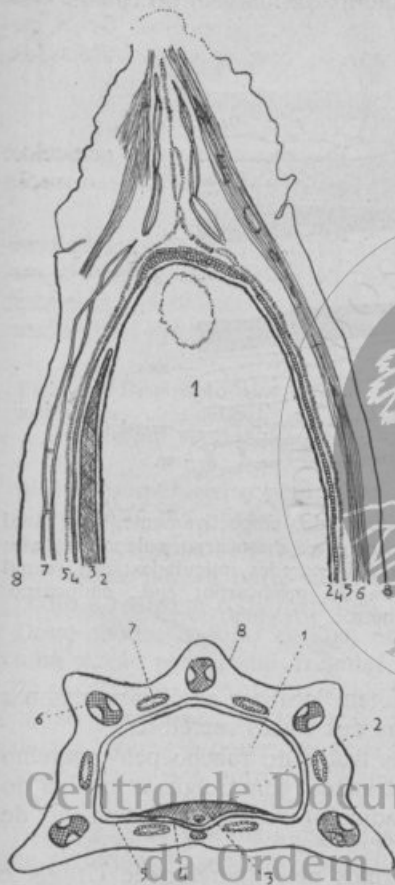


Fig. 2 — Esquemas de cortes longitudinal mediano e transversal do fruto do funcho: 1, endosperma; 2, camada castanha; 3, rafe; 4, tegumento externo; 5, endocarpo; 6, feixe libero-lenhoso; 7, canal secretor; 8, epicarpo. Ampliação:  $24$  diâmetros, aproximadamente. (Original)

sua secção transversal é elíptica e mede  $30$  a  $60 \mu$  de espessura por  $130$  a  $200 \mu$  de largura.

As células secretoras formam uma camada simples: nos cortes transversais e longitudinais mostram-se alongadas e estreitas, mas vistas de face são poligonais e identificam-se bem pela sua cor castanha escura e pelo seu conteúdo granuloso e corado. Encontram-se muitas vezes, no pó, fragmentos das paredes

do canal, facilmente reconhecíveis. Nos cortes tangenciais, raramente nos transversais, observam-se, com frequência, uns prolongamentos que parecem desempenhar o papel de sustentação com o fim de evitar o esmagamento do canal secretor, constituídos por elementos de paredes laterais espessas e alargadas nos topos, também coradas de castanho mas de conteúdo homogêneo que contrasta com as células secretoras granulosas da margem do canal.

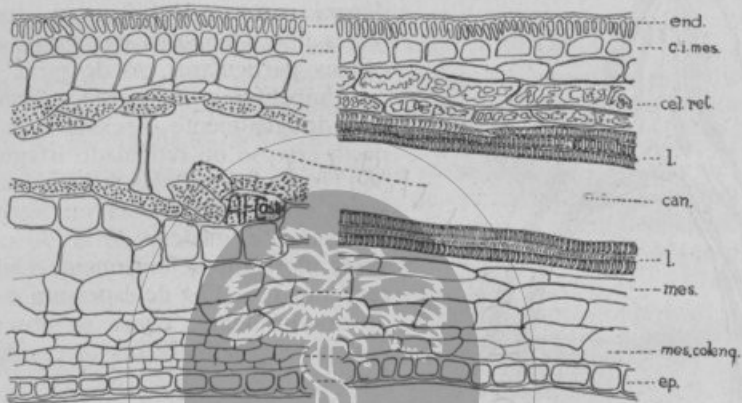


Fig. 3 — Cortes longitudinais do pericarpo, representando, respectivamente, um canal secretor e um feixe lenhoso: *ep.*, epicarpo; *mes. colenq.*, mesocarpo colenquimatoso; *mes.*, mesocarpo; *l.*, vasos lenhosos; *cel. ret.*, células de paredes reticuladas; *can.*, canal secretor óleo-resinoso; *c. i. mes.*, camada interna do mesocarpo; *end.*, endocarpo. Ampliação: cerca de 240 diâmetros. (Original)

Os reagentes microquímicos usuais permitem localizar as óleo-resinas nas células secretoras e junto das paredes internas dos canais secretores.

A dosagem do conteúdo de essência dos frutos do funcho pelo aparelho de UNGER (baseado na destilação do pó em contacto com a água e medida do volume de essência separada num tubo graduado) deu um valor médio de 3,5 %.

Não houve qualquer motivo para optarmos pelo aparelho de UNGER e certamente noutras circunstâncias não seria o preferido; era, naquele momento, o único que possuíamos.

O valor determinado aproxima-se da riqueza média do funcho do comércio e é um pouco inferior ao rendimento que obtivemos quando separamos, no nosso laboratório, uma essência do funcho espontâneo em Portugal com o fim de estabelecer a sua composição química (8).

O endocarpo é formado por uma fiada simples de células de paredes ligeiramente coradas de amarelo (por vezes mais intensamente devido à secreção dos canais resinosos que se difunde nas preparações microscópicas) com a forma de paralelepípedos compridos e baixos, com cerca de 30 a 40  $\mu$  de comprimento, próximo de 10 a 15  $\mu$  de largura e 3 a 6  $\mu$  de espessura, regularmente dispostas umas sobre as outras pelas suas faces maiores (Fig. 4).

Deste modo, aparece-nos com três aspectos diferentes: nos cortes transversais, de uma fiada de células rectangulares alongadas, unidas pelas faces

menores, com cerca de 30 a 40  $\mu$  por 10 a 15  $\mu$ ; nos cortes longitudinais radiais com uma fiada única de células muito estreitas e um pouco altas, dispostas no sentido vertical, aproximadamente de 3 a 6  $\mu$  por 10 a 15  $\mu$ ; nos cortes longitudinais tangenciais sob a forma de um pavimento de células rectangulares, regularmente dispostas, medindo próximo de 3 a 6  $\mu$  por 30 a 40  $\mu$  (Fig. 9).

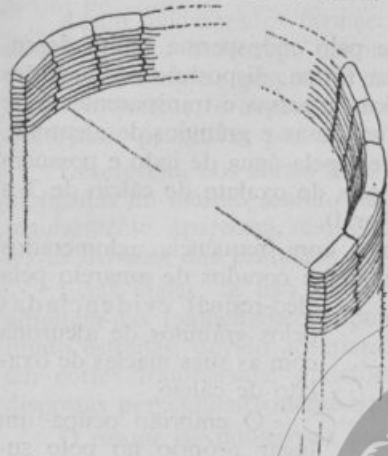


Fig. 4 — Disposição das células do endocarpo, considerando o aquénio na posição vertical. (Original)

plastos numerosos e perduráveis, de uma zona interna de células maiores de citoplasma não aparente; os cinco feixes correspondentes às costas e o sexto da face comissural e bem assim os seis canais secretores aproximam-se gradualmente para a parte superior do estilopódio e reduzem o diâmetro da abertura. Deste modo, o tubo possui, em baixo, uma secção pentagonal irregular, ocupando os feixes os ângulos salientes e os canais secretores os lados encurvados; depois, pouco a pouco, os feixes aproximam-se uns dos outros, os canais secretores diminuem de diâmetro e ocupam posições cada vez mais recuadas até que na extremidade superior do estilopódio se forma um anel lenhoso, estreito, com a participação das células reticuladas, muito numerosas. O revestimento interno é formado pelas células características do endocarpo.

O tegumento está reduzido ao extremo, a uma fiada única (no polo superior, em volta da amêndoa, desdobra-se em novas camadas) de células de paredes celulósicas e espessas, mais as internas, de forma rectangular nos cortes transversais e quase quadradas nos longitudinais, com cerca de 12  $\mu$  de espessura; internamente uma camada de cor castanha, de observação muito difícil devido às suas dimensões reduzidas, revelando-se nos cortes por uma ligeira linha corada,

Adiante veremos aspectos diferentes do endocarpo consoante os ângulos sob os quais se efectuaram os cortes histológicos.

A estrutura microscópica do estilopódio revelou-se, na sua organização e natureza dos seus elementos, igual à do pericarpo do corpo do aquénio: uma epiderme de células mais arredondadas e com estomas mais frequentes, revestida de cutícula finamente estriada, ao contrário do que é uso dizer-se; mesocarpo desenvolvido, distinguindo-se uma zona externa de células menores com cloro-



Fig. 5 — Esquema de um corte transversal na zona média do estilopódio, revelando o desenvolvimento do mesocarpo e a grandeza relativa das suas células; a aproximação dos feixes libero-lenhosos e a redução do calibre dos canais secretores; o tubo central mais anguloso e de menor calibre: ep., epicarpo; mes. ext., mesocarpo externo; f. l.-l., feixes libero-lenhosos; cel. ret., células de paredes reticuladas; can., canais secretores óleo-resinosos; c. i. mes., camada interna do mesocarpo; end., endocarpo. Ampliação: cerca de 40 diâmetros. (Original)



mas ocupando uma posição própria, evidenciada na zona da rafe, e acidentalmente nos cortes histológicos, quando se destaca, isoladamente, sob a forma de uma fita corada de amarelo.

A amêndoa é constituída principalmente pelo endosperma muito desenvolvido, formado de células irregulares na sua forma, disposição e dimensões (15 a 20  $\mu$  por 25 a 50  $\mu$ ) de paredes celulósicas espessas e transparentes e de conteúdo abundante, constituído por gotas gordurosas e grânulos de aleurona, até 10  $\mu$  de diâmetro, que adquirem cor amarela pela água de iodo e possuem no interior, geralmente, só uma macla em roseta de oxalato de cálcio de 3 a 5  $\mu$  de diâmetro (observação em hidrato de cloral).

No exame microscópico do pó encontram-se, com frequência, aglomerados de células incolores do endosperma (acidentalmente corados de amarelo pela

óleo-resina) evidenciadas pelos grânulos de aleurona com as suas maclas de oxalato de cálcio.

O embrião ocupa um lugar próprio no polo superior da semente; distingue-se do endosperma, que o cerca, pelas suas células rectangulares mais pequenas, dispostas em fiadas regulares, de paredes celulósicas muito finas e de conteúdo hialino.

A rafe, disposta lateralmente, é limitada externamente pela fiada única das células do tegumento externo e do lado interior pela chamada camada castanha. Compõe-se de células alongadas de dimensões variáveis, mas sempre pequenas, de paredes celulósicas finas e de citoplasma não individualizado; numa pequena saliência virada para a face comissural observa-se um pequeno feixe condutor formado de

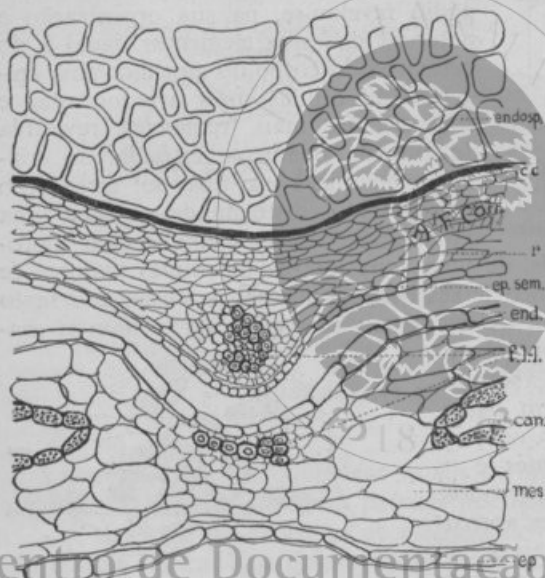


Fig. 6 — Corte transversal do fruto, incluindo o pericarpo da face comissural e a semente na região da rafe: *ep.*, epicarpo; *mes.*, mesocarpo; *can.*, canal secretor óleo-resinoso; *f. l.-l.*, feixe libero-lenhoso; *end.*, endocarpo; *ep. sem.*, epiderme externa da semente; *r.*, rafe com o seu pequeno feixe vascular na zona saliente; *c. c.*, camada castanha; *endosp.*, endosperma.

Ampliação, cerca de 245 diâmetros. (Original)

escassos vasos anelados de paredes lenhificadas e cercado de células poligonais (Fig. 6).

Descrevemos, sem pormenorizações que nos pareceram dispensáveis, a estrutura microscópica dos frutos do funcho espontâneo em Portugal.

Verificamos, ao cotejar a bibliografia atinente a este assunto, que a nossa descrição se harmoniza com as características já atribuídas à droga oficial. E o nosso estudo não se justificaria se não verificássemos que certos conceitos

sobre a estrutura do endocarpo, demasiadamente generalizados, não correspondem à realidade.

Assim, consagrados farmacognosistas, como GILG (4) e MOELLER (5), ao descreverem o endocarpo afirmam aparecerem, entre as células dispostas em pavimento simples, grupos de células perpendiculares entre si formando como que «parquetes», e explicam o seu aparecimento pela divisão das células endocárpicas primitivas por septos perpendiculares entre si.

Descrevem, nos cortes transversais, as células rectangulares do endocarpo, alongadas no mesmo sentido das células epidérmicas, mas dizem também que regularmente aparecem, em grupos, outras mais estreitas, que resultam de novas divisões das primeiras por septos orientados no sentido vertical.

Estas ideias, se não são abertamente perfilhadas por outros tratadistas, admitem-nas implicitamente, pois continuam a referir as células endocárpicas muito estreitas, devido ao aparecimento de septos radiais, quando observados em cortes transversais; e todos, unânimemente, descrevem-nas agrupadas e dispostas perpendicularmente entre si de modo a formarem «parquetes» (6 a 14).

O exame de numerosas preparações microscópicas de cortes feitos particularmente nos sentidos transversal e longitudinal (confirmados pela forma e orientação dos vasos de lenho e canais secretores), permitiram-nos verificar que as células do endocarpo possuem sempre a mesma forma e disposição, como dissemos (Fig. 4), apenas aquela camada simples sofre inclinações, mormente na base e no canal anguloso do estilópódio. Os aspectos diferentes dos descritos devem-se só à variável orientação dos cortes da camada do endocarpo, diversamente inclinada.

Representamos, na Fig. 7, cortes oblíquos de uma camada de paralelepípedos achatados e a sua planificação, à semelhança do que pode surgir no campo do microscópio, quando for também oblíquo o corte do endocarpo: o seu aspecto assemelha-se a grupos de células perpendiculares e oblíquas em relação a uma camada regular pavimentosa, predominante. Do mesmo modo, quando interceptamos as células do endocarpo dispostas em fiadas que sofreram ligeira curvatura e observamos a superfície do corte de cima para baixo, como pretendemos representar na Fig. 8, as células deixam de possuir a sua largura regular para aparentarem formas mais estreitas devido ao aparecimento dos septos verticais das células pertencentes a camadas sucessivamente inferiores. Este aspecto aparece, por vezes, nos cortes transversais.

Confirma esta nossa observação, o facto de encontrarmos as chamadas células agrupadas em «parquete» sòmente nos lugares onde o endocarpo se encurva e muda de direcção: nos cortes longitudinais, quando o pericarpo se deita sobre a semente e forma a zona basilar do estilópódio; nos cortes transversais ainda nesta região, quando o tubo central do estilópódio é mais anguloso.



Fig. 7 — Paralelepípedos achatados pelas suas faces maiores e cortados por planos oblíquos que os interceptam sob diversos ângulos. Representa-se, depois, a projecção num único plano da superfície dos cortes. (Original)

Em conclusão, sempre que o corte histológico interceptar a camada do endocarpo num sentido que lhe for oblíquo temos probabilidade de encontrar células dispostas em pequenos grupos orientados aparentemente em direcções

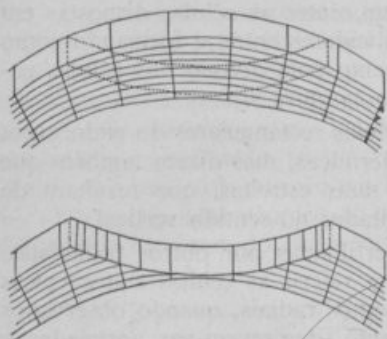


Fig. 8 — Esquema pelo qual se procura explicar o aparecimento de células aparentemente mais estreitas em consequência da superfície do corte interessar diversas fiadas dispostas em arco e pertencentes a camadas de células sucessivamente inferiores.  
(Original)

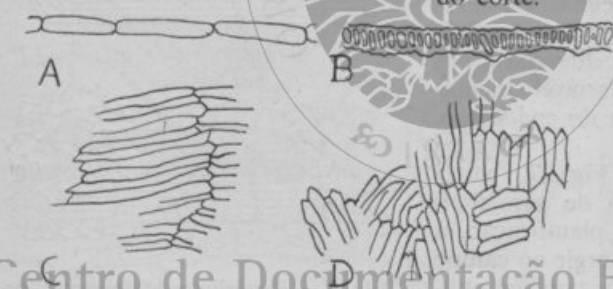
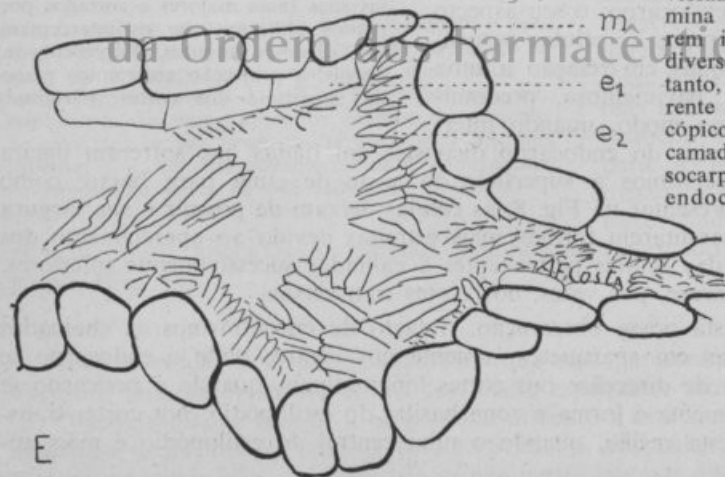


Fig. 9 — Células do endocarpo observadas em cortes: A — transversais; B — radiais; C — tangenciais; D — oblíquos, com o aspecto particular considerado característico do funcho; E — representa o endocarpo da região angular, de estilópódio, cortado transversalmente e que determina as suas células serem interceptadas sob diversos ângulos e, portanto, com aspecto diferente no campo microscópico: *m.*, células da camada interna do mesocarpo; *e<sub>1</sub>*, células do endocarpo, em secção transversal; *e<sub>2</sub>*, cortadas oblíquoamente, como o revela a orientação variável e por ficarem incompletas as membranas celulares. Ampliação: cerca de 292 diâmetros. (Original)



No exame microscópico do pó dos frutos do funcho atribui-se grande valor aos caracteres das células do endocarpo; considera-se indispensável para o seu reconhecimento, o aspecto particular que podem tomar — com a aparência de «parquetes», como é uso dizer-se.

## RESUMO

Descrevem-se os caracteres macroscópicos e microscópicos dos frutos de *Foeniculum vulgare* Miller, Umbelifera mediterrânica frequente em Portugal, conhecida pelo nome vulgar de funcho.

Descreve-se, com a maior pormenorização, a estrutura citológica do endocarpo, constituído por células com a forma de paralelepípedos deprimidos, medindo cerca de 30 a 40  $\mu$  de comprimento, 10 a 15  $\mu$  de largura e 3 a 6  $\mu$  de altura, assentes regularmente uns sobre os outros pelas suas faces maiores (Fig. 4). Observa-se que estas células do endocarpo são sempre iguais na sua forma e disposição e só varia a inclinação da camada simples que formam, ao longo do fruto, considerado na sua posição vertical natural; deste modo, os cortes transversais e longitudinais do endocarpo, terão sempre aspectos simples e iguais representados na Fig. 9, A, B e C.

Procura-se, depois, demonstrar que as formas diversas das descritas que as células do endocarpo podem aparentar nas preparações microscópicas, deve-se à orientação oblíquada dos cortes histológicos. Assim: se os cortes interceptarem as células por planos paralelos às arestas médias, ou um pouco oblíquados, o aspecto microscópico dos cortes é a de um pavimento regular com grupos de células orientadas perpendicularmente, ou um tanto inclinados, em relação às que as cercam, naquele aspecto designado em «parquete» e considerado característico do funcho (Fig. 7); nos cortes transversais, quando se interceptam diversas fiadas de células sucessivamente inferiores, como se representa na Fig. 8, as células do endocarpo aparentam larguras variáveis com grupos de células contraídas lateralmente.

Confirma a nossa observação o facto de só encontrarmos as células aparentemente agrupadas, como é uso dizer-se, em «parquete», nos cortes transversais e longitudinais feitos nas regiões onde mais se inclina a camada simples do endocarpo, em especial na zona do pericarpo que recobre a parte superior da semente e na região média do estilópodio, quando o tubo central possui uma forma mais angulosa (Fig. 9, E).

## RÉSUMÉ

On a décrit les caractères macroscopiques et microscopiques des fruits de *Foeniculum vulgare* Mill., Ombellifère méditerranéen spontanée au Portugal.

Nous avons étudié la constitution de l'endocarpe depuis la base du fruit à la partie supérieure du stylopode. Elle est toujours formée par les cellules avec la même forme et disposition, de parallépipèdes aplatis, très souvent mesurant  $30-40 \times 10-15 \times 3-6 \mu$ , posées régulièrement les unes sur les autres pour les faces plus grandes; seulement varie l'inclination de cette couche le long du fruit, considéré dans une position naturelle.

Nous cherchons à montrer que les formes apparemment diverses des cellules de l'endocarpe se doit à la variable orientation oblique des coupes histo-

logiques comme soit: les cellules que paraissent disposées en parquet, seront réellement cellules du pavement uniforme interceptées par les plans obliques qu'elles ont coupées sous les angles divers (Fig. 7); les cellules que dans les coupes considérées transversales présentent des largeurs diverses, appartiennent aux couches successivement inférieures interceptées par de coupes courbes (Fig. 8).

Confirmant à notre déduction le fait des appelées cellules groupées en parquet, disposition considéré caractéristique, seulement d'être observées dans les coupes transversales et longitudinales, dans les régions ou l'endocarpe se trouve plus incliné, particulièrement dans la région qui recouvre supérieurement la semence et dans la région moyenne de le stylopede ou le canal central possède une forme plus angulaire (Fig. 9).

### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) A. X. PEREIRA COUTINHO, *A Flora de Portugal*, 2.<sup>a</sup> edição, Lisboa, 1939.  
 (<sup>2</sup>) GONÇALO SAMPAIO, *Flora Portuguesa*, 2.<sup>a</sup> edição, Porto, 1946.  
 (<sup>3</sup>) A. FERNANDES COSTA e J. CARDOSO DO VALE, (a publicar nesta revista).  
 (<sup>4</sup>) E. GILG-W. BRANDT, *Farmacognosia*, 2.<sup>a</sup> edição, Barcelona, 1942.  
 (<sup>5</sup>) J. MOELLER, *Guia para Ensayos Micro-Farmacognósticos*, Barcelona, 1927.  
 (<sup>6</sup>) A. TSCHIRCH, *Handbuch der Pharmakognosie*, Band II, Zweite Abteilung, Leipzig, 1917.  
 (<sup>7</sup>) H. ZÖRNIG, *Tabellen für das pharmakognostische Praktikum* (Zweite Ausgabe), Berlin, 1925.  
 (<sup>8</sup>) R. WASICKY, *Leitfaden für die Pharmakognostischen Untersuchungen im Unterricht und in der Praxis*, II. Teil, Leipzig, 1936.  
 (<sup>9</sup>) G. KARSTEN-U. WEBER, *Lehrbuch der Pharmakognosie für Hochschulen*, Jena, 1946.  
 (<sup>10</sup>) T. E. WALLIS, *Practical Pharmacognosy*, 5th ed., London, 1948.  
 (<sup>11</sup>) B. E. HÉBERT-K. W. ELLERY, *Textbook of practical Pharmacognosy*, London, 1948.  
 (<sup>12</sup>) R. FISCHER, *Praktikum der Pharmakognosie*, Dritte Aufl., Wien, 1952.  
 (<sup>13</sup>) F. BERGER, *Handbuch der Drogenkunde*, Band 3, Wien, 1952.  
 (<sup>14</sup>) G. GASSNER, *Mikroskopische Untersuchung pflanzlicher Nahrungs- und Genussmittel*, Dritte Auflage, Stuttgart, 1953.

Laboratório de Farmacognosia da Escola de Farmácia  
da Universidade de Coimbra (Portugal)

Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# NOTA SOBRE O DOSEAMENTO ENZIMÁTICO DA GLICOSE NA URINA

HENRIQUE DOS SANTOS SILVA  
Lic. em Farmácia

## INTRODUÇÃO

A maior parte dos processos de doseamento da glicosúria empregados na rotina laboratorial baseia-se, como se sabe, na propriedade redutora da glicose em presença dos iões metálicos em solutos alcalinos, embora modernamente fossem estudados reagentes orgânicos.

Numerosos são os métodos de pesquisa ou doseamento da glicose na urina, mas todos eles apresentam inconvenientes devido ao facto das reacções não serem estequiométricas ou específicas da glicose D (+). Além de outros açúcares redutores, a urina contém muitas outras substâncias redutoras em concentrações mais ou menos elevadas. A influência das substâncias redutoras tais como ácido úrico, uratos, albumina, levulose, lactose, ácido glucorónico, ácido ascórbico e uma série de medicamentos é tão perturbadora que se pensou na defecação da urina como processo de as eliminar. Contudo, só em certos limites se conseguiu o objectivo desejado na defecação.

Perante estas circunstâncias as atenções dirigiram-se para as reacções enzimáticas, atendendo a que a característica mais saliente dos enzimas é a sua especificidade (PAULING). Deste modo conseguiu-se dosear quantidades ínfimas de glicose, sem eliminação prévia das substâncias perturbadoras. Tais enzimas devem possuir as seguintes características: elevado grau de pureza de preparação, velocidade de reacção e poder de ligação com o substracto.

Infelizmente, o caminho a alcançar foi longo e penoso para chegarmos a uma fácil pesquisa ou doseamento.

Em primeiro lugar, a preparação do enzima é difícil devido à escassez, instabilidade e elevado número de enzimas, mas, felizmente, este capítulo está a encontrar a solução desejada e espera-se mais longa aplicação no campo prático.

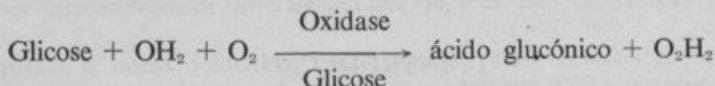
Para o caso da glicose, KEILIN e HARTREE, em 1948, conseguiram o isolamento de um enzima a que foi dado o nome de «Glicose-Oxidase». Embora se conheçam três enzimas capazes de oxidar a glicose, o certo é que o principal tomou aquele nome por que é mais conhecido, desprezando-se os sinónimos de «Notatina» e «Glicose-Aerodehidrogenase» (BENTLEY). Esta «Glicose-Oxidase» é específica da  $\beta$ -d-glicose, fundamentalmente o açúcar mais importante, sob o aspecto diagnóstico, que se encontra na urina do diabético.

Isolada a «Glicose-Oxidase», pensou-se logo na aplicação prática da pesquisa ou doseamento da glicosúria. O primitivo método baseava-se na oxidação da glicose pelo «Notatina» e no qual o consumo de oxigénio era medido manométricamente, sendo depois abandonado por se não coadunar com a prática laboratorial. Mais tarde, dada a possibilidade de ligação da «Glicose-Oxidase» a um sistema «Peroxidase-Cromogénio-Oxidável», KESTON veio colocar o problema num ponto específico e simples.

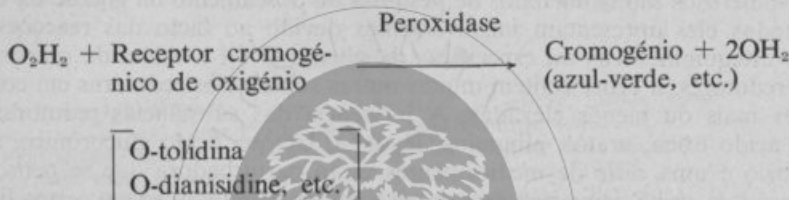
Vários laboratórios conseguiram a preparação do substracto de enzimas e impregnaram certas tiras de papel especial a que deram o nome de *glico-fitas*.

As reacções que se passam neste processo fermentativo são bem simples: o papel impregnado com os enzimas «Glicose-Oxidase» e «Peroxidase», em

contacto com o líquido e com a intervenção do flavinadeninocleotido, a  $\beta$ -d-glicose é oxidada pelo oxigénio atmosférico em reacção catalisada pela «Glicose-Oxidase», passando a ácido glucónico:



Numa reacção indicadora acoplada, o peróxido de hidrogénio,  $\text{O}_2\text{H}_2$ , assim formado, oxida por catálise enzimática pela «Peroxidase» o dador de hidrogénio, que se transforma numa substância de cor verde:



A quantidade de corante verde formado indica, portanto, a quantidade de glicose existente na urina; a coloração formada pela reacção entre a cor verde amarelada e preto acastanhada, depende da concentração de glicose.

Em 1956 apareciam no mercado, lançado pelos Laboratórios Ely Lilly & C.<sup>a</sup> (Indianapolis — Indiana — U. S. A.) e Amco & C<sup>o</sup> (Elkhbarth — Indiana — U. S. A.) tiras de papel impregnadas pelo reagente colorimétrico e que se usam de um modo análogo ao dos papéis indicadores de pH.

As glico-fitas são papéis impregnados com os enzimas «Glicose-Oxidase», «Catalase» e «Peroxidase» mais O-tolidina e um corante amarelo que dá cor à fita, servindo para mascarar a cor da própria urina, à qual está especialmente destinado. O corante O-tolidina encontra-se na cor branca e passa à cor azul intensa pela acção oxidante do sistema «Peroxidase-Hidrogénio/Peroxidase». O conjunto adopta cores que vão desde o amarelo ao azul passando pelos diferentes tons de verde à medida que se vai libertando peróxido de hidrogénio. Segundo COMMER, a «Catalase» actua como regulador da velocidade de oxidação do corante.

## PARTE EXPERIMENTAL

A técnica do *test* é fácil. Mergulha-se cerca de  $\frac{1}{2}$  cm de uma tira de 4 cm de comprimento da glico-fita na amostra de urina e retira-se imediatamente. Aguarda-se 1 minuto. Compara-se a coloração mais escura da tira com a escala corada anexa à embalagem (Amarelo = 0, Verde-Amarelo = 0,1 %, Verde = 0,25 %, Verde-Escuro = 0,5 %, Verde-Azulado = 2  $\frac{1}{2}$  ou mais). A tira de papel, que é muito absorvente, deve permanecer seca entre os dedos que a segura. Para valores superiores a 2 % devemos diluir a amostra de urina.

Os nossos ensaios realizaram-se em urinas que os doentes traziam ao laboratório para análise sumária ou simples pesquisa ou doseamento de glicose, tendo o cuidado de perguntar aos doentes a terapêutica a que estavam sujeitos.

Foram estudadas urinas de diabéticos, grávidas diabéticas e grávidas cirróticas, etc.

A glico-fita utilizada nos gluco-tests, é dos Laboratórios Lilly. Estudos comparativos foram efectuados com os reagentes de Benedict e Fehlling.

### CONCLUSÕES

De numerosas urinas estudadas, podemos chegar às seguintes conclusões:

1.º — Sob o ponto de vista qualitativo, trata-se de um bom método atendendo à especificidade dos enzimas.

2.º — Dada a sensibilidade dos enzimas, permite a detecção da glicose ( $\beta$ -d-glicose) em quantidades ínfimas (0,05 %) que os reagentes químicos não atingem.

3.º — A pesquisa de glicose é independente do pH e temperatura da urina.

4.º — A leitura da cor obtida não deve ser superior ao minuto.

5.º — Em virtude da especificidade dos enzimas permite diferenciar a glicose das outras substâncias redutoras existentes na urina.

6.º — Constitui um processo prático de distinguir a lactose da glicose nas urinas das grávidas e diabéticas grávidas, dispensando-nos de recorrer a processos químicos, aliás pouco práticos.

7.º — Sob o ponto de vista quantitativo, o método carece de valor por as cores obtidas não se diferenciarem nitidamente.

### BIBLIOGRAFIA

*Diagnóstico e Terapêutica*: N.º 2, 39 (1957).

*Laboratório*: 13, 87 (1958).

*Laboratório*: 13, 153 (1958).

*J. Lab. Clin. Med.*: 51, N.º 3 (1958).

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



# REVISÕES DE CONJUNTO

## FACULDADES DE FARMÁCIA E CENTROS DE INVESTIGAÇÃO (\*)

JOSÉ RAMOS BANDEIRA

«Meus presados Collegas! chegou felizmente o dia desejado pelos Pharmaceuticos Portugueses! dia de júbilo e gloria, dia memoravel em que nos achamos reunidos para de comum acordo, lançar a grande *pedra fundamental* do edificio d'uma Sociedade, na qual nos tornemos mais uteis e respeitaveis a nossos Concidadãos».

Eram estas as primeiras palavras (1) de JOSÉ DYONISIO CORRÊA no «Acto de Installação da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa», realizado pelas 8 horas da noite de 24 de Julho de 1835, na Botica do Hospital Nacional e Real de S. José de Lisboa, por gentil deferência da Comissão Administrativa do referido Hospital, a rogo do seu administrador-pharmacêutico.

Do Auto (2), nessa data lavrado, consta que «se procedeu á Installação de uma Sociedade denominada — *Pharmaceutica* — com os unicos fins do progresso da *Pharmacia* em toda a sua extensão; tudo que, nos limites da Sciencia, for concernente á *Saúde Pública*...»

Foi o primeiro grande passo para a conquista do prestígio da Farmácia Portuguesa, tão abalado nessa época. Que brilhante actividade se desenvolveu, quer lutando-se pelas prerrogativas do ensino e do exercício da profissão, por meio de representações diversas, quer realizando trabalhos de investigação, do maior valor para a cruzada da Saúde Pública: análises de águas, médico-legais, de terras; preparação e análise de medicamentos, etc. E tudo deve ter decorrido em nível tão elevado que, cerca de 2 anos depois, Sua Majestade, a Rainha, respondeu a uma Deputação que lhe foi enviada:

«Direis á Sociedade Pharmaceutica de Lisboa que, em conformidade do seu pedido, com todo o gosto Aceito Ser Sua Protectora bem como Meu Augusto Esposo; assim como que Farei votos pela estabilidade e progresso de uma tão útil Associação» (3).

Sucedde-se a interminável e luminosa série de trabalhos da Sociedade, e, decorridos 3 anos, passa a denominar-se Lusitana, em vez de Lisboa. O Rei apadrinha a Sociedade e dá-lhe a honra de sua presença. Assim, lá está pre-

(\*) Conferência proferida no *Salão Nobre da Sociedade Farmacêutica Lusitana*, em 18de Dezembro de 1958, sob a presidência do Sr. Dr. Carlos Silveira, presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, promovida pela *Comissão de Formação Profissional*.

(1) Discurso pronunciado pelo Sr. J. D. Corrêa, Pharmaceutico, Administrador da Botica do Hospital Nacional e Real de S. José &c., &c., na Installação da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa, in *Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa*, tomo I, segunda edição, 1845, pág. 14.

(2) Auto de Installação da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa, no memoravel dia 24 de Julho de 1835, segundo da Restauração do Governo Legitimo nesta Capital, e no reinado da Excelsa RAINHA a Senhora D. Maria II., que Deus Guarde, &c., &c., in *Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa*, *ibid*, pág. 5.

(3) *Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa*, Tomo I, pág. 463.

sente no dia do oitavo aniversário, em 25 de Julho de 1843. É de justiça que em dia tão festivo se concedesse a palavra a JOSÉ DYONISIO CORRÊA (1):

«Senhores! = Eu que tive a fortuna de ser um d'aquelles, que lançaram a primeira pedra n'este esperançoso *Edificio Pharmaceutico*; eu que desveladamente, e com todas as minhas forças, hei depois ajudado a levantar-o até a o ponto onde se acha; eu que noute e dia me apraz de contemplal-o, e de fazer os mais ardentes votos pelo seu augmento; não podia deixar de vir hoje solemnizar convosco o oitavo anniversario da sua Instituição...»

Como nós admiramos esta proeminente figura da Farmácia Portuguesa pela sua invulgar tenacidade, genial impulsionador de uma Classe vergada ao peso do cutelo da Fiscatura, farmacêutico inteligente e culto, com certa veia literária! Repare-se no seu discurso, na Sessão Solene Aniversária da Sociedade, em 24 de Julho de 1847 (2):

«Corria o anno de 1835, melancolica, afflictiva era ainda a situação da Pharmacia Portuguesa!

«Alguns Pharmaceuticos Lisbonenses, em cujos corações ardia a chama do mais vivo e puro amor pela Profissão que cultivam e idolatram, allumiados pela fé de sua justiça, animados pela esperança nos seus esforços, e fortes com a consciencia dos seus direitos, conceberam o generoso e sublime pensamento de hastear a bandeira da emancipação da sua Faculdade; e reunindo-se na Botica do Hospital de S. José de Lisboa, no Dia 24 de Julho de 1835, la formam o nucleo d'esta brilhante Sociedade.

«Falta-lhe a eloquência dos Ciceros, o pincel dos Raphaelis, mas não fallecem a o vosso collega, a o vosso amigo, as inspirações sinceras do seu coração, a fiel expressão de sua alma; para que, cheio da mais indizível emoção, tribute... seus pobres encomios, testemunhe um humilde reconhecimento, engrinalde fulgente aureola, cinja, em fim, d'immarcesciveis louros, a radiosa fronte de nossos Beneficentissimos Instituidores.»

Na verdade, que acrisolado amor votado a uma profissão! Que fé e entusiasmo! Os nossos olhos perpassam pelas centenas de páginas do *Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa*, depois *Jornal da Sociedade Farmacêutica Lusitana*, e sentimo-nos orgulhosos pela obra portentosa dos colegas da geração do segundo quartel do século passado! Páginas que ficaram como que gravadas a letras de ouro. Até os discursos proferidos nas Sessões solenes aniversárias da criação da **Sociedade Farmacêutica** revelam a grande envergadura intelectual, moral, científica e profissional dos seus Presidentes. Muitos são peças oratórias de grande recorte literário! Pena foi que se perdesse a antiga tradição de comemorar o dia 24 de Julho!

(1) Discurso de José Dyonisio Corrêa no dia 25 de Julho de 1843, no oitavo aniversário da Instituição, com a presença de Sua Magestade El Rei o Senhor D. Fernando II, in *Jornal da Sociedade*, ob. cit., vol. 3.º, pág. 232.

(2) *Jornal da Sociedade*, ob. cit., Tomo IV, 1847, pág. 689.

Prezados Colegas,  
Minhas Senhoras,  
Meus Senhores:

Os muros desta casa segredam-nos por toda a parte: SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA. E, assim, como poderíamos excusar-nos ao honroso convite do nosso antigo assistente, que abandonou a ingrata e desafortunada vida universitária, em demanda do «Eldorado» que a indústria por vezes proporciona?!

Quem diria, que a tão prestigiosa e benemérita SOCIEDADE FARMACÊUTICA fosse compelida a ser a sede de um Sindicato?! A que conduz o Destino!

Não haverá um historiador, novo ou velho, que meta ombros a uma empresa da maior utilidade para prestígio da profissão? Queremos referir-nos à publicação de uma obra pormenorizada sobre a vida da SOCIEDADE. É preciso evocar, hoje, esse passado de ontem. É preciso reunir em opúsculos todos os trabalhos das grandes figuras da Farmácia Portuguesa do séc. XIX. E que magnífica obra dariam os discursos das Sessões Comemorativas do Aniversário da Sociedade!

Lamentamos que RAÚL DE CARVALHO não tivesse o ensejo de publicar todos os trabalhos especiais dos alunos do seu Curso de Legislação e Deontologia Farmacêuticas. Que magnífica colectânea, histórica, encontramos nos três *Boletins da Escola de Farmácia de Lisboa*, publicados sob a sua direcção! cremos que, depois de PEDRO JOSÉ DA SILVA, foi o Prof. Dr. RAÚL DE CARVALHO um dos farmacêuticos que mais incitou e removeu a poeira dos arquivos, orientando magníficos trabalhos de investigação histórica onde se faz reviver a Farmácia Portuguesa. Foi pena, qua a força das circunstâncias fizesse parar a sua actividade, de premente incentivo, junto dos estudantes do referido Curso. Aqui lhe rendemos as nossas homenagens de profunda admiração pelo muito que produziu neste capítulo, de monografias de interesse para a nossa profissão.

Minhas Senhoras,  
Meus Senhores:

Não nos escusamos a aceder ao convite, diziamos, mas hesitámos nos assuntos a tratar. É que tínhamos presente as palavras de um colega universitário: *conferências...* nem fazê-las, nem ouvi-las... Interpretámos esta máxima como a expressão de que, normalmente, as conferências nada apresentam de novo. Com efeito, nada de novidade vimos trazer a este selecto auditório, possivelmente nem a nossa maneira de ver, pois já muito temos escrito sobre o assunto. Todavia, atrevemo-nos a expor nesta palestra dois problemas farmacêuticos:

- 1 — *Reforma de Ensino.*
- 2 — *Centros de Investigação. Colaboração entre Indústria e Faculdades de Farmácia*

### Reforma de Ensino

Muito teríamos que dizer sobre as anomalias de que enferma a Farmácia Portuguesa. Levar-nos-ia a longa e enfadonha narrativa. Quem ler certos pala-

dinos, hoje desaparecidos, por exemplo *A Acção Farmacêutica e Monitor de Farmácia* recordará quanto a Classe bradou no deserto. E ainda hoje, como se pode ler em *Eco Farmacêutico*, muitas das reclamadas prerrogativas aguardam oportunidade...

Num trabalho que publicámos em 1938, apontámos alguns aspectos da crise do exercício farmacêutico e aí sugeríamos, até, a realização periódica de DIAS ou JORNADAS FARMACÊUTICAS, onde os assuntos profissionais fossem debatidos, evitando-se os grandes encargos dos CONGRESSOS. Isso se poderia efectuar por ocasião do jantar da família farmacêutica, que parece criar raízes. Também, numa carta particular dirigida, há anos, à directora de um jornal profissional, expusemos a conveniência de se publicarem artigos sobre problemas gerais de farmácia, na grande imprensa diária.

Um dos problemas de sempre volta a ser actual: dualidade de cursos de farmácia.

É sabido que em 1932 o Ensino Farmacêutico passou a ser ministrado em dois ciclos, tal como então existia para DIREITO mas com a agravante de somente em uma Faculdade se professarem os dois ciclos. As Faculdades de DIREITO conseguiram uma Reforma que acabou com a dualidade entre bacharéis e licenciados. A nova organização passou a formar licenciados e criou as especializações em Direito. Precisamente o que defendemos em Farmácia. O mesmo existe em Medicina. Aqui obriga-se o licenciado a efectuar um estágio, como condição indispensável para o exercício da profissão de médico.

Realmente, na hora que passa compreende-se lá que um curso, da natureza do nosso, não exija estágio e especialização? E os múltiplos inconvenientes estão bem à vista. Se não conseguirmos a sua reorganização, imediatamente, dias bem catastróficos nos esperam.

Persuadido de que tínhamos obrigação de contribuir com a nossa experiência para uma Reforma de Ensino Farmacêutico resolvemos apresentar alguns subsídios. Durante dois meses reunimos os elementos necessários, que em outros dois foram discutidos por colegas de cada um dos diferentes sectores da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra e, da respectiva separata, fez-se uma larga distribuição pelos Poderes Constituídos, Deputados da Nação e personalidades com certa influência na vida pública.

Para não fatigar o ilustre auditório, deixemos de lado diversas considerações justificativas da nossa Reforma e passemos ao assunto que reputamos indispensável para dar vida às FACULDADES DE FARMÁCIA, quer criando possibilidades do estudante farmacêutico efectuar um estágio, quer permitindo que estes estagiários colaborem no ensino laboratorial, bem como os post-graduados das especializações, suprimindo-se a falta de pessoal docente e para investigação das nossas Faculdades. Queremos referir-nos, sobretudo, à FARMÁCIA MODELO que estaria para as Faculdades de Farmácia exactamente como os Hospitais Escolares para as Faculdades de Medicina.

Defendemos o ESTÁGIO numa FARMÁCIA MODELO nas Faculdades de Farmácia e, enquanto isso não fosse viável, far-se-ia em estabelecimentos hospitalares e farmácias particulares, de idoneidade reconhecida pelo Corpo Docente das Faculdades de Farmácia.

Mas, como podemos estar em desacordo com o Corpo Docente de outras Faculdades, que preferem esses estágios nos Hospitais Escolares (o que nós

julgamos perigoso pela série de problemas que criaria, incluindo a falta de liberdade do chefe de estágio, pela muita gente a mandar e possivelmente a influir no critério do Professor de Farmácia Galénica), em Coimbra poderia criar-se o que um antigo Ministro da Educação Nacional (1) chamou ESCOLA DE ENSAIO. Em sua opinião, antes de se proceder a uma reforma de ensino, ensaiavam-se os respectivos métodos numa escola de ensaio. Outra grande vantagem: não constituiria capital morto o dinheiro investido no apetrechamento dos Laboratórios de Farmácia Galénica. Haveria possibilidades da sua renovação periódica. Basta saber-se que durante cerca de 20 anos quase não foi possível renovar a aparelhagem do referido laboratório, na Universidade de Coimbra. Hoje, temos quase todo o material «Erweka». Mas... amanhã?

Reside precisamente na criação da FARMÁCIA MODELO o nosso critério de salvação da Farmácia Portuguesa. Se os Laboratórios monopolizarem o empacotamento de medicamentos, então a Farmácia é desnecessária: bastam postos de distribuição de caixinhas. Mas não pode ser! Cada um terá o seu lugar imprescindível: a Farmácia propriamente dita por um lado, e o Laboratório de Especialidades Farmacêuticas, por outro. Assim o pensamos nos nossos «Subsídios para uma nova organização do ensino farmacêutico».

Escreviamos neste trabalho (2):

«A técnica e a investigação constituem hoje dois problemas indissolúveis e, assim, o ensino de farmácia, para ser verdadeiramente eficiente, tem de orientar-se sob essas duas facetas. Além da investigação no campo farmacêutico, haverá necessidade imperiosa de tirocínio no mesmo campo, o qual deverá ser ministrado numa FARMÁCIA MODELO, laborando em condições similares às da vida profissional, com todas as portas franqueadas, sem reservas, tanto aos estagiários como aos profissionais que dela careçam. Neste estágio, professores e alunos concorrerem para a mesma finalidade: desenvolver o carácter formativo da profissão, o trabalho de conjunto, indispensável no exercício deste ramo da arte de curar.

«Os medicamentos deveriam preparar-se nesta FARMÁCIA MODELO, segundo um *Formulário* expressamente elaborado para esse fim, de acordo com as necessidades dos departamentos do Estado a beneficiar deste serviço: um número mínimo de Hospitais regionais e sub-regionais, e outras obras de assistência.

«Mas, além disso, o *Formulário* teria também em vista criar um determinado número de fórmulas, de fácil preparação em qualquer farmácia apetrechada segundo as necessidades da vida moderna, para os Organismos Corporativos poderem desenvolver, na maior escala possível, a assistência farmacêutica através das actuais CAIXAS DE PREVIDÊNCIA, estendendo-se mesmo às populações rurais.

(1) Prof. Dr. ELISÉBIO TAMAGNINI in *Arquivo Pedagógico*, Março-Dezembro de 1930, in *Notícias Farmacêuticas*, vol. I, 1934, págs. 54, 115 e 184; JOSÉ RAMOS BANDEIRA — Escola de ensaio e de utilidade pública.

(2) J. RAMOS BANDEIRA, M. SERPA DOS SANTOS, J. B. CARDOSO DO VALE, A. PINHO DE BRÓJO e A. DA S. CAMPOS NEVES: Subsídios para uma nova organização do ensino farmacêutico. Coimbra, 1957, págs. 9-11.

«E como tais medicamentos, *estandardizados*, seriam prescritos em quantidades apreciáveis para os diferentes beneficiários regionais, portadores da mesma doença, podiam preparar-se em maiores quantidades do que a inscrita no Formulário. Além disso, os referidos medicamentos apresentar-se-iam devidamente condicionados em embalagens sugestivas, especialmente estudadas para a sua uniformização em todo o País, diferindo unicamente no nome do farmacêutico preparador».

Já em 1927, JOSÉ MARIA PINTO DA FONSECA <sup>(1)</sup>, numa tese apresentada ao 1.º Congresso Nacional de Farmácia, defendia a publicação de um Formulário que constituisse um «repositório das fórmulas de uso corrente», com o fim de «unificar e aperfeiçoar a preparação dos medicamentos», formulário que teria «edições frequentes de modo a estarem actualizados».

O referido autor, actualmente Director do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, co-autor da Farmacopeia Portuguesa e proprietário e director do Laboratório SICLA, escrevia ainda na sua tese:

«O formulário, além de outras vantagens já citadas, teria a conveniência de nele se inscreverem fórmulas análogas às de muitas especialidades farmacêuticas correntes, que o clínico poderia formular, concorrendo assim para a moralização da Medicina e Farmácia portuguesas».

Ora, careceu o projectado formulário de quem lhe desse vida, com as tais edições frequentes. É precisamente a virtude da nossa Reforma de Ensino Farmacêutico: para um estágio sempre actualizado, na Farmácia Modelo, os professores de Farmácia Galénica manteriam uma estreita colaboração com as diferentes clínicas dos Hospitais Escolares e outros, e editariam fichas com a periodicidade necessária.

Tal *Formulário* teria duas edições: uma para farmacêuticos e outra para médicos. A primeira, uma colectânea de fichas didáctico-profissionais, seria elaborada com as rubricas seguintes: nome da forma medicamentosa, sinónimos, inscrição, subscrição, ensaios, apresentação, conservação, instrução (doses), contra-indicações, incompatibilidades fisiológicas, bibliografia e evolução histórica. Na edição médica, as fichas não incluiriam a subscrição, ensaios, conservação e, orientar-se-iam, antes, no género das monografias que acompanham as especialidades farmacêuticas, formando um valioso índice terapêutico.

Assim, a pequena farmácia podia acompanhar a grande evolução que se verifica, dia a dia, no campo dos medicamentos. Evolução que chega celeremente às clínicas hospitalares através de múltiplas formas, incluindo as revistas da especialidade. Portanto, é preciso acompanhar essa evolução. Para quê discutir se a pequena farmácia deve a sua estagnação à falta de literatura profissional ou se esta não existe porque o farmacêutico não a lê? Ou devido

<sup>(1)</sup> Formulário de Medicamentos, in *Livro do Primeiro Congresso Nacional de Farmácia*, Lisboa 1927, pág. 228.

à industrialização de fórmulas sem nada de especial? Sem entrar em controvérsias, pensamos como o Prof. SOLDI (1): «a técnica farmacêutica evolucionou precisamente quando a produção dos fármacos se industrializou».

Não podemos deter o progresso! Temos de o acompanhar. Procuremos uma solução para sobrevivência da pequena farmácia e da Indústria. E julgamos que a Farmácia Modelo pode contribuir para a reabilitação da pequena farmácia, e as especializações facilitar o recrutamento de pessoal técnico para a indústria.

Antes de focar o problema das especializações queremos acentuar, ainda com o Prof. SOLDI (2), que dos Hospitais desapareceram, praticamente, as fórmulas magistrais para dar lugar a medicamentos de tipo acondicionado: especialidades farmacêuticas e preparações estandardizadas, para entrega imediata. Na verdade, como muito bem diz o citado professor, morreram os pós, hóstias, ceratos, cataplasmas, emplastos, poções, vinhos, infusos, decoctos, etc. para ceder lugar aos milhares de comprimidos e ganjeias, soluções injectáveis, supositórios, cápsulas gelatinadas e pouco mais. De facto, todos os farmacêuticos sabem que os doentes já não suportam o primeiro grupo de formas farmacêuticas.

Se a pequena farmácia tem de evolucionar neste sentido é incontroverso que a cultura profissional não pode retrogradar. Viremos a ser surpreendidos, por movimento análogo ao de Maio de 1866, em que os estudantes representaram às Cortes pedindo a abolição de exames de farmácia por portaria...? (3).

Para um primeiro grande marco desta iniciativa seria necessário convidar os farmacêuticos de boa-vontade dos nossos Hospitais Escolares, Militares e Civis, a fim de se compilarem as fórmulas mais convenientes dos *Formulários* privativos dos seus serviços. Poderiam associar alguns médicos para a elaboração simultânea da edição médica. Quer dizer, a solução imediata deste importante problema está nas mãos dos colegas dos Hospitais. O seu trabalho seria apresentado a quem de direito, e uma vez aprovado serviria a causa da Medicina, Farmácia e populações, sobretudo populações rurais.

De outra forma a solução será lenta, pois teria de aguardar a publicação de uma nova Reforma de Ensino Farmacêutico e Funcionamento da Farmácia Modelo. Só então os orientadores do estágio poderiam tomar contacto com as necessidades hospitalares.

Vejamos o problema da especialização, que existe já nos Cursos de Direito, Medicina, etc. e não as possui o de Farmácia.

O farmacêutico sempre foi considerado um homem de laboratório, inclinado para a vida paciente da preparação de medicamentos, e para a vida de gabinete. Em meados do século passado, ele próprio preparava muitos dos produtos químicos indispensáveis às prescrições médicas — como é sabido da história e se encontra relatado no *Jornal da Sociedade Farmacêutica*. No século passado deram brado os seus trabalhos de análise de águas, matérias-primas, alimentos, etc. Terá perdido as suas qualidades natas de homem de labora-

(1) Prof. A. SOLDI: La Técnica farmacêutica moderna in *Galenica Acta*, Ano XI, número 2, 1958, pág. 63.

(2) Ob. cit., pág. 65.

(3) *Jornal da Sociedade Pharmaceutica Lusitana*, 4.ª série, tomo 4.º, págs. 58 e 82.

tório? Será possível que venha a ser esbulhado do direito de exercer a profissão de analista? Além do caso referente às análises clínicas, que todos conhecem, um Decreto de poucos anos atirou-nos para uma situação de inferioridade, em relação aos diplomados pelos cursos médios: Institutos industriais. Em Coimbra, prefere-se transformar o lugar de analista em preparador e preferir o licenciado em farmácia. Além disso, certos profissionais pretendem um exclusivo das análises clínicas. Tudo isto resulta de não termos conseguido, ainda, a respectiva especialização.

É preciso, portanto, estabelecer a especialidade em Análises Químico-Biológicas. Sobre este assunto publicámos três trabalhos em *Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra*, dois deles apresentados ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, realizados no Porto.

Os diferentes passos da Indústria Farmacêutica devem distribuir-se por três especializações: Indústria Farmacêutica Química, Farmácia Galénica Industrial e Verificação de Medicamentos e Dietéticos. Nenhum laboratório deveria laborar sem licenciados possuindo esta preparação complementar.

Não somos apologistas da quantidade mas, antes, da qualidade destes especialistas e, como certamente não há Pessoal Docente em número suficiente para se ministrar eficientemente todas as especializações nas três Faculdades de Farmácia, seria de admitir que, de momento, não se repetissem. Mas uma delas teria, então, duas especializações.

Vejamossomente duas destes especialidades.

A Farmácia Galénica Industrial abrangeria as disciplinas de Técnica Farmacêutica Industrial, Bioquímica Aplicada, Medicamentos de Origem Biológica, Cosmética e Artigos de Toucador, Higiene Aplicada à Indústria e Aplicação de Rádio-Isótopos, no primeiro ano. No segundo, além de cadeira de Organização Industrial efectuar-se-iam trabalhos de investigação com o fim de resolver certos problemas de interesse para a preparação de especialidades farmacêuticas. Elaborar-se-ia um Relatório que seria discutido por um júri do qual faria parte o orientador do trabalho. Haveria assistência obrigatória a determinado número de conferências ou lições especiais, efectuadas por professores nacionais ou estrangeiros, e pelos próprios estagiários das especialidades, e repetidas nos restantes estabelecimentos de ensino farmacêutico.

Só assim este ramo da indústria farmacêutica pode recrutar colaboradores com preparação adequada. Perfilhamos as palavras do Prof. A. SOLDI (1):

«Na preparação das formas farmacêuticas chegou o momento de afrontar as novas exigências do progresso terapêutico, com mentalidade nova, para evitar que os meios mecânicos, à disposição do produtor, cheguem quase a anular o significado científico da Técnica Farmacêutica, convertendo-a num automatismo perfeito mas completamente estéril.

«... é necessário que o fármaco seja preparado e verificado por meios modernos, demonstrando, mais uma vez, que o progresso científico é património comum dos homens...»

(1) A. SOLDI: La Técnica Farmacêutica Moderna, in *Galenica Acta*, Ano XI, 1958, n.º 2, pág. 60.



Evidentemente que a indústria das especialidades farmacêuticas, para trabalhar em nível elevado, não pode nem deve ser uma simples manipuladora de medicamentos estandardizados, de fórmula corriqueira. Se não houver originalidade, inovação, não deve ser autorizada. E mesmo essa autorização, em regime de exclusivo, terá um prazo de meia dúzia de anos.

A pequena farmácia não pode resolver, com facilidade, problemas que impliquem grande maquinaria e equipamento científico bastante dispendiosos. Não é tarefa de prática simples, micronizar um pó, preparar um aerossol, fazer uma esterilização por Raios U. V. em prato vibrador ou por ultrassons ou cobalto radioactivo, preparar medicamentos por liofilização, obter água desionizada e redestilada isenta de pirogénios para a preparação de soluções injectáveis, dispor de animais de laboratório em quantidade tal que permitam os respectivos ensaios biológicos, onerosas instalações para conservação e diluição de isótopos rádioactivos, etc.

Por isso o Prof. SOLDI <sup>(1)</sup> afirma que «a técnica farmacêutica pode e deve contribuir para o progresso da terapêutica mas não se limitando a conferir um aspecto agradável e tornar mais cómodo o emprego dos medicamentos. Há que renovar, para isso, o espírito e também a preparação científica dos seus cultivadores».

Finalmente a especialidade de Verificação de Medicamentos e Dietéticos inclui, no primeiro ano, Análises Físico-Químicas, Análise Química Aplicada, Métodos Biológicos e Microbiológicos de Verificação de Medicamentos, Bromatologia e Análises Bromatológicas, Farmacodinamia. No 2.º ano: Aplicação de Rádio-Isótopos, Toxicologia e Análises Toxicológicas. Além disso, execução de trabalhos sobre diferentes ramos de verificação de medicamentos; colaboração activa com os estagiários das especializações em Farmácia Galénica Industrial e Indústria Química Farmacêutica; relatório de estágio e sua discussão, perante um júri designado pelos Conselhos Escolares. Assistência obrigatória a determinado número de conferências ou lições especiais fixadas pelos Conselhos Escolares: poderão ser efectuadas por professores nacionais ou estrangeiros, técnicos e outro pessoal da Indústria e pelos próprios estagiários das especialidades, e repetidas nos restantes estabelecimentos de ensino farmacêutico.

Escusado se torna encarecer, mais, as vantagens destas especializações. Muitos dos laboratórios sentem bem as dificuldades para ocorrer às directrizes do recente decreto n.º 41.448, de 18 de Dezembro de 1957, que obriga a cumprir certas formalidades.

.....

Não compreendemos porque tardou, tanto, um preceito oficial desta natureza. Podia lá conceber-se que, além das matérias-primas, não se verificassem as especialidades farmacêuticas?! Teria isso pouco interesse e até mesmo a conservação da sua actividade?

Se um laboratório tiver um único farmacêutico poderá cumprir cabalmente, a sua missão: verificar as matérias-primas, preparar as especialidades e verificá-las depois? Ao leigo no assunto bastaria uma vista de olhos pelo tra-

---

(1) *Ob. cit.*, pág. 64.

balho de ALVAREZ LAGE (1): «o laboratório de verificação na indústria farmacêutica», para se fazer uma ideia da delicadeza do problema e da multiplicidade de pessoal especializado.

Pensemos agora na garantia de algumas das especialidades farmacêuticas estrangeiras, verificadas por certos indivíduos que não possuem laboratórios de verificação de medicamentos. Era curioso conhecer as localizações desses laboratórios e convidar alguns dos responsáveis a repetir a respectiva análise.

A Bem da Saúde Pública o Decreto da verificação de medicamentos deve ser acarinhado mas resta saber se os interesses da pequena farmácia ficaram ressalvados. Só o tempo dirá a que caminhos nos conduzirá a perspectiva da concentração da indústria farmacêutica. Pode orientar-se num bom sentido (tipo ROCHE, CIBA, WANDER, etc.) e todos rejubilaremos com isso. O mesmo não diremos se vier eivada dos pruridos da chamada ideia da indústria de transformação, na singeleza do seu conceito, e pretender transformar tudo em empacotados... inclusive o permanganato de potássio, bicarbonato de sódio, etc. Então, lamentaremos o Decreto, pois o farmacêutico não devia ser esbulhado do direito de preparar os mesmos «empacotados», como aqueles que quase nada fazem de novo e tudo imitam. Nesta emergência seria, então, de desejar que os produtos «Sofab» se aproximassem, o mais possível, dos alemães «Stada», isto é, que tivessem um nome de fantasia, registado, como qualquer das chamadas especialidades, e a coorte de propagandistas...

Outro problema imperioso: a efectivação de Cursos de Aperfeiçoamento ou de Actualização de Conhecimentos, tanto para a pequena farmácia como para os laboratórios de preparação de especialidades farmacêuticas e de análises clínicas. Escusado será encarecer o alcance de tal medida. Mas cursos semanais, tipo«full-time», de forma a evitar perturbações nos serviços, por ausência prolongada dos profissionais. De preferência, de natureza prática, acompanhados de colóquios.

Repare-se que na Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, vários destes Cursos se realizarem, já, sem a mínima ajuda material do Orçamento Geral do Estado, nem para reagentes, nem para qualquer subsídio aos colaboradores, o que não sucede, por exemplo, nas Faculdades de Letras. As despesas de deslocação e instalação de alguns dos conferencistas desses cursos foram suportadas pela bolsa particular dos professores da Escola.

Embora com algum sacrifício, esperamos que em meados do próximo ano de 1959, o Centro de Estudos Bio-Galénicos, anexo aos Laboratórios de Farmácia Galénica e Criptogamia e Fermentações, da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, possa realizar um Curso Prático, Quantitativo, de Cromatografia em Papel, e bem assim uma série de trabalhos de interesse para os farmacêuticos dos laboratórios de análises de aplicação à clínica. Pena temos que não seja possível apresentar a primeira dezena de fichas do citado Formulário da Farmácia Modelo, igualmente num curso de aperfeiçoamento. Mas não desistiremos.

Para que toda esta obra frutifique, e seja devidamente apreciada pelos Poderes Constituídos, pensamos que em 1959 o *Boletim da Escola de Farmácia*

---

(1) J. L. ALVAREZ LAGE: El Laboratorio de Control en la Industria Farmaceutica, in *Galenica Acta*, ano XI, número 2, de 1958, págs. 43-57.

da Universidade de Coimbra terá duas edições: uma científica, e outra didáctica com o fim de estabelecer contacto com os profissionais e difundir os trabalhos de actualização.

## Centros de Investigação

### Colaboração entre Indústria e Faculdades de Farmácia

Lamentamos que não tenhamos tempo para referir o resultado de um inquérito realizado junto da Indústria Farmacêutica portuguesa, brasileira e suíça. Não fugimos, todavia, à tentação de salientar a resposta de um antigo aluno nosso, director de Laboratório de Especialidades Farmacêuticas:

«Os estabelecimentos de ensino farmacêutico não devem limitar-se a fazer profissionais, mas sim acompanhá-los pela vida fora, de modo a valorizá-los profissionalmente, criando-lhes cursos de especialistas, para que possam desempenhar a sua missão dentro dos diferentes campos da sua actividade. Os métodos analíticos indispensáveis para verificação de Especialidades Farmacêuticas é matéria das mais necessárias num Laboratório e, como tal, tudo o que V. Ex.<sup>a</sup> fizer a esse respeito presta um serviço notável, não só à Classe Farmacêutica como à Indústria em geral.

«Não só concordamos com a admissão de estagiários, como achamos que ela se torna indispensável para criar técnicos competentes nas diferentes especialidades que são, a bem dizer, a vida técnica dum Laboratório. Julgamos que não há nenhum Laboratório com espírito científico que não aceite de bom grado pagar as despesas desses estagiários que, mesmo assim, sairá à Organização Industrial mais económico do que fazer esses técnicos nos seus Serviços que só se encontrarão aptos depois de muito tempo e depois de muita despesa, quer de vencimentos, quer de material e reagentes. E, depois disto, não poderão ficar nunca com os mesmos conhecimentos técnicos, se estes fossem adquiridos numa Escola de ensino de Farmácia».

Depois, a propósito da possibilidade do II Plano de Fomento subsidiar a investigação nos estabelecimentos de ensino farmacêutico, responde:

«... se as entidades oficiais não compreenderem essa necessidade, não terá outro remédio a Indústria senão colaborar nesse sentido, porque ela é a primeira beneficiada do alto nível científico dos técnicos farmacêuticos nacionais.

«Pela nossa parte, não nos importáramos de garantir ao nosso serviço mais alguns técnicos que demonstrassem um aproveitamento e uma capacidade que garantissam a sua competência e interesse profissionais. Trabalhar na Indústria requer conhecimentos que vão, muitas vezes, mais além do que o normal curso de Farmácia; há necessidade de conhecimentos profundos dentro de determinados

campos técnicos que formam verdadeiras especializações e que, infelizmente, o profissional actual normalmente não possui.

«Tudo o que seja valorizar o Farmacêutico é obra útil e indispensável ao País, que os Laboratórios acarinharão com a noção exacta do cumprimento de um dever que deve ser seguido por todos e, muito principalmente, pela Indústria Farmacêutica Nacional».

Quando há uma boa dezena de anos pensámos em publicar um trabalho sobre as novas directrizes do Ensino Farmacêutico, era nosso pensamento uma colaboração íntima entre a Indústria Farmacêutica e Faculdades de Farmácia. E mais: os professores não deviam estar ligados a laboratórios de Especialidades Farmacêuticas mas compelidos a estagiar nessa indústria, tal como obrigávamos os seus técnicos a frequentar cursos de aperfeiçoamento. Igualmente desejávamos que os professores visitassem laboratórios e centros de estudo estrangeiro.

Hoje, continuamos a preconizar essa colaboração mas, julgando não ser viável a obrigatoriedade, escolhemos um caminho diferente.

Quando em 29 de Maio de 1956 se inauguraram os novos edifícios da Faculdade de Medicina e da Biblioteca da Universidade de Coimbra, o Senhor Ministro da Educação Nacional, entre outras passagens do seu discurso, disse:

«Muitas das especializações só devem ser dadas em cursos ou em Centros de Estudo post-graduação. É a única forma de evitar o aumento excessivo da escolaridade...

«... qualquer investigação científica nos laboratórios do Estado pode ser feita em colaboração e subsidiada pela indústria...

«No que respeita a investigações ligadas ao ensino há todo o interesse que se realizem em torno de um problema real. Se se tratar de questão de interesse para entidade estranha à Escola, é justo que tal entidade subvencione os trabalhos. É prática corrente na maioria dos países onde as escolas não pesam sobre o orçamento do Estado».

Até ao presente, a Indústria Farmacêutica não tem sido muito pródiga nas ajudas aos estabelecimentos de ensino farmacêutico, tanto em dotações para laboratórios de investigação como em subsídios para revistas ou atribuição de prémios. Todavia, no campo médico... Má visão! Se os laboratórios de aprendizagem, dos farmacêuticos, não estiverem convenientemente apetrechados (e toda a gente sabe as minguadas dotações do Orçamento Geral do Estado para as Escolas de Farmácia) qual será o nível técnico dos recém-diplomados? Não serão os próprios laboratórios vítimas do seu egoísmo, da sua falta de compreensão? Os seus técnicos farmacêuticos recentemente admitidos não podem dar o rendimento desejado. Isso deve-se por um lado a má orgânica do ensino, como procurámos demonstrar, por outro a carência de meios didácticos e de pessoal, — em número insuficiente para maior rendimento do ensino e da investigação.

Basta revelar, aqui, que, em 1956, fizemos um apelo aos Laboratórios de Especialidades Farmacêuticas para ajudarem a publicação do *Boletim da Escola de Farmácia*: 19 foram as respostas afirmativas! Não se julgue que o

montante dessa contribuição atingiu qualquer verba apreciável: uns escassos 9 contos. Algumas das maiores empresas farmacêuticas portuguesas chegaram a dar-nos o modesto subsídio de 200\$00 anuais, nem sequer o valor de um anúncio de página, da série de 6 a 12 que costumam inserir nas revistas de medicina!... Grandes laboratórios não nos responderam, e alguns, onde pontificam amigos nossos, disseram-nos que não contribuíam por discordarem da multiplicação de revistas farmacêuticas...

As publicações universitárias não procuram criar certo ambiente, e, até, fomentar o volume de permutas bibliográficas? Poderemos nós, nas universidades viver sem livros e revistas? Felizmente que uma aragem de sorte bafejou a nossa Biblioteca, este ano: 90 contos para livros e revistas. Se não fora isto, onde obter o dinheiro para tais aquisições? E, demais, sabendo-se que, normalmente, um professor de uma Escola de Farmácia auferia menos de metade do ordenado mensal de qualquer director-técnico de laboratório, não contando com as gratificações de fim de ano. Faça-se ideia das suas condições de trabalho!

Na cooperação para 1958 tivemos 6 deserções, ficando em 13 o número de contribuintes. E um dos colossos de Farmácia Portuguesa reduziu o seu subsídio de 200 para 100 escudos.

.....

Vamos contar, em duas palavras, a história de um projectado Centro de Estudos Bio-Galénicos na Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, e os seus fins ao serviço da Indústria Farmacêutica, o auxílio que esta lhe pode (íamos dizer deve) prestar e a forma de o fazer.

.....

Sem querer entrar em pormenores diremos que efectuadas diversas diligências, coroadas de êxito, obtivemos subsídios especiais do Ministério da Educação Nacional, Fundo Sá Pinto (distribuído pelo Senado Universitário de Coimbra) e Fundação Calouste Gulbenkian, no montante de cerca de 500 contos. Estava realizada uma das primeiras aspirações. Entretanto, necessitávamos de instalações, e, também, uma feliz casualidade nos proporcionou numerosos compartimentos: treze para os departamentos de ensino e sete para investigação. Nestes últimos está incluído um grande salão, de 18 metros de comprimento por 4 de largura, outro de nove e um terceiro de sete de comprimento.

Comparem-se as auspiciosas condições de trabalho conseguidas em 14 de Maio do decorrente ano de 1958, com as do tempo em que cursámos a Faculdade de Farmácia de Coimbra, há uns bons 30 anos! O correspondente *Laboratório de Criptogamia e Fermentações e de Microbiologia aplicada*, funcionava no edifício central da Faculdade em duas pequenas saletas (uma de 4,20 m × 7,20 m e outra de 4,90 m × 3,30 m); dispunha de um microscópio sofrível e dois razoáveis, uma estufa de 25 × 25 cm, que funcionava a petróleo, duas centrífugas de mão, uma platina de Malassez, dois fios de platina, uma tina de porcelana e pouco mais, servindo a autoclave e outro material do Laboratório de Farmácia Galénica.

.....

Com tais instalações, como poderia haver estímulo para trabalhos de larga projecção? Mesmo assim, nestes pseudo-laboratórios se efectuaram duas dissertações de doutoramento e trabalhos diversos de investigação, enviados a Congressos nacionais e internacionais.

Felizmente que o panorama melhorou e, hoje, quase nos consideramos num palácio.

Como primeira manifestação de vitalidade do almejado Centro de Estudos Bio-Galénicos, pensámos na organização de um Curso de Cromatografia qualitativa, em Especialidades Farmacêuticas. O método, que mereceu dois prémios **Nobel**, é bem conhecido, hoje, e fácil de aplicar a substâncias simples, mas torna-se mais difícil quando aplicado a misturas, — caso das especialidades farmacêuticas. Durante quatro meses ininterruptos se trabalhou para apuramento de técnicas, destinadas a identificar medicamentos antigripais, anti-piréticos, alcalóides, aminoácidos e vitaminas. Removidas as dificuldades analíticas para 64 produtos, anunciou-se o Curso para dez lugares de trabalho, destinados a farmacêuticos, preferindo-se os dos laboratórios. Afluíram os pedidos de inscrição e, com sacrifício da bolsa particular de alguns dos colaboradores, fizeram-se as obras indispensáveis para elevar o número de lugares para trinta. Mas em breve havia cinquenta inscrições. Resolveu-se desdobrar o Curso, que se realizou em Julho, e repeti-lo em Outubro, com a frequência de médicos, médicos-veterinários, engenheiros-químicos, engenheiros-agrónomos, licenciados em ciências físico-químicas e licenciados em farmácia.

As despesas efectuadas, para realização dos Cursos Práticos de Cromatografia em papel, ascenderam a trinta contos. Recebemos doze de inscrições e uma ajuda de cinco contos para pequenas obras, por parte da Comissão de Obras da Cidade Universitária. «Deficite»: treze contos. Esperamos suprir este prejuízo com a publicação do opúsculo referente aos trabalhos apresentados nos referidos Cursos, separata do vol. 18 do Boletim da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra. Os laboratórios interessados poderão receber o respectivo opúsculo, oferecendo certa importância para pagamento de reagentes.

O Centro começou a receber, nesta data, o material adquirido pelo generoso e quantioso subsídio da Fundação Calouste Gulbenkian, esperando que nas mesmas datas de Julho e Outubro de 1959 possamos efectuar Cursos Práticos de Cromatografia, Quantitativa.

Aqui testemunhamos publicamente o nosso profundo agradecimento, na pessoa do seu ilustre Presidente, Dr. JOSÉ DE AZEREDO PERDIGÃO, pelo valioso subsídio de 250 contos que a referida Fundação concedeu ao Centro.

Ora, a vida do projectado Centro de Estudos Bio-Galénicos precisa de uma vida mais activa e de maior projecção. Necessita de estagiários que, passados seis meses a um ano, podem ser recrutados pela Indústria Farmacêutica dando lugar a novos estagiários. Vejamos como isso se poderia obter, com a desejada e indispensável colaboração da Indústria.

Na Suíça um estagiário paga de propinas, para os cofres do Estado, 4.000\$00 por ano ou seja cerca de 400\$00 por mês útil de trabalho. Faz uma caução de 100 francos suíços, aproximadamente 680\$00, para indemnização do material de vidro e outro inutilizado. Paga trimestralmente os produtos químicos requisitados, que normalmente oscila por 200 francos mensais (1.360\$00). Paga mensalmente 20 francos suíços de direitos de biblioteca (136\$00). Se o estagiário é mantido pelo Fundo Nacional Suíço de Investigação todas estas despesas saem desse Fundo. O subsídio individual, mensal, para o estagiário é de 700 francos suíços: 4.760\$00. O orientador igualmente percebe

uma verba, por cada investigador: 200 francos suíços (1.360\$00). Como se vê, assim pode haver dinheiro para trabalhos de laboratório, e o investigador suíço não se preocupa de começar por repetir o que outros fizeram, para afinar técnicas. Assim pode haver amor à investigação e mesmo estímulo por parte de quem dirige um estagiário.

O dinheiro de tal Fundo Nacional, concedido pelo Estado, é gasto e distribuído, nestas condições, pelos investigadores da equipa de certos professores, que escolhem a seu bel-prazer a natureza dos trabalhos a efectuar. No nosso País é preciso cumprir inúmeras burocracias e só o Instituto de Alta Cultura concede bolsas.

Vejamos, agora a colaboração entre a Indústria Suíça e a Universidade:

Uma das modalidades de cooperação funciona exactamente como referimos para Fundo Nacional Suíço de Investigação: as indústrias entregam ao professor X uma certa importância, para este lhe dar o destino que entender, evidentemente no campo da investigação. Outra forma: determinada empresa dá toda a verba necessária a um cientista para a sua equipa resolver um problema de síntese ou de outra natureza, mas os resultados não podem ser divulgados, ficam propriedade dessa empresa.

Será possível levar por diante, em Portugal, uma tarefa similar? Embora seja bem espinhosa a missão que nos propomos, vamos fazer uma tentativa.

Daqui lançamos um apelo aos Laboratórios de Especialidades Farmacêuticas para contribuírem para um Fundo de Investigação Farmacêutica, de forma a imitar-se a frutuosa organização suíça.

No volume II de *Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais*, publicado em 1956 pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos vêm mencionados 59 Laboratórios de Especialidades Farmacêuticas (não incluindo os pequenos laboratórios privativos das farmácias), 11 fabricantes de Produtos Químicos Medicinais e Produtos afins não incluídos na denominação anterior.

Com a sua cooperação seria possível dar início ao aperfeiçoamento técnico e cultural de uma meia dúzia de licenciados em farmácia, anualmente, que amanhã ingressariam nos próprios laboratórios. Isto independentemente daqueles que se especializassem, quando tivermos uma nova Reforma de Ensino Farmacêutico. Insistimos: a qualidade deve sobrelevar a quantidade.

Se os 59 laboratórios e 11 fabricantes de produtos químicos (num total de 70 organismos), num magnífico esforço de boa vontade, quisessem dar exemplo da colaboração, podíamos reunir apreciável verba anual:

5 × 500\$00 mensais .....	6.000\$00	anuais .....	30.000\$00
10 × 400\$00 mensais .....	4.800\$00	anuais .....	48.000\$00
25 × 300\$00 mensais .....	3.600\$00	anuais .....	90.000\$00
30 × 200\$00 mensais .....	2.400\$00	anuais .....	72.000\$00
			240.000\$00

Assim, poderia pagar-se a estagiários que amanhã passariam a estar ao serviço da indústria, e contribuir para a criação de condições de trabalho para um aperfeiçoamento técnico e científico:

6 Bolsheiros a 1.500 mensais ... 18.000\$00      anuais ... 108.000\$00

Livros e revistas .....	20.000\$00
Reagentes .....	30.000\$00
Aparelhagem .....	82.000\$00

Não devíamos esquecer que seria justo retirar uma parte destas verbas para o Pessoal Docente que orientasse os bolsheiros, como na Suíça.

O que serão estas verbas mensais comparadas com as vultuosas despesas gastas nos anúncios das revistas médicas?!

Haverá homens de boa vontade nos vários departamentos da Indústria Farmacêutica? Não cremos que reconhecendo-se a necessidade de aumentar o nível dos farmacêuticos a recrutar para a indústria, esta não contribua para manutenção de estagiários no incipiente Centro de Estudos Bio-Galénicos da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Os Centros de Investigação das Faculdades de Farmácia têm um duplo fim: criar prestígio às Faculdades e Profissão, aumentar o nível técnico, científico e cultural de uma meia dúzia de bolsheiros, anualmente, indivíduos que vão, depois, trabalhar, certamente, na indústria ou em centros de investigação. Contava-nos um nível-licenciado, que pretendeu colocação num laboratório de especialidades farmacêuticas da capital e foi-lhe recusada por não ter estágio post-graduação. Onde o obter? Só nalgum organismo do Estado, pois os laboratórios particulares não desejam revelar os seus pretensos segredos.

O Centro de Estudos Bio-Galénicos de Coimbra vai orientar-se no sentido da verificação de medicamentos, de momento por métodos biológicos, electroforéticos e cromatográficos. Pretendemos que os estagiários executem determinadas tarefas de trabalho, ficando a saber como se esclarece um problema científico-profissional, desde a colheita de bibliografia até à planificação do trabalho, sua execução e conclusões a tirar. Pretendemos, além disso, um possível contacto com outros Centros de Investigação da Universidade de Coimbra. Aconselharemos esses estagiários a matriculem-se em Cursos práticos de língua Inglesa da Casa de Inglaterra, e em outros de línguas de feição prática, da Faculdade de Letras, para o que procuraremos aplinar as dificuldades que surgirem.

Mas, para tudo isto é preciso criar uma fonte de receita para manter os beneficiados ou estagiários.

É preciso aumentar o escol farmacêutico. É preciso multiplicar o número de farmacêuticos no campo da investigação. Hoje, como ontem, o farmacêutico deve colaborar na descoberta de tantos problemas de interesse para a humanidade. Além fronteiras agita-se esta ideia e com mais forte razão no nosso país.

Que os farmacêuticos portugueses, ao serviço da Indústria, ponderem bem nestas judiciosas considerações. Se não ajudarem a criar as condições de trabalho, no género das sugeridas e que a preparação académica não tem facultado, sobretudo por carência de meios materiais, não se esqueçam de que as suas funções, amanhã, serão relegadas para plano inferior, em benefício de médicos, engenheiros-químicos e licenciados em ciências físico-químicas. Se não aumentarmos as possibilidades científico-profissionais dos laboratórios, não virá longe o dia em que as fórmulas dos medicamentos serão criadas ex-



clusivamente por médicos, e qualquer preparação de natureza química ou de síntese e a verificação de medicamentos efectuados por engenheiros-químicos ou licenciados em ciências físico-químicas. Não aumentarão os encargos dos laboratórios, com esta nova série de diplomados?

Devemos informar que além dos Cursos de Cromatografia, o Centro de Estudos Bio-Galénicos resolveu a dificuldade surgida num Instituto de Medicina Legal do País, sobre a identificação das substâncias que poderiam ter ocasionado determinados acidentes. O problema parecia ter solução por espectrofotometria e cromatografia. Resolvemo-lo, no citado Centro, por cromatografia. Actualmente procuramos ajudar determinado Laboratório português a esclarecer qual o teor em certo antibiótico.

Outra consulta recebemos para a determinação quantitativa de alguns princípios activos em especialidades farmacêuticas. O assunto terá uma solução, em breve, assim que recebamos todo o material adquirido através do valioso subsídio da Fundação Calouste Gulbenkian. Neste momento, além do Pessoal Docente dos Laboratórios de Criptogamia e Fermentações e de Farmácia Galénica, estagia uma licenciada em farmácia, que se destina a Laboratório oficial, onde se desejam desenvolver os trabalhos de Cromatografia e Electroforese.

Podemos, também, referir que o Instituto de Farmacognosia da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, que tem uma obra científica de grande projecção na análise de plantas aromáticas, oferece a sua colaboração para análise de fármacos; reconhecimento, extracção e doseamento dos seus princípios activos. Igualmente para determinadas formas farmacêuticas. Isto subentende-se tanto para trabalhos efectuados pelo pessoal do Laboratório como a realizar por estagiários.

Sugere o Prof. A. SOLDI<sup>(1)</sup> que está iminente a concessão às Empresas Farmacêuticas de laboratórios de investigação, a faculdade de emitir certificados de prática profissional para obtenção do grau de Doutor em Farmácia nas Universidades Italianas». Tal privilégio tem sido «exclusivo dos farmacêuticos designados pelas Faculdades». Sem querer denotar a nossa concordância ou discordância (tudo depende da forma como for organizado o doutoramento entre nós), não deixa de ser digno de realce o nível científico que se reconhecerá a certas organizações farmacêuticas de Itália. Cremos que em Portugal alguma coisa se possa fazer no mesmo género. É do nosso conhecimento que, em determinado laboratório, cerca de uma dezena de licenciados em farmácia, médicos e engenheiros-químicos, realizaram trabalhos de investigação com o fim de se resolverem problemas científicos, de interesse para o laboratório e para os próprios diplomados. Supomos, mesmo, que nesse laboratório da indústria farmacêutica se executou uma grande parte de uma dissertação para concurso ao título de professor agregado, de uma das Escolas de Farmácia do País.

Só temos que render as nossas homenagens por tão feliz iniciativa, formulando os melhores votos porque frutifique. É de aplaudir toda a iniciativa que reverta em benefício do prestígio da vida farmacêutica.

(<sup>1</sup>) Ob. cit., pág. 60.

Minhas Senhoras,  
Meus Senhores:

.....  
E é tempo de finalizar. Não o faremos sem recordar que um dos maiores poetas de Itália, dos séc. XIII-XIV, quis ser aluno de um Boticário e o seu nome ficou no Registo dos Médicos e Boticários de Florença. Queremos referir-nos ao imortal DANTE, que considerou uma dignidade ou favor tal inscrição (1). O mesmo sucedeu a outro grande poeta e romancista, do séc. XX, que também ficou registado na Corporação Farmacêutica Romana: GABRIEL D'ANNUNZIO.

Hoje, não sabemos se a Botica goza de prestígio igual, para actos desta natureza, mas não andaremos longe da verdade afirmando que através dos séculos sempre tem havido personalidades farmacêuticas de grande prestígio. Nós portugueses também as tivemos: Químicos, Botânicos, Escritores, etc. Não é esta a ocasião para trabalho evocativo de tanta monta.

A Farmácia Portuguesa também conheceu as suas glórias. Neste momento resplandece perante os nossos olhos a festa daquele dia 25 de Julho de 1843, em que Sua Majestade, o Rei D. Fernando II, assistiu, embora com o atrazo de um dia, por motivos imperiosos, ao Acto Solene, comemorativo do Aniversário da Sociedade Farmacêutica Lusitana. Foi orador o grande Boticário JOSÉ DYONISIO CORREIA. Com palavras suas, proferidas nesse dia (2), terminamos:

Senhores:

«... e como a nossa indispensavel e utilissima Profissão é uma das que mais pode contribuir para aquelle, sôbre todos, importante fim (melhorar a condição humana), cultivemol-a e com afincó; empreguemnos todas as nossas fôrças em enriquecêl-a e eleval-a; continuemos junctos n'esta sancta empreza; e, tantas vontades, tantos desejos, tantas lucubrações reunidas, serão, inquestionavelmente coroados do mais feliz successo.

«Bem sei eu, Senhores, que não precisas de estímulo; o vosso amor e o estudo, a vossa dedicação ás Sciencias, de sobejo se manifesta no formoso pensamento que dictou este Dia, dia sempre memoravel, que marca uma grande epocha na Historia da Pharmacia Lusitana...»

(1) TORAUDE — Les Galéniennes, pág. 1.

(2) *Jornal da Sociedade Pharmaceutica Lusitana*, tomo III, pág. 244.

# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### DETERMINAÇÃO DA PROMAZINA E SUA SEPARAÇÃO DA CLOROPROMAZINA E PROMETAZINA

CAVATORTA, L.: *J. Pharm. Pharmacol.* 11, 49 (1959)

O Autor descreve um método baseado no de Overholser e Yoe para o ensaio da fenotiazina e fundamenta-se na formação de um complexo corado com o cloreto de paládio.

#### Reagentes:

a) *Solução tampão de pH = 2 ± 0,1*

Dissolver 10 g de acetato de sódio trihidratado em 50 ml de água; juntar 80 ml de soluto N/1 de ácido clorídrico e completar com água o volume de 200 ml.

b) *Solução de cloreto de paládio*

A 50 mg de cloreto de paládio adicionar ácido clorídrico até 50 ml.

#### Técnica:

A 0,5 ml de solução de cloreto de paládio adicionar uma mistura de 5 ml de solução tampão e 1 ml de solução de cloridrato de cloropromazina, ou 1 ml da solução de cloridrato de promazina ou 1 ml da solução de cloridrato de prometazina, contendo 50 a 150 µg do produto a ser ensaiado. Completar com água o volume de 7 ml. Agitar a mistura e ao fim de 15 minutos ler a densidade óptica em 500 mµ, utilizando tinhas de 1 cm.

Utilizar como ensaio a branco uma amostra preparada do mesmo modo, mas sem a adição de substância activa.

Nas mesmas concentrações a curva de calibração é idêntica para os três compostos.

A cor observada com a reacção anterior pode ser extraída com acetato de etilo que retira a coloração devida à cloropromazina e prometazina, mas não extrai a originada pela promazina. A técnica usada é a seguinte:

Numa ampola de decantação adicionar 5 ml da solução tampão, 0,5 ml da solução de cloreto de paládio, 1 ml da solução dos componentes, contendo 500 µg quer de cloropromazina, quer de prometazina ou um total de 500 µg de ambos. Adicionar 1 ml de água. Agitar dez vezes e adicionar 10 ml de acetato de etilo.

A mistura é novamente agitada dez vezes e removida a camada aquosa. A camada orgânica é lavada com 5 ml de CIH N/1.

Após 5 minutos leia a densidade óptica da cor extraída na fase orgânica, em 440 mµ usando como ensaio a branco os reagentes sem produtos activos.

Use como padrão um soluto contendo 500 µg/ml de cloropromazina ou de prometazina ou um total de 500 µg/ml de ambos.

Para a prometazina o autor estabelece outra técnica:

#### Reagente:

Dissolver 5 g de óxido amarelo de mercúrio numa mistura de 80 ml de SO<sub>2</sub>H<sub>2</sub> conc. e 20 ml de água.

**Técnica:**

A 1 ml de reagente adicionar 1 ml duma solução aquosa contendo 50 a 100 g/ml de prometazina. A mistura é aquecida em banho de água fervente durante 10 minutos.

Resfriar e ajuntar água até 5 ml. Ler a densidade óptica em 500 m $\mu$  usando como ensaio a branco 1 ml do reagente adicionado de 4 ml de água.

Esta reacção é negativa para a cloropromazina e promazina.

Pelas técnicas indicadas é possível fazer a determinação isolada ou em mistura dos produtos indicados.

A. L. N.

**FARMÁCIA GALÉNICA****COLORAÇÃO DE DRAGEIAS COM CORANTES INSOLÚVEIS**TUCKER, S. J. e colab.: *J. Am. Pharm. Ass.* (Sc. Ed.) 47, 849 (1958)

Os AA. apresentam um novo processo para coloração de drageias com revestimento de açúcar, o qual teria assinaladas vantagens sobre as técnicas clássicas, que utilizam, como se sabe, corantes solúveis na água.

O método consiste, essencialmente, na substituição dos corantes solúveis por matérias corantes insolúveis. Estes corantes autorizados para medicamentos fabricados por Ansbacher-Seigle Corp., Rosebank, N. J., são diluídos em determinada proporção (proporção que determina a tonalidade) com dióxido de titânio, e suspensos em xarope.

As fórmulas propostas são as seguintes:

**Suspensão mãe:**

Água purificada .....	250 cm <sup>3</sup>
Diocilsulfossuccinato de sódio (Aerosol O. T.) ...	0,01 g
Laca ou corante insolúvel na água .....	1-15 g
Dióxido de titânio .....	100 g
Xarope comum .....	500 cm <sup>3</sup>

**Suspensão para drageificação:**

Suspensão mãe .....	100 g
Xarope para drageificação q. b. p. ....	500 cm <sup>3</sup>

A suspensão mãe prepara-se misturando primeiramente durante 15 minutos a água com o diocilsulfossuccinato de sódio e o corante. A esta mistura, agitando sempre, junta-se o xarope e o dióxido de titânio.

Esta inovação seria um notável aperfeiçoamento das técnicas actualmente em uso. Assim, a operação de alisamento que, ordinariamente, precede a coloração, pode ser eliminada ou substancialmente reduzida, sendo o alisamento obtido durante a coloração.

Esta economia de tempo e de material acentua-se com a aplicação de uma única concentração de matéria corante, em vez de três, sucessivamente crescentes, como são, necessárias normalmente. Este facto deriva de a suspensão obtida com a matéria corante insolúvel e o óxido de titânio ser opaca determinando, assim, um único tom de coloração para uma dada concentração.

Pode, ainda, dispor-se de novas e diferentes tonalidades de cor e consegue-se constância de coloração em cada lote, o que representa uma vitória sobre uma das mais sérias dificuldades das técnicas correntes.

Estas cores são, ainda, notavelmente estáveis à luz.

M. B. R. L.

## OS CORRECTIVOS DE SABOR DOS MEDICAMENTOS

CAPRA, C.: *Il Farmaco* (Ed. Pr.) 13, 499 (1958)

Trata-se duma boa revisão de conjunto sobre o assunto, de bastante interesse em Indústria Farmacêutica e Farmácia Hospitalar, em que o A. depois de uma introdução de carácter geral sobre o problema da melhoria de sabor de medicamentos, aborda os seguintes capítulos: tipos de correctivos (aromáticos, edulcorantes, adensantes), e técnicas de correcção do sabor.

Neste capítulo o A. apresenta vários exemplos e os respectivos correctivos aconselhados para diferentes grupos de medicamentos (amargos, alcalinos, ácidos, metálicos, oleosos, antibióticos, sulfonamidas, amino-ácidos, vitaminas, barbitúricos, brometos, sais ferrosos, alcalóides, etc.). Entre outras fórmulas citam-se uma emulsão de óleo de ricino (com vanilina, sacarina e extracto de café); uma suspensão tri-sulfamídica (com xarope de canela e sacarina); elixir de fenobarbital (com tintura de laranja e ácido clorídrico); um xarope de uretano (com mentol e xarope de hortelã pimenta); um xarope de cloreto ferroso (com vitamina C e xarope de hortelã pimenta); um xarope de PAS sódico (com ácido ascórbico e xarope de limão), etc. O trabalho apresenta finalmente sob a forma de quadro, bastante completo, os principais correctivos descritos (por ordem alfabética) suas características e as substâncias medicamentosas em que são utilizados. Bibliografia com 73 referências.

A. M. L.

## ANTIOXIDANTES NO CAMPO FARMACÊUTICO: SUA ACÇÃO SOBRE A VITAMINA A EM SOLUÇÃO OLEOSA

F. DAL BROLLO - G. POLASEK - S. RIGAMONTI: *Il Farmaco* (Ed. Pr.) 13, 615, (1958)

Os AA estudaram a acção de diversos antioxidantes sobre a estabilidade de um concentrado vitamínico diluído em azeite, na concentração de 20.000 U.I./g em vitamina A.

Cada amostra foi ensaiada em três condições diferentes de armazenagem:

à temperatura ambiente, ao calor e por exposição à luz

Os antioxidantes usados foram: galhato de propilo, butilhidroxianisol, palmitato de ascorbilo,  $\alpha$ -tocoferol, ácido nordihidroguaiarético, galhato de dodecilo e ácido cítrico, quer isoladamente quer em associação de dois ou mais produtos.

O antioxidante escolhido foi dissolvido no azeite a quente, e, após arrefecimento adicionou-se o concentrado vitamínico.

O palmitato de ascorbilo e o ácido cítrico, foram previamente dissolvidos em propileno-glicol na concentração de 20 % e depois adicionados à solução restante.

As amostras assim preparadas foram divididas em 3 séries, e sujeitas às condições de armazenagem seguintes:

- 1.<sup>a</sup> série: frascos de vidro escuro obturados com rolha de borracha própria para soluções oleosas — conservados à temperatura ambiente e ao abrigo da luz;
- 2.<sup>a</sup> série: frascos idênticos, mas conservados na estufa a 50°;
- 3.<sup>a</sup> série: frascos idênticos, conservados à temperatura ambiente sob a acção da luz.

Os resultados vêm assinalados em tabelas, e os AA. concluem o seguinte:

Desde que se observem as normas que a seguir se indicam, não parece que seja indispensável a adição de um antioxidante às soluções de vitamina A:

- a) efectuar a diluição da vitamina com um óleo privado de peróxidos;
- b) saturar a solução com gás inerte;
- c) trabalhar ao abrigo da luz;
- d) distribuir a solução em frascos bem cheios e herméticamente fechados;
- e) conservar os frascos em sítio fresco e ao abrigo da luz.

O antioxidante só seria necessário, quando a solução vitamínica tivesse que ser conservada por longos períodos de tempo e em condições desfavoráveis. Para estes casos, aconselham o ácido nordihidroguaiarético a 0,05 % ou o butilhidroxianisol a 0,03 %. Este último teria a vantagem de não alterar a coloração da solução vitamínica.

A. M.

## ANÁLISES APLICADAS

### ENSAIOS DE LABORATÓRIO DE UMA PROVA COM TIRA DE PAPEL PARA A PROTEINURIA

FRAZER, S. C.: *Laboratório*, 14, 95 (1959)

Esta prova recente da proteinúria emprega tiras de papel impregnadas (albusix) com um tampão citrato de pH aproximadamente 3 e um indicador (azul de tetrabromofenol), as quais permanecem amarelas quando se submergem em urina normal, mas que se tornam verdes se existe proteína. Estabelece-se uma escala de cor de cinco graus que correspondem a 30, 100, 300 e 1.000 mg de proteína por 100 cm<sup>3</sup> de urina. Esta nova prova que não exige aparelhos, tem a vantagem da rapidez e da simplicidade, mas como se baseia numa alteração na margem de pH efectivo de um indicador, é possível que diferentes condições de pH, concentração e capacidade tampão da urina possam originar algumas variações nos resultados. Por esta razão, as tiras ensaiaram-se em certo número de urinas naturais e modificadas com o fim de julgar da sensibilidade e reproductibilidade, variando artificialmente o pH e a capacidade tampão nas urinas que continham proteína para determinar a probabilidade dos erros derivados destes factores.

As variações da acidez ou da alcalinidade urinária, dentro dos limites fisiológicos, não produziu interferência nos resultados qualitativos, mas afectou ligeiramente a apreciação quantitativa.

As grandes fermentações alcalinas da urina podem conduzir a indicações positivas falsas. Por outro lado, a adição à urina de ácidos ou tolueno, como

conservadores, pode dar lugar a falsas reacções negativas. As variações, naturais da urina na sua concentração e capacidade tampão constituem pontos de erro improváveis.

A eficácia dos resultados depende da porção impregnada da tira de prova, a qual deve submergir-se completamente e retirar-se rapidamente da urina. Nunca se deve deixar a tira na urina para inspecção subsequente. Não se encontraram reacções positivas falsas devidas a substâncias não proteicas (sais biliares, glucose, acetona, salicilatos, sulfonamidas, iodetos, etc.). A presença de sangue em quantidades visíveis dá reacção positiva mas não a hematuria microscópica.

A prova ainda que menos sensível do que os métodos habituais parece adequada para usos correntes.

J. O.

### TÉCNICA SIMPLES PARA A CONCENTRAÇÃO DOS TROMBOCITOS

LORIAN, VÍCTOR: *Laboratório*, 14, 75 (1959)

As variações morfológicas dos trombocitos foram descritas, depois do seu descobrimento, por Bizzozero. Jurgens fez uma classificação dos trombocitos em normais e patológicos, entre os quais descreve os trombocitos sem granulações, com vacuolos ou com alterações da corabilidade.

Bessis descreveu recentemente diversas malformações trombocitárias encontradas nas doenças do sangue.

Para se ter a imagem da morfologia trombocitária de um sangue é preciso examinar um grande número de plaquetas, a fim de se poder estabelecer o que pode chamar-se: a fórmula trombocitária ou trombocitograma.

A técnica que o autor propõe, simples e ao alcance dos laboratórios clínicos, permite uma concentração destes elementos, com vista ao seu exame morfológico sobre porta-objectos.

*Técnica* — Com uma seringa contendo 2 cm<sup>3</sup> de uma solução de citrato de sódio a 3,8 % ou, melhor, 0,5 cm<sup>3</sup> de heparina a 1 % extraem-se 8 cm<sup>3</sup> de sangue venoso, introduz-se a mistura numa proveta a qual se coloca em estufa vertical à temperatura de 37°, durante 24 horas.

Ao fim deste tempo, retira-se, com pipeta de bola, o plasma sobrenadante (sem mover o sedimento) e introduz-se em tubo de centrifuga. Centrifuga-se 10 minutos a 1000-1500 rotações por minuto. O sedimento resultante é constituído quase na totalidade por trombocitos. Decanta-se o plasma sobrenadante conservando uma gota deste, com o qual se mistura o sedimento por meio de pipeta de Pasteur.

Toma-se do sedimento uma pequena gota que se estende segundo a técnica corrente dos esfregaços para a fórmula leucocitária.

A coloração May-Grünwald-Giemsa, tamponada a PH 7-7,8 dá bons resultados.

O exame microscópico apresenta-nos a imagem de uma camada constituída quase exclusivamente por trombocitos. Os trombocitos mantêm a sua morfologia típica bem como todas as suas variedades normais e patológicas.

Devem utilizar-se vidros de boa qualidade e instrumentos e soluções estéreis.

J. O.

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS PUBLICADOS

EXPOSÉS ANNUELS DE BIOCHIMIE MÉDICALE, 20<sup>ème</sup> Série, 1 vol. br. 248 pgs., 58 grav., Masson & Cie., Éd., 120 boul. St. Germain, Paris, 6<sup>ème</sup>, Pr. 3.500 frs.

A noção de *doenças moleculares* da hemoglobina introduzida por PAULING e colaboradores levou à descoberta de um novo pigmento respiratório, a hemoglobina dos Sicklanémicos. Esta difere da hemoglobina normal na estrutura molecular. Outras hemoglobinas como as hemoglobinas normais de diferentes géneros, a hemoglobina fetal, e as hemoglobinas anormais (hemoglobinas S, C, D, etc. de PAULING) foram detectadas. O processo usado por PAULING para essa detecção baseia-se fundamentalmente na diferente mobilidade electroforética que apresentam.

Todos estes resultados e ainda o facto de que a biosíntese das porfirinas passou a ser interpretada pela intervenção do ácido aminolevulínico (ALA), tornaram evidentemente promissora a organização de um Simpósio sobre as hemoglobinas em que fosse efectuada a «mise au point» do estado actual dos conhecimentos sobre este assunto e se apresentassem algumas vias abertas à investigação. Eis o que se propõe levar a cabo a Série n.º 20 destes *Exposés Annuels* reservando dez artigos do volume que a constituiu para estudo deste problema.

Nestes artigos da autoria de estudiosos eminentes como os professores ROCHE, NEUBERGER, INGRAM e outros, o tema é observado de diferentes pontos de vista.

Assim, após uma apresentação da amplitude do problema do ângulo da Evolução Bioquímica (RITTENBERG), passaram a uma revisão de conjunto dos conhecimentos actuais sobre a estrutura da molécula de hemoglobina e pigmentos afins (ROCHE) e depois ao estudo da biosíntese da hema a partir do ALA e metabolismo do mesmo ALA (NEUBERGER). A biogénese da hemoglobina, a apresentação de um novo factor plasmático que a acelera *in vitro*, a síntese da hema e da globina encaradas do ângulo do seu assincronismo e o renovamento molecular da hemoglobina constituem os assuntos que a seguir são versados. (NIZET, LONDON, DREYFUS).

Finalmente, o estudo particular das diversas hemoglobinas quer normais quer anormais constituem os temas dos artigos seguintes assinados por JONXIS, DERRIEU e INGRAM.

Este último aborda inclusivamente aspectos de extremo interesse relativos à genética bioquímica e à estrutura das hemoglobinas.

Sem ligação com o tema anterior outros assuntos são focados nesta série: o «papel dos polipeptidos» (FELIX), «os problemas químicos relacionados com a tuberculose» (LEDERER), «o papel bioquímico do núcleo celular» (BRACHET), os «Lysosomas» (DUVE) e um problema especificamente médico, a «artrite reumatisal» (BADIN). Além do interessante artigo do prof. BRACHET permitimo-nos sublinhar o artigo do prof. LETTHÉ sobre a «Acção de factores químicos sobre células *in vitro*». De um ângulo profundamente médico é aqui estudado o problema da interacção entre elementos celulares e agentes químicos, assunto que à primeira vista antes pareceria farmacêutico dado que a morfologia da célula é destruída pelos processos que modernamente permitem o estudo dos seus constituintes. Esta série contém finalmente um índice alfabético de autores relativo às 19 séries anteriores cuja utilidade é desnecessário sublinhar.

E. Simões

2<sup>ND</sup> SUPPLEMENT TO THE PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES, 15th revision, 24 pgs.

Neste segundo suplemento da Farmacopeia dos Estados Unidos da América do Norte aparecem, pela primeira vez, as monografias da Prednisolona, com pomada e comprimidos; Prednisona e comprimidos de Prednisona; Reserpina e suas formas farmacêuticas mais comuns, comprimidos e injectável. Apresentam-se algumas modificações à monografias já publicadas no primeiro suplemento e alteram-se certas alíneas de outros artigos, destacando-se como mais importantes as referentes aos seguintes: Injectável de Cianocobalamina (insolúveis); cápsulas e comprimidos de Decavitamina (doseamento); Ácido fólico com diversas formas farmacêuticas (doseamento); Polietilenoglicol 4.000 (zona de fusão); Polisorbato 80 (pH); Água para injectáveis (pesquisas de amoníaco e de substâncias oxidáveis); Vitamina A (doseamento).

Nos doseamentos microbiológicos da Bacitracina e da Tirotricina, verificam-se algumas mudanças nas respectivas técnicas. O dispositivo usado para a prova de desintegração de comprimidos é ligeiramente aperfeiçoado, com a introdução de um disco de plástico transparente nos tubos destinados a conter os comprimidos submetidos a ensaio. Aponta-se, também, a interpretação dos resultados.

L. Sousa Dias



ÜBERSICHT DER GEBRÄUCHLICHEN UND NEUEREN ARZNEIMITTEL, por E. BERNOULLI & H. LEHMANN, 1 vol. enc. 555 + XLVIII pgs., Benno Schwabe & C.<sup>a</sup>, Basel, 9.<sup>a</sup> ed., 1959, Pr. Fr. 22.50.

Neste pequeno mas valioso livro escrito em estilo que poderemos chamar telegráfico, os autores conseguiram condensar o essencial sobre os mais importantes medicamentos da terapêutica actual.

Agrupados segundo o critério farmacológico, encontramos ali descritas as substâncias quimicamente definidas, desde as minerais mais simples às orgânicas mais complexas; os fármacos vegetais, desde as malvas à beladona; os fármacos animais, desde as cantáridas ao veneno de abelhas; os produtos complexos naturais, desde o bálsamo de Tolu ao Ópio; preparados vitamínicos, hormonais, enzimáticos, bacterianos (produtos lácticos, soros, vacinas, etc.) e até mesmo algumas das especialidades farmacêuticas já consagradas pelo valor terapêutico que têm revelado dentro de cada um dos grandes grupos farmacológicos em que dividiram a obra.

Para cada medicamento citam os caracteres, as acções, o modo de administração e as doses. O penúltimo capítulo consta de um pequeno formulário de associações medicamentosas e o último encerra um quadro sinóptico com as doses máximas dos principais fármacos activos.

Como se indica na portada, o livro destina-se a médicos, farmacêuticos e dentistas e não resta dúvida de que a todos poderá ser muito útil.

A. Pereira

MALARIA ERADICATION, 1 vol. br. 12 pgs., World Health Organization, Palais des Nations, Genebra, 1958.

Esta publicação da ORGANIZAÇÃO MUNDIAL de SAÚDE chama a atenção para os vários aspectos do problema da malária, (o sanitário, o económico e o social), e para o da sua eliminação no mundo. No prólogo salienta-se, em especial, a extrema urgência em resolver este assunto, em virtude do aumento da resistência aos insecticidas, verificada nos mosquitos vectores da doença, afirmando-se que terá que se escolher entre a erradicação rápida da doença ou a impossibilidade de o vir a conseguir.

As sete páginas do texto mostram de maneira clara, a importância do problema da malária, referindo que, ainda em 1955, 200 milhões de pessoas foram atacadas pela doença tendo morrido 2 milhões. Foi consideravelmente elevada a perda de dias de trabalho motivada por doença, calculando-se

que, só na Índia, essa perda foi de cerca de 130 milhões de dias de trabalho durante o mesmo ano. Grandes extensões de terrenos férteis continuam incultos ou abandonados devido à malária. Apresenta-se o programa a seguir na erradicação da doença no qual desempenha papel importante o DDT.

Salienta-se a urgência de se proceder à erradicação da doença e refere-se que a ORGANIZAÇÃO MUNDIAL de SAÚDE estabeleceu um plano mundial para o período de 1958-1962, calculando-se em cerca de 600 milhões de dólares a despesa a efectuar nesse tempo. Referem-se pormenores de financiamento da operação.

Termina, afirmando que o capital gasto na erradicação da malária será facilmente recuperado em alguns anos.

A. Teixeira

CONGRÈS NATIONAL DES SCIENCES MÉDICALES, Communications des invités étrangers, 1 vol. enc. 908 pgs., Éditions de l'Académie de la République Populaire Romaine, Bucarest, 1957.

No presente trabalho o Comité da Organização do CONGRESSO NACIONAL de CIÊNCIAS MÉDICAS efectuado em Bucarest de 5 a 11 de Maio de 1957 reúne cerca de 150 trabalhos científicos enviados por médicos estrangeiros, a maior parte deles professores ou pertencentes a institutos superiores de investigação médica.

Trata-se, por consequência, duma obra de bastante interesse, em especial para médicos e, também, para os farmacêuticos que queiram obter um maior conhecimento sobre alguns assuntos microbiológicos e modo de acção de determinados medicamentos. A maior parte dos trabalhos são escritos em francês e inglês e portanto de fácil leitura. Os A.A. agrupam as comunicações consoante o seu carácter em diferentes grupos:

- I — Fisiologia normal e patológica
- II — Medicina interna e cirurgia
- III — Neurologia e endocrinologia
- IV — Infarmacobiologia, microbiologia e parasitologia
- V — Assuntos vários.

Edição cuidada na sua apresentação, sendo os diferentes trabalhos, por vezes, acompanhados de gráficos ou fotografias adequadas, com vista a um maior esclarecimento dos assuntos focados.

M.<sup>a</sup> H.<sup>a</sup> Rosa

CURSOS PRÁTICOS DE CROMATOGRÁFIA EM PAPEL, I e II, 1 vol. br. 187 pgs., Universidade de Coimbra, 1958.

Esta brochura constitui uma separata do Boletim da Escola de Farmácia de Coimbra.

Contém as bases teóricas e os trabalhos práticos efectuados no primeiro e segundo cursos de Cromatografia em papel realizados no CENTRO de ESTUDOS BIO-GALÉNICOS da ESCOLA de FARMÁCIA da UNIVERSIDADE de COIMBRA, em Julho e Outubro de 1958.

Numa primeira parte descrevem-se os fundamentos dos métodos de análise cromatográfica, salientando-se a cromatografia de adsorção e a cromatografia de partilha. Seguem-se as técnicas gerais de cromatografia em papel, destacando-se os vários tempos operatórios: escolha e preparação do papel de filtro; preparação da mistura a separar; aplicação da mistura no papel; escolha do solvente; desenvolvimento do cromatograma; secagem do cromatograma e revelação das manchas.

A segunda parte refere os trabalhos de laboratório executados, tendo em vista a aplicação da cromatografia em papel ao estudo de especialidades farmacêuticas e que incidiram sobre medicamentos contendo vitaminas hidrosolúveis, alcalóides, antipiréticos, antigripais e sulfonamidas. Em cada caso se dá indicação do método cromatográfico seguido, aparelhos e material utilizados, papel usado, padrão e reagentes empregados, assim como as diversas especialidades farmacêuticas estudadas, sua origem, composição e pormenores técnicos operacionais.

Livro digno de nota, pela clareza da sua exposição, interesse e actualidade do assunto tratado, que honra os seus autores e a Farmácia Portuguesa.

E. Gonçalves

STATUTS, RÈGLEMENTS ET ORGANISATION de l'Association Pharmaceutique Belge, 1 vol. br. 96 pgs., 1957.

Desde há muito que consideramos os farmacêuticos belgas como uma Classe das mais bem organizadas do Mundo. Esta publicação confirma inteiramente a ideia formada porque, pelo seu conteúdo, se pode avaliar da importância e do valor que neste país se atribue aos Farmacêuticos e aos serviços por eles prestados. A ASSOCIAÇÃO FARMACÊUTICA BELGA é uma Federação Nacional das Uniões Profissionais de Farmacêuticos Belgas e tem por fim a defesa dos interesses das Uniões Profissionais filiadas e dos seus membros, coordenando e centralizando, sob um plano nacional, a actividade das Uniões Profissionais.

Tem por missão representar o Corpo Farmacêutico e, especialmente, aqueles que exercem a profissão, perante os poderes públicos, reivindicando o direito de ser consultada em todos os problemas de interesse vital da profissão, postos em jogo.

Os principais serviços da Associação dos Farmacêuticos Belgas são os seguintes:

SERVIÇO DE VERIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS: Tem por fim encarregar-se de executar, em nome dos farmacêuticos, todas as operações destinadas a facilitar aos membros da União, filiados, o aperfeiçoamento das obrigações impostas pela lei ao exercício da profissão do farmacêutico, em vista ao monopólio que lhe foi confiado.

SERVIÇO DOS SEGUROS SOCIAIS E SIMILARES: a) Serviços de documentação — Este Serviço está à disposição dos farmacêuticos, universidades, estudantes, produtores e de todas as pessoas que possam justificar um interesse pertinente, facilitando-lhe toda a documentação contida na sua Biblioteca e Serviço de Revistas, mesmo sem terem necessidade de aí se deslocarem: empréstimo de livros, fotocópias, etc. b) Serviço de organização económica da Farmácia e dos Comitês especiais no seio da União. — É criado um Serviço de economia da Farmácia. Os Comitês têm por missão prestar auxílio na luta contra a concorrência desleal. c) Comissão encarregada de coordenar todos os problemas relativos à óptica, à ortopedia e acústica, uma vez que existem muitos farmacêuticos que praticam correntemente a óptica, a ortopedia e a acústica médicas. d) Serviços de regulamentação de preços. e) Serviços Administrativos. Serviços jurídicos e de contencioso. Serviços de Imprensa profissional.

A. Moz Teixeira

L'ÉLECTROPHORÈSE, 1 vol. br. 44 pgs., Documents Midy, Paris, 1959.

Este pequeno folheto destina-se a fornecer algumas noções elementares sobre os fundamentos físico-químicos da electroforese.

Assim, as noções base fornecidas encontram-se reforçadas por um apêndice onde, de forma acessível, se descrevem os fenómenos que condicionam a migração das proteínas séricas. Dentro deste espírito encontram-se algumas referências à immuno-electroforese.

Os editores abordam, igualmente, o estudo da electroforese do soro normal — proteinograma, lipidograma e glucidograma, e descrevem as principais aplicações da electroforese em patologia: nefrose lipóidica, mieloma múltiplo, hemoglobinoses, agamaglobulinémia, afecções hepáticas, doenças inflamatórias, artério-esclerose.

E. Simões

LES MALADIES HÉMOLYTIQUES, 1 vol. br. 40 pgs., Documents Midy, 1958.

Trata em primeiro lugar das doenças hemolíticas por anomalia globular hereditária,

destacando a icterícia hemolítica congénita de Minkowski-Chauffard e as hemoglobinoses, aludindo, em seguida, aos métodos laboratoriais mais utilizados no diagnóstico diferencial, dando especial relevo à electroforese da hemoglobina, que permitiu distinguir uma dezena de hemoglobinoses, sendo as mais conhecidas e as mais graves a talassémia (caracterizada pela persistência da hemoglobina do tipo fetal), e as anemias de hematias falciformes, espalhadas sobretudo pela raça negra da África e da América.

O segundo capítulo é dedicado às hemólises imunológicas adquiridas, passando em revisão os vários sistemas antigénicos e as variedades principais de anticorpos anti-eritrocitários (aglutininas, hemolisinas e opsoninas), referindo os acidentes hemolíticos mais frequentes na transfusão, atribuídos a incompatibilidade sanguínea, sua fisiopatogenia e sua prevenção. Esquemáticamente são tratadas algumas afeições resultantes da incompatibilidade sanguínea filho-mãe (anemia hemolítica, icterícia grave), dificuldades de uma terapêutica de prevenção e citados vários tipos de anemias hemolíticas imunológicas por auto-anticorpos e seu tratamento.

O terceiro e quarto capítulos reúnem breves apontamentos sobre anemias hemolíticas de origem tóxica, infecciosa e parasitária, e hiperesplenismos primários e secundários. Esta pequena monografia, bem esquematizada e escrita de maneira clara e acessível salienta algumas das descobertas mais recentes e importantes da hematologia moderna.

E. Gonçalves

IV CONGRESSO FARMACEUTICO Y BIOQUIMICO ARGENTINO. Resúmenes de Conferencias, Relatos y Trabajos, 27 pgs., Buenos Aires.

Inclue esta pequena obra de 27 páginas, alguns resumos de conferências, relatórios e

trabalhos apresentados ao IV CONGRESSO FARMACEUTICO e BIOQUIMICO ARGENTINO. Assim, sob a designação de «Aspectos enzimáticos», LELOIR cita, no seu trabalho, alguns grupos de substâncias cuja importância fisiológica se tem acentuado últimamente.

O autor refere, entre elas, os ácidos neuramínico e hialurónico, a heparina e as substâncias dos grupos sanguíneos. Estuda a sua localização e o mecanismo de acção que ocorre nos seres vivos. Do mesmo modo ETCHEVERRY considera os aspectos imunológicos dos mucopolisacarídeos cujo papel é, também, importantíssimo, indicando a composição química dos antigénios sanguíneos. Dentro da Química Orgânica alguns autores apresentam sínteses de substâncias relacionadas com as vitaminas K. Vários trabalhos pertencem à secção de Química Analítica. Os autores dedicam-se principalmente a estudos sobre investigações da reserpina, determinação de clorofilinas cupro-sódicas, análise de vitamina A, identificação do ácido acetil-salicílico, salicilamida, fenacetina, piramido e cafeína, análise do cádmio, determinação do arsénio em drogas farmacêuticas e a uma micro-determinação colorimétrica do ácido fórmico em meios complexos naturais e artificiais. Muito resumidamente, são indicadas algumas modificações em métodos de doseamento, separação e estabilidade de produtos biológicos, tais como tripsina e hialuronidase.

No campo farmacodinâmico é estudada a acção do 1-4-diacetoxi-2-metil-naftil, novo composto de amónio quaternário e feito um ligeiro estudo sobre crescimento. Composição química e actividade da *Digitalis Purpurea* L. A finalizar, algumas determinações bromatológicas preenchem a secção correspondente.

M.<sup>o</sup> Gonçalves

## DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

NORSK FARMACEUTISK ETAT 1958, 1 vol. br. 257 pgs., Norges Farmaceutiske Forening

THE CHEMIST AND DRUGGIST DIARY AND YEAR BOOK 1959, 1 vol. enc. 382 pgs., Morgan Brothers (Publishers), Ltd.

INQUÉRITO À INDÚSTRIA DO SAL, 7.<sup>o</sup> vol. br. 475 pgs., C. R. P. Q. F., 1958.

BREVES NOTAS SOBRE A 42.<sup>a</sup> SESSÃO DA CONFERÊNCIA INTERNACIONAL

DO TRABALHO, M. DE ÁVILA, 1 vol. br. 20 pgs., Genebra, 1958.

LISTE DÉVELOPPÉE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES AGRÉÉES À L'USAGE DES COLLECTIVITÉS ET DIVERS SERVICES PUBLICS, 1 vol. br. 54 pgs., suppl. Pharmacien de France, n.º 22, 1958.

LIST OF MEMBERS, 1 vol. br. 38 pgs., The New Zealand Institute of Chemistry, 1958.

INSTRUÇÕES PARA O ANO ACADÉMICO DE 1958-1959, publ. n.º 9 br., 60 pgs., Instituto de Medicina Tropical, Lisboa, 1958.

DISCURSO CORRESPONDIENTE A LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO 1958-1959, J. PALANCA, Universidad de Madrid, 1958.

## NOTICIÁRIO BIBLIOGRÁFICO

BRITISH MEDICAL JOURNAL, DRUG TREATMENT OF DISEASE.

Esta conceituada revista médica inglesa começou no número de 4 de Outubro passado uma série de revisões sobre estudo farmacológico e terapêutico das drogas. Estes artigos, submetidos ao título geral «Tratamento de doenças pelos medicamentos», comparando drogas entre si e dando algumas bases farmacológicas para melhor conhecimento dos seus efeitos no doente, serão um complemento dos comentários que o mesmo jornal publica sob o título «Drogas de hoje».

O primeiro artigo da série, assinado por J. H. BURN, professor de farmacologia da Universidade de Oxford, trata em palavras breves e concisas, de antihistamínicos, estando o trabalho dividido em quatro partes: a uma breve introdução segue-se o mecanismo de acção dos antihistamínicos, apresentando-se em seguida outras propriedades e modo de administração. O autor completa o artigo com citações bibliográficas. É, por certo, grande o interesse da série de estudos referidos, atendendo não só à categoria da revista mas também ao valor do artigo que tivemos ocasião de apreciar.

M.<sup>a</sup> A.<sup>a</sup> Constantino

ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY, Revista bimestral, Pergamon Press Ltd., 4, 5 Fitzroy Square, London W1.

Anunciam os Editores a publicação desta nova revista bimestral, que incluirá trabalhos referentes à investigação sobre tecidos e ossos da boca e dentes, seus anexos, suas funções, focando o aspecto da anatomia, fisiologia, química, física, patologia, bacteriologia, epidemiologia ou outros. Aceitar-se-ão para publicação, também, trabalhos que aumentem o conhecimento de problemas importantes na investigação clínica. Os «Archives» poderão conter artigos de revisão, relatórios de reuniões, revistas de livros e cartas ao editor. Numa secção que se intitulará «Current Papers» virá incluída uma lista de autores e títulos de trabalhos importantes publicados em todo o mundo incluindo a URSS e o Japão.

Os trabalhos serão publicados dentro de 3 a 4 meses após a aceitação do manuscrito pelos editores; pequenas comunicações e cartas aos editores serão publicadas dentro de 2 meses. Prefere-se o emprego da língua inglesa, mas, não sendo possível, também se poderá usar o francês ou o alemão, acompanhado de um sumário em inglês.

As comunicações originais deverão ser enviadas para os editores, obedecendo a determinadas normas que vêm descritas com pormenor na folha anexa à notícia da publicação dos ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY e que poderão ser obtidas na Biblioteca do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

A. Teixeira

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## DOCTRINA

### A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NACIONAL

*A indústria farmacêutica nacional representa hoje uma força enorme no concerto da economia da Nação e uma posição de prestígio no campo das realizações técnicas do País.*

*Milhares de pessoas de todas as categorias sociais, desde a simples empregada até aos técnicos de diversa natureza (farmacêuticos, médicos, químicos, engenheiros, veterinários, etc.), trabalham nesta indústria, representando muitas famílias que vivem desta já vultuosa actividade.*

*A par desta importância económica que ocupa e que deve ser considerada quando a ela se façam referências, procura a indústria farmacêutica nacional trabalhar em condições de seriedade que devem merecer respeito a todas as pessoas esclarecidas e conscientes.*

*Não obstante tudo isto constituir uma verdade evidente, certas pessoas, não suficientemente esclarecidas, não deixam de denegrir esta indústria e, concomitantemente, o bom nome dos profissionais que nela laboram, atingindo, igualmente em última análise, o prestígio pátrio, todas as vezes que a ela se referem.*

*A insistência com que o facto se está a assinalar é deveras preocupante e inadmissível. Há que pôr cobro a este estado de coisas absolutamente intolerável. Não está certo, não se pode permitir — exigem-no a verdade, o bom nome do farmacêutico, o prestígio e o interesse nacional — que se lance o desprestígio sobre um grupo numeroso de técnicos que procura trabalhar com seriedade e acerto, fomentando o descrédito de toda uma classe de profissionais próbos. Tais infundadas asserções podem criar enormes dificuldades futuras a um ramo de actividade que, na fase de desenvolvimento em que se encontra, requiere não ataques inopinados, mas a compreensão e o estudo atento que possam permitir-lhe desenvolver-se no melhor sentido e na maior projecção.*

*Como é por vezes notório entre nós, são pessoas não em contacto com os reais problemas que sobre eles falam e escrevem.*

*Aqueles que opinam sobre assunto de tamanha transcendência como a indústria farmacêutica não estão na indústria, desconhecem por isso inteiramente os seus verdadeiros problemas e, se a circunstância já os inferiorizaria para poderem avaliar os factos com conhecimento de causa, ainda por cima, abordam-nos com leviandade e uma ligeireza inadmissíveis, resultando permitirem-se afirmações erróneas e deturpadas com a maior das serenidades.*

*Excluindo, para não se tornar fastidioso, a citação de alguns artigos publicados anteriormente em que se ataca o nível técnico da indústria farmacêutica nacional, limitar-nos-emos a rapidamente assinalar alguma coisa do que já no incompleto trimestre deste ano se escreveu atacando, por forma inconsistente e inaceitável, a actividade profissional do farmacêutico que labora dignamente na indústria farmacêutica.*

*Na realidade, os temas e os planos em que os ataques são formulados atingem directamente e, antes de mais nada, a actividade do profissional farmacêutico, como adiante se reconhecerá.*

*Estamos a menos de 3 meses do começo do presente ano. Pois em 1959, já algumas vezes se gastou tinta de imprensa para reeditar os costumados ataques.*

*Inseriu o Diário Ilustrado nas suas páginas, no mês de Janeiro, 13 locais a que deu a designação de inquérito (?!), possuindo o título genérico de «As farmácias e os seus problemas».*

É lastimável que assuntos de tamanha transcendência, importância e delicadeza, sejam tratados de ânimo leve, sem a exactidão e a ponderação exigidas pela seriedade e importância dos temas focados.

A imprensa diária, com uma alta missão divulgadora, esclarecedora e mesmo formadora, falha quando se põe a tratar problemas técnicos que demandam sério e profundo estudo, movida pela preocupação de agitar leitores pelo lado do sensacional.

Subordinado ao título geral de «As farmácias e os seus problemas», o suposto inquérito abrangeu vários e pesados problemas, já não apenas das farmácias mas da Farmácia e, reflexamente, da Nação, tratados em meia dúzia de períodos diários, com uma ligeireza e inexactidão inaceitáveis.

São dignos de se avaliarem cada um dos artigos inseridos no referido diário que teve a pretensão de ter tratado, de uma penada rápida, o delicado problema farmacêutico. «Supomos ter abordado os pontos fundamentais da questão (?): a Farmácia e a Escola; o Laboratório e a investigação; a Propriedade de Farmácia; e o Farmacêutico e a Nação» — escreveu-se, no último artigo, à laia de balanço.

Tratou-se de tudo, naquele turbilhão confuso!

Embora todos os treze artigos tivessem muito que comentar, apenas deteremos a atenção naquelas passagens em que, exclusivamente, se considera o estado da indústria farmacêutica, particularmente o último artigo da série.

Escolhemos esta questão não só por ser ela que constitui o objectivo deste escrito, como por ser, dentre as consideradas nos referidos artigos, aquela da qual possuímos perfeito conhecimento, visto trabalharmos na indústria farmacêutica, e ser ainda ao considerar-se esta indústria que mais afrontosamente se atinge o farmacêutico português, atacando-se o técnico que nela trabalha.

Já é tempo de os farmacêuticos que trabalham na indústria põem cobro a este desaforo e chamarem a atenção para a circunstância de que é na actividade do profissional que elabora na indústria que se encontra representada a Farmácia que opera com maior elevação científica.

Mas deixemos este tema, para, rapidamente, se anotarem as afirmações inadmissíveis que se fazem no último artigo da série do Diário Ilustrado e que possuía o título: «O inquérito teve muito interesse e li os artigos com proveito» — declarou ao «Diário Ilustrado» o Ministro da Saúde que informou ter nomeado comissões para estudar os vários problemas expostos.

Como noutros, o artigo é elaborado extensamente sem a colaboração do entrevistado. Neste caso concreto, as únicas afirmações atribuídas ao distinto entrevistado, o ilustre Ministro da Saúde, apontam-se rapidamente no final do artigo e todas as suas palavras foram aproveitadas para constituir o cabeçalho do mesmo.

Mas, no entanto, neste décimo terceiro artigo escrevem-se coisas pasmosas, arrepiadoras.

Vejamos algumas das afirmações do articulista. Merecem ser relidas:

«É inquietante o estado actual da Farmácia Portuguesa. A exploração comercial, animada sem dúvida pelo período de agitação económica provocada pela última guerra, tomou conta dos Laboratórios e estes abandonaram totalmente a investigação científica. Portugal passou a importar em massa medicamentos fundamentais, nada criando que os substituisse. Os laboratórios limitaram-se a copiar, a manufacturar produtos que enviaram em catadupas para um mercado atónito (neste artigo parece que as palavras perderam os seus verdadeiros significado e peso).

«Milhares e milhares de especialidades encheram as estantes farmacêuticas, os consultórios médicos foram invadidos por uma febril propaganda e a desorientação acabou por se instalar em todo o quadro farmacêutico português».

«A inquietação e a angústia dos jovens que frequentam as escolas superiores e mesmo a Faculdade do Porto é compreensível e alarmante. O tempo passa, o progresso acentua-se e o farmacêutico português fica parado e inútil».

*Analisemos estas afirmações, não porque o seu som troante de catástrofe tenha lançado o pânico no país, que não podia tomar a sério a tragédia que descreviam; mas para se aquilatar quantos problemas extremamente delicados podem ser tratados com inconsciência e inexactidão extraordinárias.*

**«A exploração comercial tomou conta dos laboratórios e este abandonaram, totalmente, a investigação científica»** — escreve-se neste mesmo artigo.

*Em que dados sérios se assenta para se afirmar que os laboratórios, por exploração comercial, abandonaram totalmente a investigação científica, quando o prestígio e o interesse da Nação — e os próprios interesses da Indústria — exigiam cada vez maior esforço na investigação?!*

*Quem induziu o articulista à ideia de que os laboratórios de especialidades farmacêuticas «abandonaram totalmente a investigação» foi uma entrevista relatada na 11.ª publicação. Para não subsistirem quaisquer dúvidas, o título desse 11.º artigo, em letras de tipo forte, esclarece: «O abandono da investigação científica tem paralizado o desenvolvimento da Indústria — afirma o Prof. Dr. Ramos Bandeira».*

*Até hoje, abandonar alguma coisa consistia em cessar de considerá-la, em largá-la, neste caso, em deixar de realizar o que se praticava. Afirmar, numa generalização absoluta, que não se pratica a investigação, constitui uma falsidade. Asseverar que a investigação foi abandonada ainda é mais surpreendente! Numa palavra, estaríamos a caminhar para trás! Aliás, a investigação na indústria farmacêutica iniciou-se de há 10 anos para cá; antes de mais, pois, surge como absurdo o abandono do que não existia...*

**«Há laboratórios que dispõem de um único técnico para toda a elaboração»** — acrescentou reforçando a ideia

*Ora devemos informar que a actividade dos laboratórios que contam um único farmacêutico representa, no que se reporta à actividade global da indústria de especialidades, menos de 5 por mil do total.*

*Sendo necessário, poderemos concretizar números que confirmem a afirmação do que deixamos escrito: mais de 99,5 por cento do volume total da produção é elaborada em laboratórios possuindo mais de um farmacêutico. Poderemos concretizar ainda: mais de 90 por cento da elaboração nacional de especialidades farmacêuticas é executada em laboratórios que têm bem mais do que dois técnicos, alguns com vários.*

*A afirmação feita nos termos transcritos, num diário, ao grande público, cria uma ideia desfavoravelmente deturpada do verdadeiro padrão em que trabalham os laboratórios de preparação de especialidades farmacêuticas.*

*Contra as afirmações infundadas que atrás reproduzimos (transcritas do citado diário), a minha qualidade de director-técnico de um dos laboratórios farmacêuticos nacionais permite-me afirmar — estribado em dados concretos e verdadeiros — que no laboratório onde trabalho alguns farmacêuticos, químicos, engenheiros e médicos laboram na investigação. Que vários trabalhos de investigação realizados no ou a expensas deste laboratório (alguns levados acabo até por cientistas estrangeiros) têm sido publicados em diversas revistas nacionais e estrangeiras. Que alguns trabalhos têm constituído comunicações enviadas a Congressos científicos. Que alguns destes congressos foram realizados tão distantemente como no Paquistão (por exemplo, este laboratório apresentou algumas comunicações no 2nd Pakistan Pharmaceutical Conference, Karachi, Novembro de 1956), tendo enviado expressamente um dos seus técnicos a assistir às suas reuniões e tendo construído um pavilhão na Exposição anexa ao Congresso, para expor os seus preparados.*

«Os laboratórios limitaram-se a copiar». Esta generalização não é verdadeira. Limito-me a referir-me ao laboratório onde trabalho, mas claro que alguns outros poderão sustentar outro tanto. Para citar só um exemplo, referiremos que num produto novo, como o pantotenato de estreptomicina, tem o referido laboratório tido um papel criador de relevo no estudo químico, toxicológico, farmacológico e clínico com diferentes trabalhos publicados em diversas revistas; referindo só as revistas estrangeiras, podemos citar Nature (na Inglaterra), Minerva Médica (na Itália), Presse Médicale (na França), Praxis (na Suíça), Acta Scandivanica Tuberculosea (na Suécia),

Sobre outro sal deste antibiótico, foi até agora o único laboratório em toda o mundo que o estudou farmacológica e clinicamente, (parte num sanatório suíço), com trabalhos neste momento em publicação em revistas estrangeiras e sobre o qual se apresentará uma comunicação no 7th Symposium Annual of Antibiotics, a realizar de 4 a 6 de Novembro de 1959, em Washington.

Uma fórmula antibiótica de concepção deste laboratório para tratamento da amebíase, foi clinicamente experimentada no Departamento de Medicina Tropical da Universidade de Alexandria, por um Professor de Medicina daquela Universidade e o respectivo trabalho publicado na revista norte-americana — Antibiotics and Medicine.

Este laboratório tem em funcionamento uma instalação piloto de fermentações, e desde há largo tempo que desenvolve um programa de investigação neste ramo.

Em que se baseia a afirmação de que em Portugal não se investiga no campo da Farmácia?

Como se vê, os laboratórios nacionais não se «limitam exclusivamente a copiar», como se afirma.

Por outro lado, fora do campo de preparação de drogas (tantas vezes, sob o condicionalismo das patentes) ou de novas drogas, o nível da produção transformadora, galénica, da indústria farmacêutica portuguesa não é tão baixo como o articulista quer fazer crer, uma vez que o País exporta para inúmeros mercados, com aceitação geral.

Por exemplo, o laboratório a que me refiro exporta para meia centena de países, devendo assinalar-se que entre estes se contam alguns como a Itália e a Suíça, citada como um exemplo no artigo. Para a América do Norte, chega o laboratório a enviar matéria prima preparada entre as suas paredes. A propósito ao referirmo-nos à Suíça, país culto e prestigiado, queremos, despretenciosamente, referir um episódio que mostra que os laboratórios nacionais nem sempre deixam o seu nome mal colocado. Foi pelo laboratório onde trabalho enviada em data altura, precisamente para a Suíça, uma preparação galénica antibiótica. Posteriormente, foi recebida reclamação por que a dosagem do produto revelava um teor um tanto inferiorizado, fazendo-se indicação do método usado e que vinha expresso na Farmacopeia Suíça. Tomada a questão, o laboratório verificou no seu Departamento Analítico que a concentração do produto enviado estava justa, a diferença de resultados provindo de o método usado na Suíça ser incorrecto. Comunicado o facto para aquele país, não só ao laboratório nacional foi reconhecido que a sua preparação se encontrava perfeitamente em ordem, como, sendo oficial o laboratório suíço a quem se indicou o erro da técnica seguida, nos foi comunicado que ia ser recomendada à Comissão permanente da Farmacopeia Suíça que o método de dosagem que havia determinado o equívoco fosse alterado, no sentido de se corrigirem as irregularidades assinaladas pelo laboratório, nacional, apontadas.

Várias viagens a todos os continentes (mais do que uma vez traduzindo-se em viagens fechando o périplo terrestre) têm sido feitas por elementos deste laboratório, estudando e organizando vendas para todos os mercados abertos do mundo, representando uma despesa vultuosa que, redundando em ulteriores aumentos do volume de exportações, se traduz, no final, em actividade prestigiosa para a indústria farmacêutica nacional e em proveito para a Nação.



*Não é por vaidade que referimos apenas o que se passa no laboratório onde trabalhamos; fazêmo-lo apenas por podermos assegurar factos com total conhecimento. Embora o referido laboratório farmacêutico seja o que, a grande distância, mais exporta, é evidente que outros laboratórios nacionais, em maior ou menor escala, poderão apontar casos semelhantes.*

*Aliás, sabemos que pelo menos outros 4 laboratórios, igualmente ocupam técnicos exclusivamente na investigação e com esta dispendem cifras de elevada importância.*

*A Indústria Farmacêutica nacional trabalha calma, embora afincadamente, sem ruídos nem propagandas exageradas, numa obra construtiva e digna de respeito, embora o jornalismo de sensação leve a ficar escrito num diário nacional um quadro que seria trágico e vergonhoso, se fosse verdadeiro.*

**«Exploração comercial por parte dos laboratórios»... «Os laboratórios abandonaram totalmente a investigação científica» — «Os laboratórios enviaram produtos em catadupas para um mercado atónico» «os consultórios médicos foram invadidos por uma febril propaganda» «a desorientação acabou por se instalar em todo o quadro farmacêutico português».**

**«Exploração comercial» «Abandono da investigação».**

*Onde estará a verdade?*

*No laboratório onde trabalho, a aparelhagem destinada à parte analítica, à investigação, representa muito mais de meio milhão de contos. A instalação piloto, a que já nos referimos, para investigação no campo das fermentações, custou algumas centenas de milhares de escudos.*

*O custo mensal de material de reagentes é vultuoso. A experimentação de um novo produto como o pantotenato de estreptomicina, só numa 1.ª fase e em Portugal (visto que este produto nacional foi experimentado também num sanatório suíço) representou o encargo do tratamento de um número de doentes da casa das centenas, e durante alguns meses.*

*Que saberão de real e verdadeiro as pessoas que atacam a indústria farmacêutica sobre o que se passa no interior silencioso de alguns laboratórios de produtos farmacêuticos em que se pratica um esforço sério de trabalho? Que saberão mesmo o que seja a verdadeira investigação farmacêutica, para desavisadas e de ânimo leve, mancharem o bom nome do farmacêutico português que com dignidade trabalha na indústria?*

*Não há dúvida que a indústria farmacêutica portuguesa, como, aliás toda a indústria nacional, tem um extenso caminho a percorrer e um enorme esforço a dispendir para atingir um plano prestigioso e vultoso, como urge que atinja.*

*No entanto, é inaceitável que se fale desta indústria com uma tamanha ligeireza ou má vontade. «O farmacêutico português ficou parado e inútil». Não, o farmacêutico português trabalha sem ruídos, mas procurando prestigiar-se e ao próprio país a que pertence.*

★

*Já depois deste escrito gizado, no mesmo Diário Ilustrado, se insere novo trabalho no dia 22 de Março em que a mesma tecla é tocada, num artigo com o título, a grandes letras «Com a Instituição de uma Ordem dos Farmacêuticos e a desejada reforma do ensino todos os problemas seriam resolvidos» — afirmam vários estudantes que visitaram o «Diário Ilustrado».*

*Nova publicação saiu onde, novamente o trabalho dos profissionais que laboram na indústria merece desprestigiada apreciação. Agora o ataque é posto na boca dos estudantes de Farmácia. Como podem os estudantes, a maioria dos quais entretida com os temas gerais de cadeiras gerais dos primeiros anos do curso, discorrerem sobre os*

*mais transcendentos problemas, como estrutura corporativa, arranjos de Ensino, moldes de elaboração da Indústria Farmacêutica!*

No Diário Ilustrado de 22 de Março escreve-se:

«Os estudantes de Farmácia situam os seus principais problemas na falta de Ordem dos Farmacêuticos (quando hoje o estado corporativo aceita a designação de ordem como inadequada) e na Reforma do Ensino de Farmácia» (quando os próprios professores mostram não se entenderem sobre a melhor estrutura a conferir-lhe)!

Pois segundo este diário, e quanto ao problema que nos ocupa — a defesa do farmacêutico que trabalha na indústria — «os estudantes criticaram o número exagerado das especialidades farmacêuticas, relatando-nos o caso recente do lançamento no mercado de uma nova especialidade. E no entanto tratava-se de penicilina com estreptomicina, produto de que o mercado já estava suficientemente abastecido. Não teve, assim a intervenção necessária, uma comissão recentemente nomeada, segundo acentuam os estudantes».

*Nada escapa à leviandade da crítica. Como poderão saber os estudantes das ponderosas ou não justificações que levaram a Comissão Técnica dos Novos Medicamentos a aprovar uma fórmula?*

«Não havendo 25.000 especialidades diferentes em todo o Mundo, Portugal tinha, em Dezembro último — disseram-nos — 36.000 especialidades».

*Pelos números citados neste período confuso seria fácil concluir que Portugal estava fora do Mundo, já que uma parcela não pode ser superior ao todo. Sim, parece que há muita gente fora da realidade do mundo...*

*Estes números, mesmo procurando perceber o que lá não está escrito, estão muito grosseiramente inexactos.*

*Em Portugal, foram requeridos, até fins de Dezembro de 1958, vinte mil e poucas variedades nacionais, correspondentes à volta de 5 mil marcas. Sucede, porém, que desses preparados para os quais foi requerida a aprovação, muitos, nunca viram a luz da existência, nunca chegaram a constituir realizações e outros deixaram de se preparar.*

*Por esse motivo, uma estimativa feita com grande aproximação, por consulta de uma casa depositária praticamente totalmente abastecida, levou-nos ao conhecimento de que o número circulante de especialidades nacionais é, considerando incluso as preparadas por farmácias e tendo em conta todas as variedades, aproximadamente 8 mil. A estas oito mil variedades de apresentação devem corresponder, apenas, pouco mais de 2 mil marcas distintas (\*).*

«Referiram-se, ainda, os universitários à existência de centenas de laboratórios em Portugal que se limitam a ser manipuladores de medicamentos sem se dedicarem à investigação». «A indústria, entre nós, não é de molde, por diversas razões (?), a suscitar confiança» — tudo isto se lê no referido jornal, no citado artigo!

*Como sabem os estudantes tantas coisas deturpadas?*

*Por amor de Deus, não ensinem mentiras, nem empurrem estes rapazes novos que deveriam merecer mais respeito!*

*Na publicação elaborada pelo C. R. P. Q. F., «Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais», Volume II, 1956 (uma informação, portanto, garantida pelo cunho oficial) referem-se, a página II, todos os «Laboratórios de Especialidades*

(\*) No livro, já referido, «Medicamentos especializados e Produtos Químicos medicinais», editado pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, vol. II, a página 137, o último ano que se considera é 1954 e refere-se que, até 31 de Dezembro desse ano, haviam sido registadas na C. R. P. Q. F. (incluindo, claro, as que nunca chegaram a ter realização e as que deixaram de se preparar) 9.812 e 5.300 variedades, respectivamente preparadas em laboratórios e farmácias.

Farmacêuticas» existentes no País e que são em número de 59 (um dos quais já cesso a sua actividade).

Quando se fala em laboratórios não se devem englobar as farmácias que também preparam especialidades farmacêuticas, mas, mesmo incluindo estas, esse número não ultrapassa uma centena.

No «Relatório e Contas da Direcção» do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, Ano de 1957, refere-se a existência total de 93 laboratórios e farmácias que preparam especialidades.

Onde estão as centenas de laboratórios (e estas centenas ainda são os que não praticam a investigação) e que sabem os alunos do que se passa nos laboratórios?

Ensinem-lhes, mais profunda e conscientemente ministradas, as ciências básicas: química orgânica, criptogamia e fermentações, química biológica, etc., ensinem-lhes a estudar e a procurar a verdade objectivamente, que é do que eles carecem para o seu futuro, para um dia poderem confirmar, pessoalmente, com conhecimento seguro, que, afinal, há... alguma investigação na indústria farmacêutica portuguesa!

«Estamos atrasados na investigação, na nossa colaboração para a indústria» — afirmavam os alunos, segundo a mesma local.

O que entenderão alunos de escolas com cursos de três anos por investigação e estar atrasados na investigação?

Sejam esses alunos de boa qualidade, que investigarão, pois algum departamento, oficial ou particular, os aproveitará, proporcionando-lhes condições de investigar e levando-os a cultivarem-se em centros estrangeiros!

É pena que cada qual não se entregue ao estudo dos problemas com que de perto trata, com calma, com a modéstia construtiva de quem se sabe respeitar a si e aos outros, com a serenidade e verdade dadas pela consciência de um saber de experiência feito.

Seria muito mais proveitoso!

O efeito entre os juizes conscientes, junto dos Poderes Públicos deve ser e é simplesmente desastroso!

É lastimável, ainda, que certos órgãos da imprensa diária (que tem um papel orientador e, mais, criador da opinião pública), tenham uma actuação (e, o que é mais lastimável, pela boca e pena de farmacêuticos menos escrupulosamente esclarecidos) de molde a criar uma ideia falsa, prejudicial, ofensiva para um ramo da indústria nacional, probo, que procura desenvolver-se em termos de seriedade científica e que envolve uma actividade de elevada importância a todos os títulos, incluindo o económico (o rendimento da indústria farmacêutica nacional é da ordem de grandeza de cerca de meio milhão de contos anuais), pelo que deveria merecer o inteiro respeito público.

Procurando-se atacar a crescente indústria farmacêutica, digna de merecer o carinho e o respeito de todos, atiram-se números grosseirissimamente deturpados: «centenas de laboratórios», quando realmente existem apenas 59; «36 mil especialidades», quando nacionais circulam apenas escassas 2.500 marcas com um total de desdobramento para todas as variedades de apresentação de cerca de 8.000; etc.

A melhoria das condições técnicas, o aperfeiçoamento dos seus profissionais e a intensificação da investigação não se atingem criando, no público em geral e nas entidades governamentais, uma ideia falsa, desprimorosa, inferiorizada em relação ao verdadeiro estado, ao verdadeiro espírito e ao verdadeiro esforço que apresenta, sente e promove a Indústria Farmacêutica nacional.

Não é por esta forma de ataques, nem com vanidades de outras naturezas, que se deve procurar e se pode atingir o nível técnico superior exigido pela complexidade e seriedade científica da Indústria Farmacêutica.

Pelo Vogal da Direcção, Dr. L. Silva Carvalho foi apresentada a seguinte

### PROPOSTA

Chamo a atenção da Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos para um assunto que reputo da maior importância, se não da mais urgente gravidade:

a) Vêm-se publicando artigos com certa insistência que, difamando a actividade industrial farmacêutica, atingem, concomitantemente, o bom nome do profissional farmacêutico.

b) A actividade técnica exercida pelos farmacêuticos que apresenta o mais elevado padrão científico corresponde, precisamente, à exercida pelos farmacêuticos que laboram na Indústria; incluso os farmacêuticos que trabalham nos hospitais, e que mantêm igualmente um nível elevado da profissão, praticam a sua actividade em condições industriais.

c) Além da defesa do bom nome da Farmácia Portuguesa, o farmacêutico que trabalha na indústria tem de acautelar certos interesses na evolução e desenvolvimento da indústria farmacêutica.

Todos estes factos justificam, se não exigem, que o farmacêutico que trabalha na indústria se organize e defenda o seu prestígio e interesses.

Assente nestas premissas, e como ao S. N. F. incumbe defender os interesses dos seus associados, e assegurar o bom nome do Farmacêutico, apresento a seguinte proposta, para a qual peço o imediato interesse e andamento:

Proponho que ao abrigo da faculdade que lhe confere a alínea m) do Art. 4.º dos Estatutos que regem a sua actividade, o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, crie, sem demora, uma «Comissão, permanente, de Interesses dos Farmacêuticos que trabalham na Indústria».

Podemos informar que esta Proposta foi imediatamente estudada pela Direcção do S. N. F. e aprovada, uma vez que foi reconhecida a indispensabilidade, presente, de ser criada a referida Comissão.

### MORAL FARMACÊUTICA

Trazemos hoje à apreciação dos nossos leitores o projecto do Código Internacional de Deontologia Farmacêutica que a Federação Internacional Farmacêutica apresentou na sua Assembleia Geral de Setembro último, em Bruxelas.

Um Código Deontológico quando se refere às relações entre os membros duma mesma profissão, não é mais do que um Código de Honra baseado nos preceitos morais universais e tem por fim superar o erro daqueles para quem a oportunidade e o egoísmo são o seu credo, tentando evitar que estes na sua cegueira — que no entanto lhes permite ver bem mas só o dia de hoje — venham a comprometer não só o seu próprio futuro económico e moral, como o daqueles para quem a honra, a lealdade, o brio e a dignidade não são meras fantasias destinadas a serem calcadas aos pés.

Todo o profissional que não possui a noção exacta daqueles sentimentos e deveres não merece fazer parte duma comunidade que, como a nossa, é possuidora duma missão social asseguradora dum verdadeiro serviço público.

Deixar «abandonada às inspirações e interesses individuais» o destino e a honra da nossa profissão constitui erro grave que é necessário remediar urgentemente.

O Código deontológico que a seguir publicamos deve ser lido e meditado por todos e, especialmente, por aqueles que não vêm na profissão senão um processo de ganhar o mais possível, nem que para isso seja necessário cometer ilegalidades e deslealdades.

A luta contra todos os que, querendo manter-se fora das regras e da lei, enxovalham o bom nome da profissão do farmacêutico, vai ser travada dentro em breve não só no nosso país como internacionalmente. Assim o exige a sobrevivência do farmacêutico como profissional probo que tem uma missão universal a cumprir.

O projecto dos novos estatutos do Sindicato que brevemente será apresentado à Classe para apreciação e discussão juntamente com o Código Deontológico que daqueles

estatutos faz parte integrante, não tem outra finalidade senão a de tentar com êxito assegurado, graças a uma efectiva acção disciplinar corporativa, a moralização e o engrandecimento da profissão.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos também sob este aspecto possui a preocupação de acompanhar o pensamento farmacêutico internacional e de continuar a representar uma Classe que não quer deixar de ser ilustre, digna e considerada tanto dentro como fora do país. Assim o ensino, cuja reforma se impõe, nos preceda e auxilie.

## CÓDIGO INTERNACIONAL DE DEONTOLOGIA FARMACÊUTICA

### PREÂMBULO

*«Sii orgoglioso, o Farmacista, della tua professione; Essa si abbela di scienza e di sacrificio, di opere e di sentimento».*

VITALI

#### A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

que congrega todos aqueles que exercem a nossa Profissão, afirma solenemente que os Farmacêuticos têm uma *missão social* a cumprir, verdadeiro serviço público a assegurar que não poderá ser abandonado às inspirações individuais.

#### A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

toma por missão assegurar o respeito de todos os deveres profissionais, a fim de que sejam mantidas as tradições de HONRA e de DIGNIDADE, assegurando ao mesmo tempo a MORALIDADE e a INDEPENDÊNCIA da Farmácia.

#### A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

entende que é ao serviço do Público, que o Farmacêutico como cúpula dos deveres do seu cargo, se compenetra da importância da sua profissão.

#### A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

proclama que o Código da Moral profissional fundamenta as suas exigências sobre o íntimo sentido de *unidade da família farmacêutica*, quer dizer, sobre a aceitação de comunidade do destino pela semelhança dos deveres. Esse Código reúne todas as regras que se impõem ao Farmacêutico, garantindo, sobre um plano supranacional, as qualidades que possuem todos aqueles que em todo o universo se consagram à protecção e à defesa da saúde.

## PRIMEIRA PARTE

### DEVERES GERAIS DOS FARMACÊUTICOS

#### CAPÍTULO I

##### Disposições Gerais

Artigo 1.º — O farmacêutico deve abster-se de todo o acto ou manifestação de natureza a desconsiderar a profissão, mesmo quando não a esteja exercendo.

Artigo 2.º — O farmacêutico quando em exercício da sua profissão não deve exercer outra actividade incompatível com a dignidade profissional.

#### CAPÍTULO II

##### Da contribuição do farmacêutico na obra da protecção da saúde

Artigo 3.º — O farmacêutico considera-se sempre ao serviço do público. Ele deve demonstrar a mesma devoção junto dos doentes.

Qualquer que seja a sua função ou especialidade, a não ser em caso de força maior, dentro dos limites dos seus conhecimentos, socorrer um doente em perigo imediato, se os cuidados médicos lhe não podem ser prestados.

Artigo 4.º — Em circunstâncias especiais (epidemias, calamidades públicas, etc.) o farmacêutico não pode abandonar o seu posto a não ser de acordo com as autoridades competentes.

Artigo 5.º — O farmacêutico não deve favorecer nem por conselhos nem por actos, as práticas contrárias aos bons costumes.

Artigo 6.º — O segredo profissional impõe-se a todos os farmacêuticos, salvo as excepções estabelecidas nas leis do seu país.

Artigo 7.º — A fim de assegurar o respeito do segredo profissional, o farmacêutico abster-se-á de discutir em público, especialmente no local do trabalho, problemas relativos às doenças dos seus clientes e aos seus tratamentos.

Ele evitará toda a alusão de modo a comprometer o segredo profissional nos seus anúncios.

### CAPÍTULO III

#### Da responsabilidade e independência do farmacêutico

Artigo 8.º — O farmacêutico prepara e entrega pessoalmente os medicamentos e vigia atentamente a execução de todos os actos que não executa pessoalmente.

Artigo 9.º — Toda a farmácia deve exhibir-duma maneira bem patente, o nome ou os nomes dos farmacêuticos proprietários, ou, se se tratar duma farmácia explorada em sociedade, o nome ou os nomes dos farmacêuticos gerentes responsáveis.

Artigo 10.º — O farmacêutico *assistente* é o diplomado que auxilia um farmacêutico director-técnico dum estabelecimento farmacêutico (farmácia, ou laboratório).

Artigo 11.º — Sejam quais forem os proprietários (farmacêuticos), directores-técnicos, assistentes ou substitutos, os farmacêuticos não devem em nenhum caso, fazerem entendimentos, que conduzam à transmissão, mesmo parcial da sua independência técnica no exercício da profissão.

### CAPÍTULO IV

#### Do arranjo (asseio) dos estabelecimentos farmacêuticos

Artigo 12.º — A preparação e entrega dos medicamentos e dum modo geral todos os actos farmacêuticos devem ser executados *secundum Artem*.

Artigo 13.º — Os estabelecimentos farmacêuticos devem ser instalados em locais bem adaptados às actividades que neles se exercem, convenientemente equipados e aseados.

Artigo 14.º — Todo o produto que se encontre num estabelecimento farmacêutico deve poder ser identificado pelo seu nome que deve estar escrito num rótulo colocado de maneira apropriada. Este rótulo deve ser eventualmente conforme o modelo regulamentar.

## SEGUNDA PARTE

### PROIBIÇÃO DE DETERMINADOS PROCESSOS DE RECRUTAMENTO

#### DE CLIENTELA

#### CAPÍTULO I

#### Da publicidade

Artigo 15.º — Os farmacêuticos não devem recrutar clientela por processos e meios contrários à dignidade da sua profissão, mesmo que esse processo e meios não sejam expressamente proibidos pela legislação em vigor.

Artigo 16.º — No exercício da sua profissão, o farmacêutico não deve fazer acompanhar o seu nome a não ser dos títulos oficiais (universitário, hospitalares, científicos etc.).

Artigo 17.º — À excepção daqueles que a legislação particular de cada país impõe, as únicas indicações que os farmacêuticos podem fazer figurar nas suas firmas, sobre os cabçalhos dos seus documentos particulares ou de negócios e nos armários, são:

- 1.º — Aqueles que facilitem as suas relações com os clientes ou fornecedores tais como: nomes, apelidos, endereços, números telefónicos, e dias e horas de abertura;
- 2.º — O anúncio das diversas actividades que exerçam.
- 3.º — Os títulos e funções previstas no Artigo 16.º.
- 4.º — As distinções honoríficas reconhecidas e admitidas por cada país.

Artigo 18.º — Toda a publicidade junto do Corpo Médico e farmacêutico deve ser verídica e leal.

## CAPÍTULO II

## Da concorrência desleal

Artigo 19.º — A *livre escolha* é um direito imprescritível dos doentes. É rigorosamente proibido ao farmacêutico contrariar esse direito concedendo directa ou indirectamente a alguns deles vantagens que a lei explicitamente o não autorize.

Artigo 20.º — É especialmente proibido perante um serviço médico-farmacêutico colectivo a substituição dum produto por outro, mesmo que seja considerado como possuindo um valor equivalente ou superior.

Artigo 21.º — Os farmacêuticos devem recusar-se a tomar quaisquer atitudes de complacência.

Artigo 22.º — Os farmacêuticos investidos de mandados eleitorais ou administrativos não devem usá-los com o fim de aumentar a sua clientela.

## CAPÍTULO III

## Proibição de determinados acordos ou interpretações

Artigo 23.º — É considerado contrário a moral profissional todo o acordo ou todo o acto que tenha por fim especular sobre a saúde bem como a repartição com terceiros da remuneração dos serviços farmacêuticos.

São particularmente proibidos:

- 1.º — Todos os investimentos e aceites não explicitamente autorizados de dinheiros entre as pessoas que exercem actividades relacionadas com a saúde.
- 2.º — Todos os investimentos e aceites de comissões entre os farmacêuticos e outras pessoas.
- 3.º — Toda a comissão ilícita em dinheiro ou artigos sobre o preço dum produto ou dum serviço.
- 4.º — Todo o acto de natureza a dar a um cliente uma vantagem ilícita.
- 5.º — Toda a facilidade dada a alguém que se dedique ao exercício ilegal de farmácia.

Artigo 24.º — Todo o compadrio entre os farmacêuticos e médicos, enfermeiros ou quaisquer outras pessoas, é proibido. Por definição, o compadrio é a combinação entre duas ou mais pessoas visando vantagens obtidas em prejuízo do doente ou de terceiros.

Artigo 25.º — Não são compreendidos nos contratos ou acordos proibidos entre farmacêuticos e membros do Corpo médico aqueles que representam investimentos de direitos de autor ou de inventor.

Artigo 26.º — Os farmacêuticos podem receber as rendas que lhes forem reconhecidas pela sua contribuição ao estudo e à afinação de medicamentos ou de aparelhos, desde que estes tenham sido prescritos ou aconselhados por outrem que não por eles próprios.

## TERCEIRA PARTE

## DAS REGRAS A OBSERVAR NAS RELAÇÕES COM O PÚBLICO

Artigo 27.º — Sempre que necessário, o farmacêutico deve aconselhar os seus clientes a consultar um médico.

Artigo 28.º — Os farmacêuticos não podem modificar uma prescrição a não ser com o acordo expresso do seu autor.

Artigo 29.º — Devem responder com circunspecção às perguntas feitas pelos doentes ou por quem os represente para reconhecerem a natureza da doença tratada ou o valor dos meios curativos prescritos ou aplicados.

Artigo 30.º — Devem abster-se de fazer diagnóstico ou prognóstico sobre a doença ou tratamento sobre que são chamados a colaborar.

Especialmente devem evitar fazer comentários de carácter médico junto dos doentes ou dos seus representantes sobre as conclusões das análises prescritas.

## QUARTA PARTE

### RELAÇÕES COM OS MEMBROS DAS PROFISSÕES MÉDICAS

#### CAPÍTULO I

##### Relações com os membros das profissões sanitárias

Artigo 31.º — Os farmacêuticos devem esforçar-se por criar entre si e os membros do Corpo médico sentimentos de estima e confiança.

Devem, nas suas relações com os membros das outras profissões sanitárias, manter as respectivas independências.

Artigo 32.º — A citação de trabalhos científicos numa publicação, seja qual for a sua natureza, deve ser fiel e escrupulosamente leal.

Artigo 33.º — Os farmacêuticos devem evitar todas as atitudes tendentes a prejudicar os outros membros do Corpo Sanitário, perante a sua clientela.

Artigo 34.º — Os farmacêuticos devem observar que as consultas médicas não sejam dadas nas farmácias seja para quem for.

#### CAPÍTULO II

##### Relações dos farmacêuticos com os seus colaboradores

Artigo 35.º — Os farmacêuticos devem tratar com equidade e benevolência todos aqueles que com eles colaborem.

Artigo 36.º — Devem exigir de si próprios uma conduta de acordo com o presente Código.

Artigo 37.º — Os farmacêuticos adjuntos devem ser tratados como confrades pelos directores-técnicos com que trabalham e com os outros farmacêuticos.

#### CAPÍTULO III

##### Deveres dos Chefes de Estágio

Artigo 38.º — O farmacêutico é um professor e o estudante estagiário é seu aluno.

O professor de estágio esforçar-se-á para dar ao estudante estagiário uma instrução prática em conjunto com as actividades técnicas da sua farmácia. Deve inspirar-lhe o amor e o respeito pela profissão e dar-lhe exemplo de qualidades profissionais.

Artigo 39.º — Nenhum farmacêutico deve propor-se ensinar um estagiário se não dispõe do tempo necessário para assegurar pessoalmente a sua instrução e se não possui o material necessário.

Artigo 40.º — O professor de estágio deve poder contar com a fidelidade, a obediência e o respeito do seu aluno que o deve ajudar na medida dos seus conhecimentos.

#### CAPÍTULO IV

##### Deveres de confraternidade

Artigo 41.º — Todos os farmacêuticos devem ajudar-se, mútua e assistencialmente, para o cumprimento dos seus deveres profissionais. Em todas as circunstâncias devem provar a sua lealdade uns perante os outros, e solidariedade.

Artigo 42.º — Todo o contrato entre farmacêuticos deve ser sincero e justo, As obrigações que deles dependem devem ser repletas dum grande espírito de confraternidade.

Artigo 43.º — Os farmacêuticos devem evitar incitar um colaborador dum colega a deixar de o servir. Antes de tomar ao seu serviço um antigo colaborador dum colega



vizinho ou dum concorrente directo, devem informá-lo disso previamente. Todo o atrito sobre este aspecto deve ser submetido à decisão do organismo profissional competente.

Artigo 44.º — Toda a palavra ou todo o acto que possa trazer um prejuízo material ou moral a um colega sob o ponto de vista profissional, é repreensível, mesmo que tenha tido lugar privadamente. O seu dever de confraternidade obriga os farmacêuticos, que entre si tenham um desentendimento de ordem profissional, a tentar reconciliar-se; se eles o não puderem conseguir, devam avisar o presidente da organização profissional competente.



## O FARMACÊUTICO E O MÉDICO — RELAÇÕES MÚTUAS (\*)

1 — O Farmacêutico, o Médico e o problema da saúde.

2 — O Farmacêutico ao serviço da saúde pública — campos de acção:

- a) o Farmacêutico, proprietário e director-técnico;
- b) o Farmacêutico Industrial;
- c) o Farmacêutico Hospitalar;
- d) o Farmacêutico Analista;
- e) o Farmacêutico e a Investigação Científica.

3 — Inter-relações médico-farmacêuticas.

Sua Santidade o Papa Pio XII dirigindo-se em Setembro de 1954 aos farmacêuticos reunidos no Congresso Internacional dos Farmacêuticos começou a Sua alocução por estas palavras:

«A dignidade de uma profissão avalia-se pela altura, extensão e importância dos interesses que lhe estão confiados. Ora, de entre os bens de ordem material que o homem possui, o primeiro é indubitavelmente a saúde. É dela que depende a utilização das outras energias recebidas da natureza. O Farmacêutico, participando com o Médico dos cuidados que reclama a vida, contribui para a conservação de um dos bens mais preciosos do homem.»

É ainda Sua Santidade o Papa que ao falar à Assembleia Mundial de Saúde, em Junho de 1949, afirma:

«A expressão — saúde — não é puramente negativa, como se a saúde em geral, consistisse na simples exclusão da doença corporal e das perturbações físicas, como se a saúde mental, em particular, nada mais significasse, que a exclusão de toda a alienação ou anomalia. Ela comporta positivamente o bem-estar espiritual e social da Humanidade, e por este motivo é uma das condições da paz universal e da segurança comum. A doutrina social da Igreja Católica não deixa lugar a qualquer dúvida sobre o facto de que a saúde do corpo e do espírito, desde que reine também a saúde das relações sociais, pode contribuir eficazmente para estabelecer uma atmosfera das mais favoráveis à paz interior e mútua dos povos.»

Encontramos, assim, o Farmacêutico e o Médico trabalhando para o mesmo fim eminentemente social: conservar a saúde, curar a enfermidade, aliviar a dor.

Nos primórdios da civilização as tentativas de curar e a obtenção de medicamentos eram atributos de um mesmo indivíduo, um misto de Médico e Farmacêutico. Percorrendo os vários períodos da arte de curar, encontramos nomes célebres, como o de Hipócrates, conhecido pelos seus aforismos e considerado o verdadeiro pai da Medicina.

«É necessário trabalhar sempre — disse Hipócrates — a obra é longa, a vida é curta, a ocasião fugaz e a experiência enganadora.»

A esta escola dogmática opõe-se a Aristotélica, e surge a escola empírica que criou a poli-farmácia. A Medicina árabe inicia a alquimia e dá-nos médicos célebres como Avicena e Avernhois.

Só a partir do século VIII os dois ramos do conhecimento humano se começaram a separar, criando-se um dualismo — Medicina-Farmácia.

(\*) Trabalho apresentado à Associação dos Farmacêuticos Católicos sobre problemas deontológicos — Março, 1958.

No século XIII foi proibida esta ligação, e no século XVI as duas funções sociais são absolutamente independentes embora trabalhando para o mesmo fim.

Surgem assim duas profissões distintas — a de Medicina e a de Farmácia — com um objectivo comum e postas ao serviço da mesma causa — a saúde.

Cabe por isso perguntar — que podemos nós farmacêuticos, levar aos outros que os ajude a viver com menos sofrimento, menos amargura, mais esperança e mais fé? Como detentores do bem-estar dos povos qual a posição actual do Farmacêutico, quais os seus campos de acção?

## II

São múltiplos os campos de acção do Farmacêutico, mas qualquer que seja a actividade a que se dedique, ela será sempre digna e honrosa uma vez posta ao serviço da saúde e bem-estar dos outros.

Começaremos por considerar o Farmacêutico, que na oficina da sua farmácia se mantém atento como símbolo do profissional devotado ao interesse público.

O Farmacêutico, proprietário e director-técnico vê hoje a sua actividade profissional quase que reduzida a uma função puramente comercial.

A vaga sempre crescente de especialidades farmacêuticas limita cada vez mais a manipulação e leva o Médico a formular cada vez menos.

O facto de o Médico recorrer de preferência a especialidades não implica ignorância da composição e propriedades do medicamento receitado, nem lhe diminui o valor do acertado diagnóstico que por ventura haja feito. O Médico deixou de formular, porque grande parte dos medicamentos modernos exigem na sua preparação, condições laboratoriais, impossíveis de existir no simples âmbito de um laboratório de farmácia, tendo que recorrer às especialidades que a Indústria lhe oferece.

A Indústria Farmacêutica nasceu deste modo, filha das necessidades impostas pelas circunstâncias.

O problema da industrialização progressiva, ocasionou uma invasão tal do mercado que torna impossível a existência nas farmácias de toda a gama de especialidades, por incompatível com as disponibilidades e obrigar a um empate numérico muito superior aos lucros que dele podem ser tirados. Tem-se dito muita vez que a Indústria mata a Farmácia. Não deveria ser assim, se o regime em que se vive não se prestasse tanto à concorrência desleal e ao aviltamento de preços.

Actualmente o Médico deixa ao Farmacêutico Industrial, a arte de formular, e de um modo geral, limita-se a optar por esta ou aquela especialidade, consoante a maior ou menor confiança que o Laboratório lhe merece, e a maior ou menor propaganda de que o produto vem acompanhado.

Mas se nas capitais e grandes cidades, o receituário magistral de manipulação é bastante escasso, nas pequenas localidades do interior do país o formulário magistral de manipulação ainda abunda.

Mesmo admitindo que o Farmacêutico na sua farmácia, somente tenha de vender ao público especialidades farmacêuticas industrializadas, mesmo assim, não deve afastar-se da farmácia, delegando a outros as suas funções, uma vez que o Farmacêutico é fonte de preciosas informações para o público, que só ele, pelos seus conhecimentos técnico-profissionais pode consciente e proficientemente dar.

A presença do Farmacêutico à frente da farmácia impõe-se como medida de segurança pública, e de tal modo, que no caso de erro de formulário ou receituário, é ele perante a lei o principal responsável, visto ser obrigado a chamar a atenção do Médico para uma dose que ultrapasse o limite máximo e até recusar-se a aviar a respectiva receita, sempre que se convença do perigo que daí pode resultar para o doente.

Se nos grandes centros a figura do Farmacêutico é presentemente, uma figura passiva, o mesmo já não sucede no meio rural, nos recantos mais afastados das nossas províncias, onde o Farmacêutico, presente na sua farmácia, é um elemento manifestamente útil na defesa da saúde pública. É frequente o cliente pedir ao Farmacêutico esclarecimentos quanto à finalidade e modo de usar certo medicamento receitado pelo Médico. Nestes casos o Farmacêutico tem grande responsabilidade deontológica e esta conversa esclarecedora coloca o Farmacêutico na sua posição de profissional, desmentindo que a nossa profissão seja actualmente meramente comercial.

As relações entre o Farmacêutico e o Médico, são nos grandes centros praticamente inexistentes e só surgem para esclarecimento de determinada dúvida ou para confirmação de um parecer.

Põe-se algumas vezes a possibilidade de substituição de determinada especialidade por um similar, ainda que os produtos difiram apenas no nome comercial e no laboratório produtor.

O medicamento só deverá ser substituído de acordo com o Médico, em obediência a um preceito deontológico.

Nos centros pequenos as relações são já mais intensas, e Médico e Farmacêutico são por vezes grandes colaboradores. E não custa aceitar que em um meio de assistência médica reduzida, onde a acção do Médico mais dificilmente chega, se recorra à farmácia como centro esclarecedor e de informação.

Nos Estados Unidos as farmácias começam a ser centros organizados de informação e divulgação científica, iniciando as grandes campanhas contra o cancro, a tuberculose, a poliomielite, as doenças venéreas.

Compreende-se que sendo íntimas as relações entre o Farmacêutico e o público, a campanha chegue mais facilmente aos meios onde a ignorância, a indiferença e os preconceitos constituem barreira difícil.

As circunstâncias impuseram a Indústria Farmacêutica, e a dirigi-la surge o Farmacêutico Industrial.

No laboratório de indústria, o Farmacêutico encontra-se frente a grande número de dificuldades. Ele próprio terá de formular, de compor o medicamento. Terá por isso de ter bem presentes quais as associações medicamentosas, as incompatibilidades, as vias e as condições de absorção, o acondicionamento e conservação do produto, a correcção do gosto, bem como problemas técnicos. A acrescentar teremos o controle químico das substâncias, os ensaios biológicos para verificação da actividade, etc.

O grande progresso da Medicina nos últimos anos deve-se na sua grande parte, aos novos remédios criados quase sempre pela Indústria Farmacêutica.

Será o Farmacêutico que fornece ao Médico as armas com que há-de preservar a saúde e enfrentar a morte. E assim se compreende que será deficitária esta colaboração se qualquer dos sectores for deficiente.

Dos campos de acção do Farmacêutico, no campo Hospitalar, o papel do Farmacêutico é indiscutivelmente dos mais importantes e a colaboração do Farmacêutico com o Médico das mais proveitosas.

No ensaio de novos métodos terapêuticos, no estudo de novas formas de aplicação e de novos medicamentos, o clínico hospitalar encontra no Farmacêutico precioso elemento de colaboração.

Essa missão do Farmacêutico Hospitalar alarga-se ainda ao ocupar-se da preparação dos medicamentos de rotina, no abastecimento das enfermarias e outros serviços, superintendendo na esterilização do material cirúrgico, de pensos, etc.

Consideramos Farmacêutico Analista, o Farmacêutico que se ocupa das análises toxicológicas, bromatológicas e clínicas. Nos dois primeiros campos o Farmacêutico trabalha livremente, sem obstáculos, o mesmo não sucedendo no terceiro campo.

A preparação bromatológica do Farmacêutico, pode ser um elemento valioso no controle de alimentos e das águas destinadas à alimentação, e permitir-lhe-á ocupar-se com mais proficiência das análises dos alimentos, da tecnologia alimentar e do estabelecimento de rações. Esta actividade torna-se sobretudo útil na fiscalização sanitária dos meios rurais, constituindo elemento valioso no plano da higiene e da luta contra a doença. De tal modo este aspecto tem interesse, que no II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia realizado no Porto em 1952, foi apresentado um tema oficial designado «A colaboração do Farmacêutico rural na fiscalização sanitária dos géneros alimentícios».

Em Espanha, a existência de laboratórios municipais é obrigatória para populações de mais de 10.000 habitantes. Tem como principais funções analisar diariamente as águas potáveis, analisar o solo e subsolo, organizar a inspecção e análise de toda a espécie de alimentos e bebidas, proceder ao exame de drogas, materiais e produtos industriais; organizar e proceder aos serviços de desinfecção e contribuir para a resolução dos problemas higiênicos-sanitários.

Com o progresso da agricultura e as formas de luta contra os inimigos das culturas, com o emprego de insecticidas e fungicidas, um novo campo de actividade surge para o Farmacêutico.

A preparação bromatológica do Farmacêutico dá-lhe hoje entre nós a possibilidade de ocupar uma nova posição. Decorre no Hospital de Santa Maria o segundo curso de dietistas realizado em Portugal, e que tem entre as 20 alunas algumas farmacêuticas,

Do primeiro curso, duas das dietistas formadas são farmacêuticas, e o seu papel junto do Médico e do doente é de extraordinária valia.

Permito-me ter a opinião de que o lugar de dietista é uma porta aberta para a Farmacêutica, e que deveríamos tomar para nós este campo de actividade, lutando como em muitos outros sectores pela causa da saúde, quer no controle dos alimentos, quer no estabelecimento de rações alimentares, quer na composição de dietas, quer ainda na vulgarização de conhecimentos sobre o valor nutritivo dos produtos usuais.

No que se refere às análises clínicas, o Farmacêutico tem sido, sobretudo ultimamente, julgado como incompetente para esse género de análises.

Como teve ocasião de dizer o Prof. Dr. Correia da Silva numa conferência pronunciada durante o «Convívium» realizado pela Juventude Universitária Católica e pela Associação dos Estudantes da Faculdade de Farmácia do Porto em 1955:

«Os problemas internos, aquilo a que habitualmente se chama crise e se transformou num estado permanente, a necessidade cada vez mais instante de ganhar a vida, levam cada classe, cada profissão a procurar novas áreas de actividade, garantindo para si um exclusivismo confortável...

Ora o problema que se põe para aqueles que contestam a nossa competência é o de conquistar novas posições. O facto tem pois uma explicação, nunca uma justificação.

No capítulo das análises, os Farmacêuticos não reivindicam um exclusivo: defendem um direito, e isto tem uma justificação sem necessitar de uma explicação.

Se tivermos presente o programa que regula o curso de Farmácia, concluimos que pela sua formação o Farmacêutico é um analista e um técnico de laboratório; do mesmo modo que o Médico é pela sua formação um clínico.

É curioso notar, no entanto, que a grande maioria dos laboratórios de Análises Clínicas dispersos pelas províncias são dirigidos por Farmacêuticos.

Apesar de todas as limitações que nos são impostas, apesar da Investigação Científica ser quase inexistente em Portugal, o Farmacêutico terá de lutar pela sua actividade científica. Seja qual for o campo em que trabalhe, alguma parcela haverá para a investigação, e aí o Farmacêutico deverá firmar-se e ser um valor.

O Ultramar português oferece-nos um campo imenso de investigação com as suas drogas vegetais e as plantas medicinais de uso indígena.

Longe de haver motivo que leve o Médico a afastar-se do Farmacêutico, razões bem fortes os aproximam e tornam elementos inestimáveis à defesa da saúde pública. E se assim é no campo da Ciência Aplicada, o Médico diagnosticando e receitando; e o Farmacêutico preparando os medicamentos, no caminho da Ciência Pura, no âmbito do Laboratório de Investigação Científica, mais estreita deve ser essa união, num dar de mãos, numa elevação de espírito em que as rivalidades não são de admitir.

Mas raramente o Médico e o Farmacêutico são chamados a intervir e a colaborar na Investigação Científica. Parece-nos ser este o campo em que o Médico e o Farmacêutico se não de import, parece-nos ser no plano da Ciência Pura que o valor das duas profissões mais se revelará.

### III

O Congresso Internacional dos Farmacêuticos Católicos, realizado de 6 a 9 de Setembro de 1956 na Alemanha, teve como tema geral «Profissão liberal — necessidade do mundo moderno. A Farmácia é necessária?».

Daqui se pode concluir que o problema da Farmácia atravessa fronteiras para passar de preocupação nacional a preocupação internacional.

A Farmácia Portuguesa atravessa uma crise de ordem económica, o que é grave, mas muito mais grave é, e mais comprometedor que essa crise afecte e abale o seu prestígio profissional. Não falta entre nós, quem procure esconder-se na fórmula tão habitual do — faço o que posso. Como diz um provérbio italiano: «antes de mais faz-se o que se deve e até ao fim, em seguida faz-se o que se pode, e só depois é que será possível fazer o que se quer.»

E faremos nós, nós Farmacêuticos católicos aquilo que devemos?

É conhecida de muitos a frase de Nietzsche dirigida aos Cristãos: «Não serão os vossos pecados que vos condenam, mas a vossa insuficiência». E esta advertência é desoladoramente verdadeira.

Todos nós Cristãos, instalados no nosso comodismo sonolento, somos mais ou menos insuficientes. Insuficientes na nossa caridade e na nossa fé, insuficientes no nosso amor ao próximo, insuficientes na nossa conduta e no nosso trabalho.

Abraçamos uma religião, mas não vivemos uma doutrina.

Contentamo-nos com uma vida banal e vulgar, com uma normalidade mediocre, e esquecemo-nos de que a perfeição da vida cristã não consiste em fazer coisas cada vez mais difíceis, mas como dizia Santa Teresa, em as fazer cada vez com mais amor.

E não será uma maneira de amar a Deus, amarmos o nosso trabalho?

Quem ama, dá-se; e a doação irrevogável é exigência espontânea do próprio amor.

E como nos damos nós à nossa profissão?

Não será honrar a Deus, fazermos da nossa vida uma oração constante, sermos em cada momento testemunho real do Senhor?

Mas não nos admiremos de por vezes sentirmos a fadiga. Não há amor sem sofrimento, e um Cristianismo sem cruz não é Cristianismo. Todo o homem tem de se perder; ou entre os outros homens ou em Deus. Saibamos nós perder-nos em Deus.

ELISETT ALDINA DE SÁ GONÇALVES



## EM DEFESA DA PEQUENA FARMÁCIA

A rapidez das modificações e das alterações do esquema assistencial clássico, sobrepondo instituições que obedecem a princípios diferentes, criou um mosaico heterogéneo, determinando o aparecimento de novos problemas, ou agravando outros já existentes. Só agora, com a criação, há muito esperada, do Ministério da Saúde, se torna possível coordenar e procurar resolver as inúmeras situações anómalas existentes. E temos fundadas esperanças de ver muitas delas resolvidas a curto prazo.

Como a nossa assistência se foi organizando um pouco ao acaso, embora sob diretrizes renovadoras e bem intencionadas, criando organismos novos mas às vezes paralelos uns aos outros, sem se pensar na necessária coordenação, é grande o número de pontos desarticulados neste esquema assistencial. Como médicos, que vivemos os problemas da clínica diária, compete-nos indicá-los — dos mais importantes aos mais comozinhos — a fim de que deles tomem conhecimento os que ocupam posições que lhes permitam resolvê-los.

Uma das peças de grande importância da nossa orgânica assistencial é constituída pela pequena farmácia — a farmácia de bairro ou do pequeno aglomerado populacional —, cuja missão insubstituível nunca se poderá nem deverá confundir com o comércio banal de qualquer artigo de primeira necessidade.

Ora, estas pequenas farmácias encontram-se a braços com vários problemas, originados principalmente pela multiplicidade desmedida das especialidades farmacêuticas, pelo aparecimento constante de novos medicamentos, muitas vezes de acção heróica, mas cujo preço elevado dificulta a sua aquisição pela grande massa dos doentes, manietados pela desorganização económica resultante da sua incapacidade para o trabalho, temporária ou permanente.

As farmácias que se apoiam em grandes organizações comerciais ou industriais podem dispor do capital necessário para arrostar com todos os investimentos indispensáveis, mas a pequena farmácia vê-se numa situação difícil, que é imperioso corrigir, protegendo-a convenientemente, de modo que não encontre entraves na sua missão essencial, ou seja a distribuição rápida e eficiente dos medicamentos que sejam necessários. Não será, por certo, exequível que disponham de todas as especialidades farmacêuticas existentes, nem tal facto teria interesse de maior, dado que, num caso de urgência, com a boa colaboração geralmente existente com os médicos, é muitas vezes possível a este último, substituir o produto receitado por outro equivalente.

No entanto, deveriam os farmacêuticos dispor de um lote de medicamentos de urgência, mesmo dos menos usados ou de preço mais elevado, em todas as apresentações, sobretudo daqueles que não sejam facilmente substituíveis, de modo que nunca fosse necessário procurá-los desnorteadamente — e quantas vezes desesperadamente — em mais do que um local.

Acontece, no entanto, que a maior parte destes medicamentos são drogas de elevado preço, muitas vezes sujeito a grandes baixas quando a sua preparação se generaliza, e o farmacêutico que as adquira corre o risco de ver bruscamente desvalorizada a sua existência, o que representa, ao fim do ano, um prejuízo que, infelizmente, muitas farmácias não podem suportar.

Convém, pois, que intervenha uma autoridade superior, na sua função de coordenação e orientação. Não será, por certo, nem justo nem lógico que seja a farmácia a suportar exclusivamente os encargos da criação deste depósito de possíveis medicamentos

de urgência, tanto mais que se deveria considerar esta designação no sentido mais lato. No entanto, o problema não se nos afigura de muito difícil solução e bastaria, possivelmente, criar para estes medicamentos um regime especial, que poderia ser o de consignação condicionada ou outro semelhante, ou um auxílio oficial para a criação de um fundo que financiaria os possíveis prejuízos resultantes das desvalorizações.

As pequenas farmácias, geralmente instaladas nos bairros excêntricos das cidades, ou nas aldeias mais distantes, têm uma missão insubstituível a cumprir, de manifesta utilidade pública, e têm-na desempenhado com proficiência, embora sem qualquer protecção. Justo é que se auxiliem na sua tarefa de facilitar o tratamento dos doentes, de modo a que seja mais perfeita a sua coordenação com todo o sistema assistencial.

Só quem nunca conheceu a angústia da espera junto de um doente, a cujo sofrimento moral e a cuja dor física se assiste, desarmado e impotente, enquanto a família percorre sucessivamente várias farmácias, à procura de um medicamento que não se encontra e que talvez permita salvar a vida desse infeliz que sofre, duvidará da necessidade de resolver este problema, que, por certo, não é dos de mais difícil solução.

CIDRAIS RODRIGUES

Transcrito, com a devida vénia, de «Jornal do Médico», 19, 139 (1959)

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

193) *Pergunta* — Muito me obsequiariam informando-me por intermédio da vossa Revista se uma especialidade farmacêutica com a seguinte fórmula:

Profamina .....	0,0025 g
Inosito-hexafosfato de ferro .....	2,975 g
por comprimido	

pode ser vendida sem receita médica. — Maria dos Prazeres Figueiredo.

*Resposta* — A especialidade farmacêutica que indica só pode ser cedida por receita médica, conforme preceitua o Despacho de 6 de Junho de 1947, que inclui os medicamentos *Pervitin*, *Profamina*, *Ortedrine*, *Neuridrine*, etc., na tabela dos tóxicos, abortivos e antigenésicos.

Veja resposta à pergunta n.º 188, inserta no N.º 4, Vol. VIII, 1958, desta mesma Revista. — M. T.

194) *Pergunta* — Desejava adquirir Laurato de Morfolina e álcool vínico pois não os encontro nem em Lisboa nem no Porto. Podem informar-me onde os poderei encontrar? ou haverá qualquer produto que substitua o Laurato de Morfolina? A. S. (não farmacêutico).

*Resposta* — Se o álcool que pretende é puro (de 95%) parece-nos indiferente que ele seja vínico ou de outra origem. É álcool etílico e encontra-se em qualquer farmácia. O Laurato de Morfolina pode ser substituído com vantagem económica pela Trietanolamina, no produto que deseja preparar (emulsão de parafina para o cabelo).

N. B. — Para o podermos informar onde pode adquirir este produto é necessário enviar-nos um endereço. — M. T.

195) *Pergunta* — «... Também é frequente aparecerem (na minha farmácia) clientes procurando adquirir aquilo a que vulgarmente se chama açúcar mascavado, garantindo e por vezes provando que o adquiriram nalgumas farmácias. Sendo, como suponho, o açúcar mascavado um produto impróprio para consumo e, segundo também julgo, proibida a sua importação, não será de considerar a venda de um tal produto pelas farmácias uma ilegalidade punível a bem da Saúde Pública?» — A. B. C.

*Resposta* — Tem o consulente toda a razão. É na verdade deplorável (e isso é devido em grande parte à ausência dum profissional competente) que algumas farmácias mantidas e criadas para defender o doente, se prestem, desprestigiando a profissão, a alimentar credences populares prejudiciais, fornecendo um produto (adquirido por contrabando) que, muito bem diz, é considerado impróprio para consumo.

Aqui fica a sua informação e a nossa opinião com vista à fiscalização respectiva. Pena é que o nosso Sindicato a não possa coadjuvar por enquanto, chamando à pedra

todos aqueles que tão irreflectidamente exploram e colaboram com o doente ignorante. — M. T.

**196) Pergunta** — Solicito a fineza de me informar se numa barbearia pode ser vendida a Pasta Medicinal X, visto tratar-se duma especialidade farmacêutica. Na minha maneira de ver as especialidades farmacêuticas só podem ser vendidas nas farmácias. — A. S.

**Resposta** — Em primeiro lugar devemos esclarecê-lo que algumas especialidades farmacêuticas para uso externo, podem ser vendidas nas drogeries que possuam Alvará Sanitário. Como não é provável que uma barbearia possua esse alvará, supomos que não possa vender as referidas pastas medicinais.

N. B. — A outra especialidade farmacêutica, a que faz referência, não pode ser vendida numa loja de ferragens. — M. T.

**197) Pergunta** — Um indivíduo casado com uma licenciada em Farmácia, sem ser ajudante-técnico, pode dirigir e estar à frente, atendendo o público numa farmácia? — A. S.

**Resposta** — Qualquer indivíduo que possua a instrução primária, mesmo não sendo ajudante-técnico, pode atender o público (com o que não concordamos) desde que esteja inscrito no Sindicato Nacional dos Ajudantes de Farmácia e Offícios Correlativos. — M. T.

## DISPOSIÇÕES OFICIAIS

### NOMENCLATURA INTERNACIONAL DA REGRA N

PORTARIA N.º 17 052

A introdução do sistema métrico decimal em Portugal, a partir de 1852, levou à tradução de livros franceses sobre a matéria e à inclusão nos livros de aritmética portugueses das normas francesas da numeração falada.

Em França a designação das unidades de diferentes ordens a partir de um milhão mudava sempre que a unidade se multiplicava por mil. Assim, a palavra «bilião» correspondia a mil milhões, a palavra trilião a mil biliões, etc.

Esta numeração falada foi adoptada nos Estados Unidos, na Itália e na Bélgica. No nosso sistema tradicional, análogo ao britânico, espanhol, holandês e alemão, as designações só mudavam quando era necessário introduzir uma palavra nova, isto é, de milhão em milhão. Assim, em Portugal a palavra «bilião» designava um milhão de milhões (conto de conto); um trilião, um milhão de biliões, etc.

Há cerca de um século que existem em Portugal as duas formas de dizer: a clássica, que é a racional, e a norma francesa.

Como não era corrente o emprego de grandes números, a divergência aparecia no campo puramente académico. Porém, a desvalorização de certas moedas, os números alcançados pela produção económica, as distâncias interplanetárias ou estelares trouxeram uma confusão, patente todos os dias na imprensa e até em publicações oficiais.

As divergências sobre a nomenclatura dos grandes números existentes entre diversos países impuseram a adopção de uma regra internacional.

O assunto foi debatido em organismos científicos e submetido à 9.ª Conferência Internacional de Pesos e Medidas, que adoptou por unanimidade a chamada regra N, segundo a qual a potência 6N de 10 é designada por **Nlião**. Adoptou-se assim internacionalmente a nomenclatura tradicional portuguesa.

A resolução internacional constitui a norma portuguesa definitiva NP-18, aprovada pela Portaria n.º 14 608, do Ministério da Economia, publicada no «Diário do Governo», 1.ª série, de 11 de Novembro de 1953.

Nestas condições:

Manda o Governo da República Portuguesa, pelo Ministro da Educação Nacional, que no ensino da numeração falada e nos livros didácticos se adopte a nomenclatura internacional da regra N, idêntica à nomenclatura tradicional portuguesa, segundo a

qual um milhão é  $10^6$ , um bilião é um milhão de milhões, ou seja  $10^{12}$ , um trilião é  $10^{18}$ , um quadrilião é  $10^{24}$ , e assim sucessivamente.

Ministério da Educação Nacional, 4 de Março de 1959. — O Ministro da Educação Nacional, **Francisco de Paula Leite Pinto**.

(«Diário do Governo», 1 Série, N.º 49, de 4-3-1959)

## SANÇÕES PELA VENDA DE MEDICAMENTOS POR PREÇO INFERIOR AO LEGALMENTE FIXADO

### PARECER DA PROCURADORIA-GERAL DA REPÚBLICA

Processo n.º 51/57 — Livro n.º 59 — Medicamentos — Descontos no preço de venda de medicamentos

O Grémio Nacional das Farmácias tem competência para aplicar sanções disciplinares pela venda de medicamentos por preço inferior ao legalmente fixado.

1) Em 17 de Abril de 1957 foi enviada a V. Ex.<sup>a</sup> uma exposição em que se entendia ser ilegal, anti-social e anti-constitucional a deliberação do Grémio Nacional das Farmácias, de combinação com outros organismos da mesma categoria sócio-profissional, segundo a qual se proibiu às farmácias, sob pena de sanções, nalguns casos efectivamente aplicadas, qualquer desconto na venda de medicamentos ao público.

Sobre essa exposição se pronunciou a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, tendo V. Ex.<sup>a</sup> determinado que se consultasse a Procuradoria-Geral da República. É a esta determinação que passa a dar-se cumprimento.

2) A referida exposição distingue entre medicamentos especializados e não especializados, para afirmar que, pelo menos quanto a estes últimos, a deliberação em causa carece de fundamento legal. Teremos, portanto, de considerar à parte cada uma das espécies de produtos.

Os termos em que deve efectuar-se a venda ao público de medicamentos especializados encontram-se estabelecidos no Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados, aprovado por despacho de V. Ex.<sup>a</sup> de 15 de Abril de 1941. No artigo 7.º e seus parágrafos preceitua-se que os preços de venda ao público desses medicamentos constarão obrigatoriamente dos rótulos e embalagens, serão propostos pelos fabricantes nacionais e importadores àquela Comissão Reguladora para aprovação e, «depois de aprovados e sancionados superiormente, têm valor legal para efeito do disposto no Decreto n.º 29 537, de 18 de Abril de 1939», isto é, consideram-se oficialmente tabelados. O artigo 9.º dispõe:

É expressamente proibida a venda ao público de medicamentos especializados por preços diferentes dos fixados.

Trata-se, nitidamente, não de preços máximos de venda ao público, mas de preços fixos, cuja alteração importava, nos termos do artigo 11.º a aplicação de penalidades previstas no artigo 30.º do Decreto n.º 30 270, de 12 de Janeiro de 1940. A alteração desses preços, reduzindo-os, constituía infracção disciplinar, punível pela Comissão Reguladora, segundo decorria do artigo 13.º do mesmo regulamento e dos artigos 30.º e 33.º daquele decreto.

Efectivamente, a referida Comissão Reguladora foi criada, nos termos do artigo 4.º do mesmo diploma, para orientar, disciplinar e fiscalizar as actividades relacionadas com a importação, o comércio interno e a indústria dos produtos químicos e farmacêuticos, propondo-se, entre outros objectivos, «a manutenção do justo preço dos produtos». Ainda mais terminante quanto a este aspecto é o artigo 5.º, n.º 11.º, ao atribuir-lhe competência para «fixar, com a sanção ministerial, as características e os preços dos produtos». Finalmente, os n.ºs 12.º e 13.º cometem-lhe a fiscalização do exacto cumprimento das normas legais e das suas próprias determinações pelas actividades que disciplina, bem como a aplicação de penalidades pelas infracções verificadas.

Não pode, portanto, levantar-se dúvida séria de que o citado regulamento, ao permitir à Comissão Reguladora fixar o preço de venda ao público dos medicamentos especializados, se funda naqueles preceitos legais. A proibição expressa da sua venda por preços diferentes dos fixados é apenas uma providência destinada a garantir aquela determinação.



É oportuno notar que no preâmbulo daquele decreto se apontava a «disciplina dos preços» como uma das preocupações fundamentais da Comissão.

Resulta claramente do exposto que todas as razões que se apontem contra ou a favor de um regime de preços máximos ou de preços fixos não podem afectar a competência desse organismo de coordenação económica, que legalmente se orientou no sentido da venda por preços fixos. No fundo, essas razões constituem tão-sómente uma tomada de posição doutrinária em face daquele regime, mas sem atenderem ao seu suporte legal. E desde que aquela orientação obteve sanção ministerial, pode considerar-se que é o próprio Governo, através da Comissão, a ordenar superiormente as actividades económicas deste sector e a submetê-las a directrizes tidas por inadequadas para os restantes sectores da vida económica do País.

Há, de resto, correspondência entre o regulamento, ao determinar que os preços fixados pela Comissão Reguladora carecem de ser sancionados superiormente (artigo 7.º, § 2.º), e aquele Decreto n.º 30 270, ao exigir no artigo 4.º, n.º 11.º, a sanção ministerial para o preço dos produtos. É precisamente em cumprimento destes preceitos que foi proferido o mencionado despacho de V. Ex.ª aprovando o regulamento.

Todo este regime de disciplina de preços veio articular-se com o Decreto-Lei n.º 41 204, de 24 de Julho de 1957, que, no seu artigo 46.º, define genericamente como infracção disciplinar no domínio da actividade económica «toda a conduta ofensiva, por acção ou omissão, dos princípios reguladores da vida económica inscritos na Constituição Política e no Estatuto do Trabalho Nacional ou dos deveres especiais que para o exercício de determinadas actividades sejam impostos por lei».

Exemplificando, o artigo 47.º indica, nos n.ºs 1.º, 3.º, 7.º e 9.º, como infracções disciplinares a desobediência às determinações dos organismos corporativos e de coordenação económica competentes, a inobservância dos deveres impostos pelos estatutos dos organismos em que as pessoas singulares ou colectivas estejam inscritas, a concorrência ilícita ou desleal e a prática de actos lesivos dos interesses ou do bom nome do respectivo ramo profissional ou da economia nacional. Qualquer destas infracções faz incorrer nas penas do artigo 48.º, n.ºs 1.º a 7.º.

Deste modo, averiguada a legalidade da determinação regulamentar sobre o preço fixo desses medicamentos, torna-se irrecusável que a alteração destes por parte das farmácias constitui infracção disciplinar sujeita àquele regime repressivo.

3) Pelo que respeita aos medicamentos que não sejam especializados, e que, por consequência, não estejam compreendidos nas determinações do citado regulamento, há que ter em atenção a Portaria n.º 14 064, de 26 de Agosto de 1952, que aprovou o Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações. Logo no seu artigo 1.º se preceitua que «os preços deste regimento serão aplicados exacta e escrupulosamente, por proposta da respectiva Comissão». Toda a série de precauções constante dos artigos seguintes visa claramente à rigorosa observância dos preços regimentais, que têm de considerar-se não como preços máximos de venda ao público, mas como preços fixos.

Vê-se deste modo que, em atenção às razões especiais que concorrem para dar a este sector carácter próprio, até porque ele visa a defender a vida humana, se procurou subtrair a fixação dos preços ao livre jogo da concorrência, ainda que não se trate de medicamentos especializados.

Para determinação das consequências resultantes da inobservância desses preços há que atender a que em relação aos produtos manipulados não tem a comissão reguladora fiscalização directa. Aquela portaria foi emanada do Ministério do Interior, com base no artigo 15.º, n.º 26.º, do Decreto-Lei n.º 35 108, de 7 de Novembro de 1945, segundo o qual compete à Direcção-Geral de Saúde organizar, actualizar e publicar o regimento farmacêutico.

Ora o Grémio Nacional das Farmácias foi constituído ao abrigo do Decreto-Lei n.º 24 715, de 3 de Dezembro de 1934, o que significa que se trata de um grémio facultativo. A distinção entre grêmios obrigatórios ou de direito público e facultativos assenta no facto de os primeiros serem criados pelo Governo e na obrigatoriedade de inscrição das empresas e os segundos serem formados por iniciativa dos interessados, cuja inscrição é facultativa. Aqueles, como ensina o Prof. Marcelo Caetano, correspondem mais à concepção do corporativismo do Estado, pelo seu carácter de quase institutos, ao passo que os facultativos pertencem à fórmula corporativista de associação, não exercem prerrogativas de autoridade, mas colaboram com o Estado na acção corporativa e estão sujeitos à sua fiscalização (\*).

(\*) O Sistema Corporativo, pp. 88 e 89.

Esta colaboração dos grêmios facultativos com o Estado exerce-se num plano de interesse público, na medida em que personificam uma categoria económica e tutelam os interesses das empresas agremiadas. Com efeito, nos termos do artigo 9.º do aludido Decreto-Lei n.º 24 715, eles «são considerados, para todos os efeitos legais, como elementos primários da organização corporativa, instituída no Estatuto do Trabalho Nacional; gozam de personalidade jurídica; representam legalmente todos os elementos do mesmo ramo de comércio ou indústria existentes na área da sua influência, estejam ou não inscritos... tutelam nos termos gerais da lei os interesses que representam perante o Estado e os outros organismos corporativos, e ficam sujeitos às cominações do artigo 20.º do Decreto-Lei n.º 23 050...». Além disso, por força do artigo 10.º, dependem directamente do Ministério das Corporações e encontram-se submetidos à regular fiscalização e vigilância do Instituto Nacional do Trabalho, além do mais no que se refere à sua posição no quadro da organização corporativa e às suas relações com os demais organismos corporativos e acção social.

Em face deste conjunto de disposições poderá duvidar-se se os grêmios facultativos terão competência para a fixação de preços, já que pelo seu carácter e forma de constituição não beneficiam da delegação de funções de autoridade que concorre nos grêmios obrigatórios.

Todavia, esta questão não é decisiva para o caso em análise. É que, por um lado, a fixação de preços não foi efectuada pelo Grémio Nacional das Farmácias, mas pelo citado regimento, aprovado por despacho de S. Ex.º o Subsecretário de Estado da Assistência Social. Portanto, o Grémio limita-se a, dentro das suas funções de disciplina da respectiva actividade económica, suscitar, por parte das empresas agremiadas ou sujeitas à sua acção, o cumprimento rigoroso dessa determinação governamental.

Nos estatutos desse organismo corporativo, aprovados por despacho de 16 e alvará de 19 de Novembro de 1940, expressamente se incluiu na sua competência «promover a fiscalização da actividade farmacêutica no aspecto económico, o cumprimento das leis e regulamentos que lhe dizem respeito e dos acordos pelo Grémio celebrados» (artigo 4.º, alínea b).

Parece, assim, poder afirmar-se que ao Grémio incumbe fiscalizar a observância daquele regimento, como conjunto de determinações que é, sobre um dos aspectos do exercício da actividade farmacêutica — o aspecto económico.

Estabelecida essa competência e verificada que a proibição de alteração do preço dos medicamentos não especializados deriva da lei, e não de deliberação do Grémio, resta encarar o problema, intimamente ligado, da aplicação de sanções por parte deste.

4) A disposição daqueles estatutos, constante do artigo 40.º, segundo a qual «as infracções às regras estabelecidas nestes estatutos e às determinações dos órgãos directivos do grémio, dentro da sua esfera de competência...», sujeitam a determinadas penalidades, poderia entender-se como visando apenas as obrigações derivadas da qualidade de sócio, ou sejam obrigações para com o Grémio. A este entendimento restritivo pode opor-se que no artigo 47.º se indicam como causa de perda da qualidade de sócio factos relativos ao exercício da actividade farmacêutica (exercício desta com fraude, dolo ou má fé).

Como quer que seja, parece-nos que a questão encarada sob este prisma se encontra hoje ultrapassada. Como já se mencionou a propósito dos medicamentos especializados, o artigo 46.º do Decreto-Lei n.º 41 204 considera infracção disciplinar no domínio da actividade económica toda a conduta ofensiva dos deveres especiais que para o exercício de determinadas actividades sejam impostos por lei.

Este princípio é exemplificado nos diversos números do artigo seguinte. Por sua vez, o artigo 48.º enumera as penas aplicáveis a tais infracções.

Ora é precisamente para essas penas que o artigo 51.º veio preceituar:

A aplicação das sanções disciplinares compete à direcção do organismo corporativo e, na falta deste, à do organismo de coordenação económica respectivo.

Deste modo, incluída entre as infracções disciplinares a venda de medicamentos por preço inferior ao legalmente fixado para os medicamentos não especializados, ficou com aquele artigo estabelecida a competência disciplinar do organismo corporativo encarregado de disciplinar o sector da actividade económica em que a mesma infracção se verificou.

Há também a ponderar que o referido texto não distingue entre organismos corporativos obrigatórios e facultativos e que estes são também, como se viu, legalmente considerados elementos primários da organização corporativa. Toda a economia do diploma se mostra orientada no sentido de abranger ambas as espécies de organismos, sem o que os fins do sistema repressivo por ele criado ficariam gravemente comprometidos.

As dúvidas que no domínio da legislação anterior seriam porventura legítimas quanto à competência disciplinar dos organismos corporativos, relativamente às infracções disciplinares contra a economia nacional, parece-nos terem ficado resolvidas com este diploma.

5) De todo o exposto resulta a seguinte conclusão:

O Grémio Nacional das Farmácias tem competência para aplicar sanções disciplinares pela venda de medicamentos por preço inferior ao legalmente fixado.

Este parecer foi votado no conselho consultivo da Procuradoria-Geral da República em 20 de Março de 1958.

Procuradoria-Geral da República, 12 de Abril de 1958. — O Ajudante do Procurador-Geral da República, *António Miguel Caeiro Júnior*.

Está conforme.

Procuradoria-Geral da República, 28 de Novembro de 1958. — O Secretário da Procuradoria-Geral da República, *Carlos Cecílio Nunes Góis Mota*.

(«Diário do Governo», II Série, de 10-12-1958)

## NOTICIÁRIO

### COMISSÃO DE ESTUDO DA LEI DA PROPRIEDADE DE FARMÁCIA

A Comissão nomeada pelo Sr. Ministro da Saúde e Assistência para estudar a legislação respeitante à Propriedade de Farmácia, que reuniu pela primeira vez no dia 17 de Fevereiro de 1959, tem prosseguido os seus trabalhos sob a presidência do Sr. Prof. Dr. Guilherme de Barros e Cunha, director da Escola Superior de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Aquela Comissão é composta pelos Srs. Dr. Souto Teixeira, director dos Serviços Técnicos de Farmácia da Direcção-Geral de Saúde; Professor Doutor Guilherme Barros e Cunha, representante das Faculdades e Escolas Superiores de Farmácia; Dr. Carlos Góis Mota, representante do Ministério da Justiça; Dr. Henrique Santa Clara Gomes, representante do Ministério das Corporações; Dr. Augusto Ferreira de Almeida, representante da Ordem dos Médicos; Dr. António Ribeiro Mendes, representante da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos; Prof. Dr. Albano Pereira Júnior, representante do Grémio Nacional das Farmácias; Prof. Dr. Joaquim Mendes Ribeiro, representante do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos; e Cândido Falcão de Magalhães, representante dos Sindicatos Nacionais dos Ajudantes de Farmácia.

### ADENDA À FARMACOPEIA PORTUGUESA

Segundo informações que colhemos, a Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa pensa publicar, ainda este ano, a I Adenda à F. P. — Ed. 1946.

Pelos elementos colhidos junto de alguns membros daquela Comissão, podemos informar que estão já elaboradas e aprovadas bastantes monografias de novas drogas a incluir e também alguns preparados galénicos.

Seguidamente referimos uma lista das monografias elaboradas:

Acetato de desoxicorticosterona	Fenilbutazona
» » hidrocortisona	Ftalilsulfatiazol
» » cortisona	Iodoclorohidroxiquinoleína
Aferição biológica de insulinas	Isoniazida
Aminofilina	Menadiona-bissulfato de sódio
Azotato de fenilmercúrio	Meprobamato
Bacitracina	Niquetamida
Benzoato de estradiol	Pantotenato de cálcio
Calcifenol	Parahidroxibenzoato de metilo
Cianocobalamina	Paraminosalicilato de cálcio
Cloranfenicol	Paraminosalicilato de sódio
Cloreto de benzalcónio	Penicilina
Cloridrato de antazolina	Penicilina benzatina
» » cinchocaína	Penicilina procaína
» » lidocaína	Pentetrazol
» » metadona	Prednisona
» » oxicodona	Prednisolona
» » petidina	Preparações injectáveis
» » piridoxina	Riboflavina
» » tetracaína	Soluto injectável de glicose e cloreto de sódio
» » tetraciclina	Soluto injectável de cloreto de sódio, hipertónico
Clorobutanol	Soluto injectável de cloridrato de papaverina
Colírios	Sulfadiazina
Comprimidos	Sulfato de anfetamina
» de ácido ascórbico	» » dihidroestreptomicina
» » fenobarbital	» » estreptomicina
» » isoniazida	» » neomicina
» » sulfadiazina	Tartarato de ergotamina
» » sulfato de quinina	Tirotricina
Corrigenda à F. P. IV	
Dietilestilbestrol	
Ensaio de pirogénios	
Etinilestradiol	

## CONFERÊNCIAS NO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Além da mui interessante conferência, já referenciada no fascículo anterior da «Revista Portuguesa de Farmácia» e nele publicada na íntegra, proferida pelo insigne Secretário-Geral da Academia das Ciências de Lisboa e ilustre Director da Faculdade de Ciências de Lisboa, Prof. Doutor D. António Pereira Forjaz, foram pronunciadas na sala de conferências do nosso Sindicato, mais as seguintes conferências:

No dia 11 de Dezembro, de 1958, pelo Prof. Doutor Joaquim Mendes Ribeiro, ilustre Director da Escola Superior de Farmácia de Lisboa, sobre «Escola de Farmacêuticos»;

No dia 18 do mesmo mês pelo Prof. Doutor José Ramos Bandeira, sobre «Faculdades de Farmácia e Centros de Investigação»;

No dia 15 de Janeiro de 1959 pelo Dr. José do Souto Teixeira, distinto Director dos Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos, da Direcção-Geral de Saúde, sobre «Intervenção dos Estados nas Actividades Farmacêuticas».

As mesas constituídas, em todas as sessões, foram presididas pelo Sr. Presidente da Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Dr. Carlos Silveira e em todas elas proferiu algumas palavras de apresentação o Presidente da Comissão de Formação Profissional do Sindicato, Dr. Luis da Silva Carvalho.

Todas as conferências, a que assistiu uma interessada e numerosa assistência, redundaram em brilhantes trabalhos atentamente escutados e prolongadamente aplaudidos.

Estas conferências pelo alto nível em que decorreram constituíram prestigiosas manifestações da classe.

A conferência pronunciada pelo Prof. Doutor J. Ramos Bandeira é publicada, na íntegra, noutra lugar deste mesmo fascículo da «Revista Portuguesa de Farmácia».

#### IV CONGRESSO DA SOCIEDADE ITALIANA DE FARMÁCIA HOSPITALAR

Em Catania, entre 25 e 28 de Setembro, realizou-se mais uma reunião anual dos Farmacêuticos Hospitalares Italianos.

A conferência inaugural foi feita pelo Prof. Caronna, da Faculdade de Farmácia de Catania, e intitulou-se: «Simpaticomiméticos e tranquilizantes».

O Congresso constou, além duma visita a um laboratório de indústria farmacêutica, da apresentação de vários trabalhos agrupados em dois temas:

- a) *Actualidades terapêuticas e novidades da técnica farmacêutica.*
- b) *Organização farmacêutica hospitalar.*

Dentro do primeiro grupo apresentaram-se 11 trabalhos dos quais destacaremos os seguintes:

- 1) Embalagem de supositórios na prática hospitalar.
- 2) A sulfoniazida, novo antituberculoso.
- 3) Resinas permutadoras de iões.
- 4) O palmitoilglicolato de-cloranfenicol e seu emprego em preparados orais.
- 5) Preparação injectável de hidrazida cianoacética.

Do segundo grupo apresentaram-se 8 trabalhos entre os quais:

- 1) A contabilidade numa farmácia hospitalar.
- 2) Farmácias hospitalares com serviço público.
- 3) O problema dos estupefacientes.
- 4) Atribuições de carácter administrativo do farmacêutico-chefe.

A redacção da Revista Portuguesa de Farmácia fica aguardando com interesse a publicação das Actas deste IV Congresso da SIFO, que os farmacêuticos hospitalares italianos têm tido sempre a gentileza de nos enviar.

A. MARQUES LEAL

#### CAIXA SINDICAL DE PREVIDENCIA DO PESSOAL DA INDÚSTRIA E COMÉRCIO DOS PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS

Realizaram-se, no dia 11 de Dezembro último, as eleições para o cargo de Vogais dos Corpos Gerentes desta Instituição para o triénio de 1959-1961, cuja constituição é a seguinte:

**Direcção** — *Vogais*: Representantes das entidades patronais: Fernando Pedro de Carvalho; António Augusto Duarte da Silveira; Dr. António Burnay Morales de los Rios da Silva Leitão. Representantes dos Beneficiários: Dr. António Augusto Moz Teixeira; Rodrigo Morgado Bentes e Armindo Marques de Oliveira.

**Conselho Geral** — *Vogais*: O Presidente da Assembleia Geral do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas; o Presidente do Conselho Geral do Grémio Nacional das Farmácias; o Presidente do Conselho Geral da União de Grémios dos Industriais e Exportadores de Produtos Resinosos; o Presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos; o Presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional dos Ajudantes de Farmácia e Ofícios Correlativos do Distrito de Lisboa e o Presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional do Pessoal das Indústrias Químicas do Distrito de Lisboa.

#### NOVOS CORPOS GERENTES DO GRÉMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS

Realizou-se, em Janeiro do corrente, a eleição dos novos corpos gerentes do Grémio Nacional das Farmácias, para o triénio de 1959-1961, tendo-se verificado os resultados seguintes:

**Direcção** — Farmácia Aliança, Lisboa, representada por António Augusto Duarte da Silveira; Farmácia do Intendente, Lisboa, representada por Jacinto Pereira; Farmácia Vieira, Lisboa, representada por José Luis Palma.

**Assembleia Geral** — Farmácia Lab, Lisboa, representada pelo Prof. Dr. Bernardo Augusto da Costa Simões; Farmácia Cortês, Lisboa, representada por Joaquim Fernandes Pestana; Farmácia Correia dos Santos, Cartaxo, representada por António Correia dos Santos.

**Delegados ao Conselho Geral** — Farmácia Lemos, Porto, representada por José Augusto Lopes de Lemos; Farmácia Almeida, Espinhal, Coimbra, representada por Augusto de Almeida.

## SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou, no presente trimestre, os seguintes estabelecimentos:

- Drogaria Felismino & Sá — Porto — 3-1-959  
 » Magalhães & Serra — Porto — 9-1-959  
 » Felismino & Sá — Porto — 12-2-959  
 » Costa Alves & C.\* — Porto — 12-2-959  
 » Magalhães & Serra — Porto — 14-3-959

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

Por transmissão de propriedade das farmácias abaixo indicadas, assumiram a respectiva direcção técnica os seguintes farmacêuticos:

Nomes	Farmácias e Localidades
Maria A. N. Sousa da Silveira .....	<i>Das Amoreiras</i> — Lisboa
Marília Coutinho Gameiro .....	<i>Leitão</i> — Alpiarça
Maria Fernanda C. Galo .....	<i>Central</i> — Soudos (Torres Novas)
Arménio do Amaral Ferreira .....	<i>Ferrão</i> — Carapinheira do Campo
Maria Armanda M. Costa Flórido .....	<i>Ferreira</i> — Coimbrões
Maria do Céu T. D. C. Ferreira Pacheco .....	<i>S. Marcos</i> — S. Marcos da Serra
Manuel Claudino N. Pinho .....	<i>Pinho</i> — Malta (Vila do Conde)
Alzira Gomes de Oliveira .....	<i>Oudinot</i> — Aveiro
Manuel Pontes de Sousa .....	<i>Cardoso e Sousa</i> — Maiorca
Palmira Amália de Sousa Chora .....	<i>Da Póvoa de S. Miguel</i> — Póvoa S. Miguel
Maria da Graça S. M. David .....	<i>Higiênica</i> — Lisboa
Maria L. Brito Caldeira .....	<i>De Santo António</i> — Lisboa
Maria Fernanda C. A. Nunes da Graça .....	<i>Central</i> — Lisboa
Maria Alice Grilo de Matos .....	<i>Baptista</i> — Arronches
Maria Alice C. Caetano Simão .....	<i>Pereira</i> — Souzel
Mário F. Rodrigues dos Santos .....	<i>Serrano</i> — Lousã
Olga Lena B. R. de Oliveira .....	<i>Nova</i> — Benedita (Alcobaça)
Maria E. V. Nunes Moita .....	<i>Martins</i> — Lisboa (C. Estrela)
Otilia Rodrigues Patrício .....	<i>Moderna</i> — Oliveira de Azeméis
Maria de Lourdes F. R. S. Gouveia ...	<i>Pita</i> — Sines
Imelda Palhares Braga .....	<i>Aigil</i> — Vila Nova de Cerveira
Maria de Lourdes Mira Orespo .....	<i>Simões</i> — Sintra
Laura Monteiro da Costa .....	<i>Lealdade</i> — Lisboa
Maria Alcina Leitão Jorge .....	<i>Nobre Sobrinho</i> — Alvito
Maria Margarida Rego de Oliveira .....	<i>Central</i> — Mira de Aire
Carlos T. Infante da Câmara .....	<i>Pereira Suc.</i> — Lisboa
José Luís Beirão Garcia Rodrigues .....	<i>Marteleirense</i> — Marteleira
Bernardina M. A. Salgado Sanches .....	<i>Gusmão, Suc.</i> — Alhos Vedros
Jenny R. M. Carvalho Barbosa .....	<i>Gramaxo</i> — Moreira da Maia
João P. C. Guedes Faria Simões .....	<i>Leite de Faria</i> — Regilde (Vizela)
Maria Júlia Rebelo Morais .....	<i>Leça do Balio</i> — Leça do Balio
Leonor da Silveira .....	<i>Freitas</i> — Serpins
Alice Alves de Carvalho .....	<i>Nova</i> — Monte de Caparica

## LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela direcção-Geral de Saúde foram licenciadas as seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácia e Localidade	Director Técnico ou Proprietário
833 — 8-11-958	<i>Europa</i> — Lisboa .....	Armando Martins de Paiva
834 — 14-11-958	<i>Chinde</i> — Lisboa .....	Maria A. Fazenda de Sousa
835 — 17-11-958	<i>Alameda</i> — Lisboa .....	Manuel Ribeiro Cabral
836 — 17-11-958	<i>S. João</i> — S. João do Estoril .....	Beatriz Marques de Menezes e Vasconcelos
837 — 20-11-958	<i>Oleirense</i> — Oleiros .....	Maria do Céu Cavalheiro Catarino
839 — 2- 1-959	<i>Freitas</i> — Alfeizerão .....	Custódio Maldonado de Freitas
840 — 2- 1-959	<i>Ferreira, Suc.</i> — Alcanede .....	Maria G. Ferreira L. Monteiro
841 — 2- 1-959	<i>Moraís</i> — Gafanha da Nazaré ...	Maria Ester da Silva Ramos
842 — 2- 1-959	<i>Janeiro</i> — Moufisca do Vouga ...	Joaquim A. Gomes da Silva Janeiro
843 — 2- 1-959	<i>Gomes da Costa</i> — Oliveira de Azemeis .....	Orlando Gomes da Costa
844 — 2- 1-959	<i>Dos Capuchos</i> — Lisboa .....	Maria Fernanda da Silva Moreira
845 — 12- 1-959	<i>Gasparinho</i> — Lisboa .....	Maria do Céu S. Gasparinho
846 — 14- 1-959	<i>Nova Iorque</i> — Lisboa .....	Fernanda Gameiro Lopes
847 — 22- 1-959	<i>Gil</i> — Queluz .....	Artur Duarte Gil
848 — 3- 2-959	<i>Nova</i> — Caxias .....	Luísa A. Costa Adolf Voss
849 — 3- 2-959	<i>Britânica</i> — Lisboa .....	Maria Ascenção Pinto de Albuquerque
850 — 3; 2-959	<i>Santa Cruz</i> — Lisboa .....	Maria Helena Simões Correia Dinis
851 — 3- 2-959	<i>Sepol</i> — Lisboa .....	Francisca Maria Ramos Lopes
852 — 3- 2-959	<i>Dilena</i> — Lisboa .....	Fausta Maria E. Marchã M. Ripado
853 — 3- 2-959	<i>Celta</i> — Lisboa .....	Maria Valentina Pereira Alves de Sousa
854 — 3- 2-959	<i>Maldonado</i> — Caldas da Rainha	Artur Maldonado Freitas
855 — 23- 2-959	<i>Higiênica</i> — Lisboa .....	Maria da Graça S. M. David
856 — 26- 2-959	<i>Nova Fátima</i> — Baixa da Banheira	Maria Isabel dos Santos Ribeiro Sanches

Centro de Documentação Farmacêutica  
REGISTOS DIVERSOS

- ★ A Farmácia Nacional, da Foz do Douro, passou a ser propriedade da firma Maria Arminda & C.ª Lda., de que são sócias as farmacêuticas licenciadas Maria Arminda de Barros Moura e Maria Angela Ribeiro de Carvalho.
- ★ A propriedade da Farmácia Ferro Junior, de Olhão, foi averbada em nome do farmacêutico Francisco Mateus Mercante Ferro.
- ★ A farmacêutica Beatriz Marques de Menezes e Vasconcelos cedeu a quota que possuía na firma Cordeiro & Vasconcelos, Lda., proprietária da Farmácia Lopes, de Monte Estoril, à farmacêutica Mariana da Conceição Vilar Figueiredo, ficando a firma a ser constituída pela mesma farmacêutica e pelo farmacêutico licenciado Vítor Hugo da Silva Cordeiro.
- ★ Foi averbada, por motivo de compra, a propriedade da Farmácia Moura, de Viseu, à farmacêutica Maria Amélia Lima Campos.
- ★ Passou a denominar-se Farmácia Fernandes Machado, a antiga Farmácia Castro, Suc., de Santo Tirso.
- ★ A sociedade Coelho de Jesus, Lda., proprietária da Farmácia Peninsular, de Lisboa, passou a ser constituída pelas farmacêuticas licenciadas Natividade Alves Barreiros e Arminda Gonçalves Vieira.
- ★ A Farmácia Nova Iorque, de Lisboa, passou a ser propriedade da firma Lopes & Gameiro, Lda., de que são sócias as farmacêuticas licenciadas Fernanda Gameiro Lopes e Joana Celeste Vilares Teixeira Cepeda.

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA  
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA  
(MEMBRO Efectivo da «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;  
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA; A. MARQUES  
LEAL; A. MARTINS; A. MOZ TEIXEIRA; L. NOGUEIRA PRISTA; J. OLIVEIRA; E. PAQUETE;  
A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; A. J. C. RALHA; J. RAMOS MACHADO; L. D. RO-  
DRIGUES; L. SILVA CARVALHO; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. IX \* 1959

ABRIL - JUNHO \* N.º 2

## TRABALHOS ORIGINAIS

### ESTUDO DO PISOLITHUS TINCTORIUS

(MICHELI EX PERSOON) COKER ET COUCH

1.ª Comunicação

PROPRIEDADES ANTIBIÓTICAS DOS ESPOROS

ISOLAMENTO DE UMA SUBSTÂNCIA ESTERÓIDE

ALBANO PEREIRA

LÍCIO DA SILVA GODINHO

Prof. Agreg. de Esc. de Farm. da Univ. de Lisboa

Assist. da Esc. de Farm. da Univ. de Lisboa

da Ordem dos Farmacêuticos

#### 1. INTRODUÇÃO

Vamos dar a primeira notícia dos estudos que realizámos num fungo provindo de Monte Pequito (Pavia) e enviado pelo Sr. Simão Aleixo Cravidão, a quem manifestamos o nosso agradecimento, não só pelos exemplares recebidos, mas também pelas informações prestadas que facilitaram o nosso trabalho.

Assim, por essas informações, ficámos a saber que o mesmo já se empregava naquela região desde longa data, no tratamento de feridas de animais, particularmente gado muar e se encontra de preferência nos terrenos xistosos, não lavrados, da charneca, próximos de vegetação arbustiva.

O efeito benéfico exercido por este fungo sobre as feridas podia ser devido ou a uma acção puramente mecânica de isolamento ou então, também, a qualquer substância antibiótica. Para nos esclarecermos, empreendemos o seu estudo procurando, em primeiro lugar, saber se existia qualquer acção



antibiótica. Como isso se confirmasse, tentámos, em seguida, isolar e estudar a substância responsável, visto não termos encontrado na bibliografia científica qualquer alusão a seu respeito, como também nada encontrámos quanto ao desenvolvimento dos seus esporos, o que nos levou, da mesma maneira, a fazer o seu estudo, por o julgarmos de grande interesse.

Aos Srs. Profs. Drs. Mendes Ribeiro e Almeida Ribeiro mostramos também o nosso reconhecimento pelas facilidades concedidas nos seus laboratórios. À Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> D. Judite Gonçalves agradecemos a confecção de alguns meios de cultura. E ao Sr. Prof. Dr. Neves Tavares ficamos a dever a gentileza de ter procedido à classificação do fungo e de nos ter facilitado a consulta de vários elementos bibliográficos.

## 2. SISTEMÁTICA, MORFOLOGIA E DISPERSÃO GEOGRÁFICA DO GÉNERO *PISOLITHUS*

O género *Pisolithus* (ALBERTINI ET SCHWEINITZ) pertence à família das Sclerodermaceæ que também abrange o género *Scleroderma*, diferindo apenas por persistirem, nos exemplares adultos do primeiro, as lâminas de trama que formam um pseudo-tecido semelhante a um favo de mel, enquanto no segundo se desagregam e desaparecem. Isto é devido às hifas dessas lâminas estarem entrançadas e gelatinizadas, o que dá a ideia de um tecido compacto, de aspecto carbonoso e quebradiço.

Na maturidade, uma massa de esporos enche por completo as cavidades, enquanto que, durante o desenvolvimento, essa massa está envolvida por uma delicada camada de hifas sem as lâminas de trama. FRIES deu a estas massas a denominação de peridiola que tem persistido, embora CUNNINGHAM (1) a considere imprópria.

Nos exemplares típicos, o perídio, com uma fina camada membranosa que se desagrega irregularmente a partir do ápice, é suportado por uma base em forma de tronco, radiculada, consistente, também de aspecto carbonoso. Esta, devido à sua estrutura, persiste frequentemente nos espécimens adultos muito tempo após o desaparecimento dos perídios mais frágeis.

A gleba está dividida pelas lâminas de trama persistentes em compartimentos poligonais que estão cheios de esporos, sem capilício verdadeiro. Os esporos são corados, globosos e verrugosos.

A deiscência realiza-se a partir do ápice, bem como a maturação da gleba, pelo que os espécimens velhos são representados, frequentemente, só pela base estéril persistente.

As lâminas de trama persistentes da gleba são características e, durante o desenvolvimento do fungo, encerram a camada himenial que consta de hifas dispostas junto da parede da trama e de uma camada irregular, interior a esta, de basídios mais ou menos piriformes, contendo quatro a seis esporos, mas normalmente seis.

Este género prefere as regiões quentes e arenosas (1).

Encontra-se espalhado pela Europa, América do Norte, Península Indus-tânica, África, Austrália e Nova Zelândia.

Além da espécie *Pisolithus tinctorius*, objecto do nosso estudo, que tem aquela área de dispersão, são conhecidas mais duas: *P. microcarpus*, confinado

à Austrália e o *P. boudieri* (*Polysaccum boudieri* LLOYD) que só tem aparecido na Córsega.

Na gravura 1 que reproduzimos de CUNNINGHAM (1) podem apreciar-se alguns aspectos de *P. tinctorius* e *P. microcarpus*.



GRAV. 1

- 1 — *Pisolithus tinctorius*  $\times \frac{3}{4}$ : duas formas pequenas; na da esquerda vê-se o aspecto mosqueado que aparece com frequência nos espécimens não abertos; a da direita está seccionada para mostrar as grandes cavidades da gléba e a base radiculada bem desenvolvida.
- 2 — *Pisolithus tinctorius*  $\times \frac{3}{4}$  aprox.: base radiculada de um espécimen desenvolvido mostrando a natureza persistente dos agrupamentos carbonosos da gléba e o grande porte atingido pela base em alguns indivíduos.
- 3 — *Pisolithus microcarpus*  $\times \frac{3}{4}$ : espécimen típico, ao centro; à esquerda, um exemplar seccionado e à direita uma das formas que pode apresentar.
- 4 — *P. tinctorius*: esporos  $\times 750$ .
- 5 — *P. microcarpus*: esporos  $\times 750$ .

### 3. CARACTERES GERAIS, TAXINOMIA E DISSEMINAÇÃO EM PORTUGAL DO *PISOLITHUS TINCTORIUS*

O tamanho e a forma do *Pisolithus tinctorius* variam de 3 a 18 cm de altura por 3 a 10 cm de diâmetro, com ou sem base forte radiculada.

O perídio tem uma única camada, inicialmente lisa, brilhante, esbranquiçada ou ligeiramente ocre e, depois, castanha ou negra quebrando-se, finalmente, de modo irregular a partir do ápice.

A gleba está dividida em compartimentos poligonais ou lenticulares, desiguais na forma e no tamanho, sendo maiores na parte superior e à periferia. Os compartimentos estão ocupados pela massa pulverulenta dos esporos cuja cor varia do castanho ocre ao castanho âmbar, sendo mesmo, por vezes, púrpura. Os esporos são globosos, com 7-12  $\mu$  (vulgarmente 7-9  $\mu$ ) de diâmetro; episporo com 0,5  $\mu$  de espessura, de tom ferruginoso, coberto de espículas densamente distribuídas cujo tamanho pode atingir 1,5  $\mu$ .

Esta é a espécie mais largamente disseminada, como já assinalámos, e extremamente variável em tamanho e forma, dimensão das cavidades, cor da gleba e natureza externa do perídio. Muitas das variações receberam nomes como se de espécies novas se tratasse, mas HOLLOS<sup>(2)</sup> mostrou que as oito classificadas por FRIES são todas formas do *P. tinctorius*.

A forma predominante é a piriforme com uma base radiculada consistente, negra, bem desenvolvida. O aspecto típico do exterior do perídio é liso e escuro, ainda que pálido ou ligeiramente ocre no início do desenvolvimento, mas podem aparecer formas rugosas, principalmente nos espécimens em que o perídio é delgado.

Deu-se a designação de *Polysaccum album* a uma forma em que o perídio é pálido corado. Quando estas formas brancas, ainda incompletamente desenvolvidas, sofrem um traumatismo aparece a pigmentação e, se esta apresenta um aspecto marmorado, os espécimens tomam as características da forma descrita como *Polysaccum marmoratum*.

Embora a base típica tenha a forma de tronco e seja bem desenvolvida, por vezes é exigua ou inexistente, característica que serviu de base à designação de *Polysaccum tuberosum*. As formas que apresentam uma base fortemente desenvolvida receberam a designação de *P. crassipes*.

Como referimos, a gleba é normalmente de tonalidade ocre nos espécimens jovens, mas com a idade toma o tom ferruginoso e finalmente castanho âmbar. *Scleroderma umbrina* serviu para designar as variações que satisfaziam esta última condição.

Têm sido referidas algumas espécies em que os esporos são lisos. CUNNINGHAM crê tratar-se de um erro, uma vez que não se conhece o aparecimento de esporos lisos no género ou mesmo na família<sup>(1)</sup>.

A espécie *Pisolithus tinctorius* foi durante muito tempo conhecida como *Polysaccum crassipes* (sem mencionar os inúmeros sinónimos propostos por FRIES) e também *P. pisocarpium*. Como mostraram SCHROETER<sup>(3)</sup> e HOLLOS<sup>(2)</sup>, a espécie foi anteriormente designada *Pisolithus arenarius*. LLOYD<sup>(4)</sup>, aceitando a sinonímia dada por HOLLOS, em que se incluía a *Scleroderma tinctorium* (MICH.) PERS., mostrou que o nome para a espécie podia perfeitamente ser o usado por PERSOON, baseando-se em que o fungo continha um pigmento amarelo empregado popularmente como corante.

Nesta ordem de ideias COKER e COUCH designaram a espécie por *Piso-*

*lithus tinctorius* (MICHELI EX PERSOON) COKER ET COUCH, o que está de acordo com as regras de nomenclatura botânica.

Entre nós, em 1804 BROTERO tinha-a classificado como *Lycoperdon tinctorium*. COLMEIRO, em 1889, deu-lhe a designação de *Scleroderma tinctorium* que considerou sinónimo de *Polysaccum crassipes* e, em 1919, PEREIRA COUTINHO criou a combinação *Pisolithus granulatus* (BROT.), tomando-a como equivalente a *Pisolithus arenarius* e *Polysaccum pisocarpium*.

Todas estas designações, assim como as de *Pisolithus crassipes* e *Polysaccum tinctorium* devem ser consideradas, na opinião de VITTADINI e PINTO LOPES (5), como correspondentes ao fungo objecto do nosso estudo. Na verdade, este último autor é de parecer que a designação *Pisolithus tinctorius* (MICH. EX PERS.) COKER ET COUCH é a que deve ser usada para agrupar todos os exemplares deste género encontrados até hoje no nosso país, seja qual for o seu aspecto morfológico.

PINTO LOPES admite, todavia, tal como anteriormente o havia defendido CUNNINGHAM (5, 2), a existência de duas formas: *crassipes* (com pé muito desenvolvido) e *tuberosus* (sésstil).

Ambas são vulgares entre nós, aparecendo frequentemente entre *Cistus ladaniferus*, como já foi assinalado por TORRENT (6). Têm a designação popular de fungão e utilizam-se em marcenaria para dar cor aos móveis.

A PINTO LOPES (5, 7, 8) se deve o estudo destas formas, de que recolheu exemplares em vastas zonas do país.

Quanto à forma *crassipes*, assinala a sua presença nas duas margens do Douro, desde a Régua até próximo da fronteira e também na Beira Litoral (São Pedro de Muel) e na Extremadura (Caldas da Rainha).

Por nossa parte, recebemos exemplares e recolhemos nós próprios grande quantidade no Alto Alentejo (arredores de Pavia). Também a encontramos na Beira Alta, arredores de Castro Daire, no sítio do Fojo numa vinha de terreno saibroso.

Pelo que respeita à forma *tuberosus*, PINTO LOPES assinala-a nas mesmas regiões que indicou para a forma *crassipes* e, além dessas, também na Beira Alta (arredores

Desenho de um exemplar de *Pisolithus tinctorius*, forma *crassipes*, recolhido nos arredores de Pavia.  $\times \frac{3}{4}$

GRAV. 2

de Viseu), na Extremadura (arredores do Estoril), no Alto Alentejo (arredores do Ameixial) e no Algarve (próximo das Caldas de Monchique e Serra do Caldeirão).



Os nossos estudos incidiram sobre a forma *crassipes*, de que apresentamos um desenho na gravura 2, cujas investigações químicas e biológicas vamos passar a descrever.

## 4. INVESTIGAÇÕES BIOLÓGICAS E QUÍMICAS

### 4.1 GENERALIDADES

Com a finalidade de investigar a acção antibiótica dos esporos, pusemos em prática ensaios análogos aos preconizados para os antibióticos de uso corrente, em caixas de PETRI.

Começámos por fazer sementeiras de *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* e *Bacillus subtilis* em gelose com infuso de cenoura e gelose de SABOURAUD que infectámos com esporos retirados de *P. tinctorius*.

As placas, colocadas em estufa a 37° C., não conduziram ao desenvolvimento do fungo e apenas houve fraco desenvolvimento bacteriano.

Procurámos, portanto, determinar a temperatura eugenésica para a germinação dos esporos. O desenvolvimento máximo foi obtido à temperatura de 20° C.

Colocámos, então, as placas semeadas e infectadas a esta temperatura até desenvolvimento do fungo e incubámo-las seguidamente a 37° C. O desenvolvimento bacteriano era ainda fraco, o que nos levou a ajustar a pH 7 os meios de cultura referidos. Nestas condições todos os microorganismos se desenvolveram exuberantemente, vendo-se nítidos halos de inibição bacteriana em redor das colónias fúngicas.

No decorrer destes ensaios, ao realizar o estudo das colónias provenientes do fungo, verificámos estar em presença de um *Penicillium*. Este facto causou-nos natural estranheza e levou-nos a recorrer à técnica da microcultura para o seu estudo. Assim pudemos confirmar que da sementeira dos esporos retirados de *P. tinctorius* resultava um *Penicillium*.

Dos esporos originais de *P. tinctorius* tentámos isolar a substância ou substâncias responsáveis pela acção antibiótica, esgotando-os com vários dissolventes. Os extractos respectivos foram ensaiados quanto à acção antibiótica, tendo-se verificado actividade nos clorofórmio e etéreo.

Nestes últimos e particularmente no etéreo que mostrava halos de maior diâmetro nos ensaios de antibiose, procurámos os componentes activos.

Procedemos, para isso, ao seu fraccionamento cromatográfico tendo isolado deste modo uma substância que mostrou actividade antibiótica.

Esta substância, purificada por recristalização em metanol, apresentou um ponto de fusão de 168-169° C. Estudos que temos vindo a realizar e que serão objecto de uma futura comunicação, permitiram-nos concluir que se trata de uma nova substância esteroide para a qual propomos o nome de *pisomicina*.

Em virtude da sementeira dos esporos em meio sólido ter conduzido ao aparecimento de um *Penicillium*, fizemos a sua cultura num meio líquido adequado com a finalidade de apreciar a actividade antibiótica do caldo. Verificada esta, empreendemos também, a partir do caldo de cultura, o isolamento da substância responsável.

Orientados pelos resultados dos ensaios anteriores, procedemos a extracções com éter e clorofórmio, tendo obtido igualmente extractos activos. Uma vez mais o éter sulfúrico se revelou como solvente de escolha. O extracto res-

pectivo foi submetido a cromatografia, resultando uma fracção cristalina. A identidade do comportamento na separação por cromatografia de coluna, levou-nos a pôr a hipótese da presença de pisomicina nos caldos de cultura.

A cromatografia em papel desta fracção cristalina, bem como a dos extractos etéreo e clorofórmico, obtidos a partir dos caldos, pareceu ser favorável a tal hipótese.

## 4.2 CULTURAS

### 4.2.1 Em placa de PETRI

Usámos como meios de cultura a gelose de SABOURAUD e a gelose com infuso de cenoura, mas o primeiro revelou-se mais adequado, conduzindo a um desenvolvimento mais exuberante do fungo para iguais intervalos de tempo.

As sementeiras foram feitas a partir dos esporos do fungo, segundo a técnica habitualmente empregada em bacteriologia.

As placas semeadas foram incubadas em estufa a 20° C., temperatura que encontrámos como óptima. A incubação a 37° C. não conduz ao desenvolvimento dos esporos semeados.

Depois de 48 horas de incubação, a 20° C. e ao abrigo da luz, nota-se num ou noutro ponto da placa uma leve opalescência.

Às 72 horas aparecem colónias brancas, opacas, circulares e de bordos lisos que 24 horas depois atingem um diâmetro médio de cerca de um centímetro, podendo observar-se nelas uma região central de cor verde escura.

O seu exame microscópico permitiu notar a existência de hifas septadas, formas de reprodução do tipo *Penicillium* e esporos globosos, lisos, abundantes, de cor castanha e muito refringentes.

O facto de, em todas as colónias observadas, nos aparecerem apenas as formas reprodutoras em pincel levou-nos a procurar seguir o desenvolvimento dos esporos, recorrendo à técnica da microcultura.

### 4.2.2 Microculturas

Foram feitas microculturas entre lâmina e lamela, colocando esta paralelamente à primeira, a uma distância de cerca de 1 mm, apoiada em cera por dois lados opostos, de modo a constituir uma câmara.

Os meios de cultura ensaiados foram ainda a gelose de SABOURAUD e a gelose com infuso de cenoura, sendo absoluto o paralelismo dos resultados.

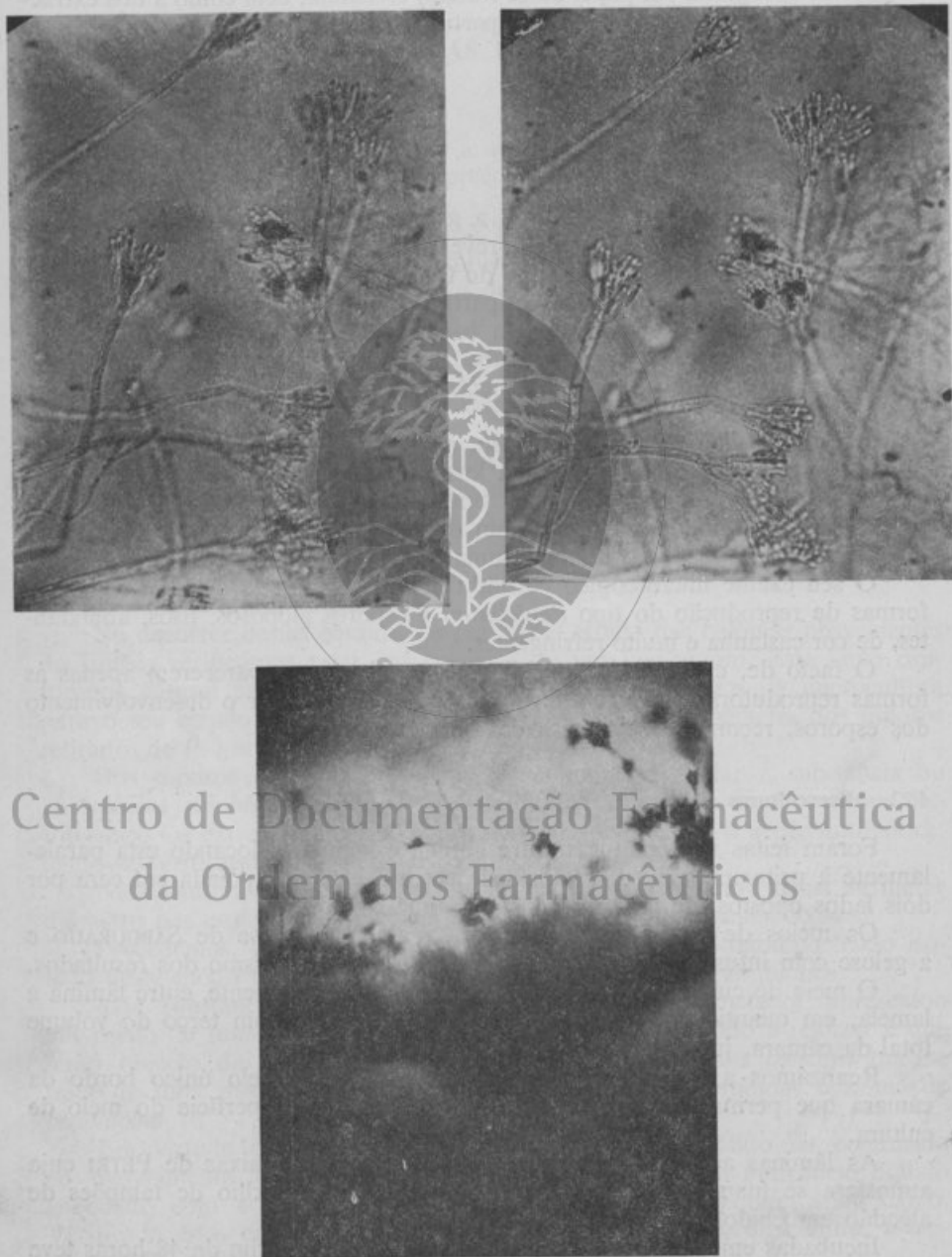
O meio de cultura fundido foi introduzido assépticamente, entre lâmina e lamela, em quantidade suficiente para ocupar cerca de um terço do volume total da câmara, junto de um dos bordos livres da lamela.

Realizámos a sementeira introduzindo os esporos pelo único bordo da câmara que permanece livre e colocando-os junto da superfície do meio de cultura.

As lâminas assim preparadas foram colocadas em caixas de PETRI cuja atmosfera se manteve saturada de humidade com o auxílio de tampões de algodão embebidos em água.

Incubadas em estufa à temperatura de 20° C., só ao fim de 48 horas teve início o desenvolvimento do fungo, com a saída de hifas transparentes e septadas a partir dos esporos cuja refringência tinha aumentado gradualmente até à rotura do episporo.

Às 72 horas já era possível observar os órgãos de reprodução, apresentando-se as conídias dispostas segundo o modo característico dos *Penicillium*, como se mostra em três das microfotografias feitas (Grav. 3).



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

GRAV. 3

Formações reprodutoras de *Penicillium* que surgiram nas microculturas

96 horas depois do início da incubação, separaram-se alguns esporos globosos, lisos, menores do que os iniciais e mais refringentes, mas sensivelmente com a mesma cor.

Em algumas dezenas de micro-culturas feitas não foi possível observar o aparecimento de outras formas reprodutoras.

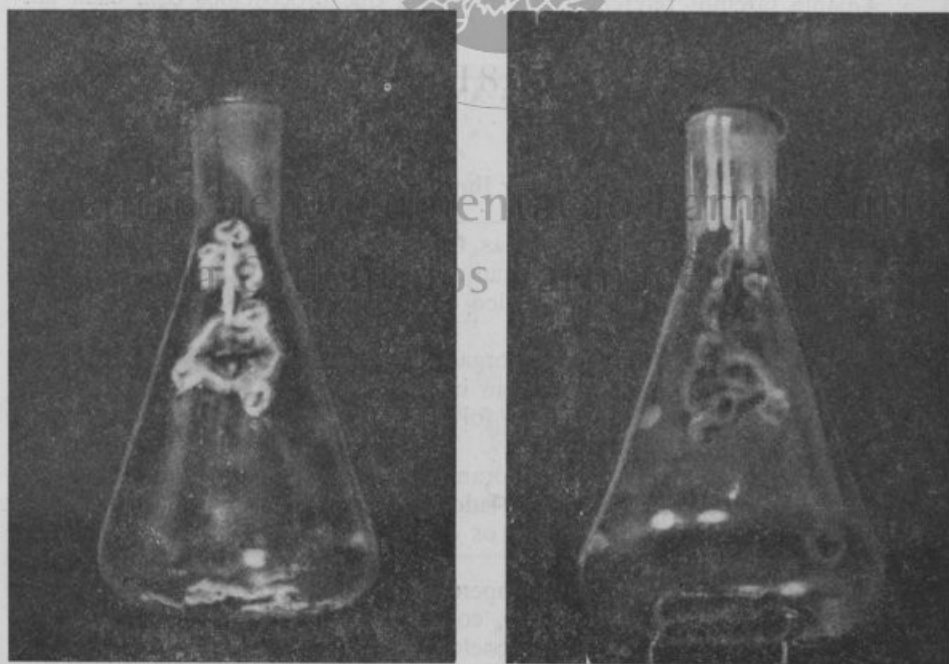
#### 4.23 Culturas em meio líquido

Empregámos um meio líquido, estéril, com a seguinte composição:

Ácido fenilacético .....	0,3	g
Lactose monohidratada .....	44,0	g
Glucose monohidratada .....	3,0	g
Digesto de milho .....	78,0	g
Nitrato de sódio .....	3,0	g
Fosfato monopotássico .....	0,50	g
Sulfato de magnésio heptahidratado .....	0,25	g
Sulfato de zinco, heptahidratado .....	0,022	g
Água destilada, q. b. p. ....	1.000	cm <sup>3</sup>

Ajustado o pH a 5,8 com hidróxido de potássio, o meio foi distribuído por matrizes de ERLLENMAYER de 200 cm<sup>3</sup> de capacidade, colocando cerca de 100 cm<sup>3</sup> em cada. Os matrizes com o meio de cultura foram esterilizados em autoclave a 120° C. durante 30 minutos.

Procedeu-se à sementeira adicionando, com os cuidados de assépsia habituais, cerca de 50 mg de esporos a cada matraz.



GRAV. 4

Colónias de *Penicillium*, obtidas por cultura em meio líquido



Um lote de vinte matrizes foi colocado em estufa a 20° C. e outro, testemunha, foi mantido entre 10 e 13° C.

No primeiro lote o fungo atingiu o máximo desenvolvimento ao sétimo dia de incubação. No segundo lote o início do desenvolvimento tardou cerca de vinte e quatro horas e o máximo só foi atingido ao oitavo dia.

As colónias desenvolvem-se à superfície livre do meio de cultura, seguindo as fases descritas a propósito das culturas em placa. À medida que envelhecem, as colónias mais exuberantes começam a enrugar-se a partir do centro para a periferia e o seu núcleo central, inicialmente verde escuro, passa a verde acastanhado e finalmente a castanho-âmbar. As fotografias mostram dois aspectos de uma colónia típica (Grav. 4).

Nalguns matrizes apareceram, além destas colónias, outras diferentes em pequeno número. Trata-se de inquinações que não são de estranhar, uma vez que nos não foi possível obter em rigorosas condições de assépsia os esporos originais de que nos servimos para estas sementeiras.

De acordo com o aspecto que apresentaram, os matrizes do primeiro lote foram distribuídos pelos seguintes grupos:

- C<sub>1</sub> — Caldo de cultura claro e colónias sem pigmento.
- C<sub>2</sub> — Caldo de cultura claro e colónias pigmentadas.
- E<sub>1</sub> — Caldo de cultura escuro e colónias sem pigmento.
- E<sub>2</sub> — Caldo de cultura escuro e colónias pigmentadas.

Com os matrizes do segundo lote constituiu-se um único grupo que designamos por A.

Adiante faremos referência aos ensaios a que procedemos com cada um destes grupos.

### 4.3 PESQUISAS DE PROPRIEDADES ANTIBIÓTICAS

#### 4.31 Ensaios com os esporos

Os primeiros ensaios tiveram por fim verificar a existência de propriedades antibióticas nos esporos.

As espécies bacterianas utilizadas foram *Bacillus subtilis* e *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus*. Partindo de culturas de 24 horas em gelose inclinada, fizemos suspensões em soro fisiológico estéril, usando duas ansas de cultura para 1 cm<sup>3</sup> de soro.

Semearam-se os referidos microorganismos em placas de PETRI com meio de gelose de SABOURAUD e gelose com infuso de cenoura, colocando em cada caixa quatro ansas de suspensão que foi uniformemente distribuída por toda a superfície do meio.

Os esporos originais do fungo foram colocados à superfície da gelose nos pontos correspondentes ao meio dos lados de um triângulo equilátero inscrito. Procedeu-se de modo idêntico com os esporos obtidos a partir das culturas laboratoriais referidas em 4.21.

As placas foram mantidas à temperatura de 20° C. e ao abrigo da luz até formação de colónias. Seguidamente, colocaram-se em estufa a 37° C. até se observar um bom desenvolvimento bacteriano.

Realizaram-se, para cada caso, dois ensaios a branco em que todas estas condições foram mantidas sem se proceder, contudo, à contaminação das placas com os esporos.

QUADRO I

MEIO DE CULTURA	MICROORGANISMO DE PROVA	NATUREZA DOS ESPOROS	TEMPO DE DESENVOLVIMENTO DAS COLÓNIAS A 20°	TEMPO DE INCUBAÇÃO A 37°	RESULTADOS	
					ENSAIO A BRANCO	ENSAIO PROBLEMA
Gelose de SABOURAUD	<i>B. subtilis</i>	originais	66 horas	32 horas	Bom desenvolvimento microbiano	Halos de inibição em volta das colónias
		culturais	48 »	idem	Idem	Idem
	<i>M. pyogenes</i>	originais	66 »	»	Muito fraco desenvolvimento bacteriano	Muito fraco desenvolvimento bacteriano
		culturais	48 »	»	Idem	Idem
Gelose de SABOURAUD levada a pH 7	<i>B. subtilis</i>	originais	60 »	»	Bom desenvolvimento bacteriano	Halos de inibição em volta das colónias
		culturais	40 »	»	Idem	Idem
	<i>M. pyogenes</i>	originais	60 »	»	Idem	Idem
		culturais	40 »	»	Idem	Idem
Gelose com infuso de ce-noura.	<i>B. subtilis</i>	originais	66 »	»	Idem	Idem
		culturais	48 »	»	Idem	Idem
	<i>M. pyogenes</i>	originais	66 »	»	Ausência de desenvolvimento bacteriano	Ausência de desenvolvimento bacteriano
		culturais	48 »	»	Idem	Idem
Gelose com infuso de ce-noura levada a pH 7	<i>B. subtilis</i>	originais	60 »	»	Bom desenvolvimento bacteriano	Halos de inibição em volta das colónias
		culturais	40 »	»	Idem	Idem
	<i>M. pyogenes</i>	originais	60 »	»	Idem	Idem
		culturais	40 »	»	Idem	Idem

Como tivéssemos verificado que o *M. pyogenes*, var. *aureus* crescia mal em meios de cenoura e de SABOURAUD devido à sua acidez, todos os ensaios foram repetidos com os meios de gelose levados a pH 7 por adição de hidróxido de sódio 2,5 N e esterilizados em seguida.

Apresentamos no quadro (I) os resultados obtidos. Pelo seu exame podemos facilmente concluir que em todos os casos, mesmo no das colónias obtidas por repicagem, foi nítida a acção antibiótica.

#### 4.32 Ensaio com os caldos de cultura

Notada a acção antibiótica dos esporos, procedeu-se a uma série de ensaios com a finalidade de verificar se a mesma acção persistia no meio líquido em que este fungo tinha sido cultivado.

Em placa de PETRI, contendo gelose simples semeada em toda a superfície com *B. subtilis*, pela técnica já indicada, secas na estufa a 37° C. por 30 minutos, colocaram-se assépticamente cilindros metálicos, em número de três por cada placa e dispostos a meio dos lados de um triângulo equilátero inscrito. Em cada um destes introduzimos 0,2 cm<sup>3</sup> do caldo de cultura em estudo.

As placas assim preparadas permaneceram na estufa a 37° C. durante 24 horas.

Este ensaio foi executado com meio líquido retirado dos matrizes de cada um dos grupos A, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, E<sub>1</sub> e E<sub>2</sub> atrás referidos. Em todos os casos se observou a existência de vastas zonas de inibição em torno dos cilindros.

#### 4.4 PESQUISA E ISOLAMENTO DA SUBSTÂNCIA RESPONSÁVEL PELA ANTIBIOSE

##### 4.41 Nos esporos

###### a) *Extracção de orientação.*

A fim de encontrar a técnica apropriada para o isolamento da substância activa, procedeu-se ao tratamento dos esporos com vários dissolventes.

500 mg de esporos provenientes de *P. tinctorius* foram macerados durante 4 horas com 15 cm<sup>3</sup> do dissolvente à temperatura do laboratório (20° C.). O líquido extractivo foi separado por filtração em funil de BÜCHNER e evaporado a uma pressão de cerca de 160 mm Hg.

No quadro (II) indicam-se as características do resíduo da evaporação para os vários solventes ensaiados.

###### b) *Ensaio dos resíduos extractivos.*

Cada um dos resíduos referidos no quadro anterior foi adicionado de 0,5 cm<sup>3</sup> de soro fisiológico estéril de modo a obter uma solução, ou uma dispersão homogénea nos casos em que a solubilização completa não foi possível.

Prepararam-se cinco caixas de PETRI, usando gelose simples como meio de cultura e semeando toda a superfície com uma suspensão de *B. subtilis* em soro fisiológico, segundo a técnica referida, seguida de secagem na estufa a

37° C. por 30 minutos. Em quatro das caixas foram colocados assépticamente três cilindros metálicos, perfazendo-se deste modo um total de doze cilindros.

Nestes se introduziram 0,2 cm<sup>3</sup> de cada das soluções ou dispersões. A quinta caixa serviu como testemunha do desenvolvimento de *B. subtilis*.

Outras cinco caixas de PETRI foram preparadas de igual modo, mas usando como microorganismo de prova *M. pyogenes*, var. *aureus* em vez de *B. subtilis*.

QUADRO II

DISSOLVENTE	CARACTERÍSTICAS DO EXTRACTO
Acetato de etilo	Pardacento, tendendo a cristalizar; escasso.
Acetona	Castanho escuro; abundante.
Água	Castanho escuro; abundante.
Benzeno	Com aspecto ciroso; muito diminuto.
Butanol	Levemente acastanhado; escasso.
Clorofórmio	Com aspecto ciroso; muito diminuto.
Etanol a 60°	Castanho claro; abundante.
Etanol a 95°	Castanho amarelado; muito abundante.
Éter de petróleo	Com aspecto gorduroso; muito diminuto.
Éter sulfúrico	Com aspecto ciroso; escasso.
Metanol a 70 %	Castanho escuro; abundante.
Metanol absoluto	Pouco corado; escasso.

As placas de PETRI assim preparadas foram colocadas em estufa a 37° C. por 24 horas.

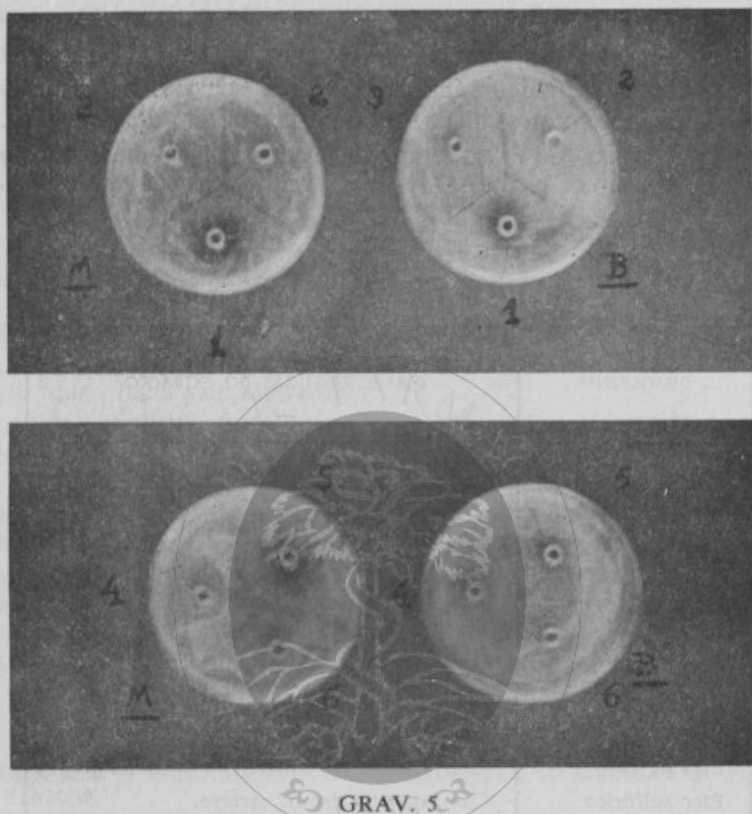
Apenas os extractos etéreo e clorofórmico produziram halos de inibição, tanto para o *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* como para o *Bacillus subtilis*. Estes halos podem observar-se nas fotografias juntas (Grav. 5).

Os restantes extractos não mostraram qualquer poder inibidor.

#### c) Obtenção do extracto etéreo.

Partimos de 100 gr de esporos a que se adicionaram 500 cm<sup>3</sup> de éter sulfúrico. Deixou-se em contacto, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, agitando frequentemente.

O extracto etéreo foi separado por funil de BÜCHNER e o resíduo da filtração foi lavado com novos 50 cm<sup>3</sup> de éter. Repetiu-se a extracção mais três vezes nas mesmas condições.



*Ensaio de antibiose.* As placas assinaladas por «M» e «B» foram cultivadas, respectivamente com *M. Pyogenes*, var. *aureus* e com *B. subtilis*. Os números (1-6) indicam os extractos obtidos com cada um dos seguintes dissolventes: (1) acetona; (2) clorofórmio; (3) benzeno; (4) éter sulfúrico; (5) álcool de 60°; (6) álcool de 95°. Podem observar-se os fios de inibição correspondentes aos extractos clorofórmico e etéreo

As fracções etéreas foram evaporadas separadamente, sob pressão reduzida, e pesadas:

Extracções	Peso dos resíduos
1. <sup>a</sup> .....	1,1266 g
2. <sup>a</sup> .....	0,7851 g
3. <sup>a</sup> .....	0,5883 g
4. <sup>a</sup> .....	0,2228 g
<b>TOTAL</b> .....	<b>2,7228 g</b>

Os resíduos da evaporação de todas as fracções cristalizaram espontaneamente. Nas duas últimas, quase isentas de pigmentos, notou-se a existência de agulhas cristalinas agrupadas em forma de rosetas.

#### d) *Análise cromatográfica do extracto.*

Os resíduos da extracção foram reunidos e uma parte do extracto total foi submetida a cromatografia como se indica:

## COLUNA N.º 1

Diâmetro do tubo: 1,2 cm

Peso de substância: 600 mg

Peso de  $O_3Al_2$ : 18 gVolume de dissolvente por fracção: 60 cm<sup>3</sup>

FRACÇÃO	DISSOLVENTE	PESO DO RESIDUO em mg	CARACTERES DO RESIDUO
1	éter	122,0	Oleoso, amarelo e fluido.
2	»	263,9	Não cristaliza com metanol. Seco e amarelado.
3	»	53,8	Cristaliza espontâneamente. Seco e esbranquiçado.
4	»	19,3	Cristaliza com metanol. idem
5	»	17,9	»
6	»	15,4	»
7	éter com 0,1 % de metanol	7,5	»
8	éter com 0,1 % de metanol	6,4	Ligeiramente oleoso e amarelado. Cristaliza com metanol.
9	éter com 0,2 % de metanol	9,2	idem
10	éter com 0,5 % de metanol	6,2	Nítidamente oleoso. Cristaliza com metanol.
11	éter com 1 % de metanol	7,1	Um tanto oleoso. Cristaliza com metanol.
12	éter com 2 % de metanol	7,0	Um tanto oleoso. Não cristaliza com metanol.
13	éter com 5 % de metanol	9,5	idem
14	éter com 5 % de metanol	5,0	»
15	éter com 10 % de metanol	5,5	»
16	éter com 20 % de metanol	3,1	»
17	éter com 20 % de metanol	1,9	»
18	metanol	5,8	»

SOMA ..... 566,5  
 RETIDO ..... 33,5 (5,6 %)

TOTAL ..... 600,0

Repetiu-se este tratamento cromatográfico sobre maiores quantidades do extracto. O comportamento foi sempre idêntico e por isso omitimos a descrição destas várias colunas.

e) *Purificação das fracções n.º 2.*

Com a intenção de obter uma amostra destas fracções suficientemente pura que pudesse ser recristalizada com bom rendimento, recorreremos uma vez mais à cromatografia líquida em coluna de alumina:

COLUNA N.º 2

Diâmetro do tubo: 1,2 cm  
Peso de substância: 500 mg  
Peso de  $O_2Al_2$ : 15 g  
Volum de dissolvente por fracção: 50 cm<sup>3</sup>

FRACÇÃO	DISSOLVENTE	PESO DO RESÍDUO em mg	CARACTERES DO RESÍDUO
1	éter	53,0	Oleoso. Cristaliza em rosetas.
2	»	325,3	Seco. Cristalino.
3	»	69,3	» »
4	»	26,5	» »
5	»	8,0	» »
6	metanol	12,5	» »
7	»	3,4	Oleoso.

SOMA ..... 498,0  
RETIDO ..... 2,0 (0,4%)  
TOTAL ..... 500,0

A fracção 2 desta coluna cristalizou espontaneamente durante a evaporação do éter sob pressão reduzida, com o aparecimento de agulhas de aspecto sedoso.

300 mg do cristalizado foram dissolvidos a quente em 3 cm<sup>3</sup> de metanol absoluto. A solução quente filtrou-se por talco com pressão reduzida e o filtrado foi arrefecido em banho de gelo durante 30 minutos, tempo suficiente para que se completasse a formação dos cristais. Estes foram separados por filtração e lavados com metanol arrefecido a 0° C. Os cristais lavados foram secos em corrente de ar e completou-se a secagem no vácuo em presença de  $P_2O_5$  durante 24 horas.

Estes cristais que se apresentam sob a forma de finas agulhas têm um ponto de fusão entre 168 e 169° C. (\*) determinado pelo processo do capilar em tubo de THIELE.

(\*) Esta mesma substância, conservada no vácuo em presença de  $P_2O_5$ , apresentou, 18 meses depois, um ponto de fusão entre 135 e 136° C.

Estamos, pois, em presença de uma substância pura, que designámos *pisomicina* e cujo estudo químico estamos prosseguindo.

f) *Ensaio para pesquisa da actividade antibiótica da pisomicina.*

Estes ensaios foram executados como se indica a propósito do ensaio dos resíduos extractivos, usando a *pisomicina* em suspensão em soro fisiológico estéril.

Os resultados obtidos, tanto em relação ao *M. pyogenes*, var. *aureus*, como em relação ao *B. subtilis*, foram análogos aos verificados com o extracto etéreo total, havendo inibição do crescimento destas bactérias em redor dos cilindros em que se tinha colocado a suspensão de *pisomicina*.

Deste modo, parece ser esta substância responsável pela acção antibiótica do *P. tinctorius*.

No entanto, queremos chamar a atenção para o facto de, após 18 meses de conservação no vácuo sobre  $P_2O_5$ , tanto a substância como o extracto etéreo total não inibirem os microorganismos citados. Resultados igualmente negativos foram obtidos com o extracto etéreo proveniente do tratamento dos esporos conservados por idêntico período de tempo, na obscuridade e à temperatura ambiente.

4.42 *Nos caldos de cultura*

a) *Extracções de orientação.*

Tendo em vista os resultados obtidos nas extracções de orientação que fizemos a partir dos esporos, decidimos usar o éter sulfúrico e o clorofórmio para a extracção. Dos caldos de cultura obtidos, aproveitámos apenas os provenientes de matrizes onde não houve desenvolvimento de fungos inquinantes, desprezando todos os outros.

10 cm<sup>3</sup> de caldo de cultura foram agitados com igual volume de dissolvente em ampola de decantação. Após o repouso necessário para separação das duas camadas, recolheu-se a fase extractiva. Esta foi desidratada por agitação com cloreto de cálcio anidro e filtrada. Depois de evaporada sob pressão reduzida, à temperatura de 20° C., o resíduo da destilação foi seco no vácuo em presença de  $P_2O_5$ .

b) *Ensaio dos resíduos extractivos.*

Os resíduos de evaporação dos extractos etéreo e clorofórmico foram ensaiados quanto à sua acção antibiótica frente ao *M. pyogenes*, var. *aureus* e ao *B. subtilis*, como ficou indicado a propósito dos ensaios dos resíduos da extracção dos esporos.

Tanto o extracto etéreo como o clorofórmico produziram nítidos halos de inibição nas culturas dos microorganismos referidos sendo, em iguais condições, o diâmetro destes maior com o extracto etéreo.

c) *Obtenção do extracto etéreo.*

10 litros do meio líquido foram semeados com esporos de *P. tinctorius*, segundo a técnica referida, sendo os matrizes conservados ao abrigo da luz



e à temperatura de 20° C. durante sete dias. Ao fim destes procedeu-se à decantação dos caldos de cultura, seguida de filtração, separando deste modo as colónias que neles se haviam formado.

Reunidos os caldos de cultura, foram agitados durante uma hora à temperatura ambiente com igual volume de éter sulfúrico isento de peróxidos. A camada etérea, após repouso durante doze horas, foi separada por decantação e o tratamento repetido por mais quatro vezes, usando igual volume de éter por cada vez.

As fases etéreas foram reunidas e desidratadas por tratamento com cloreto de cálcio anidro e evaporadas à secura por destilação a uma pressão de cerca de 160 mm Hg.

O resíduo, seco no vácuo em presença de anidrido fosfórico, durante 24 horas, pesou 370 mg.

d) *Separação cromatográfica do extracto, em coluna.*

O resíduo anterior, proveniente dos 10 litros de caldo de cultura, foi submetido a cromatografia como se segue:

COLUNA N.º 3

Díâmetro do tubo: 1,2 cm

Peso de extracto: 370 mg

Peso de O<sub>2</sub>Al: 11 gr

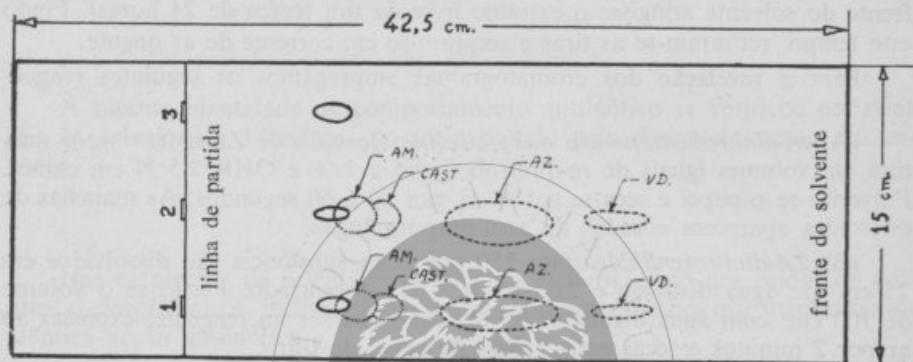
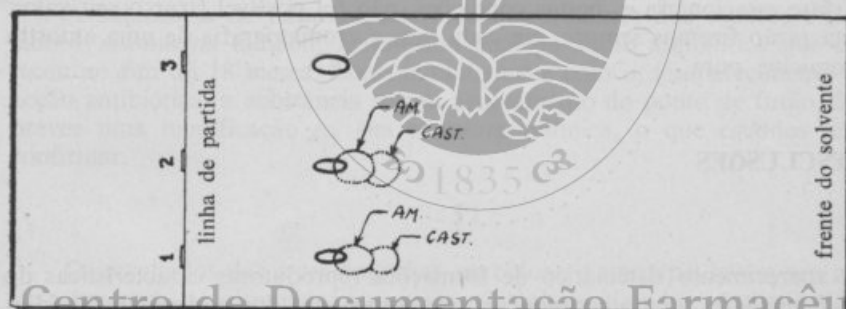
Volume de dissolvente por fracção: 37 cm<sup>3</sup>

FRACÇÃO	DISSOLVENTE	QUANTIDADE em mg	CARACTERES DO RESIDUO
1	éter	35,0	Oleoso.
2	»	25,9	Ligeiramente oleoso. Cristaliza parcialmente.
3	»	1,4	Oleoso.
4	»	0,2	»
5	»	1,0	»
6	éter com 0,5 % de metanol	1,5	»
7	éter com 2 % de metanol	2,7	»
8	éter com 10 % de metanol	4,0	»
9	metanol	25,7	»

SOMA .....	97,4
RETIDO .....	272,6 (73,5 %)
TOTAL .....	370,0

## e) Cromatografia em papel.

Usámos papel Whatman n.º 1, lavado com água destilada e álcool de 95° e seco à temperatura ambiente, em tiras de 45×15 cm. Estas foram impregnadas com a fase estacionária constituída por propilenoglicol e metanol 1:1 (v/v) e o excesso desta retirado por compressão entre folhas de papel de filtro.

(A) Tira revelada com *m*-dinitrobenzeno alcalino

(B) Tira revelada com 2,4-dinitrofenilhidrazina

GRAV. 6

## Legenda:

- manchas de esteróide.
- - - - manchas de pigmentos cuja separação foi incompleta: amarelo (am) e castanho (cast).
- - - - manchas observadas ao ultra-violeta, após revelação: azul (az) e verde (vd).

As amostras foram dissolvidas em metanol e colocou-se um volume correspondente a 0,5 mg de cada, a 8 cm do extremo da tira medidos no sentido do comprimento. A distribuição das amostras em cada tira foi feita como se segue:

- (1) Extracto clorofórmico.
- (2) Extracto etéreo.
- (3) Pisomicina.

Em seguida foram as tiras introduzidas numa câmara para cromatografia descendente, devidamente equilibrada com a fase móvel. Esta é uma mistura, em partes iguais, de ligroina e éter sulfúrico, saturada com a mistura alcoólica que constitui a fase estacionária.

Depois de uma permanência de 30 minutos na câmara, foram as tiras postas em contacto com a fase móvel durante o tempo necessário para que a frente do solvente atingisse o extremo livre da tira (cerca de 24 horas). Findo este tempo, retiraram-se as tiras e secaram-se em corrente de ar quente.

Para a revelação dos cromatogramas empregámos os seguintes reagentes (9):

(A) *m*-dinitrobenzeno em meio alcalino (reacção de ZIEMMERMANN): mistura em volumes iguais de *m*-dinitrobenzeno a 2% e OHK 2,5 N em etanol. Pulveriza-se o papel e seca-se a 110° C. por 30 a 60 segundos. As manchas de esteroides aparecem coradas de azul-púrpura fugaz.

(B) 2,4-dinitrofenilhidrazina: 150 mg desta substância são dissolvidos em 25 cm<sup>3</sup> de água destilada e 22 cm<sup>3</sup> de ClH concentrado. Perfaz-se o volume de 100 cm<sup>3</sup> com água destilada. As tiras são imersas no reagente, expostas ao ar por 2 minutos e secas entre folhas de papel de filtro.

Os resultados obtidos com estes reagentes mostram-se na gravura 6.

O R<sub>f</sub> varia extraordinariamente com o grau de impregnação do papel com a fase estacionária e, nestas condições, não foi possível fixar o seu valor. Por esta razão fizemos sempre, em cada tira, a cromatografia de uma amostra de pisomicina pura.

## 5. CONCLUSÕES

O aparecimento sistemático de formações reprodutoras características do género *Penicillium*, como consequência da sementeira dos esporos do basidiomiceta *Pisolithus tinctorius* em meios artificiais surpreendeu-nos. Em mais de uma centena de culturas e micro-culturas efectuadas, sempre este facto se verificou.

Embora não tivesse sido ainda estudado o desenvolvimento dos esporos de *P. tinctorius* pelos autores que procederam à sua classificação, como afirma CUNNINGHAM (1), não restam dúvidas de que se trata de um basidiomiceta.

Os esporos que obtivemos a partir das colónias laboratoriais são lisos, globosos e sensivelmente com a mesma cor dos iniciais, embora menores. Queremos lembrar, a propósito, que CUNNINGHAM interpretou como um erro o facto de terem sido referidos esporos lisos em algumas espécies, por não se conhecerem esporos lisos nem no género, nem na família.

Estaremos nós em presença de um fenómeno absolutamente revolucionário cuja interpretação nos escapa? Ou, pelo contrário, tratar-se-á muito simplesmente de um caso de parasitismo de *Pisolithus tinctorius* por um *Penicillium*? Embora esta última hipótese nos leve a supor um elevado grau de parasitismo e a ausência de germinação dos esporos do basidiomiceta nos meios empregados, não queremos deixar de a admitir.

## II

Verificou-se identidade de comportamento antibiótico entre os esporos retirados directamente do *P. tinctorius* e os provenientes de sub-culturas em meios sólidos, embora estes, como facilmente se compreende, se tenham desenvolvido num mais curto período de tempo.

## III

A mesma identidade de comportamento antibiótico se verificou em relação às substâncias difundidas no meio líquido pelo desenvolvimento dos esporos.

## IV

Nas extracções de orientação, tanto nos esporos como nos caldos de cultura, o clorofórmio e, melhor ainda, o éter retiraram fracções que manifestaram idêntica acção antibiótica.

## V

A substância de natureza esteróide que isolámos dos esporos e denominámos *pisomicina* também manifestou análoga acção antibiótica que desapareceu ao fim de 18 meses. Concomitantemente com o desaparecimento da sua acção antibiótica, a substância sofreu abaixamento do ponto de fusão, fazendo prever uma modificação na sua estrutura química, o que estamos tentando confirmar.

## VI

Os resultados das cromatografias em coluna e em papel levam-nos a admitir a presença de *pisomicina* nos meios de cultura líquidos. A diminuta quantidade presente faz supor que ela provenha apenas dos esporos semeados.

## da Ordem dos Farmacêuticos

## VII

O facto de existir nos esporos uma substância com acção antibiótica justifica o uso empírico que lhes está sendo dado no Alto Alentejo.

Se o campo da sua aplicação terapêutica poderá ser mais vasto, é outra das questões que procuraremos esclarecer no prosseguimento dos nossos trabalhos.

### RESUMO

Apresenta-se um primeiro estudo das propriedades biológicas e químicas de *Pisolithus tinctorius* cujos esporos são usados empiricamente no tratamento de feridas de animais.

As culturas destes esporos em meios de gelose revelaram inesperadas formações reprodutoras do tipo *Penicillium*.

Os esporos, as colónias deles provenientes e o meio líquido em que foram cultivados mostraram acção antibiótica frente ao *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* e ao *Bacillus subtilis*.

Do extracto etéreo dos esporos, isolámos uma substância em estado puro cristalino, de natureza esteróide e ponto de fusão 168-169° C., a que demos o nome de *pisomicina*, cujos estudos estamos prosseguindo.

## SUMMARY

A first study is presented of the biological and chemical properties of *Pisolithus tinctorius*, the spores of which are empirically used in the treatment of wounds in animals.

Cultures of these spores in gelose media have revealed unexpected reproductive forms of the *Penicillium* type.

The spores, the colonies produced by them and the liquid medium in which they were cultivated revealed antibacterial activity with regard to *Micrococcus pyogenes*, var. *aureus* and *Bacillus subtilis*.

From the ethereal spore extract a pure crystalline substance of steroid structure and a melting point of 168-169° C. was isolated to which the name was given of *pisomicina* and which is being further investigated.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) CUNNINGHAM, G. H., «The Gasteromycetes of Australasia XIII. The genus *Pisolithus*». *Proc. LINN. Soc. N. S. W.*, LVI, 4, 288, (1931).
- (<sup>2</sup>) HOLLOS, *Gast. Ungarns*, 133, (1904).
- (<sup>3</sup>) SCHROETER, *Krypt., Fl. Schles.*, 704, (1889).
- (<sup>4</sup>) LLOYD, *Lyc. Aus.*, 13, (1905).
- (<sup>5</sup>) PINTO LOPES, J., «Contribuição para o estudo dos Basidiomicetas Portugueses» (2.ª comunicação), *Bol. Soc. Brot.*, 16, (2.ª série), 222, (1942).
- (<sup>6</sup>) TORREND, C., «Notes de Mycologie portugaise. Résultats d'une excursion à la propriété royale de Villa Vicosa» (1909), citado por PINTO LOPES (1.ª com.).
- (<sup>7</sup>) PINTO LOPES, J., «Contribuição para o estudo dos Basidiomicetas Portugueses» (1.ª comunicação), *Brotéria, Sér. Ciên. Nat.*, XIII (XL), 4, 237, (1944).
- (<sup>8</sup>) PINTO LOPES, J., «Contribuição para o estudo dos Basidiomicetas Portugueses» (3.ª comunicação), *Brotéria, Sér. Ciên. Nat.*, XIV (XLI), 1, (1945).
- (<sup>9</sup>) BLOCK, R. J., DURRUM, E. L., ZWEIG, G., «A manual of paper chromatography and paper electrophoresis», Academic Press Inc. Publishers, New York, (1958).

# REVISÕES DE CONJUNTO

## ALTERAÇÕES NOS MEDICAMENTOS INJECTÁVEIS (\*)

L. NOGUEIRA PRISTA

Prof. ext. da Fac. Farm. do Porto

Na preparação de soluções injectáveis podem surgir diversas dificuldades que, quando não convenientemente resolvidas, se traduzem em alterações, umas vezes imediatamente observáveis, outras só denunciadas ao fim de largo tempo de armazenagem. Casos há mesmo em que, além de uma quebra ou desaparecimento de actividade, podem surgir modificações da acção farmacodinâmica, chegando o injectável a tornar-se tóxico.

A moderna Indústria Farmacêutica resolve, em grande parte, estes inconvenientes, conseguindo-se preparar soluções injectáveis perfeitamente estabilizadas ou, pelo menos, com um período de utilização relativamente amplo. Isto, contudo, nem sempre é possível, havendo medicamentos cujas soluções são exclusivamente de preparação extemporânea.

A neoursefenamina, a triparsamida, a ametocaina, etc., constituem exemplos dessa utilização. Além delas podem ser citadas a benzilpenicilina, a penicilina-procaína, a estreptomina base e seus sais, a par de fórmulas constituídas por medicamentos que em solução apresentam incompatibilidades difíceis de evitar.

Como meio de preparação destes injectáveis, cita-se o simples enchimento de um recipiente, que se fecha herméticamente, com o pó esterilizado, por exemplo pelo óxido de etileno ou pelos raios ultravioletas. Esse pó será dissolvido, no momento do emprego, num veículo apropriado, naturalmente, também, previamente tornado estéril. Além deste método, economicamente mais frutuoso, pode ser citada a liofilização que se emprega largamente pelas enormes vantagens que proporciona, especialmente em medicamentos de natureza biológica.

Ocupemo-nos, porém, das soluções injectáveis definitivas já que delas é o assunto da nossa conversa.

As alterações das soluções injectáveis podem ocorrer essencialmente por *contaminação microbiana* ou por *decomposição das substâncias medicamentosas*.

### A) ALTERAÇÕES POR CONTAMINAÇÃO

Naturalmente que a preparação de soluções injectáveis não esterilizadas, como se fez durante muito tempo e como era sancionado na Farmacopeia Portuguesa de 1876 (!), está contraindicada por razões óbvias. Actualmente é lema fundamental que as soluções injectáveis sejam estéreis, devendo obe-

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Março, 1959).

decer a condições de controle bem definidas. Por outro lado, sempre que a solução injectável esteja acondicionada em frascos multidose, tantas vezes usados na farmácia hospitalar, parece imprescindível a presença de um agente conservante que evite proliferações por contaminação, quando o líquido é aspirado para a seringa ou quando a rolha é perfurada pela agulha.

Os meios habitualmente usados como processos de esterilização das soluções injectáveis são o calor, a filtração e certas radiações. Esteriliza-se, assim, por aquecimento, a 100° com um bactericida, a 110°, a 115° ou mesmo mais. A filtração é correntemente utilizada, sendo considerada muito mais eficaz do que os processos do calor descontínuo, a temperaturas inferiores a 100°. É notório, por exemplo, que as Farmacopeias Internacional (2) e Britânica (3) tenham retirado das suas monografias este último processo de esterilização.

Quando se trate de soluções oleosas, o aquecimento do veículo e, se possível, do veículo com a droga deve ser conduzido a 150° na estufa, pelo menos durante uma hora (2, 3).

As radiações estão hoje em dia a ser empregadas por muitos laboratórios de produtos farmacêuticos, atendendo à grande facilidade de aplicação — já que muitos injectáveis são esterilizados depois de embalados e aptos a expedir — e às contra-indicações relativamente raras.

O seu uso requer, porém, aparelhagem altamente dispendiosa e, por isso, só susceptível de ser adquirida por laboratórios muito desenvolvidos (4, 5, 6, 7).

Ainda no que diz respeito à contaminação, parece-nos dever aludir aos pirogénios já que tanto interesse têm suscitado na moderna técnica farmacêutica. Os produtos de natureza biológica, a glucose e o citrato de sódio podem contê-los, para não falarmos já na água destilada onde a sua existência pode verificar-se especialmente se a destilação se efectuou em más condições, como, por exemplo, tendo-se dado o fenómeno da «primage». A presença destes polissacarídeos aminados pode evitar-se por vários processos (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14), que se podem, em grande parte, substituir pela máxima de Dolique — «trabalhar depressa e com limpeza» (15).

O controle da ausência de pirogénios deve ser efectuado, sempre que haja suspeita da sua existência, ou quando o volume a injectar seja relativamente elevado. Os métodos habitualmente utilizados baseiam-se na hipermia provocada em coelhos, apreciando-se de preferência, a subida de temperatura por ensaios seriados (16). Em França, de uma maneira geral, é obrigatório o controle, sempre que o volume a injectar seja superior a 125 ml. Considera-se actualmente um pouco elevado este valor, lembrando-se a vantagem de se reduzir aquela cifra pelo menos para 15 ml.

## B) DECOMPOSIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS MEDICAMENTOSAS

A decomposição das substâncias medicamentosas pode ocorrer por numerosas causas, designadamente por oxidação, por hidrólise, por acção da luz, por acção do calor, por insolubilização, por incompatibilidades entre os constituintes e por influência dos recipientes. Muitas vezes mesmo, não só um destes factores, mas vários, intervêm na alteração. É o que acontece com a oxidação que se acelera pela acção do calor e da luz.

Apenas por comodidade de estudo consideraremos estas alíneas, mencionando em cada uma delas as substâncias mais directamente alteráveis por esse mecanismo.

## I — Oxidação

A oxidação depende essencialmente da composição química do princípio, da acção do ar, da presença de catalizadores, da intervenção da luz e do calor. A alcalinidade também a favorece de uma maneira geral.

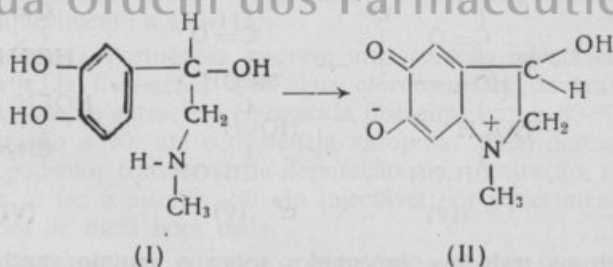
É hábito, para evitar a oxidação, recorrer ao uso de ampolas quase cheias de líquido injectável, cheias em atmosfera de gás inerte (azoto ou anidrido carbónico) ou redutor (anidrido sulfuroso), ou à junção de redutores e catalizadores negativos (<sup>16a</sup>).

Entre os primeiros, cita-se o sulfito (<sup>17</sup>), hipossulfito (<sup>17</sup>), bissulfito (<sup>17</sup>) e metabissulfito de sódio (<sup>17</sup>), ao lado da acetona bissulfito (<sup>18</sup>) e do formaldeído sulfoxilato de sódio (<sup>56</sup>). Trata-se, como é evidente, de redutores utilizados em soluções aquosas. Ao lado destes agentes menciona-se o emprego dos redutores para soluções cujo veículo seja um óleo, salientando-se, entre outros, o acetato de tocoferol (<sup>20</sup>), os galhatos de etilo, propilo e octilo (<sup>22</sup>) e a própria hidroquinona, embora com o inconveniente de escurecer ao oxidar-se (<sup>19</sup>). Recentemente tem sido muito utilizado o ácido nor-dihidroguaiarético (<sup>21</sup>), dotado de forte poder anti-oxidante. O propilenoglicol, empregado tantas vezes como veículo em injectáveis, tem sido aconselhado pelas suas propriedades redutoras, (<sup>23</sup>) só, ou até associado ao ácido nor-dihidroguaiarético.

Como catalizadores negativos ou agentes sequestradores, substâncias que actuam por quelação com metais capazes de catalizar diversas oxidações, tem sido proposto o uso de ácido etilendiamino-tetracético (EDTA) (<sup>24</sup>), do ácido tartárico (<sup>25</sup>), do ácido cítrico (<sup>26</sup>), do trilon B (<sup>27</sup>), da tioureia (<sup>28</sup>), do dimercaprol (BAL) (<sup>29</sup>), do monotiosorbitol (<sup>30</sup>), do monotioglicerol (<sup>30</sup>), etc. Estes compostos reagem complexando diversos metais, designadamente o cobre e o ferro que são mais particularmente activos no que diz respeito à oxidação.

São numerosas as substâncias eminentemente oxidáveis, como a adrenalina, o ácido ascórbico, a morfina, a apomorfina, a ergobasina, a eserina, a glucose, a vitamina A, etc. A preparação de soluções de tais substâncias exige, quase sempre, a adição de estabilizantes que as mantenham sem apreciável alteração.

A adrenalina (I), por exemplo, é facilmente oxidável, transformando-se em adrenocromo (II), de cor vermelha e de diferente acção farmacodinâmica.



A oxidação é favorecida pela presença de metais, como o cobre e o ferro. Sendo, por outro lado, pouco solúvel, dissolve-se habitualmente sob a forma de sal, com ácido clorídrico ou tartárico (<sup>31</sup>). A Farmacopeia Britânica (<sup>3</sup>) utiliza mesmo o tartarato de adrenalina já que, desta maneira, além da solubilização, consegue evitar a acção oxidativa do cobre ou ferro pre-

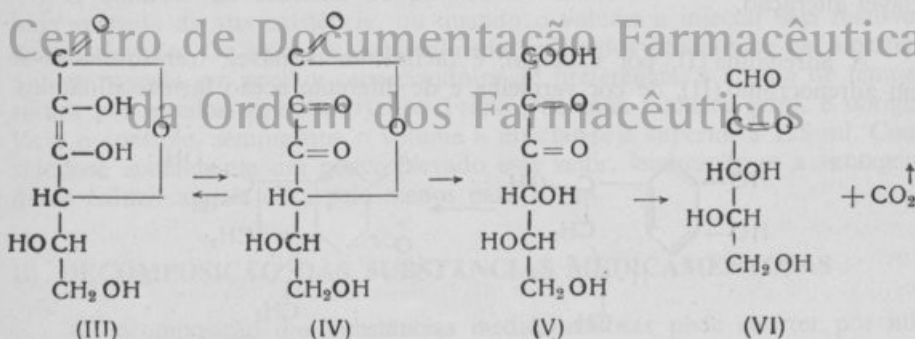


sentos, visto serem complexados pelos oxidrilos alcoólicos do ácido tartárico. Assim mesmo é conveniente criar um meio redutor com bissulfito ou metabissulfito, devendo as ampolas serem cheias em presença de gases inertes ou de anidrido sulfuroso. A solução preparada com estes cuidados pode ser aquecida a 115°, sem alteração, o que constitui uma enorme garantia do ponto de vista da esterilidade.

Se se pretender solubilizar a adrenalina com ácido clorídrico convirá adicionar-lhe um catalizador negativo, como a tioureia. Na nossa farmacopeia, inscreve-se a solução de adrenalina simples e com procaína, ordenando-se que a primeira seja preparada pelo método asséptico e a segunda esterilizada por aquecimento descontínuo a 70°. Em nenhum dos injectáveis se faz referência ao emprego de catalizadores negativos e os métodos de preparação preconizados não dão uma sólida garantia de esterilidade<sup>(32, 33, 34)</sup>.

Muito recentemente, propôs-se 1% de ácido fumárico, ficando as soluções de fumarato de levorrenina com um pH 3-3,5. Estas soluções seriam mais estáveis do que as anteriormente citadas, sendo extremamente lento o seu envelhecimento<sup>(35)</sup>. Finalmente, não queremos deixar de referir a utilização do ácido ascórbico como conservante, apontando os autores do método, a vantagem de poder ser considerado o redutor fisiológico, já que no organismo impediria a formação de adrenocromo<sup>(36)</sup>.

As soluções de ácido ascórbico (III) oxidam-se amarelecendo e, por vezes, libertando anidrido carbónico que, além do estampido que pode produzir ao abrirem-se as ampolas, chega a criar incompatibilidades diversas. Com efeito, numa primeira fase, forma-se ácido dehidroascórbico (IV), por oxidação da função dienol. Teóricamente a reacção é reversível mas, na prática, como o ácido dehidroascórbico é muito instável, forma-se por delactonização o ácido dicetogulónico (V), libertando-se simultaneamente anidrido carbónico<sup>(37)</sup>. O ácido dicetogulónico pode ainda alterar-se, resultando daí a formação de outros compostos carbonílicos (VI), entre os quais o próprio ácido oxálico<sup>(38)</sup>.



Os numerosos trabalhos executados sobre o assunto sugerem evitar a oxidação, criando um meio redutor com bissulfito ou metabissulfito de sódio<sup>(39, 40, 41)</sup>, enchendo as ampolas em atmosfera de gás inerte<sup>(42, 43)</sup> ou adicionando-lhes anidrido carbónico antes da introdução do soluto<sup>(44)</sup>. A presença de metais, como o ferro ou o cobre, tem sido apontada como factor determinante da oxidação, tendo-se proposto o uso de diversos catalisadores negativos<sup>(45, 41, 46)</sup>. Como, por outro lado, as soluções injectáveis têm habitualmente

uma função enólica do ácido ascórbico total ou parcialmente neutralizada, o pH da solução deve ser levado à volta de 5-6,3<sup>(47)</sup>. Com o tempo de armazenagem as soluções assim preparadas baixam o seu pH. Propõe-se, deste modo, o uso de tampões, como o fosfato trissódico<sup>(48)</sup>. O método, devido a CIMINERA e WILCOX, é bastante bom mas, entre nós, não deve ser aplicado, dado o emprego habitual das associações de vitamina C e gluconato de cálcio na mesma seringa.

Trabalhos muito recentes de DREVON e colaboradores<sup>(37)</sup> fazem incidir nova luz sobre o problema, já esquecido, do ácido ascórbico. Assim puderam concluir estes autores que o ascorbato de sódio é bastante mais estável do que o ácido ascórbico. Por outro lado, e isto é verdadeiramente revolucionário, verifica-se que o melhor agente de estabilização é o glicerol, seguindo-se-lhe de perto o cloreto de sódio e a frutose, o que, aliás, se encontra em oposição com as conclusões a que chegou HUELIN<sup>(49)</sup>. O bissulfito de sódio só deve ser empregado quando estejam presentes catalisadores negativos. O EDTA parece ser prejudicial à estabilidade do ácido ascórbico, visto originar fenómenos de catálise inversa quando exista muito pouco oxigénio no meio, o que acontece sempre que se faça o enchimento em presença de gás inerte.

Ao lado da teoria de DREVON que acabámos de traçar, em linhas muito gerais, pode ser citado o caso da fórmula da nossa farmacopeia que nos parece bastante imperfeita.

Pessoalmente, temos tido bons resultados obtendo ampolas praticamente sem coloração e estáveis por mais de 2 anos, associando ao bissulfito de sódio a tiourea a 0,012 %. A quantidade de bicarbonato de sódio adicionada é da ordem suficiente para neutralizar uma função enol e o pH da solução fica 6-6,2. Como meios de esterilização usamos o calor a 100°, durante meia hora, em presença de um agente bacteriostático como o fenol a 0,5 %.

A ergobasina ou ergometrina e a ergotoxina são substâncias facilmente alteráveis por oxidação. A primeira é mesmo eminentemente oxidável adquirindo cor parda. Esta oxidação é retardada ou mesmo impedida por adição de ácido tartárico<sup>(50)</sup> ou de ácido ascórbico a 1 %<sup>(51, 52)</sup>, recomendando-se esterilizá-la por filtração com vela. Para outros, o malcato de ergobasina seria o sal preferível, recomendando a sua preparação a pH 3,5-4<sup>(53)</sup> ou 2,7-3,3<sup>(3)</sup>. Sob esta forma e em atmosfera de gás inerte é possível proceder à sua esterilização por aquecimento a 115-116°.

A Farmacopeia Portuguesa inscreve uma solução injectável de ergotino, obtida a partir da lixiviação, com água cloroformada, da cravagem desengordurada. A solução extractiva é aquecida primeiramente a 80-90° seguindo-se uma concentração a 70° até consistência xaroposa. Além destes dois aquecimentos, que podemos considerar de depuração e concentração, inclui um terceiro em que se faz a esterilização do injectável por aquecimento a 100° durante 4 sessões de meia hora cada.

O método parece-nos um pouco exagerado, se bem que numa primeira fase os alcalóides estejam teóricamente protegidos pelo ácido tartárico que se utiliza na sua solubilização. Cremos que seria útil rever este método já que, além do defeito apontado, a quantidade de ácido tartárico adicionada se mostra insuficiente para poder vencer o poder tampão do fosfato dipotássico existente na droga<sup>(54)</sup>.

A sulfadiazina constitui outro exemplo de substâncias alteráveis por oxi-

dação. O enchimento em atmosfera de gás inerte e o uso de bissulfito de sódio resolve a dificuldade (55, 56).

A eserina, alcalóide da fava de Calabar, é facilmente oxidável originando rubreserina, composto quinónico semelhante ao adrenocromo. Dos seus sais, o mais estável é o salicilato, se bem que, mesmo assim se altere profundamente. O uso do bissulfito (57), metabissulfito (2), e de ácidos tem sido proposto para evitar a alteração (59). Também não observámos qualquer vantagem na adição de catalisadores negativos do tipo da tiourea.

A oxidação da apomorfina é bem conhecida sabendo-se que as suas soluções injectáveis se coram com frequência, de verde, podendo depois dar origem à formação de um precipitado pardo. Num trabalho recentemente por nós executado chegámos à conclusão de que a presença de vestígios de metais, como o ferro e o cobre, poderia catalisar a oxidação, tendo então sugerido que se executasse a preparação dessas soluções injectáveis associando um redutor e um catalisador negativo e esterilizando a 100°, durante 30 minutos, em presença de fenol.

Verificámos ainda que a adição de substâncias, como o propilenoglicol, recentemente preconizado (60), não trazia apreciável vantagem.

Entre as oxidações mais estudadas e discutidas, pode citar-se a da morfina que, se bem que menos sensível do que a apomorfina, pode com facilidade — por perda de dois hidrogénios, à custa de duas moléculas — originar oxidimorfina, amarela. Esta alteração tem sido evitada, nem sempre da maneira mais elegante. Assim, a Farmacopeia Portuguesa adiciona ácido clorídrico de modo a impedir a oxidação, por diminuição de pH e, em contrapartida, manda aquecer a 110°, temperatura sem dúvida um pouco excessiva. Quase todos os formulários aconselham de preferência a junção de um redutor, procedendo a aquecimentos apenas a 100° por 30 minutos (60, 61, 61a, 62, 63). A presença de vestígios de metais pesados, como agentes de catálise oxidativa, tem sido posta em dúvida pelos holandeses (64) e pelo checo MOLNAR (65). Parece porém que essa acção é de considerar, dados os trabalhos mais recentes de uma comissão de farmacêuticos dinamarqueses, noruegueses e suecos. Esta última aconselha proteger a morfina, sob a forma de cloridrato ou sulfato (sal que, como o tartarato, é mais estável do que o cloridrato) pela adição de EDTA e de metabissulfito de sódio em quantidade superior a 0,1 % (66a).

Para finalizar este assunto queremos ainda aludir à vitamina A, composto que, pela existência de numerosas duplas ligações isoprénicas, é muito facilmente alterável. O seu uso, especialmente sob a forma de palmitato mais estável (66b), recomenda-se que seja acompanhado da adição de redutores, como os ésteres do ácido gálico. Quando a sua aplicação se faça em dispersão aquosa deve usar-se, para maior estabilidade, 0,4 % de ácido ascórbico que, segundo os trabalhos de DAL BROLLO e colaboradores, se revela o melhor agente redutor (66c).

## 2 — Hidrólise

As alterações por hidrólise são extremamente numerosas. Muitos ésteres e vários compostos cuja solubilização se consegue por alcalinização, tendem a decompôr-se precipitando, ao fim de algum tempo de armazenagem.

O uso de veículos não aquosos capazes de, por isso mesmo, impedirem a hidrólise ou pelo menos retardá-la tem sido largamente recomendado, citando-se, entre outros, o propilenoglicol (<sup>23, 65a, 66</sup>) a glicerina (<sup>67, 68</sup>) o dióxano (<sup>71</sup>), o glicofurol (<sup>72</sup>), etc.

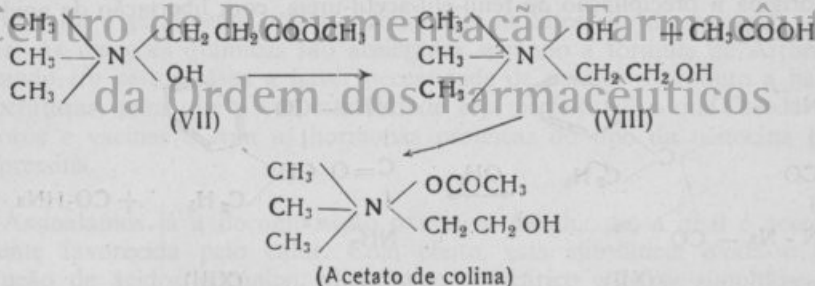
Entre as soluções alteráveis por este mecanismo, consideraremos a procaína, a atropina, o ácido adenosinotрифосфórico, a acetilcolina, a penicilina, o cloranfenicol e os barbituratos alcalinos.

A procaína, em solução injectável, é facilmente hidrolisavel durante a esterilização, tendo a cinética da sua destruição atraído a atenção de numerosos investigadores (<sup>73, 74</sup>). Deste modo, tem sido proposta a utilização da cafeína como retardante dessa decomposição (<sup>75</sup>), embora se descreva habitualmente o emprego exclusivo de procaína, desde que o pH seja de 4,3. A este pH a taxa de destruição é da ordem dos 2% aumentando para 75% quando o pH atinge o valor de 5,2 (<sup>76, 77, 78</sup>).

As soluções de atropina que, por seu turno, marcam já uma etapa da alteração da hiosciamina, isómero levógiro 5 a 8 vezes mais activo fisiologicamente, são facilmente alteráveis por hidrólise. A sua máxima estabilidade consegue-se a pH 3,24 a 100° ou a pH 4,11 a 0°, valores em que não há produção de ácido trópico e tropanol (<sup>79, 80</sup>).

O ácido adenosinotрифосфórico, que actualmente está sendo tão utilizado, produz soluções aquosas cuja decomposição chega a atingir os 50% ao fim de alguns meses de preparação. A adição de glicerina e de etilenoglicol aumenta a estabilidade, conseguindo-se reduzir para 10% a taxa de destruição ao fim de 1 ano de preparação (<sup>81</sup>).

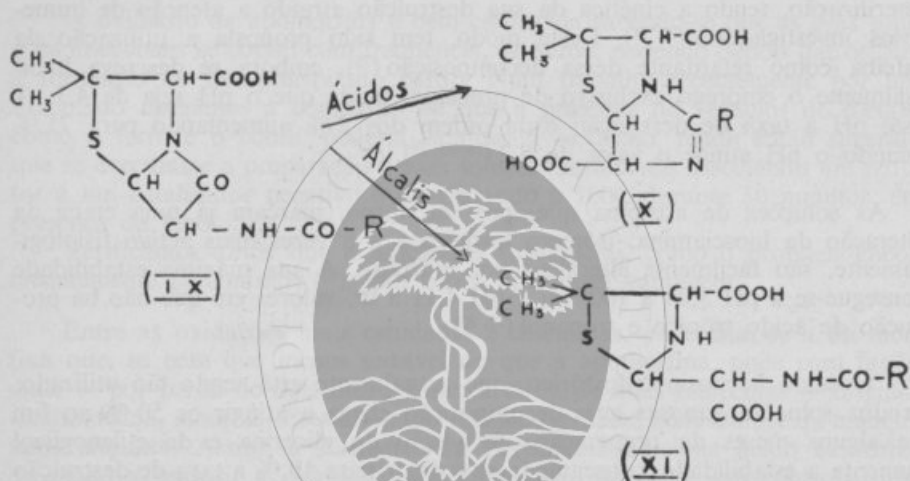
A acetilcolina (VII) é classicamente citada como uma substância sofrendo os inconvenientes da hidrólise já que, decompondo-se em ácido acético e colina (VIII), perde praticamente toda actividade terapêutica.



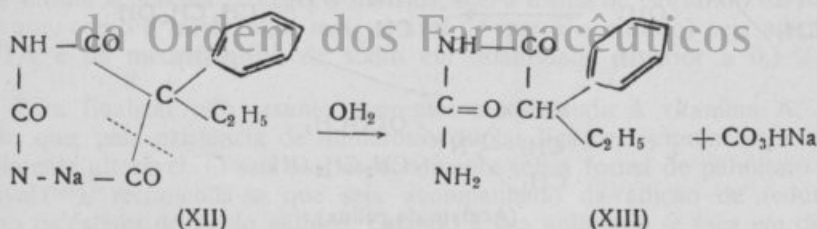
Os métodos propostos para resolver este inconveniente variam desde o uso de solventes não aquosos, como o dietilenoglicol, propilenoglicol, acetilcolridrina do glicol e glicofurol, à preparação extemporânea (<sup>82, 83</sup>).

A velocidade de destruição da penicilina (IX) em solução depende do pH e da temperatura. Sabe-se também, que a pH baixo se origina o ácido penílico (X), enquanto que a alcalinidade leva à produção de ácido penicilóico (XI).

A estabilidade deste antibiótico, em solução, tem sido conseguida tamponando o meio, geralmente com substâncias dotadas, secundariamente, de poder de quelação. Referimo-nos ao emprego do citrato de sódio<sup>(86)</sup>. Este problema tem especial interesse quando se trate de soluções de penicilina associada à procaína, já que é esta a sua forma de utilização mais corrente. Nesse caso há vantagem em impedir a hidrólise das duas substâncias, juntando um excesso de 2 % de cloridrato de procaína, tamponando com 10 % de citrato de sódio e adicionando 40 % de d-sorbitol<sup>(84)</sup>.



A solubilização dos barbitúricos na água pode ser facilmente conseguida por alcalinização, substituindo-se um átomo de hidrogénio por um de sódio. Quando este composto se encontra em presença da água vai-se hidrolisando lentamente, acabando por precipitar. É clássico o exemplo do luminal sódico que origina a precipitação de fenil-etil-acetil-ureia, com libertação de anidrido carbónico<sup>(85)</sup>.



A fim de evitar esta decomposição, aconselha-se preparar as suas soluções com 60 % de propilenoglicol, esterilizando a 100° em presença de álcool benzílico<sup>(86)</sup>. Assim mesmo o método está longe de ser satisfatório, visto que o período de validade da fórmula é apenas de três meses.

As soluções de cloranfenicol são também pouco estáveis, tendo sido proposto com o fim de evitar a sua hidrólise o tamponamento e a preparação em presença de propilenoglicol<sup>(146, 147, 148, 149)</sup>.

Além destes, muitos outros exemplos podem ser citados como o da lobe-lina, cuja decomposição, com libertação de acetofenona, é menos acentuada a pH 3,6, e o da cocaína cujas soluções mesmo esterilizadas a 100° acidificam com o tempo produzindo-se, numa primeira fase, benzoilecgonina. Regnier aconselha o emprego de sulfato ácido de cocaína que lhe parece mais estável<sup>(87)</sup>.

### 3 — Acção da luz

São muito numerosas as soluções que se alteram pela acção da luz. Para já não falarmos em lugares comuns como a morfina, adrenalina ou o óleo iodado, lembramos o que sucede com o fosfato de riboflavina. Esta substância é largamente utilizada em lugar da riboflavina, dada a sua maior solubili-dade. As suas soluções injectáveis são, porém, muito sensíveis às radiações ultravioletas, devendo por isso ser resguardadas em embalagens opacas ou, pelo menos absorventes dos pequenos comprimentos de onda<sup>(29, 87a)</sup>.

A vitamina B<sub>12</sub>, cujas soluções se recomenda sejam preparadas a pH 4,5, é particularmente destruída por acção da luz. Essa fotodecomposição chega a atingir a cifra de 10 % em cada meia hora de exposição à luz solar, correspondente a uma intensidade de cerca de 8000 velas/pé<sup>(88)</sup>.

A acção dos raios ultravioletas sobre as soluções de cloridrato de apo-morfina tem também sido discutida. Verificámos ultimamente<sup>(60)</sup> que a acção destas radiações, por período de 30 dias, sobre as ampolas contendo como estabilizante a tiourea associada ao bissulfito é praticamente nula.

A vitamina K<sub>3</sub> ou menadiona, tão estável à acção do calor, é muito in-fluenciada pela luz, como aliás diversas quinonas<sup>(89)</sup>.

### 4 — Acção do calor

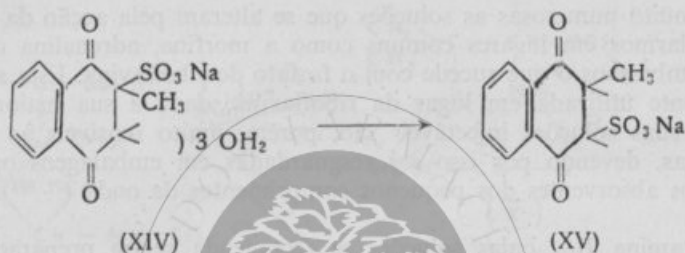
O calor é geralmente o factor dominante na alteração das soluções injec-táveis. As reacções químicas são aceleradas segundo a fórmula de Arrhenius chegando em certos casos a haver necessidade de manter o produto a baixas temperaturas, para que a sua estabilidade seja perfeita. É o que sucede com os soros e vacinas e com as hormonas proteicas do tipo da ocitocina e da vasopressina.

Assinalámos já a decomposição oxidativa da glucose, a qual é acentua-damente favorecida pelo calor. Com efeito, esta substância oxida-se com produção de ácidos glicónico, glicurónico e sacárico e baixa simultânea do pH. A fim de evitar este inconveniente propôs-se o emprego de tamponantes como o bicarbonato de sódio<sup>(90)</sup>, o citrato de sódio<sup>(91)</sup> a ureia<sup>(91)</sup>, sendo contudo os resultados pouco animadores, dado o aumento da cor amarela das soluções<sup>(92)</sup>. Parece porém que o aparecimento das mencionadas colora-ções — e é conveniente verificar-se se não são exclusivamente devidas à má qualidade da glucose podendo, nessa circunstância, ser melhorado o seu aspecto por tratamento com carvão animal<sup>(93)</sup> — se deve à formação de polí-meros de 5-oximetilfurfural, os quais se formam especialmente quando a temperatura atinge 115°. É curioso notar-se que a formação destes polímeros

corados varia na razão inversa da concentração da glucose<sup>(94)</sup>, podendo ser removidos das soluções por tratamento com xilol, éter de petróleo, etc.<sup>(95)</sup>.

As soluções de menadiona bissulfito (XIV) ou solução aquosa de vitamina K são alteráveis pelo calor sofrendo um rearranjo molecular com produção de 2-metil-1:4-naftohidroquinona-3-sulfonato de sódio (XV).

A fim de impedir esta alteração, manda a Farmacopeia Britânica adicionar 0,2 % de metabissulfito de sódio, esterilizando por autoclavação.



O método tem sofrido várias críticas afirmando-se que no injectável assim preparado há sempre apreciável quantidade daquele derivado que pode pôr-se em evidência com o complexo o-fenantrolino-ferroso que com ele produz um precipitado cor de tejo<sup>(96)</sup>.

S. YEH e G. WIESE, estudando também o problema<sup>(97)</sup>, propõem uma fórmula estabilizada contendo um excesso de 0,2 % de bissulfito de sódio. Segundo estes autores a solução conservar-se-ia 1 ano aquecida a 60°, 2 anos e meio a 20° e 1 ano e meio a 30°.

A decomposição da vitamina B<sub>1</sub>, que cinde a sua molécula em fracções pirimidínica e tiazólica pela acção conjugada do calor e da alcalinidade constitui outro exemplo das mencionadas alterações.

Nós mesmo chegámos a verificar, num complexo vitamínico B, a taxa de destruição do cloridrato de tiamina a pH 4,8 em função dos aquecimentos a que foi submetido. Observámos, deste modo, que o aquecimento a 70° em três sessões de 1 hora decompunha 11 % da vitamina. Essa destruição baixava para 7,2 % quando o aquecimento era conduzido a 100° apenas por um período de 30 minutos. A 110° e 120° por 20 minutos a destruição é respectivamente, de 11,2 % e 13,2 % e a 134°, pelo mesmo período de tempo, decompõem-se 23,5 % de aneurina<sup>(98)</sup>.

## 5 — Insolubilização

Muitos compostos habitualmente utilizados por via parenteral têm coeficientes de solubilidade menores do que as concentrações exigidas. Daí o usarem-se soluções sobressaturadas ou recorrer-se à complexação com produtos que os dissolvam. Está nestes casos o clássico gluconato de cálcio de estabilidade tão discutida, atendendo à fácil precipitação por influência de núcleos de cristalização. As técnicas propostas para resolver esta dificuldade são tão numerosas<sup>(100, 101, 102, 103, 104, 105, 106)</sup> que poderiam ocupar toda esta conversa. Assinalaremos por isso apenas uma das mais recentes formas de preparação

que consiste na adição de EDTA <sup>(107)</sup>. Pessoalmente temos tido bons resultados quer pelo processo da Farmacopeia Internacional, isto é, com sacarato de cálcio, quer pelo método, largamente utilizado em França, do canfossulfonato de cálcio.

A criogenina é também muito pouco solúvel em água. Podem ser preparadas soluções estáveis adicionando-lhe cisteína ou complexona, ou recorrendo ao propilenoglicol <sup>(108)</sup>.

A aminofilina, em que o constituinte etilenadamina desempenha a função de solubilizante, é facilmente decomponível por acção do anidrido carbónico, precipitando a teofilina. É costume estabilizar as suas soluções adicionando 60 mg de etilenadamina por-cada grama de aminofilina <sup>(21)</sup>.

A quelina tem sido solubilizada com benzoato de amónio ou com tioureia <sup>(109)</sup>; a tioacetazona com dimetilacetamida <sup>(110)</sup>. A rutina pode dissolver-se com bórax em presença de glucose ou de hexametileno-tetrazoto, sendo as suas soluções estáveis mesmo em presença de ácido ascórbico ou de aminofilina <sup>(111)</sup>. A própria hexametileno-tetrazoto tem sido proposta associada à quercetina em meio glicerinado <sup>(112)</sup>, sugerindo-se ainda o uso dos sais terrosos como a gluconato ou o lactato <sup>(113)</sup>.

Finalmente, a riboflavina cuja solubilização dificultou os primeiros passos da preparação do complexo B, foi solubilizada à custa da ureia <sup>(114)</sup>, do uretano <sup>(114)</sup>, da vitamina PP, da antipirina <sup>(115)</sup>, da tirosinamina <sup>(116)</sup>, do triptofano <sup>(117)</sup>, do PAS sódico <sup>(118)</sup>, da gentisamida <sup>(119)</sup>, etc.

Hoje as suas soluções injectáveis são habitualmente conseguidas empregando-se sob a forma de fosfato de riboflavina <sup>(120)</sup>.

## 6 — Incompatibilidades

Nos nossos dias, com o uso crescente de novos medicamentos, o problema das incompatibilidades adquire uma enorme importância. As associações polivitamínicas constituem um dos aspectos mais difíceis cuja resolução por vezes se não encontra. Por outro lado, a junção de produtos de baixo coeficiente de solubilidade a que é necessário proporcionar um meio ácido ou alcalino, como processo de solubilização, origina também dificuldades por vezes intransponíveis. É o que sucede com a associação da vitamina B<sub>1</sub> ao ácido glutâmico. Com efeito, a solubilização deste carece da associação de bicarbonato de sódio até que o pH esteja próximo da neutralidade. Como, porém, a vitamina B<sub>1</sub> se altera logo que o pH seja superior a 6-6,5, acontece que teremos de solubilizar o ácido glutâmico, elevando quando muito o pH até 5,5. Isto limita obrigatoriamente a concentração do ácido glutâmico <sup>(19)</sup>.

É vulgar o uso do chamado complexo B injectável. Trata-se naturalmente da associação de um conjunto de vitaminas como a B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, PP, B<sub>6</sub>, ácido pantoténico ou pantenol, associados ou não à vitamina B<sub>12</sub> e ao ácido fólico. Mesmo admitindo apenas a presença das primeiras 5 vitaminas, surgem diversas dificuldades, já que o pH de melhor estabilidade não é igual para todas. Por outro lado, admitindo que o farmacêutico utilize fosfato de ribofla-



vina, é-se obrigado a empregar o pantotenato de sódio ou o pantenol, pois que o sal cálcio precipitaria sob a forma de fosfato. O pantotenato de sódio é preferentemente estável a pH 5-7 podendo contudo ser substituído com vantagem pelo pantenol desde que o pH possa baixar para 3-4<sup>(121)</sup>. Nestas circunstâncias aconselhamos preparar o complexo B, em meio tamponado a pH 5, submetendo-o a um aquecimento a 100° por 30° minutos, em presença de um bacteriostático. Se bem que seja de recear mesmo assim qualquer quebra de título do pantotenato, o método dá uma relativa margem de segurança, desde que se atribua à fórmula um período de validade<sup>(122)</sup>.

A associação da vitamina B<sub>12</sub> complica um pouco o problema, dada a sua instabilidade em presença das vitaminas B<sub>1</sub> e PP. Numerosos são os trabalhos publicados sobre o assunto e nem sempre se encontra concordância entre os autores<sup>(123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 129a, 130, 131)</sup>. Pode conseguir-se no entanto uma taxa mínima de destruição, desde que se prepare o complexo em meio tamponado a pH 4,5-5,5<sup>(127)</sup>, tendo essencialmente o cuidado de se evitar a cisão molecular da aneurina já que são os seus produtos de desagregação os responsáveis pela alteração da cianocobalamina<sup>(128)</sup>.

Se, finalmente, se pretender incluir na fórmula o ácido fólico, as dificuldades aumentam, visto que, além desta substância ser pouco solúvel na água a pH baixo, há destruição oxidativa exercida pelas vitaminas B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>. Autores americanos propõem resolver esta dificuldade empregando 25 % de propilenoglicol como solubilizante impedindo a oxidação com ácido nordihidroguaiarético<sup>(132)</sup>. Deste modo, evita-se ter de elevar o pH da solução com o fim de solubilizar o ácido fólico, o que assegura a estabilidade das restantes vitaminas.

Em qualquer dos casos deverá recorrer-se ao emprego simultâneo de um agente bacteriostático. Apesar de o álcool benzílico ter sido largamente recomendado<sup>(121)</sup> parece ser pouco aconselhável, neste caso, dada a sua incompatibilidade com o cloridrato de tiamina que amarelece<sup>(124)</sup>. O clorobutanol parece por seu turno apresentar antagonismo com a vitamina B<sub>12</sub> e, por outro lado, decompõe-se com facilidade acima de 60°<sup>(89)</sup>. Pessoalmente temos tido bons resultados recorrendo ao fenol redestilado, como agente conservador. Com efeito, não há a assinalar destruições executadas por esta substância, desde que não contenha vestígios de ferro<sup>(134)</sup>.

Ainda dentro do aspecto das associações vitamínicas não queremos esquecer a associação da vitamina C com a cianocobalamina cuja incompatibilidade tem sido bastante discutida. Parece, porém, que se pode conseguir uma fórmula estável, desde que se evite a formação do ácido dehidro-arcórbico que é o principal agente de destruição da cianocobalamina<sup>(135)</sup>.

Quanto ao uso dos antibióticos muito poderia ser dito. Apontaremos, contudo, apenas alguns casos mais nítidos como o da penicilina nas suas numerosas limitações. Assim é bem conhecida a incompatibilidade da penicilina com os oxidantes, os álcoois, os ácidos, substâncias alcalinas, aminas primárias, etc. Dentro destas, tem para nós especial interesse a sua reacção com as aminas primárias como a procaina com que constitui um derivado de acção retardada. É ainda o que se verifica na penicilina oxiprocaínica em que o radical do ácido para-aminosalicílico confere um maior espectro bactericida<sup>(136)</sup>.

As associações de tetraciclina com diversas substâncias tem criado também difíceis problemas, designadamente a sua junção às vitaminas do com-

plexo B ou a diluição em líquidos similares dos fisiológicos (137). Com efeito, é conhecida a destruição da tetraciclina pela vitamina B<sub>2</sub>, em presença da luz, decomposição essa que se pode impedir associando à fórmula tiosulfato (138). Por outro lado, é também conhecida a impossibilidade de associar aureomicina ao subtosan a 3,5 %, a pH 6. O próprio soro fisiológico apenas suporta concentrações de aureomicina inferiores, a 1 % (139).

## 7 — Influência dos recipientes

Não queremos ainda deixar de assinalar a influência dos produtos cedidos pelos próprios recipientes e rolhas sobre a estabilidade das soluções injectáveis.

Para já não citarmos casos extremamente banais, como a alcalinidade, lembramos a enorme importância da presença de ferro, de cobre, de manganésio, magnésio ou de cálcio, quer como factores de precipitação, quer como elementos de catálise. Num trabalho executado no ano transacto por MACARELLI e ROCHI faz-se uma excelente revisão de conjunto para onde remetemos os nossos leitores (140).

No entanto, este assunto reveste-se do maior melindre dado o advento das soluções contendo políois que atacam muito particularmente os vidros contendo boro e facilitam a cedência dos silicatos (141).

Quando se trate de frascos multidose a presença de rolhas de borracha pode acarretar sabores vários. BERRY e WHITTET (142) indicam que os solutos perdem normalmente o seu conservante, absorvido pela rolha, ao fim de algumas semanas de contacto. Naturalmente que a dificuldade é resolúvel utilizando rolhas previamente maceradas em solução de conservante. Pode ainda suceder que as rolhas cedam os antioxidantes ou plasticizantes que contêm os quais poderão vir a alterar o soluto injectável. GRANGER e TELMA CARR mencionam mesmo um aumento de cerca de 10 vezes no conteúdo de matéria oxidável de uma água destilada, após um contacto de 20 minutos com rolhas de borracha (89).

## C) DECOMPOSIÇÃO DOS MEDICAMENTOS COM FORMAÇÃO DE PRODUTOS TÓXICOS

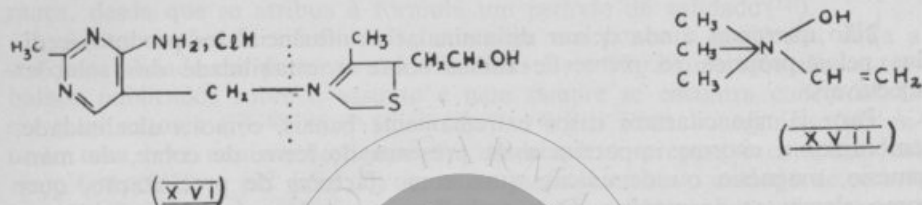
Se a maioria das vezes a alteração das soluções injectáveis se traduz numa baixa de princípios activos, casos há em que pode provocar acidentes mais ou menos graves.

Apenas a título de exemplo recordemos alguns casos mais vulgares.

A vitamina B<sub>1</sub> (XVI), substância relativamente estável a pH baixo, decompõe-se facilmente quando aquecida em solução próxima da neutralidade. Dessa decomposição resulta uma fracção tiazólica e uma pirimidínica. Ora, justamente a fracção primidínica apresenta uma certa toxicidade que se traduz, ao ser injectada, no chamado choque tiamínico. CHARONNAT e LECHAT descrevem e estudam o fenómeno que, no fundo, se cifra como dissemos, numa decomposição perfeitamente susceptível de ser evitada (14).

A injecção gluconato de cálcio pode provocar também diversos acidentes, como alteração de temperatura, arritmia, etc., tendo chegado a ocasionar mesmos casos mortais, quando aplicada por via endovenosa. Julga-se que sejam o racemo-tartarato e o oxalato de cálcio as impurezas responsáveis por essas acções (144).

O tartarato de potássio e antimónio pode ocasionar, quando injectado, acidentes que se tem atribuído a um aumento de toxicidade. Embora se tenha responsabilizado a temperatura de esterilização e a armazenagem pelos sucesos ocorridos, SOMERS e WHITTET<sup>(145)</sup> demonstraram que se pode esterilizar esta substância por autoclavagem e mantê-la armazenada por 12 meses entre 4° e 40°, sem qualquer acréscimo de toxicidade. Para concluir este assunto queremos aludir, finalmente, aos lamentáveis acidentes da alteração da colina.



Referimo-nos à sua desidratação em solução alcalina com produção de neurina (XVII), substância extremamente tóxica. Esta última pode originar-se ainda na putrefacção de matéria orgânica contendo colina.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) *Pharmacopoeia Portugueza*, Lisboa, 1876.
- (2) *Pharmacopoea Internationalis*, Ed. prima vol. II, Genève, 1955.
- (3) *The British Pharmacopoeia*, London, 1958.
- (4) *El Farmaceutico*, **34**(9), 40 (1958).
- (5) COLOVOS, C. e CHURCHILL, B: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **46**, 580 (1957).
- (6) GOLDSTEIN, S.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.* **16**, 623 (1955).
- (7) GOLDBLITH, S. A.: *El Farmaceutico*, **32**, (2), 21 (1956).
- (8) MÜNZEL, K.: *J. Suisse Pharm.*, **18** (1955).
- (9) WHITTET, T e HUTCHINSON, W.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 950 (1957).
- (10) RAJKOWSKI, S. e col.: *Pharm. Zeit.*, **97**, 1 (1958) seg. *Boll. Chim. Farm.*, **91**, 251 (1958).
- (11) *Symposium on Pyrogens I. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 303 (1954).
- (12) CHARONNAT, M. e LECHAT, M.: *Journées Pharm. Françaises (Soc. Techn. Pharm.)* (1951).
- (13) NOGUEIRA PRISTA, L.: *An. Fac. Farm. Porto*, **10**, (1950).
- (14) GREPPIN, R.: *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 1 (1956).
- (15) DOLIQUE: *Ann. pharm. franç.*, **9**, 18 (1951).
- (16) *The Pharmacopoeia of the United States of America, 15Th Rev.*, 1955.
- (17) JAMINET, F.: *Farmaco, Sc. ed.*, **14**, 3 (1959).
- (18) SHOTTON, C.: *Pharm. J.*, **173**, 297 (1954).
- (19) RIVA, A. e GATTI, E.: *Pharm. Acta Helv.*, **4** (1957).
- (20) LECLERQ, L.: *Farmaco, Ed. Pr.*, **9**, 491 (1954).
- (21) WADEL e STTEEBOCH: *J. Nutrition*, **4**, 79 (1931).
- (22) *Remington's Practice of Pharmacy*, 1956.
- (23) BOEHM, E. WILLIAMS, R.: *Pharm. J.*, 1951, **53**, (1944).
- (24) GIALDI, F. e BARUFFINI, A.: *Farmaco, Ed. Pr.*, **10**, 278 (1955).
- (25) *El Farmaceutico*, **32**, (5), 27 (1956).
- (26) DELGADO, J. e BURLAGE, H.: *Am. Prof. Pharm.*, **23**, (6), 530 (1957) e **23**, (7), 620 (1957).
- (27) LESTER e SMITH: *J. Pharm. Pharmacol.*
- (28) JAEGER, H.: *Pharmazie*, **3**, 536 (1948).
- (29) SOLDI, A. e col.: *Farmaco*, **6**, 94 (1951).
- (30) *The Marck Index, sixth edition*, 1952.
- (31) HANUS, E.: *Pat. USA* n.º 2719812.

- (<sup>81</sup>) *The British Pharmacopeia*, London, 1948.
- (<sup>82</sup>) GIRARD, M. e GERMAINE KERNY, M.: *Ann. pharm. franç.*, **8**, 463 (1950).
- (<sup>83</sup>) KRÄI: *Sci. Pharm.* **26**, 1 (1958) seg. *J. Pharm. Pharmacol.* **10**, 453 (1958).
- (<sup>84</sup>) *Amer. Prof. Pharm.*, **24**, 254 (1958) seg. *Boll. Chim. Farm.*, **98**, 375 (1958).
- (<sup>85</sup>) POPESCO e col.: *Franc Pharm.*, **11**, 656 (1958).
- (<sup>86</sup>) *Pharm. Acta Helv.* seg. *J. Pharm. Belg.*, **35**, 99 (1953).
- (<sup>87</sup>) DREVON, R., NOFRE, C. e CIER, A.: *Ann pharm. franç.*, **16**, 495 (1958).
- (<sup>88</sup>) JENKINS e HARTUNG: *Chemistry of Organic Medicinal Products*, 1949.
- (<sup>89</sup>) BOSSERHOFF: *Pharm. Zent.*, **82**, 481 (1941) e *Boll. Chim. Farm.*, **85**, 104 (1946).
- (<sup>90</sup>) DOTTORI: *Rev. San. Mil. Arg.*, **47**, 126 (1948).
- (<sup>91</sup>) LEAL, A., RODRIGUES, D., FERREIRA, S., BALTAZAR, A., ANDRADE, A., FITAS, E.: *Rev. Port. Farm.*, **2**, 80 (1952).
- (<sup>92</sup>) SENGUPTA, S. e GUPTA, H.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **38**, 22 (1949).
- (<sup>93</sup>) SILVA, N.: *Rev. Farm. Odont.*: Janeiro de 1949.
- (<sup>94</sup>) DALESIO, G.: *Rev. Farm.* (Buenos Aires) **124** (1951) seg. *Mon. Farm. Terap.*, **58**, 25 (1952).
- (<sup>95</sup>) GERO, E. e PERROT, J.: *C. R. Soc. Biol.*, **143**, 1450 (1949).
- (<sup>96</sup>) BRYAN, G. e D'ARCY, P.: *Pharm. J.*, **172**, 247 (1954).
- (<sup>97</sup>) JENSEN, F.: *Dansk. Tids. Farm.*, **29**, 125 (1955) seg. *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 150 (1956).
- (<sup>98</sup>) J. CIMINERA, J.: e WILCOX, P.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **35**, 365 (1946).
- (<sup>99</sup>) HUELIN: *Food. Res.*, **18**, 633 (1953) seg. *Am. Prof. Pharm.*, **20**, 366 (1954).
- (<sup>100</sup>) CAZZANI, H.: *Hipodermoterapia*, Buenos Aires, 1949.
- (<sup>101</sup>) SALOMON, A. e SPANHOFF, R.: *Pharm. Weekblad*, **7** (1938) e *C. A.*, **48**, 10299 (1954).
- (<sup>102</sup>) OSTRINER, F.: *Arch. Pharm. Berl.*, **393**, 288 (1955).
- (<sup>103</sup>) REICHELDT, J. e SAFARIK, L.: *Ceskofov. Farm.*, **4**, 404, 1955 seg. *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**, 553, 1956.
- (<sup>104</sup>) GORIZ, A. e LIOT, A.: *Pharmacie Galénique*, Paris 1949.
- (<sup>105</sup>) HOM, S. e AUTIAN, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **45**, 608 (1956).
- (<sup>106</sup>) SWARTZ, C. e AUTIAN, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **47**, 650 (1958).
- (<sup>107</sup>) MILLER, C.: *Pat. USA n.º 2678899* seg. *C. A.*, **48**, 9632 (1954).
- (<sup>108</sup>) DUBUCQUET, L.: *J. Pharm. Chim.*, **25**, 373 (1922).
- (<sup>109</sup>) NOGUEIRA PRISTA, L.: *An. Fac. Farm. Porto*, **16**, (1956).
- (<sup>110</sup>) NOGUEIRA PRISTA, L., MORGADO, R., MACHADO, M. L.: *An. Fac. Farm. Porto*, **18**, (1958).
- (<sup>111</sup>) FOSTER, H.: *J. Pharm. Pharmacol.* (1950).
- (<sup>112a</sup>) LAMBIN, S., JANOT, A., ROBERT-BOYER, M.: *An. pharm. franç.*, **11**, 414 (1953).
- (<sup>112b</sup>) IONESCO-MATIU, POPESCU, A. e MONCIU, L.: *An. pharm. franç.*, **6**, 140 (1948).
- (<sup>113</sup>) BERRY, H.: *Public Pharmacist*, **2**, 2 (1941).
- (<sup>114</sup>) EVAN ARKEL, G. e F. WAELT, J.: *Pharm. Weekblad*, **85**, 319 (1950).
- (<sup>115</sup>) MOLNAR, L.: *Farmazia*, **24**, 131 (1955) seg. *C. A.*, **49**, 14271 (1955).
- (<sup>116a</sup>) MEHTA, H. e DROMMOND, F.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.*, **15**, 103 (1954).
- (<sup>116b</sup>) *Pharm. J.*, **181**, 317 (1958).
- (<sup>116c</sup>) *El Farmaceutico*, **31**, (12), 24 (1955).
- (<sup>117</sup>) PONCI, R. e GIALDI: *Farmaco Ed. Sc.*, **10**, 766 (1955).
- (<sup>118</sup>) DAL BROLO, F. e POASEK, ROSSI, G.: *Boll. Chin. Farm.*, **97**, 727 (1958).
- (<sup>119</sup>) *New and Nonofficial Remedies*, 1949.
- (<sup>120</sup>) SCHMITZ, R. e HILL J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.*, **11**, 500 (1950).
- (<sup>121</sup>) KRAUSE, G. e CROSS, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.*, **11**, 500 (1950).
- (<sup>122</sup>) HANZLIK, P.: *Ind. Eng. Chem*, **24**, 836 (1932).
- (<sup>123</sup>) CERDA, V. e IGLESIAS, G.: *Medicamentos inyectables*, Valencia, 1944.
- (<sup>124</sup>) *Arz Forsch.* **6**, 75 (1956) seg. *Farmaco Sc. Ed.*, **11**, 492 (1956).
- (<sup>125</sup>) RICHTER, J.: *Arz Forsch.*, **4**, 686 (1954).
- (<sup>126</sup>) MARCUS, A. e TARARAIZKA, A.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **46**, 29, (1957).
- (<sup>127</sup>) LACHMAN, L., RAVIN, L. e HIGUCHI, T.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **45**, 293 (1956).
- (<sup>128</sup>) STEIGER e BERGMAN: *Pharm. Acta Helv.*, **22**, 613 (1947).
- (<sup>129</sup>) BUCHI e HORLER: *Pharm. Acta Helv.*, **20**, 202 (1945).
- (<sup>130</sup>) SCHON e ABILGAARD: *Pharm. Acta Helv.*, **10**, 38 (1935).
- (<sup>131</sup>) KONDRITZER, A. e ZVIRBLIS, P.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **46**, 531 (1957).
- (<sup>132</sup>) *Pharm. J.*, **181**, 317 (1958).
- (<sup>133</sup>) MOLNAR, L. e CLORARA, J.: *France Pharm.*, **11**, 657 (1958).
- (<sup>134</sup>) LEMATTE, L. e BOINOT, G., KAHANE, E.: *J. Pharm. Chim.*, **15**, 49 (1932).

- (83) ANTOINE, G. e DEBAY, A.: *Bull. Acad. Méd.*, **133**, 536 (1949) seg. M. LACHAUX em *J. Pharm. Franc. (Soc. Techn. Pharm. (1951))*.
- (84) *El Farmaceutico*, **32**, (7), 35 (1956).
- (85) TOMSKI, H. e WALLER, L.: *Pharm. J.*, **160**, 421 (1937).
- (86) RAINE, G. e COOPER, R.: *Pharm. J.*, **178**, 427 (1955).
- (87) REGNIER, R. e DAVID, R.: *Bull. Sc. Pharm.*, **321**, (1934).
- (87a) MAGGIORELLI, E.: *Boll. Chim. Farm.*, **97**, 481 (1958).
- (88) MERRE, L. e WILSON, C.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **45**, 129 (1956).
- (89) GRAINGER, H. e TELMA CARR: *Techn. Pharm.*, **2**, (1) (1955).
- (90) STUGER, K. e BERGMANN, M.: *Schw. Apoth. Ztg.*, **84**, 812 (1946).
- (91) ANSELM, A.: *Boll. Chim. Farm.*, **93**, 341 (1954).
- (92) VÖLKSEN, W.: *Archiv. der Pharm.*, **285**, 392 (1952).
- (93) LUIZA SANTOS, M. e ALVES, M. A.: *II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia*, vol III, 534, 1952.
- (94) WEBB, N., SPERANDIO, G. e MARTIN, A.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **47**, 101 (1958).
- (95) *Pharmazie*, **9**, 574, 1954 seg. *Boll. Chim. Farm.*, **95**, 275 (1956).
- (96) BRYAN, G.: *Pharm. J.*, **181**, 439 (1958).
- (97) YEH, S. e WIESE: *Drug Standards*, **26**, 22 (1958).
- (98) NOGUEIRA PRISTA, L., MORGADO, R. e GUERRA, F.: *An. Fac. Farm. Porto*, **16**, 5 (1956).
- (99) VECCHI, G.: *Scienza Farm.*, **116** (1933).
- (100) MERCK, E.: *Pharm. Ztg.* 766 (1935).
- (101) ROTHEINHEIM, A.: *Pharm. Acta Helv.*, **114** (1935).
- (102) *Pat. USA* n.º 1965535 seg. *Chem. Zentr.*, **2**, 3792 (1934).
- (103) BLOJ, J.: *Pharm. Weekblad.*, **72**, 890 (1935).
- (104) SVENSON: *Svensk. Tids.*, **39**, 550 (1935).
- (105) PANZANI: *Scienza Farm.*, **24** (1934).
- (106) CHAKRAVARTY, D. e JONES, W.: *Drug Standards*, **25**, 4 (1957).
- (107) VAN ABBE, J.: *Chemis. and Druggist*, **163**, 39 (1955).
- (108) POPESCO, C., e col.: *France Pharm.*, **11**, 656 (1958).
- (109) FAHMY, R., BADRAN, N. e MASSEIL, M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **1**, 535 (1949).
- (110) LARDE, M.: *Prod. Pharm.*, **1**, 421 (1946).
- (111) DONGOROZI, S. e col.: *France Pharm.*, **11**, 657 (1958).
- (112) HARTWICH, W.: *Boll. Chim. Farm.*, **96**, 318 (1957).
- (113) KEWSON, C. e CONCH, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **41**, 83 (1952).
- (114) STECHER, P.: *Pat. USA* n.º 2480517.
- (115) LEAL, A. M.: *J. dos Farmaceuticos*, **9**, 1 (1950).
- (116) BIRD e KUNA: *Pat. USA* n.º 2407624.
- (117) HARTE, R. e CHEN, J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **38**, 568 (1949).
- (118) LEAL, A. M., ANDRADE, M. e ALVES, M.: *II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia*, 1952.
- (119) HOFFER, M.: *Pat. USA* n.º 2463461.
- (120) VOLO, S.: *Boll. Chim. Farm.*, **94**, 6 (1955).
- (121) SIEMENS, G.: *Drug and Cosmetic Ind.*, **69**, 318 (1950).
- (122) NOGUEIRA PRISTA, L., MORGADO, R. e GUERRA, F.: *An. Fac. Farm. Porto*, **16**, 97, (1956).
- (123) BLITZ e EISEN: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **43**, 651 (1954).
- (124) MACEK e FELLER: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **44**, 254 (1955).
- (125) CAMPBELL e MC LEOD: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **44**, 253 (1955).
- (126) GRAMBIER, A. e RAHN, G.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **46**, 134 (1957).
- (127) PONCI, R.: *Farmaco Sc. Ed.*, **10**, 997 (1955).
- (128) FELLER e MACEK: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **44**, 662 (1955).
- (129) GAMBIER, A. e RAHN, E.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **47**, 385 (1958).
- (129a) G. DI PACO: *Farmaco Ed. Pr.*, **13**, 662 (1958).
- (130) MUKHERJEE e SEN: *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 759 (1957).
- (131) DCNY, J. e CONTER, J.: *J. Pharm. Belg.*, **38**, 186 (1956).
- (132) TANSEY, R. e SCHNELES, G.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **44**, 34 (1955).
- (133) LIOT, A. e GORIS, A.: *Incompatibilités pharmaceutiques*, pág. 124.
- (134) GAKENHEINER, W.: *Bull. Parental Drug Assoc.*, **6**, 5 (1952).
- (135) EISEN, H.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **47**, 43 (1948).
- (136) NIENSH e SITT: *Muench Med. Wschr.*, **28**, 1418 (1952).
- (137) BUCKWALLER, F.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed.*, **15**, 694 (1954).
- (138) DONY-CROTTEUX: *J. Pharm. Belg.*, **39**, 268 (1957).

- (139) CLOSSET, A.: *Farmaco Pr. Ed.*, 9, 549 (1954).  
(140) MACARELLI e ROCHI: *Boll. Chim. Farm.*, 96, 561 (1958).  
(141) CARRERO: *Pharm. Acta Helv.*, 9 (1956).  
(142) WHITTET, T.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 1, 393 (1946).  
(143) CHARONNAT, R. e LECHAT, M.: *Ann. pharm. franç.*, 11, 27 (1953).  
(144) CHARONNAT, R., PARIS, R., LANGLOIS, J. e MORIN, C.: *Ann pharm. franç.*, 4, 76 (1946).  
(145) SOMERS, G. e WHITTET, T.: *Pharm. J.*, 181, 495 (1958).  
(146) DONY, J.: *J. Pharm. Belg.*, 38, 347 (1956).  
(147) FENTON, A.: *Pharm. J.*, 175, 67 (1955).  
(148) HOEST: *J. Pharm. Belg.*, 40, 121 (1958).  
(149) BRUNZELL, A.: *Svensk. Farm. Tids.*, 61, 129 1957) seg. *Gal. Acta*, 11, (4), 89 (1958).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## ESTERILIZAÇÃO E ESTERILIDADE DE MEDICAMENTOS INJECTÁVEIS (\*)

A. LUPI NOGUEIRA

Assist. da Escola de Farmácia de Lisboa

### Nomenclatura

É do conhecimento geral que toda a linguagem está sujeita a desenvolvimento e que algumas palavras adquirem novos significados e perdem outros à medida que os anos decorrem.

Por outro lado, muitas delas apresentam mais que um significado.

Se bem que tudo isto seja aplicável à nomenclatura antimicrobiana, existem termos como *estéril*, *esterilizar* e *esterilização* que só devem ser usados num sentido absoluto.

Na realidade, a *esterilização* tem por fim a completa destruição ou remoção de todas as formas de vida, incluindo as formas esporoladas e a inactivação de vírus<sup>(1, 2, 3)</sup>.

O número de agentes capazes de conseguir este «desideratum» é muito limitado e, portanto, o termo «esterilização», com muita frequência é aplicado a métodos que conduzem, apenas, à destruição de organismos patogénicos.

Contra este abuso de palavra «esterilização», insurge-se o Conselho de Farmácia e Química da Associação Médica Americana, declarando que a sua utilização relativa, num sentido bacteriológico diferente do verdadeiro, é incorrecta e presta-se a confusões.

Contudo, muitas farmacopeias são coniventes com esse erro, talvez por falta de nomenclatura apropriada.

Para todos esses casos em que se verifica uma acção letal incompleta, estão a ser adoptados, com bastante frequência, os termos *desinfecção*, *desinfectar* e *desinfectantes*.

As duas últimas designações, muito anteriores à teoria do germe, applicavam-se a substâncias químicas destinadas a mascarar maus cheiros.

Estes termos evoluíram e, hoje, a ideia de *desinfecção* está ligada a agentes, físicos ou químicos, que têm por fim *destruir a infecção* e, portanto, eliminar os germes patogénicos, mas não necessariamente as formas esporoladas.

De conceito justaponível ao de desinfectante, usa-se o termo *anti-séptico*. Derivado do grego e significando inicialmente «contra a putrefacção» sofreu evolução no seu significado, considerando-se actualmente como uma substância «contra a sepsis» ou infecção.

No entanto applica-se geralmente este termo a *tecidos vivos*, reservando o de *desinfecção* para objectos inanimados.

Porém, entre nós, é vulgar ouvir dizer: «desinfectar uma ferida», «desinfectar as mãos», etc.

Nota-se, portanto, uma necessidade premente de definir e oficializar esta nomenclatura, quiçá criando novos termos que não se prestem a confusões.

(\*) Lição proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Março, 1959).

Para os métodos que garantam, apenas, a destruição ou remoção de organismos patogénicos, sugerimos a palavra *asseptização*.

### Mecanismo da esterilização ou da desinfecção

Como acontece com todas as células vivas, o crescimento, multiplicação e características bioquímicas dos microorganismos são o resultado duma complexa série de reacções enzimáticas.

Os fermentos, sejam constitutivos ou adaptativos, actuando como catalizadores de reacções individuais específicas, têm, pelo menos, quatro funções a preencher:

- a) — Fornecer energia necessária à continuação da espécie.
- b) — Fornecer os metabolitos e nutrilitos essenciais.
- c) — Tornar atóxicos os produtos metabólicos tóxicos.
- d) — Estabilizar o meio interno para condições variáveis exteriores.

Dada a sua estrutura proteínica, pelo menos parcial, estes fermentos poderão ser inactivados por coagulação, seja esta conseguida pelo calor, ou por qualquer outro agente físico, ou ainda por uma gama de substâncias químicas.

Em virtude do extraordinário equilíbrio enzimático, poderia prever-se que uma quebra no ciclo conduziria à morte do microorganismo.

Isto é apenas parcialmente verdadeiro pois que se devem considerar vários graus de inactivação.

Na verdade, algumas das acções enzimáticas são mais fundamentais do que outras e, assim, poderá conceber-se que muitos tratamentos possam sómente transtornar o sistema de modo a impedir o normal crescimento da célula, sem destruir completamente a sua viabilidade.

Dá-se uma estase celular e os agentes que a provocam serão *germistáticos* (bacteriostáticos, fungistáticos, etc., conforme os microorganismos inibidos).

O processo é reversível pois que os elementos microbianos, quando colocados em condições favoráveis, reassumem o seu ciclo de vida normal.

Se, pelo contrário, o tratamento é letal, o dano provocado no sistema enzimático, é tão extenso ou os enzimas afectados são tão fundamentais que o processo é irreversível e a célula morre.

Os agentes que provocam essa impossibilidade de restabelecimento vital serão *germicidas* (bactericidas, fungicidas, virucidas, etc.).

A aumentar a extraordinária complexidade destes mecanismos, há que contar com o aparecimento de resistências, que podem ir desde simples adaptações a verdadeiras mutações, umas e outras levadas a cabo por enzimas adaptativas, sejam elas criadas no momento oportuno ou pré-existam na célula no estado recessivo.

A formação de penicilinase ou a presença de uma fase inicial de atraso, bastante extensa, na curva de crescimento de bactérias sobrevivendo aos processos de desinfecção, são exemplos de adaptações.



### Dinâmica da desinfecção ou da esterilização

A desinfecção ou esterilização não são instantâneas, antes seguem um processo gradual.

Este facto já verificado por ABBOT em 1891 <sup>(4)</sup>, teve o valioso contributo

de PAUL e KRÖNIG <sup>(5)</sup> ao estudarem, quantitativamente, o poder desinfectante de várias substâncias químicas.

Foi, porém, CHICK <sup>(6)</sup> que, examinando os resultados destes ensaios verificou uma perfeita relação entre o número de microorganismos sobreviventes e os tempos de contacto.

Assim, na figura n.º 1 representa-se a curva de sobrevivência de um microorganismo termófilo cujos esporos foram submetidos à acção do calor durante tempos variados.

Inscrevendo em ordenadas os logaritmos dos números de sobreviventes e em abscissa os respectivos tempos de aquecimento, obtem-se uma linha recta.

CHICK admitiu, então, que o fenómeno era muito semelhante ao decorrer

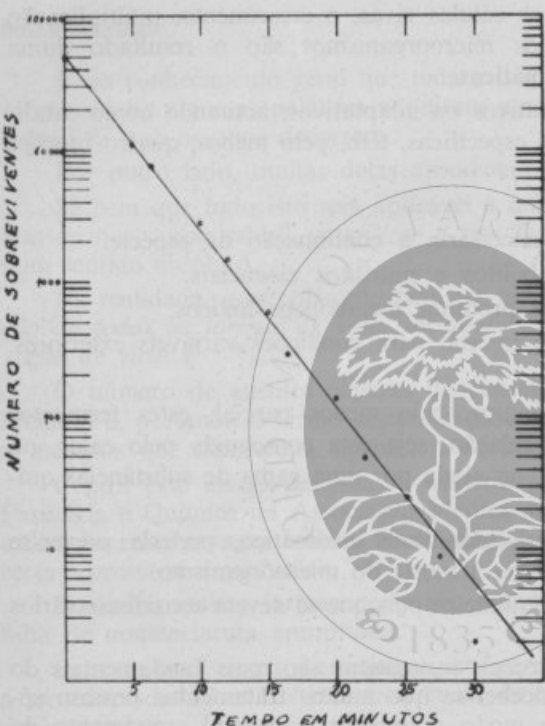


Fig. 1

duma reacção monomolecular e que, portanto, a clássica equação de ARRHÉNIUS:

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{C_1}{C_2}$$

seria aplicável ao processo de desinfecção, se, substituíssemos as concentrações  $C_1$  e  $C_2$  respectivamente pelo número  $n_i$  de microorganismos existentes inicialmente e pelo número  $n_s$  de microorganismos sobreviventes ao fim do tempo  $t$  de contacto.

Então a expressão anterior passará a ser:

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{n_i}{n_s} \quad \text{ou} \quad K = \frac{2,303}{t} \log \frac{n_i}{n_s}$$

Por influência de numerosos factores, dos quais a concentração e a temperatura são de extraordinária importância, as curvas obtidas diferem do tipo que referimos anteriormente, adquirindo, com muita frequência, a forma sigmoide.

É o que se observa na figura n.º 2, onde se representam várias curvas de sobrevivência para concentrações variáveis de fenol.

Para as concentrações mais fracas observa-se com muita nitidez uma velocidade de desinfecção inicial bastante lenta, seguida dum rápido aumento de mortalidade, praticamente logarítmico, ficando finalmente um número de células residuais mais resistentes ao agente letal.

Para concentrações mais fortes a fase inicial de atraso fica muito reduzida e as curvas tendem para logarítmicas.

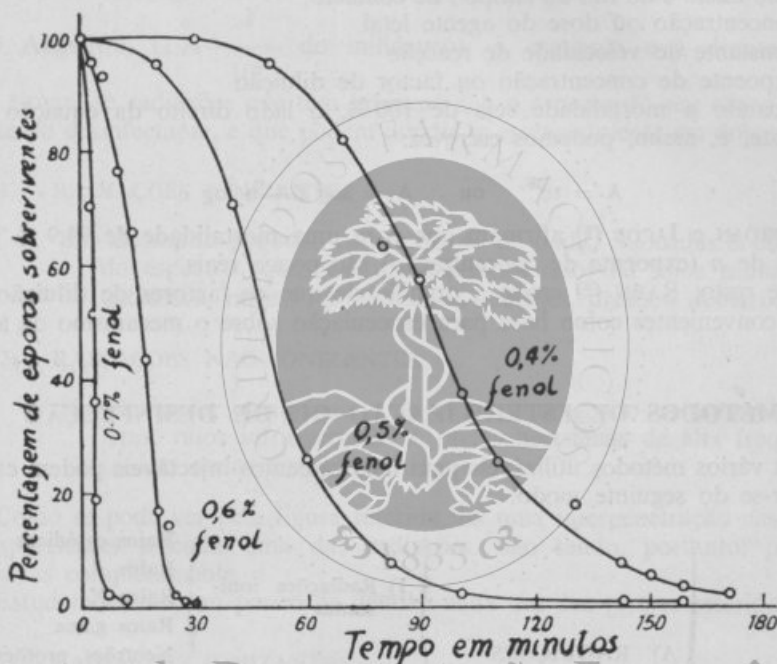


Fig. 2

Segundo HENDERSON SMITH (2) essa fase estacionária inicial existe sempre, embora, muitas vezes, não possa ser detectada pelos métodos vulgares de apreciação.

Irregularidades neste tipo de curvas são umas vezes devidas a erros de ensaio, outras vezes a resistências variáveis nos elementos que constituem a mesma população microbiana.

A influência da temperatura na dinâmica da desinfecção ou da esterilização, pode ser definida pelo *coeficiente de temperatura* que será a mudança na velocidade de desinfecção para cada aumento de um grau de temperatura.

Este índice de calor é apreciado num intervalo de 10 graus e expresso pela fórmula seguinte:

$$C_t = \frac{tx^{\circ}}{t(x^{\circ} + 10)}$$

em que o numerador é o tempo necessário para matar um certo número de microorganismos a  $x$  graus, e o denominador o tempo para matar o mesmo número de microorganismos a  $x + 10$  graus.

Este coeficiente é uma função exponencial do aumento de mortalidade.

A influência da concentração pode ser avaliada pelo *expoente de concentração ou índice de diluição*, expresso pela seguinte equação:

$$Ktc^n = \frac{\log n_i}{\log n_s}$$

em que  $n_i$  e  $n_s$  são, respectivamente, os números de microorganismos existentes no início e no fim do tempo  $t$  de contacto;

$c$  = concentração ou dose do agente letal

$k$  = constante de velocidade de reacção

$n$  = expoente de concentração ou factor de diluição

Quando a mortalidade seja de 100%, o lado direito da equação será constante, e, assim, podemos escrever:

$$A = tc^n \quad \text{ou} \quad A = \log t + n \log c$$

JORDAN e JACOB (8) afirmam que para uma mortalidade de 99,9% já os valores de  $n$  (expoente de concentração) são pouco reais.

De resto, RAHN (9) emite a opinião de que os factores de diluição são pouco convenientes como base para especulação sobre o mecanismo de acção letal.

## MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO OU DE DESINFECÇÃO

Os vários métodos utilizáveis para medicamentos injectáveis podem esquetizar-se do seguinte modo:

MÉTODOS DE ESTERILIZAÇÃO OU DE DESINFECÇÃO

I	A FRIO	A) RADIAÇÕES	1) Radiações ionisantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raios catódicos</li> <li>Raios <math>\beta</math></li> <li>Raios X</li> <li>Raios gama</li> <li>Neutrões, prótons, etc.</li> </ul>
			2) Radiações não ionisantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ultra-violetas</li> <li>b) Ultra-sons</li> <li>c) Rádio-freqüência</li> </ul>
		B) FILTRAÇÃO ESTERILIZANTE		<ul style="list-style-type: none"> <li>a) formaldeído</li> <li>b) óxido de etileno</li> <li>c) <math>\beta</math>-propiolactona e outros compostos</li> </ul>
II	PELO CALOR	C) SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS NO ESTADO GASOSO		
		A) CALOR SECO		
		B) CALOR HÚMIDO	1) à pressão normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Tindalização</li> <li>b) 100° C</li> <li>c) vapor fluente</li> <li>d) 100°C + bacteriostático</li> </ul>
		2) sob pressão		Autoclavagem

## I — ESTERILIZAÇÃO OU DESINFECÇÃO A FRIO

### A) — Esterilização ou desinfecção por radiações

Se agruparmos as diversas radiações por ordem dos seus comprimentos de onda, ou da sua frequência, obtemos aquilo a que poderemos chamar «espectro electromagnético», representado na figura 3.

Como se verifica, a zona visível do espectro solar é mínima em relação às restantes. Abrange radiações com o comprimento de onda entre 4.000 e

8.000 Angström ( $1 \text{ \AA} = \frac{1}{10^7}$  do milímetro). À esquerda e à direita desta

zona situam-se radiações que têm interesse sob o aspecto do seu efeito esterilizante ou desinfectante, e que podem dividir-se essencialmente em dois grupos:

#### 1) — RADIAÇÕES IONIZANTES

São de muito pequeno comprimento de onda, colocadas à esquerda do espectro solar. Compreendem os raios X, raios gama, raios catódicos, raios  $\beta$ , partículas  $\alpha$ , neutrões, prótons, deuterões, etc.

#### 2) — RADIAÇÕES NÃO IONIZANTES

São de maior comprimento de onda, abrangendo os raios ultravioletas, raios infra-vermelhos, ondas hertzianas de alta frequência (radar, ondas curtas) e ultra-sons.

Como se pode ver pela figura referida, há uma interpenetração nas zonas correspondentes a cada uma das radiações, não sendo, portanto, possível separá-las completamente.

Estudemos com um pouco de detalhe cada um dos grupos referidos:

#### 1) — RADIAÇÕES IONIZANTES

Quando se fala em «esterilização fria» ou «esterilização electrónica», termos tão em voga nos nossos dias, quer-se referir à aplicação das várias formas de radiações ionizantes, aquelas que representam, de resto, o campo onde maiores avanços se tem feito nos últimos anos.

##### a) — Mecanismos de acção

A absorção da radiação incidente conduz a mudanças moleculares, no material irradiado, com produção de complexos activados. Essa activação é reversível na maior parte dos compostos com moléculas relativamente simples. Pelo contrário, nos microrganismos, de estrutura molecular muito complexa, originam-se mudanças químicas irreversíveis, especialmente nos cromosomas<sup>(10, 11)</sup>.

Portanto a interferência no metabolismo celular seria, neste caso, trazida por transformações estruturadas nas nucleoproteínas e em certos amino-ácidos essenciais.

# ESPECTRO ELECTRO-MAGNÉTICO

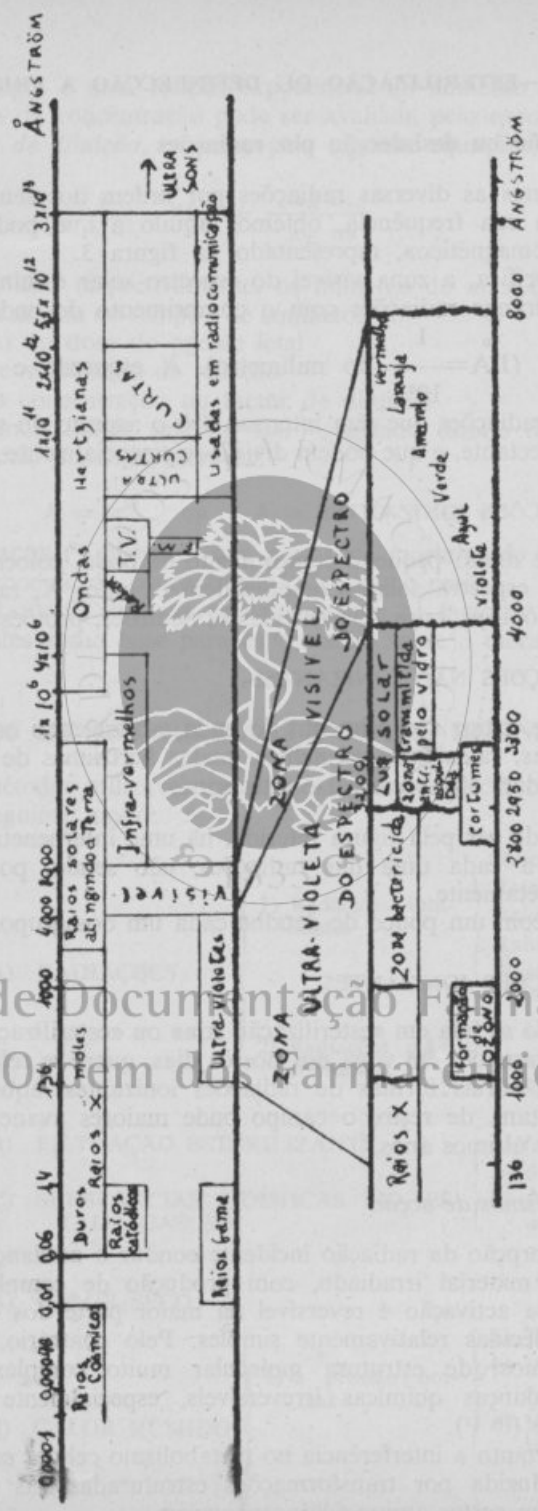


Fig. 3

Contudo o mecanismo da acção desinfectante ou esterilizante destas radiações, está longe de ser bem conhecido, o que justifica a existência de duas teorias: — *a da acção directa* (1, 2, 3, 12, 13), que estabelece que o efeito letal é devido a um impacto directo das radiações com um alvo constituído por elementos sensitivos, cujo volume seria de 0,06 do da própria bactéria; e *a da acção indirecta*, apoiada por PROCTOR e GOLDBLITH (14), que atribui a acção esterilizante à ionização, seja ela levada a efeito sobre nucleoproteínas ou sobre fermentos. Portanto, neste caso, haveria uma marcada acção química resultante dos iões produzidos quer nos próprios microorganismos, quer no meio que os rodeia. Os efeitos da irradiação são complexos, mas parecem estar bastante relacionados com oxidações biológicas.

#### b) — Dinâmica do processo

Considera-se geralmente que, a semelhança do que acontece com outros processos de esterilização ou de desinfecção, a influência letal segue, também, neste caso, uma forma exponencial embora algumas vezes se possa obter uma curva tipicamente sigmoide (11). A resposta logarítmica obter-se-á sempre que o microorganismo necessite, para a sua inactivação, apenas um «tiro». Se precisa de dois ou mais «tiros», o gráfico de sobrevivência será antes sigmoide.

Isto pode ser demonstrado com leveduras, respectivamente haplóides e diplóides.

Para o caso das bactérias, geralmente aceita-se a curva exponencial, cuja inclinação é independente do número de germes, isto é, para determinado microorganismo e determinada dose de radiação a percentagem de mortalidade é constante.

O processo, aparentemente não depende da temperatura nem da velocidade de aplicação e pode exprimir-se pela seguinte equação:

$$N/N_0 = e^{-Lt}$$

em que:

$N$  = número de sobreviventes ao fim do tempo  $t$

$N_0$  = número inicial de microorganismos

$L$  = constante da velocidade de reacção

se definirmos  $L$  em termos do número médio,  $a$ , de quanta de energia absorvida por segundo, poderemos escrever:

$$\frac{N}{N_0} = e^{-0,06 at}$$

uma outra forma da primeira expressão é a seguinte:

$$\frac{N}{N_0} = e^{-\frac{D}{D_0}}$$

em que o primeiro membro é a fracção de microorganismos sobrevivendo a uma dose  $D$  de radiação, sendo  $D_0$  a *dose média letal* (quantidade de radiações de que resulta uma sobrevivência de 37 %).

a) — Raios catódicos

Quando se estabelece uma alta diferença de potencial entre um cátodo e um ou mais ânodos, num tubo onde se fez um vácuo bastante grande, o cátodo emite feixes de electrões chamados raios catódicos.

Sob a influência de forças electrostáticas esses electrões adquirem alta velocidade, aumentando a sua energia cinética e o seu poder de penetração. Podem também ser acelerados e reunidos num feixe estreito que sairá do tubo através de uma «janela». São estes os princípios básicos observados na construção de várias máquinas produtoras e aceleradoras dos raios catódicos, das quais citaremos o gerador de VAN GRAAF, o acelerador linear, o transformador ressonante, o capacitador e o betatrão<sup>(10, 12, 15)</sup>. Somente os dois primeiros possuem valor prático, tendo os restantes apenas um interesse académico.

A energia ganha por um electrão em movimento através de uma diferença de potencial de um volt, denomina-se *electrão-volt*, por abreviatura, «e. v.».

Para fins de esterilização, a energia necessária é muito maior, adoptando-se, como unidade prática, a energia de um «milhão de electrões-volt» abreviadamente M. E. V.

As unidades usadas para medir as radiações ionisantes são as seguintes<sup>(2, 10, 12)</sup>:

*röntgen* — equivale à absorpção de energia de 83 ergs/gm de ar.

*rad* — equivale à absorpção de energia de 100 ergs por gr. de material a irradiar.

*rep* — *equivalente físico do roentgen* — é a quantidade necessária para produzir o equivalente de ionização do roentgen.

Para fins práticos estas unidades equivalem-se.

Com o intuito de medir as doses de radiações dispõe-se actualmente de vários métodos:

*electrométrico* — em que a radiação é recebida num pequeno condutor metálico e a energia colectada é avaliada pela corrente produzida.

*calorimétrico* — em que a energia pode ser expressa em quantidades de calor originado.

*electrostático* — que implica a passagem de radiação através de placas carregadas, verificando-se a mudança de carga.

químico — possivelmente o mais promissor, baseado por exemplo na oxidação do sulfato ferroso a férrico, em solução.

O poder penetrante máximo dos raios catódicos pode ser avaliado pela expressão:

$$R_{\max} = \frac{0,542E - 0,133}{\rho}$$

em que E é o número de MEV com que os electrões foram acelerados. Portanto, «à priori», quanto maior for o valor de E, maior será a penetrabilidade.

No entanto, verificam-se limitações impostas pela possibilidade do aparecimento de radioactividade induzida, para valores de E superiores a 15 MEV<sup>(12)</sup>.

Quanto à ionização provocada pelos raios catódicos verifica-se, pela figura n.º 4, que não é uniforme, no mesmo meio, atingindo o máximo a cerca de 1/3 da sua penetração extrema, caindo, por último, a zero, porque os electrões ionizantes perdem a sua energia e tornam-se progressivamente mais dispersos.

Algumas instalações industriais, utilizando electrões acelerados, estão já em funcionamento rotineiro<sup>(16, 17)</sup>.

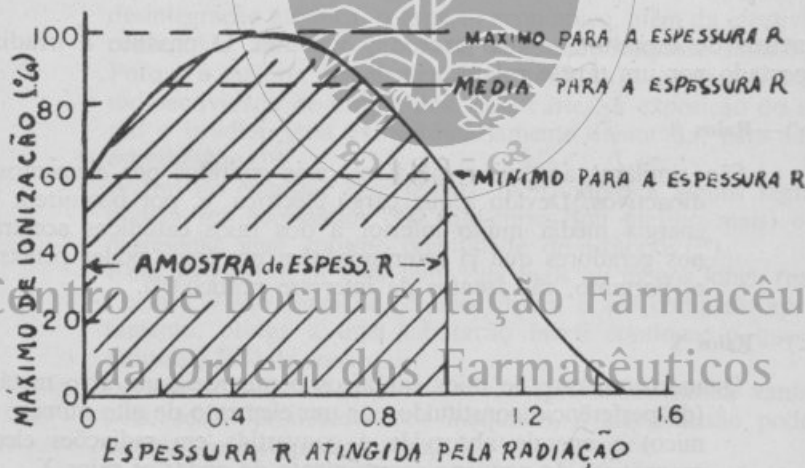


Fig 4

Na figura n.º 5 representa-se, esquemáticamente, uma dessas instalações, destinada à esterilização de cut-gut, embora possa ser perfeitamente aplicável ao caso dos injectáveis<sup>(18)</sup>.

A alma do aparelho é um tubo electrónico, com 2 metros de comprimento, onde os electrões são produzidos e acelerados a 7 MEV.

Esses electrões são conduzidos por uma onda de radar até ao material a esterilizar, onde chegam com uma velocidade muito semelhante à da luz. A exposição é feita em local apropriado, revestido de paredes protectoras de



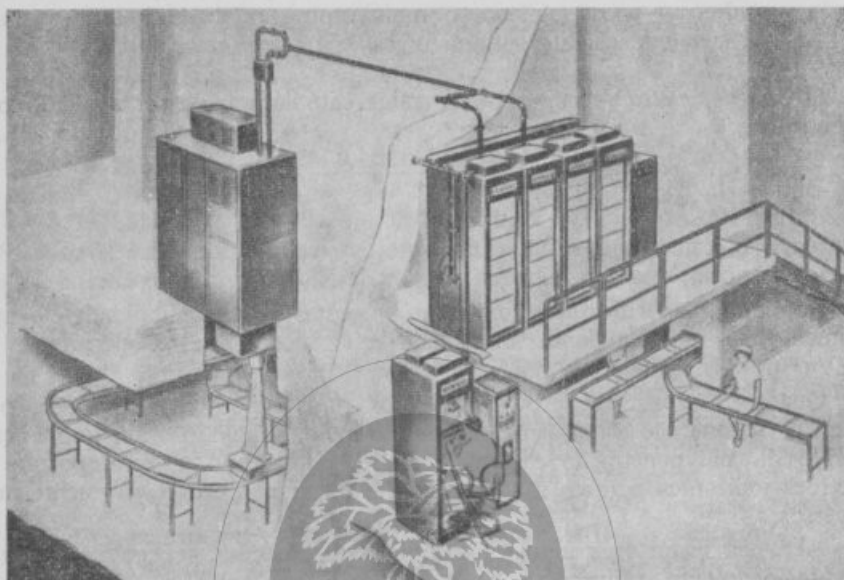


Fig. 5

2,5 metros de espessura, e não excede 1 segundo. O produto a irradiar é transportado por um tapete rolante.

b') — Raios  $\beta$

São similares aos raios catódicos, mas emitidos por elementos radioactivos. Devido à sua carga eléctrica, e, por possuírem uma energia média muito inferior à dos raios catódicos acelerados nos geradores que já referimos, têm um fraco poder penetrante e, portanto, são isentos de interesse prático<sup>(10)</sup>.

c') — Raios X

Quando um feixe de raios catódicos bombardeia um alvo metálico, (de preferência constituído por um elemento de alto número atómico) a energia absorvida é convertida em radiações electromagnéticas de pequeno comprimento de onda: os raios X.

Na maior parte dos geradores, o feixe catódico é produzido num tubo acelerante, saindo os raios X resultantes, através duma janela especialmente construída.

O espectro de emissão destas radiações abrange comprimentos de onda entre  $10 \text{ \AA}$  e  $10^{-4} \text{ \AA}$ , dependendo da voltagem, do ângulo de incidência do feixe de raios catódicos no alvo metálico, da natureza desse alvo e, também, da natureza da janela por onde emergem os raios X.

Assim, podem distinguir-se dois grupos: o dos *raios X moles* produzidos a voltagens que podem atingir os 100 kilovolts e dotados de fraco poder penetrante; e o dos *raios duros* produzidos a voltagens muito superiores e dotados de excelente poder penetrante.

Embora a penetrabilidade dos raios X seja maior que a dos raios catódicos, em consequência de apenas 5 % da energia electrónica do feixe incidente ser aproveitada, e os restantes 95 % dissipados em calor no alvo metálico <sup>(15)</sup> o valor prático destas radiações, para fins de esterilização, é muito reduzido, pois tornar-se-ia necessária uma exposição de 10 ou 20 minutos, encarecendo o método de maneira proibitiva.

#### d') — Raios Gama

São emitidos por elementos radioactivos naturais ou artificiais. De comprimento de onda muito pequeno, praticamente igual ao dos raios X duros, diferem destes em que, para cada elemento gerador, são emitidos em um ou dois comprimentos de onda fixos, em vez de espectro contínuo.

Como fontes produtoras destas radiações têm sido utilizados o Cobalto 60 ou o Tântalo 182, que por sua vez se podem obter por bombardeio do cobalto e tântalo com neutrões.

As radiações gama provenientes dos elementos referidos alcançam energias médias de 1,23 e 1,15 M. E. V., respectivamente, portanto sem o perigo de induzirem radioactividade residual. Últimamente, também se tem utilizado, para o fim em vista, o Césio 137 <sup>(16)</sup>.

Agora, que são relativamente fáceis de obter sub-produtos da desintegração atómica, o aspecto económico, além da efectividade conseguida, tornou o problema de grande interesse actual.

Porque a maioria dos elementos emitindo raios gama, possui uma radioactividade de ordem dos 1000 curies, a exposição do material a irradiar seria extraordinariamente demorada, para fins de esterilização <sup>(17)</sup>.

A fim de encurtar esse tempo, reduzindo-o a alguns segundos podem ser necessários 500 kilo-curies (ou mesmo mais) o que representa uma enorme quantidade de isotopos <sup>(20)</sup>.

Esse material, com uma semi-vida mais ou menos longa (para o Césio 137 são cerca de 33 anos), para o seu completo aproveitamento, obriga a uma laboração fabril contínua, o que nem sempre é fácil de conseguir.

A este respeito, os raios catódicos apresentam nitida vantagem pois, sendo produzidos por máquinas, a sua emissão pode ser parada em qualquer momento.

Devido a não possuírem carga eléctrica, os raios gama têm um grande poder penetrante que pode alcançar a espessura de 25 cm., portanto, muito maior do que o dos raios catódicos. A curva de ionização-penetrabilidade é inteiramente diferente da que indicámos para os raios catódicos. No caso dos raios gama e raios X, a penetração é tipicamente exponencial, podendo expressar-se pela lei de Lambert-Beer:

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

em que

$I_0$  — quantidade de radiação atingindo uma dada superfície de espessura  $x$ .

$I$  — quantidade de radiação emergindo dessa superfície de espessura  $x$ .  
 $\mu$  — coeficiente de absorção linear para a respectiva radiação.

Portanto, neste caso, teóricamente, a dose de radiação nunca cai a zero. Esta maior uniformidade de ionização matará mais microorganismos do que a mesma dose obtida a partir dos raios catódicos.

Contudo, a necessidade, já referida, de utilizar uma grande quantidade de rádio-isótopos e de laborar continuamente, parecem ser as causadoras da preferência dada aos raios catódicos para fins de esterilização.

e) — Partículas  $\alpha$ , neutrões, prótons, deuterões:

Estas radiações ionizantes têm a particularidade de provocar alterações nucleares, produzindo radioactividade no material irradiado.

Portanto, não possuem qualquer interesse prático no campo a que nos temos estado a referir.

Quanto à dose letal das radiações ionizantes, verificou-se que é variável com a fonte de radiações, como já indicámos, com a microorganismo, (o mais resistente parece ser o *Chlostridium sporogenes*), com vários outros factores, como o efeito de oxigénio, a idade, o pH da cultura, o frio, a humidade, etc., e, sobretudo, com a concentração em microorganismos presentes, o que é demonstrado pelo figura n.º 6.

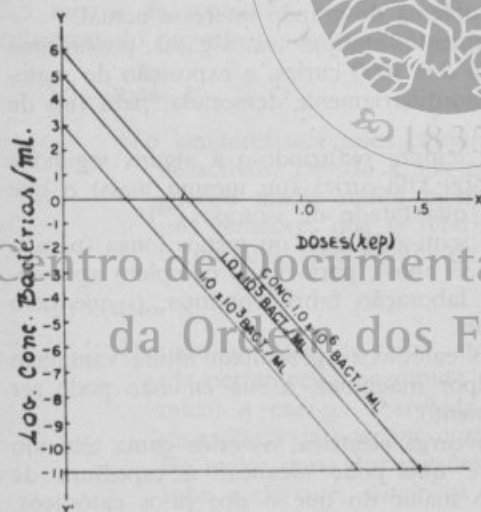


Fig. 6

Nela se mostram as várias doses de raios catódicos necessárias para reduzir ao mesmo nível de desinfecção, diferentes concentrações iniciais do microorganismo.

Verifica-se, também, como já referimos, que a concentração do microorganismo não influi na percentagem de mortalidade obtida com determinado dose de radiação, e, portanto, a inclinação das curvas será a mesma.

Após vários ensaios, estabeleceu-se como dose necessária a fins de esterilização, a de  $2 \times 10^6$

r. e. p., embora uma grande quantidade de germes já seja destruída por 500.000 r. e. p. (12).

Os microorganismos sobrevivendo a doses sub-letais passam a não se reproduzir de maneira normal.

Na realidade, segundo os trabalhos de BILLEN (22) as exigências nutritivas são maiores e até a temperatura de incubação ideal passa a ser de 18° C. para os germes que antes se desenvolviam bem a 37°.

A utilização das radiações ionizantes como meio de esterilização oferece as seguintes vantagens:

- 1.º — Os produtos podem ser submetidos às referidas radiações, já acondicionados nas suas embalagens, dado o grande poder de penetração dos raios gama e raios catódicos (<sup>10, 12, 13</sup>).
- 2.º — A temperatura no interior das ampolas ou frascos contendo a preparação injectável, não sofre aumento superior a 4º,5 C (<sup>10, 11, 12, 15</sup>).
- 3.º — O método é económico, graças aos aparelhos produtores das radiações, ou mercê das actuais disponibilidades de sub-produtos da desintegração atómica.  
O optimismo de alguns autores americanos (<sup>10, 12, 15, 17, 20</sup>) vai tão longe que afirmam a possibilidade dos métodos que acabámos de referir poderem competir, economicamente, com os do calor.
- 4.º — Na maior parte dos produtos ensaiados, a esterilização por radiações ionizantes não ocasiona perda de potência ou alterações, segundo as experiências de CONTRUIS e col. (<sup>10</sup>), de COLOVOS e col. (<sup>21</sup>) e outros (<sup>11</sup>).

Este processo tem sido experimentado com vários antibióticos (penicilina, estreptomicina, cloranfenicol, tetraciclina) com várias hormonas (em especial corticosteroides), com hidrolisados de proteínas, etc.

O método tem, também, mostrado grande utilidade na esterilização de soros e vacinas.

Em contrapartida a esterilização pelas radiações referidas tem-se mostrado inaplicável à insulina, heparina e derivados da pituitária que são completamente destruídos (<sup>11, 19</sup>). Também as soluções diluídas de ácido ascórbico e as de niacina acusam notável quebra de título, notando-se, contudo, o facto curioso duma protecção mútua quando estas duas substâncias se encontram presentes na mesma solução (<sup>24</sup>). Ainda é de lamentar que os pirogénicos sejam particularmente resistentes a estas radiações, necessitando 20 milhões de r. e. p. (dose 10 vezes maior que a exigida para a esterilização de microorganismos) para sua inactivação (<sup>25</sup>).

No respeitante ao vidro das ampolas, verifica-se que após a irradiação se torna escuro.

Esse inconveniente foi, no entanto, resolvido pelos fabricantes de ampolas incorporando um sal de cério na massa do vidro (<sup>19</sup>).

## 2) — RADIAÇÕES NÃO IONIZANTES

### 1) — Raios Ultra-violetas

Caminhando no espectro electromagnético no sentido das radiações de maior comprimento de onda, encontramos, imediatamente a seguir aos raios X moles, os raios ultra-violetas.

Possuem um espectro de emissão, relativamente amplo, abrangendo comprimentos de onda desde os 200 Å aos 4.000 Å, um dos limites da zona visível. Contudo, apenas uma pequena parte do seu espectro possui efeitos bactericidas.

Em geral considera-se como efectiva, nesse sentido, a zona compreendida entre os 2.400 e 2.800 Å.

Dentro destes limites o comprimento de onda ideal depende das espécies do microorganismo (2652 Å para estafilococos<sup>(26)</sup>, 2.540 Å para outros tipos de bactérias, etc.).

Por razões de ordem prática, os raios ultravioletas são produzidos em lâmpadas de quartzo, de vapor de mercúrio, que emitem 95 % das radiações sempre no comprimento de onda de 2537 Å, tornando, portanto, inútil qualquer discussão teórica sobre aquele problema<sup>(15)</sup>.

Quanto ao seu mecanismo de acção, têm-se admitido que estas radiações provocam uma «excitação» das moléculas receptivas, motivada por um transporte de energia adicional aos electrões orbitais conduzindo-os, assim, a um estado de desequilíbrio e de maior reactividade.

As moléculas primeiramente afectadas são as de grande tamanho, tendo-se sugerido que o efeito bactericida é devido a alterações na estrutura do ácido nucleico celular<sup>(27)</sup>.

Dado que a gama bactericida dos ultravioletas fica muito perto da zona visível, é de esperar que o *quantum* de energia irradiada pelos raios ultravioletas seja pequeno e, desse modo, o poder de penetração extremamente reduzido.

Assim, a sua aplicação ao caso dos injectáveis é bastante limitada, embora referida para algumas vacinas e soros, pois obriga a uma irradiação em recipiente aberto (dada a quase total retenção dos ultravioletas pelo vidro), ou em ampolas de quartzo, o que seria economicamente proibitivo.

Por outro lado, devido ao seu fraquíssimo poder de penetração, os raios ultravioletas só podem ser utilizados em superfície<sup>(28)</sup>. Também, GALLEOTTI demonstrou que estas radiações só têm efeito sobre as bactérias suspensas em água pura, não acontecendo o mesmo quando o líquido contém substâncias orgânicas. Nestes casos torna-se necessária uma exposição de duas a três horas para conseguir o efeito esterilizante.

Admitindo a hipótese remota de utilizar os raios ultravioletas, nas condições que indicámos, ainda seria contra-indicado o seu uso para solutos injectáveis pelas alterações químicas que podem provocar, tais como decomposições com desprendimento gasoso (caso da glucose e da frutose que dão formaldeído e óxido de carbono), oxidações (glicerina), e hidrólises (sacarose).

Portanto, para o caso que nos interessa, a utilização dos ultravioletas fica limitada à manutenção do ambiente asséptico<sup>(16, 29)</sup>, aliás de extraordinária importância na técnica asséptica e, assim, na preparação de injectáveis extemporâneos, assunto que será desenvolvido na próxima palestra pelo colega Carlos Silveira.

## 2) — Ondas hertzianas de alta frequência

Compreendem as «ondas curtas» cujas frequências vão de 1 a 50 megaciclos/segundo e «ondas ultra-curtas» (radar) de frequência mais elevada — 50 a 350 megaciclos/segundo.

Embora já se tenham publicado vários trabalhos de investigação sobre o efeito das ondas hertzianas de alta frequência nos microorganismos, as conclusões dos respectivos investigadores não são de molde a poder-se estabelecer um mecanismo de acção destes campos eléctricos.

Surgem as contradições, chegando-se a afirmar que certas frequências específicas podem estimular o crescimento das bactérias em vez de o inibir<sup>(30)</sup>.

A maioria dos trabalhos pretende provar a existência duma *acção letal específica*, diferente da produzida pelo calor desenvolvido no meio, durante o tratamento.

Porém, JACOBS e colaboradores <sup>(31)</sup> e INGRAM e PAGE <sup>(32)</sup>, embora trabalhando com sistemas de irradiação diferentes, verificaram que, eliminando o efeito do calor por utilização de meios de baixa condutibilidade, o efeito letal era muito escasso, e mesmo assim, atribuível a pequena acção térmica residual.

Trabalhos posteriores parecem confirmar aquela conclusão.

Mesmo admitindo como agente letal, o calor produzido, o processo, quanto a nós, ainda apresenta bastantes vantagens sobre os clássicos métodos do calor, uma vez que, pelas ondas hertzianas de alta frequência, são destruídos primeiramente os microorganismos, antes de qualquer aquecimento, através do líquido, ter atingido, por convexão, o vidro da ampola.

O ciclo de aquecimento é, portanto, contrário ao dos processos clássicos do calor em que se exige bastante tempo para, por convexão, o calor vindo de fora para dentro, atingir as bactérias.

Deste modo, nos processos por ondas hertzianas, a substância medicamentosa deverá ser muito menos alterada pois a exposição pode necessitar apenas alguns segundos.

Pessoalmente, estamos trabalhando com um aparelho na frequência dos 32 megaciclos e com o qual pudemos até agora verificar a influência duma grande quantidade de variáveis, algumas não descritas, no decorrer do processo letal.

### 3) — Ultra-sons

Embora todas as ondas cuja frequência seja superior ao limite máximo do audível, se possam considerar como ultra-sons, na prática a sua gama de frequências situa-se entre 10 kilociclos e 1,5 megaciclos por segundo.

Dois tipos de aparelhos são utilizados para a sua produção: aqueles em que a frequência é obtida por meios mecânicos, atingindo-se, por esse processo, os 20 kilociclos, e os que utilizam as vibrações de quartzo piezoeléctrico, alcançando 1,5 megaciclos por segundo.

No referente aos efeitos dos ultra-sons sobre os microorganismos, o estudo do mecanismo de acção letal teve como principal dificuldade a eliminação da variável temperatura, produzida pela exposição de líquidos às ondas ultra-sónicas.

Mercê de dispositivos especiais chegou-se à conclusão de que, ao contrário do que parece acontecer com as ondas curtas ou ultra-curtas (radar), o efeito letal se deve a uma acção específica.

Dum modo geral, todos os autores concordam que o factor dominante é o fenómeno da *cavitação* <sup>(33, 34)</sup>.

Na realidade, os ultra-sons provocam flutuações extremas da pressão mecânica no líquido, que dá origem, em primeiro lugar, à formação de pequeníssimas cavidades nos sectores onde a pressão local é reduzida, seguindo-se imediatamente o colapso dessas cavidades e uma pressão mecânica extrema, alternando-se estas duas fases numa frequência dependente da frequência de transmissão.

Para outros autores a cavitação dava origem a uma libertação dos gases dissolvidos no protoplasma dos microorganismos que, rompendo a membrana celular, provocariam a morte desses seres.

Parece que a destruição é tanto maior quanto maior for a potência da emissão dos ultra-sons, reservando-se um papel mais secundário à frequência (<sup>35</sup>).

Quanto à sensibilidade dos microrganismos a este processo de esterilização parece pouco concretizada, atribuindo-se, no entanto, dum modo geral, uma grande resistência aos esporos de bolores e a alguns virus (<sup>36</sup>).

Tal como na maioria dos processos de desinfecção, a mortalidade é exponencial.

A velocidade letal é influenciada pela idade de cultura, pela concentração dos microrganismos, pela natureza do meio em que estão suspensos, etc. (<sup>35, 37, 38</sup>).

Embora o número de aplicações dos ultra-sons em farmácia aumente dia a dia (<sup>33, 34, 39</sup>), o seu interesse como agente de desinfecção ou esterilização, se bem que mal estudado, podendo ainda oferecer amplo campo de pesquisa, parece estar previamente condenado para os solutos injectáveis aquosos, dada a facilidade com que se podem originar oxidações provenientes da água oxigenada que se forma por exposição a estas ondas ultra-sónicas (<sup>13, 38, 40</sup>).

#### B) — Filtração esterilizante

É um método usado amplamente na indústria farmacêutica, e de extrema utilidade para o caso de soluções de substâncias termo-labéis.

Tem a vantagem, sobre todos os outros processos, de remover os microrganismos, embora não retire os seus produtos metabólicos, tóxicos ou não.

Os vários tipos de filtros para este fim são os seguintes:

##### a) *Porcelana porosa*

Utilizada em placas ou no fabrico das velas de Chamberland. Necessitam de extremos cuidados na limpeza e esterilização (lavagem com água corrente, água destilada, permanganato de potássio, água oxigenada ou bissulfito de sódio, novamente água destilada, desidratação com álcool, secagem e esterilização a seco ou na autoclave).

##### b) *Terra de infusórios*

Velas filtrantes do tipo Berkefeld, que necessitam cuidados semelhantes às anteriores.

##### c) *Placas de amianto*

Filtros do tipo Seitz, Sterimat, etc. Também se fabricam noutro material fibroso. Igualmente necessitam cuidados na sua manipulação pois podem fraccionar-se, especialmente, quando húmidos. Têm a vantagem sobre os anteriores de se poderem regenerar após cada filtração; como desvantagens citam-se a cedência de alcalinidade, o seu poder adsorvente (proveniente da sua carga negativa) que pode reter quantidades apreciáveis de substâncias terapêuticamente activas, e, por último, a tendência a ceder fibras ao filtrado.

## d) Vidro poroso

De introdução mais recente que os anteriores, obtêm-se por aquecimento de vidro pulverizado, ligeiramente abaixo do ponto de fusão. Embora com carga negativa, o seu poder adsorvente é menor que no caso dos filtros do tipo Seitz. Têm a vantagem de não ceder à solução nem alcalinidade, nem substâncias insolúveis, além da sua porosidade não ser alterada pela esterilização a seco e a sua limpeza ser facilmente conseguida com ácidos.

## e) Ultra-filtros

Obtêm-se à custa de várias membranas orgânicas, em geral, esteres da celulose. São usados especialmente para a remoção de virus e proteínas de grande molécula.

Todos os tipos de filtros têm graus de porosidade diversos, designados por números ou letras.

Consideram-se ultra-filtros aqueles cujo tamanho de poro seja igual ou inferior a 100 milimicra.

No que respeita ao mecanismo de filtração esterilizante, têm sido emitidas várias teorias mais ou menos bem fundamentadas.

Parece evidente que o facto dum filtro reter bactérias mais pequenas que o tamanho do poro, não deva ser atribuído a uma simples retenção mecânica<sup>(41)</sup>.

Surge, então, a teoria que explica este facto por acções electrostáticas, em que as paredes do filtro se carregariam electricamente por adsorção de iões e as bactérias fixariam irreversivelmente um grande número de iões sobre os agrupamentos carboxilados ou aminados das proteínas constitutivas.

Apesar da impossibilidade aparente duma retenção exclusivamente mecânica, para o caso que já referimos, aparece uma teoria mecânica em que se considera um filtro constituído por numerosos diafragmas extremamente delgados, cada um com os poros não coincidentes de camada para camada. Esses poros seriam diferentes no tamanho e irregulares na forma.

Assim, apresentar-se-iam aos microrganismos muitos obstáculos a passar, sendo o caminho a percorrer extraordinariamente sinuoso.

Poderemos dizer que na fixação das bactérias por filtração intervêm todas as constantes fisicoquímicas do soluto<sup>(45)</sup>.

A maior dificuldade ao utilizar este processo esterilizante, é a necessidade de recolher imediatamente o filtrado e distribuí-lo por ampolas ou frascos multi-dose.

Isso só será possível empregando nessas operações uma técnica asséptica perfeita.

As condições de trabalho ideais<sup>(42)</sup> seriam as seguintes:

- 1) — Operar em bloco fechado, estéril, mantido a uma ligeira sobrepressão por ar previamente esterilizado (filtrado por membranas fibrosas e irradiado por ultravioletas).



- 2) — Eliminar, tanto quanto possível, as bactérias em suspensão no ar, utilizando os seguintes processos:
  - a) — Eliminação de poeiras (electricamente).
  - b) — Retenção mecânica por sistema da superficies oleadas.
  - c) — Retenção por condensação dum nevoeiro.
- 3) — Esterilizar, previamente, todo o material e os componentes da fórmula que não sejam termo-lábeis.
- 4) — Filtrar rapidamente, auxiliando com pressão negativa ou positiva (uma filtração lenta pode conduzir ao aparecimento de produtos tóxicos do metabolismo das bactérias e inclusivamente facilitar o desenvolvimento microbiano).
- 5) — Adicionar um bacteriostático compatível.
- 6) — Manter o meio ambiente sob a acção dos raios ultravioletas, dispondo as lâmpadas germicidas de forma a utilizar a sua máxima eficiência sem prejudicar o pessoal fabril.
- 7) — Obrigar esse pessoal à utilização de vestuário estéril e de máscaras e óculos de protecção.

### C — Esterilização por substâncias químicas

Ainda dentro da esterilização a frio queremos fazer uma breve referência ao emprego de agentes químicos. A esterilização por via química, parecendo muito cómoda, tem uma série de limitações que a tornam pouco prática, quando utilizada em grande escala.

Em primeiro lugar existe sempre o perigo de que a substância reaja com a solução à qual se adicionou.

Outro grande inconveniente é o que advem do facto de se tornar necessário usar essa substância em baixa concentração e de molde a não evidenciar acção terapêutica própria (40).

Da adição da substância química desinfectante pode resultar um produto de toxicidade adicional.

De qualquer modo as soluções injectáveis conservadas por agentes químicos, não devem ser administradas endovenosamente, ou por via intra-raquidiana.

Correntemente utilizam-se substâncias químicas, como bacteriostáticos, em conjunto com outro método de esterilização (aquecimento a 100°, tinalização, filtração), como veremos.

#### a) — Esterilização por substâncias no estado gasoso

Um caso particular da esterilização química é o que emprega substâncias no estado gasoso.

Tem aplicação preponderante na desinfecção de medicamentos no estado sólido e portanto são de extraordinária importância no caso dos injectáveis extemporâneos (antibióticos, hormonas, polivitamínicos, etc.).

Em princípio utilizou-se para esse fim o formaldeído: mas depressa se evidenciaram os seus inconvenientes, tais como a obrigação duma humidade relativa bastante alta, a diminuição rápida da sua concentração no ar (1), o seu fraco poder penetrante, e dificuldades de remoção rápida e completa, pois o formaldeído deposita uma película constituída pelo seu polímero.