

SOCIEDADE TIPOGRÁFICA, LDA.
TIPOGRAFIA — ENCADERNAÇÃO
PAPELARIA

198-A, R. D. ESTEFÂNIA, 195-B
TEL. 43280 - 51429 — LISBOA



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: J. L. OLIVEIRA PERÚ — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

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

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TELEFONE 41433 — LISBOA-1

CORPO REDACTORIAL:

J. ALMEIDA BALTAZAR; J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. CARDOSO DO VALE; M. A. CONSTANTINO PORTELA; A. CORREIA RALHA; M. H. DIAS AGUDO; L. DUARTE RODRIGUES; A. FERNANDES COSTA; M. M. FERREIRA BRAGA; M. A. FIGUEIREDO; M. GRAÇA D'OLIVEIRA; J. J. IMAGINÁRIO MONTEIRO; A. LUPI NOGUEIRA; M. M. LUZ CLARA; A. MARQUES LHAL; A. MOZ TEIXEIRA; A. MOURATO VERMELHO; L. NOGUEIRA PRISTA; M. R. ORNELAS; A. PALLA CARREIRO; E. PAQUETE; A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; O. PINTO; M. H. QUIRINO ROSA; M. B. RAMOS LOPES; J. RAMOS MACHADO; H. SANTOS SILVA; L. SILVA CARVALHO; D. SILVA GOMES; A. SILVA SANTOS; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. XV * 1965

JANEIRO-MARÇO * N.º 1

TRABALHOS ORIGINAIS

ESTUDO DA ACTIVIDADE DE ALGUNS ANTI-BIÓTICOS E SUAS ASSOCIAÇÕES SOBRE ESTIRPES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* (*)

MARIA HELENA LOBO D'ÁVILA QUIRINO ROSA

1.ª Assistente dos Serviços Farmacêuticos dos
Hospitais Cívicos de Lisboa

Centro de Documentação Farmacêutica

INTRODUÇÃO

da Ordem dos Farmacêuticos

Ao escolhermos o nosso trabalho de apresentação ao concurso para Chefe de Serviços dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cívicos de Lisboa, procuramos encontrar um assunto tanto quanto possível de interesse imediato para o nosso meio hospitalar.

Em conformidade com este objectivo, e por sabermos tratar-se de um problema complexo e sempre actual, resolvemos efectuar um estudo comparativo da actividade de diferentes antibióticos, isolados e em associação, sobre estirpes

(*) Agradecemos aos Srs. Drs. Augusto Albuquerque da Fonseca, Silva Nunes, D. Maria Adriana de Figueiredo e Carlos Silveira todos os esclarecimentos, assistência e facilidades concedidas que tornaram possível a realização deste trabalho.

Estamos igualmente gratos à Sociedade Química Lepetit, por nos ceder os diferentes antibióticos com que trabalhamos e ao Sr. Doutor Mortó Dessai, por nos fornecer o plasma de que necessitámos durante o nosso estudo.

microbianas obtidas nos Hospitais Civis contribuindo deste modo para o esclarecimento do emprego das associações antibióticas.

Dado o número relativamente vasto de antibióticos existentes no momento presente tivemos, como é lógico, de limitar as nossas pesquisas apenas a alguns, tendo recaído a escolha sobre cinco que nos pareceram da maior importância: penicilina, estreptomycin, cloranfenicol, tetraciclina e novobiocina.

Embora inicialmente tivéssemos pensado em efectuar o estudo sobre vários gérmens patogénicos, fomos levados a abandonar essa ideia dado o tempo muito restrito de que dispunhamos para efectuar um trabalho desta índole. Por essa razão resolvemos estudar o comportamento de uma só espécie bacteriana escolhendo a que mais frequentemente tem sido encontrada responsável por infecções hospitalares: *Staphylococcus aureus*.

Achámos conveniente, antes de expormos as nossas investigações pessoais incluir um capítulo de generalidades, focando aspectos gerais do problema e alguns dados bibliográficos.

Se as circunstâncias o permitirem, é nosso desejo alargar o âmbito destas pesquisas, não só analisando muito maior número de casos a fim de corrigir possíveis anomalias que se possam ter verificado nos nossos ensaios, como analisar ainda outras associações antibióticas e o seu efeito sobre outros géneros bacterianos.

GENERALIDADES

O médico dispõe actualmente de elevado número de antibióticos para combater as infecções bacterianas.

Com a difusão desta terapêutica e com o emprego crescente de novos elementos que se descobrem anualmente, surge a necessidade de estudar detalhadamente a sua actividade em relação às estirpes das diferentes espécies microbianas. Por outro lado, torna-se necessário esclarecer as possíveis vantagens ou desvantagens que poderão resultar do uso das associações antibióticas. Trata-se dum problema da maior importância em relação a todas as bactérias e, em especial, no caso das infecções estafilocócicas, visto se ter verificado serem os estafilococos os agentes mais susceptíveis de provocar graves perturbações nos estabelecimentos hospitalares, em consequência de uma selecção continua de estirpes resistentes aos antibióticos habitualmente usados em cada uma dessas instituições (9, 15, 39, 42 e 60).

O estudo da actividade dos antibióticos sobre as diferentes espécies microbianas permitiu concluir que muitas vezes a sua acção resulta de interferências no metabolismo proteico bacteriano, embora continuem a subsistir muitas dúvidas quanto ao íntimo mecanismo desta acção. A própria bioquímica da síntese proteica, não está ainda completamente esclarecida o que contribui para tornar mais difícil a interpretação das acções inibidoras exercidas pelos antibióticos. As proteínas e os ácidos nucleicos são produtos finais altamente complexos da biosíntese, podendo os antibióticos impedir a sua formação actuando sobre diferentes sistemas metabólicos.

Quanto ao modo de acção da penicilina muitas experiências parecem evidenciar a sua interferência na assimilação de ácidos aminados como o ácido glutâmico, a lisina, o ácido aspártico, a alanina, a glicina, embora se desconheça se esta acção é primária ou secundária, por exemplo, resultante da alteração do metabolismo do ácido ribonucleico existente na parede celular das bactérias.

Em relação à estreptomycina pensa-se que actue sobre os enzimas respiratórios inibindo determinadas oxidases e que interfira na síntese do ácido ribonucleico.

No caso do cloranfenicol e das tetraciclinas o problema apresenta-se mais confuso, embora se considere como certo as acções inibidoras de certos enzimas e das sínteses proteicas.

Apesar de todas as dúvidas que ainda subsistem sobre quais os efeitos primários da acção dos diferentes antibióticos parece evidente que actuam por interferência em diferentes estágios do metabolismo celular, mas numa cultura bacteriana em multiplicação podem surgir novas células que, por conterem diferentes sistemas enzimáticos, são susceptíveis de realizar o metabolismo de modo diferente tornando-se, portanto, resistentes. Esta resistência pode ser devida a tolerância da droga ou a dependência quando os novos organismos são capazes de utilizar o antibiótico no seu próprio metabolismo, isto é, a droga transforma-se num metabolito para a bactéria, podendo até estimular o seu crescimento. Em qualquer dos casos, por mutação da estirpe inicial sensível, aparecem elementos bacterianos resistentes.

É ainda possível ocorrer um outro tipo de resistência microbiana devido às bactérias poderem sintetizar enzimas que exercem uma acção destruidora sobre os antibióticos.

Quanto ao aparecimento de mutantes resistentes, admite-se que o fenómeno ocorre normalmente mesmo na ausência dos antibióticos, embora as taxas de mutação sejam tão baixas que habitualmente essas mutantes não têm influência notável sobre as características gerais da população bacteriana. Porém, na presença do antibiótico dá-se uma destruição das células sensíveis, mantendo-se apenas a sobrevivência das mutantes resistentes, que então se multiplicam livremente originando uma cultura resistente.

As numerosas experiências realizadas neste domínio permitiram estabelecer que, na realidade, o aparecimento de estirpes resistentes a partir de culturas sensíveis é devido a mutações genéticas e que para os diferentes antibióticos as mutações se dão independentemente e por mecanismos distintos. Por este motivo, com a utilização das associações antibióticas estão muito diminuídas as possibilidades de surgirem estirpes resistentes, visto ser necessário uma mutação dupla para se originar uma estirpe simultaneamente resistente aos dois elementos do par.

O problema das infecções por estirpes bacterianas resistentes foi um dos factores determinantes da utilização em terapêutica das associações antibióticas, contudo, as associações não foram utilizadas unicamente com o objectivo de evitar o aparecimento de resistência.

Dum modo geral pode dizer-se que os fins a que se propõe a terapêutica antibiótica combinada se resumem nos seguintes pontos:

- 1 — Actuar rapidamente em presença de um agente infeccioso não determinado ou cuja sensibilidade não está esclarecida.
- 2 — Alargar o espectro de acção em presença de uma infecção mista.
- 3 — Diminuir a toxicidade própria dos antibióticos empregados, pela redução da dosagem individual usada na associação.
- 4 — Prevenir ou retardar o aparecimento de estirpes bacterianas antibiótico-resistentes.
- 5 — Actuar possivelmente sobre estirpes microbianas parcialmente resistentes a cada antibiótico.

- 6 — Obter uma acção bactericida nitidamente superior à que seria de esperar pela soma das actividades dos elementos do par, isto é, obter uma acção sinérgica.

Como é compreensível este último aspecto mereceu especial atenção da parte dos investigadores. São notáveis os conceitos de LACEY⁽³⁷⁾ que analisou em pormenor o mecanismo do sinergismo quimioterápico. Este autor divide o sinergismo antimicrobiano em duas grandes classes: sinergismo cito-tóxico e sinergismo não cito-tóxico.

O sinergismo cito-tóxico manifesta-se por acção tóxica directa, bactericida ou bacteriostática e é demonstrável «in vitro» numa população homogénea de micróbios.

O sinergismo não cito-tóxico não é demonstrável «in vitro» numa população homogénea, podendo no entanto sê-lo com uma população bacteriana heterogénea.

Dentro do sinergismo cito-tóxico LACEY considera descriminadamente o problema nos seus múltiplos aspectos. No capítulo que nos interessa de momento, isto é, o sinergismo resultante da actividade de duas drogas tóxicas associadas, admite seis grupos de associações que se podem distinguir entre si, pelo seu comportamento «in vitro», modo de inibição e tipo de resistência cruzada. Analisemos as diferentes possibilidades consideradas pelo autor:

- 1 — As duas drogas associadas têm o mesmo local de acção e são conduzidas pelo mesmo sistema de transporte. Tais associações podem mostrar um pequeno sinergismo terapêutico, mas não apresentam um interesse especial.
- 2 — As duas drogas associadas exercem a sua actividade no mesmo local utilizando diferentes sistemas de transporte.
- 3 — Associação de duas drogas que efectuam um «bloqueio em sequência» sobre diferentes pontos da mesma cadeia metabólica, sendo o local de acção alcançado por diferentes vias de transporte. A associação estreptomycin-ácido para-amino-salicílico constitui um exemplo típico deste grupo.
- 4 — Associação de duas drogas que utilizam sistemas de transporte diferentes e exercem interferência sobre precursores distintos do mesmo produto metabólico. Foi sugerido para este modo de acção o termo «bloqueio concorrente».

Experimentalmente o «bloqueio concorrente» distingue-se do «bloqueio em sequência» porque cada droga no «bloqueio concorrente» é separadamente e selectivamente antagonizável.

- 5 — As duas drogas apresentam o mesmo sistema de transporte mas actuam sobre diferentes processos metabólicos. Pares destas drogas têm muitas vezes uma estrutura semelhante ou relacionada e por esta razão podem usar o mesmo sistema de transporte.
- 6 — Os dois elementos antimicrobianos utilizam diferentes sistemas de transporte e actuam também sobre diferentes processos metabólicos. Pensa-se que a maior parte das associações usadas em quimioterapia pertencem a este grupo.

Distingue-se este grupo do anterior por não se encontrar resistência cruzada, enquanto que no grupo cinco as associações manifestam uma resistência cruzada unilateral.

Os grupos três e quatro mostram um interesse especial pelas probabilidades de se obter um nível elevado de inibição com doses relativamente pequenas de cada um dos agentes tóxicos ou inibidores.

A hipótese de «bloqueio em sequência» tem sido largamente discutida por diferentes investigadores atendendo aos sinergismos obtidos com as associações que o ocasionam.

WOODRUFF e MCDANIEL⁽²³⁾ dão ao fenómeno uma interpretação bastante racional: quando um par antibiótico deste tipo penetra no organismo bacteriano, um dos antibióticos actua sobre determinado ponto do trajecto metabólico, não havendo possibilidade da bactéria efectuar o metabolismo por outro caminho, visto ter cessado completamente a actividade celular. A célula bacteriana não pode sintetizar os enzimas necessários ao processo metabólico alternado, devido à acção bloqueante exercida em sequência pelo segundo antibiótico. Por outro lado, se os dois antibióticos não actuam em sequência, isto é, bloqueiam diferentes trajectos metabólicos, não haverá inibição total do crescimento bacteriano por se poderem desenvolver nestas condições, caminhos metabólicos alternados.

Dentro do sinergismo não cito-tóxico admitido por LACEY incluem-se as associações de drogas antimicrobianas que manifestam a acção sinérgica «in vitro» ao actuar sobre uma população heterogénea. A heterogeneidade da população bacteriana pode ser causada não só pela presença de diferentes espécies microbianas, como pela presença de mutantes duma mesma espécie ou ainda pela presença de organismos em diferentes estados fisiológicos.

É óbvia a vantagem da utilização das associações nas infecções mistas e nas infecções causadas por estirpes parcialmente resistentes aos antibióticos.

Consideremos as populações heterogéneas constituídas por organismos da mesma espécie em diferentes estados fisiológicos. Muitas vezes acontece existir numa cultura organismos cujo metabolismo se encontra a um nível baixo, isto é, num estado de latência. Estes organismos poderão surgir durante um tratamento e escapar à acção do antibiótico. A utilização das associações permitindo uma acção bactericida mais rápida poderá evitar, até certo ponto, o seu aparecimento.

Grande número de trabalhos experimentais «in vitro» e «in vivo» bem cedo vieram demonstrar que os efeitos obtidos com os antibióticos associados são variáveis: pode manifestar-se, além de sinergismo, adição ou indiferença, o aparecimento de antagonismo. É evidente que esta possibilidade veio limitar o emprego em terapêutica das associações.

Devemos referir que cada autor tem um critério próprio para definir as possíveis acções resultantes dos antibióticos associados^(2, 19, 21, 32 e 49).

No conceito mais generalizado⁽¹⁹⁾ diz-se que há sinergismo numa associação antibiótica, quando se verifica um aumento marcado da taxa bactericida dentro das primeiras 24 horas em comparação com a actividade dos antibióticos isolados. Há adição quando o aumento de actividade resulta unicamente da soma algébrica da actividade dos dois componentes. Há indiferença quando a actividade de uma droga não é influenciada pela presença da outra. Há antagonismo,

quando se verifica um decréscimo da actividade bactericida em comparação com o antibiótico isolado mais activo.

Pelas razões expostas só se deve recorrer aos antibióticos associados, desde que haja poucas probabilidades de interferências mútuas desvantajosas nos efeitos terapêuticos.

Deve-se sobretudo a JAWETZ e GUNNISON (18, 19, 22-30 e 57) um estudo detalhado das acções resultantes das associações antibióticas, tendo eles descrito pela primeira vez o fenómeno do antagonismo, confirmado posteriormente por outros investigadores (10, 14, 40 e 41).

Esses mesmos autores (23) dividiram os antibióticos em dois grupos, de acordo com as suas características bactericidas ou bacteriostáticas:

Grupo I — Penicilina, estreptomycin, bacitracina e neomicina.

Grupo II — Cloranfenicol, aureomicina e terramicina.

Mencionaram ainda regras gerais que permitiriam prever os resultados das misturas dos antibióticos dos dois grupos: misturas entre antibióticos do grupo I resultam muitas vezes sinérgicas, nunca antagonicas. Misturas dos elementos do grupo II não determinam nenhum efeito combinado além da simples adição. A mistura de um antibiótico do grupo I com um do grupo II resulta em sinergismo ou antagonismo, dependendo aparentemente da sensibilidade da bactéria ao antibiótico do grupo I.

Se o microrganismo é sensível ao antibiótico do grupo I, a adição de um elemento do grupo II, reduz o efeito do antibiótico do grupo I, manifestando-se antagonismo. Por outro lado, se a bactéria é grupo I — resistente, resultará sinergismo da adição do elemento do grupo II ao antibiótico do grupo I.

Concluem, contudo, os autores que «os pares antibióticos não mostram um comportamento fixo e constante. Pares uniformemente sinérgicos ou antagonicos não existem».

Na realidade, está hoje amplamente demonstrado que não é possível estabelecer leis rígidas que possam prever o efeito de uma associação, embora determinadas associações possam mostrar, pela média dos resultados obtidos sobre diferentes estirpes duma dada bactéria, maior tendência a um determinado efeito.

No caso particular das infecções estafilocócicas a utilização dos antibióticos tem contribuído para o aumento das infecções por estafilococos resistentes, particularmente em doentes de hospitais onde se faz uso intenso da maioria dos antibióticos. É de todos sabido que tal facto resulta ou por mutações da estirpe inicial sensível ou por selecção de estirpes naturalmente resistentes (é o caso das estirpes de estafilococos penicilino-resistentes produtoras da penicilinase).

Estes conhecimentos levaram os cientistas a prestarem maior atenção à utilização dos antibióticos associados, procurando saber se as estirpes resistentes aos antibióticos isolados reagem às suas associações. Numerosas investigações se realizaram nesse sentido contribuindo de certo modo, mas não totalmente, para o esclarecimento do problema.

PARTE EXPERIMENTAL

No nosso trabalho incluímos antibióticos frequentemente usados e suas associações, abrangendo algumas das correntemente utilizadas no nosso meio, e que constituem mesmo medicamentos especializados.

Comprende este estudo os seguintes antibióticos:

Penicilina.
Estreptomina.
Cloranfenicol.
Tetraciclina.
Novobiocina.

E as respectivas associações:

Penicilina + Estreptomina.
Penicilina + Cloranfenicol.
Penicilina + Tetraciclina.
Penicilina + Novobiocina.
Estreptomina + Cloranfenicol.
Estreptomina + Tetraciclina.
Estreptomina + Novobiocina.
Cloranfenicol + Tetraciclina.
Cloranfenicol + Novobiocina.
Tetraciclina + Novobiocina.

1. MATERIAL E MÉTODOS

a) Antibióticos

Empregamos os seguintes antibióticos, Penicilina G potássica, Sulfato de estreptomina, Cloranfenicol levógiro, Cloridrato de tetraciclina e Novobiocina sódica.

Preparámos soluções em água destilada esterilizada de acordo com os títulos antibióticos previamente verificados, de modo a obter as seguintes concentrações finais:

Penicilina	200 U/cm ³
Estreptomina	200 µg/cm ³
Cloranfenicol	300 µg/cm ³
Tetraciclina	100 µg/cm ³
Novobiocina	200 µg/cm ³

Estas soluções foram conservadas no frigorífico a 5° C e utilizadas nos nossos ensaios por períodos não superiores a oito dias após preparação.

b) Meios

Utilizámos no decorrer das nossas pesquisas os seguintes meios de cultura, dos quais indicamos a composição:

1. Caldo de carne:

Extracto de carne	3 g
Cloreto de sódio	5 g
Peptona	10 g
Água destilada	1000 cm ³

2. Gelose simples:

Caldo de carne	1000 cm ³
Gelose	20 g

3. Meio de CHAPMAN modificado: (7 e 8)

Extracto de carne	1 g
Proteose-peptona n.º 3	10 g
Cloreto de sódio	75 g
D-Manitol	10 g
Bacto-agar	15 g
Bacto-fenol red.	0,025 g
Água destilada	1000 cm ³

Os produtos utilizados nestas preparações foram sempre da mesma proveniência (Difco).

c) Estirpes

As estirpes de *Staphylococcus aureus* utilizadas no presente estudo foram isoladas de doentes duma Enfermaria de Pediatria do Hospital D. Estefânia. Incluímos igualmente algumas estirpes isoladas de enfermeiras prestando serviço nessa Enfermaria.

Fizeram-se zaragatoas de orofaringe e das narinas direita e esquerda, dos doentes à admissão e à saída do Hospital. Com as zaragatoas fizeram-se sementeiras em meio de CHAPMAN; de cada cultura de *Staphylococcus aureus* obtida, semeou-se um tubo de gelose simples inclinada com várias colónias isoladas procurando obter culturas tanto quanto possível representativas das características das populações infectantes.

Em todas as culturas se fez uma prova de coagulase usando plasma humano diluído a 1/10 em caldo de carne.

Apenas consideramos as estirpes produtoras de coagulase como potencialmente patogénicas e como tal sòmente analisamos o comportamento destas em relação aos antibióticos.

Ensaiou-se um total de 117 estirpes: 51 estirpes isoladas de doentes externos, 50 de doentes internos e 16 de enfermeiras. Consideramos como doentes externos, os doentes no momento de admissão no hospital e como doentes internos, os doentes com períodos de internamento variando entre três e trinta dias.

d) Técnicas

Para o ensaio da actividade dos antibióticos e suas associações adoptámos a técnica de CHABBERT (3) que passamos a descrever:

- 1 — Semear 100 cm³ de caldo com duas gotas de cultura de *Staphylococcus* a estudar e pipetar deste inóculo, para uma série de cinco tubos de ensaio esterilizados, 9 cm³ para cada tubo.
- 2 — Juntar ao primeiro tubo 1 cm³ de uma solução de penicilina com 200 U/cm³, ao segundo tubo 1 cm³ de uma solução de estreptomina

ESQUEMA A

	NÚMERO DE TUBOS															Teste de Tmha
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Inóculo + Penicilina	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
» + Estreptomicina	1				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
» + Cloranfenicol	1					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
» + Tetraciclina		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
» + Novobiocina				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
» s/Antibiótico					1				1							2
Concentrações finais dos antibióticos	$P_{10} + E_{10}$	$P_{10} + C_{15}$	$P_{10} + T_5$	$P_{10} + N_{10}$	E_{10}	$E_{10} + C_{15}$	$E_{10} + T_5$	$E_{10} + N_{10}$	C_{15}	$C_{15} + T_5$	$C_{15} + N_{10}$	T_{15}	$T_5 + N_{10}$	N_{10}		

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

com $200 \mu\text{g}/\text{cm}^3$, ao terceiro tubo 1 cm^3 de uma solução de cloranfenicol com $300 \mu\text{g}/\text{cm}^3$, ao quarto tubo 1 cm^3 de uma solução de tetraciclina com $100 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ e ao quinto tubo 1 cm^3 de uma solução de novobiocina com $200 \mu\text{g}/\text{cm}^3$.

Misturar bem.

- 3 — Colocar num suporte dezasseis tubos de «Kahn» e pipetar 1 cm^3 do inóculo com os antibióticos e do inóculo sem antibióticos segundo o esquema A, o que proporciona as seguintes concentrações de trabalho: $10 \text{ U}/\text{cm}^3$ de penicilina, $10 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ de estreptomomicina, $15 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ de cloranfenicol, $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ de tetraciclina e $10 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ de novobiocina.

Incubar a 37° C durante 18-20 horas.

- 4 — Cálculo da concentração do inóculo:

Diluir o inóculo sem antibióticos a 1/10, 1/100 e 1/1000 em água destilada esterilizada.

Dividir uma placa de gelose simples, seca (15 m a 37° C) em quatro sectores e espalhar no primeiro sector uma gota do inóculo não diluído, no segundo sector uma gota do inóculo diluído a 1/10 e assim sucessivamente com as outras diluições.

Incubar a 37° C durante 18-24 horas.

- 5 — Cálculo da percentagem de sobreviventes:

Dividir uma placa de gelose simples, em quatro sectores. De cada um dos tubos de cultura em ensaio que não tenha apresentado sinais nítidos de desenvolvimento após as 18 horas de incubação, semear por espalhamento uma gota num quadrante diferente das placas de gelose.

Incubar como habitualmente.

- 6 — Leitura e interpretação dos resultados:

Comparar o número de colónias de cada sector que apresenta desenvolvimento microbiano devido a sobreviventes, com os sectores semeados com o inóculo e suas diluições.

Se a densidade das colónias for:

Igual à do inóculo não diluído, a % de sobreviventes é 100

» » » » diluído a 1/10, a % de sobreviventes é 10

» » » » » 1/100, a % de sobreviventes é 1

» » » » » 1/1000, a % de sobreviventes é 0,1

Se não houver desenvolvimento, a % de sobreviventes é 0,01

Segundo o autor há:

- Sinergismo — Quando a percentagem de sobreviventes numa associação é inferior à do antibiótico isolado mais activo.
- Indiferença — Quando a percentagem de sobreviventes é igual à obtida com o antibiótico isolado mais activo.
- Antagonismo — Quando a percentagem de sobreviventes é superior à obtida com o antibiótico isolado mais activo.

Como se verifica, o método de CHABBERT não considera o problema da adição sendo essa acção englobada no critério de sinergismo. Aliás, no aspecto clínico, não interessa verdadeiramente uma distinção entre estes dois fenómenos.

REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS RESULTADOS

(Resultados obtidos com uma das estirpes de *Staphylococcus aureus*)

	P	E	C	T	N
P	10	0,01 Sin.	0,1 Sin.	0,1 Sin.	0,01 Ind.
E		+	100 Sin.	100 Sin.	0,01 Ind.
C			+	+ Ind.	0,1 Ant.
T				+	0,01 Ind.
N					0,01

P — Penicilina + = Desenvolvimento visível
 E — Estreptomina 100 = 100 % de Sobreviventes
 C — Cloranfenicol 10 = 10 % > >
 T — Tetraciclina 0,1 = 0,1 % > >
 N — Novobiocina 0,01 = 0,01 % > >

Sin. — Sinergismo
 Ind. — Indiferença
 Ant. — Antagonismo

RESULTADOS

De 86 indivíduos submetidos ao nosso estudo 59 revelaram-se portadores de *Staphylococcus aureus*, coagulase positiva. No Quadro I mostra-se a distribuição dos indivíduos portadores pelos três grupos considerados: manifestaram-se portadores de 60,7% de doentes externos, 69,4% doentes internos e 100% de enfermeiras.

QUADRO I

DISTRIBUIÇÃO DOS PORTADORES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* POR GRUPOS

GRUPOS	Indivíduos estudados	Portadores	
		N.º	%
Doentes externos	41	25	60,7
Doentes internos	36	25	69,4
Enfermeiras	9	9	100
<i>Total</i>	86	59	68,6

No Quadro II indicam-se os indivíduos portadores que revelaram *Staphylococcus aureus* simultaneamente na orofaringe e narinas, ou só na orofaringe, ou só nas narinas; dos doentes externos, 14 tinham *Staphylococcus aureus* na orofaringe e narinas, 4 só na orofaringe e 7 só nas narinas; dos doentes internos, 14 tinham *Staphylococcus aureus* na orofaringe e narinas, 3 só na orofaringe e 8 só nas narinas; nas enfermeiras observou-se igual distribuição pelas três categorias de portadores.

Como se mostra no Quadro III, isolaram-se ao todo 117 estirpes, sendo 41 da orofaringe e 76 das narinas direita e esquerda.

Das 117 estirpes estudadas a sensibilidade aos antibióticos encontra-se descrita no Quadro IV: no conjunto 43,6 % das estirpes revelaram-se sensíveis à penicilina, 27,4 % à estreptomina; 52,1 % ao cloranfenicol; 31,6 % à tetraciclina e 86,3 % à novobiocina. Indica-se separadamente a percentagem de estirpes sensíveis e resistentes isoladas nos três grupos de indivíduos.

As ações bactericida e bacteriostática dos diferentes antibióticos sobre as estirpes que se revelaram sensíveis foram avaliadas segundo a percentagem de sobreviventes e o resultado encontra-se expresso no Quadro V.

QUADRO II

NÚMERO DE PORTADORES COM *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NA OROFARINGE E NARINAS, SÓ NA OROFARINGE E SÓ NAS NARINAS

GRUPOS	Orofaringe e narinas	Só orofaringe	Só narinas	TOTAL
Doentes externos	14	4	7	25
Doentes internos	14	3	8	25
Enfermeiras	3	3	3	9
<i>Total</i>	31	10	18	59

da Ordem dos Farmacêuticos

QUADRO III

ORIGEM DAS ESTIRPES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLADOS EM RELAÇÃO COM OS GRUPOS CONSIDERADOS

GRUPOS	Orofaringe	Narinas	TOTAL
Doentes externos	18	33	51
Doentes internos	17	33	50
Enfermeiras	6	10	16
<i>Total</i>	41	76	117

QUADRO IV
SENSIBILIDADE DAS 117 ESTIRPES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AOS ANTIBIÓTICOS

ANTIBIÓTICOS	ESTIRPES ISOLADAS DE												TOTAL			
	Doentes Externos				Doentes Internos				Enfermeiras				Sensível		Resistente	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Penicilina	22	43,1	29	56,9	16	32	34	68	13	81,3	3	18,7	51	43,6	66	56,4
Estreptomina	11	21,6	40	78,4	11	22	39	78	10	62,5	6	37,5	32	27,4	85	72,6
Cloranfenicol	30	53,8	21	41,2	17	34	33	66	14	87,5	2	12,5	61	52,1	56	47,9
Tetraciclina	19	37,3	32	62,7	8	16	42	84	10	62,5	6	37,5	37	31,6	80	68,4
Novobiocina	48	94,1	3	5,9	37	74	13	26	16	100	—	—	101	86,3	16	13,7
Número de estirpes isoladas	51				50				16				117			

QUADRO V
ACÇÕES BACTERICIDA E BACTERIOSTÁTICA DOS ANTIBIÓTICOS SOBRE AS ESTIRPES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SENSÍVEIS ISOLADAS

ANTIBIÓTICOS	Acção Bactericida (0,01 % de sobrevivência)		Acção parcialmente Bactericida (0,1 — 10 % de sobrevivência)		Acção Bacteriostática (10 — 100 % de sobrevivência)		Total de estirpes sensíveis
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	
	Penicilina	16	31,4	26	51	9	
Estreptomina	8	25	18	56,2	6	18,7	32
Cloranfenicol	11	18	48	78,7	2	3,3	61
Tetraciclina	13	35,1	23	62,2	1	2,7	37
Novobiocina	77	76,2	22	21,8	2	2	101

No Quadro VI refere-se o comportamento das diferentes associações anti-bióticas sobre a totalidade das 117 estirpes. A percentagem máxima de sinergismos (45,3 %) foi conseguida com a associação penicilina + cloranfenicol e a percentagem mínima (13,7 %) com as associações estreptomycinina + tetraciclina e tetraciclina + novobiocina. A percentagem máxima de indiferenças foi obtida com a associação estreptomycinina + tetraciclina (79,5 %) e a mínima com a associação penicilina + cloranfenicol (42,7 %). A percentagem máxima de antagonismos foi encontrada com a associação cloranfenicol + novobiocina (22,2 %) e a mínima com a associação cloranfenicol + tetraciclina (0 %).

Por último, relaciona-se a acção das diferentes associações com a sensibilidade das estirpes a cada um dos antibióticos da associação, estando os resultados dessa apreciação sintetizados no Quadro VII.

QUADRO VI

ACÇÃO DAS DIFERENTES ASSOCIAÇÕES ANTIBIÓTICAS SOBRE AS 117 ESTIRPES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ESTUDADAS

ASSOCIAÇÕES ANTIBIÓTICAS	ACÇÃO DAS ASSOCIAÇÕES ANTIBIÓTICAS					
	Sinergismo		Indiferença		Antagonismo	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Penicilina + Estreptomycinina	43	36,7	69	59	5	4,3
» + Cloranfenicol	53	45,3	50	42,7	14	12
» + Tetraciclina	31	26,5	79	67,5	7	6
» + Novobiocina	25	21,4	73	62,4	19	16,2
Estreptomycinina + Cloranfenicol	28	23,9	87	74,4	2	1,7
» + Tetraciclina	16	13,7	93	79,5	8	6,8
» + Novobiocina	18	15,4	84	71,8	15	12,8
Cloranfenicol + Tetraciclina	30	25,6	87	74,4	—	—
» + Novobiocina	17	14,5	74	63,2	26	22,2
Tetraciclina + Novobiocina	16	13,7	83	70,9	18	15,4

DISCUSSÃO

Antes de entrarmos na discussão da actividade dos 5 antibióticos ensaiados sobre estirpes de *Staphylococcus aureus*, objectivo principal do nosso trabalho, pareceu-nos conveniente fazer referência a alguns factos observados nos indivíduos estudados.

Analisando o Quadro I, verificamos não haver uma diferença notável nas percentagens de portadores nos doentes externos em relação aos internos e podemos dizer que os valores obtidos se situam entre os encontrados em investigações desta natureza (⁵⁵, ⁵⁶ e ⁵¹).

Atendendo a que o número de enfermeiras incluído no nosso trabalho é muito reduzido, não tem verdadeiro significado o facto de termos isolado de todas elas *Staphylococcus aureus* e, portanto, não podemos tirar conclusões sobre a disseminação da infecção neste grupo.

Do nosso estudo deduzimos que tanto nos doentes externos como nos internos, a presença de *Staphylococcus aureus* simultaneamente na orofaringe e narinas é muito mais vulgar do que só numa destas localizações (Quadro II) o que não nos surpreende atendendo à comunicação directa da orofaringe e cavidades nasais. VOGELSANG (⁶¹) nas suas investigações obteve resultados idênticos.

Considerando a origem das estirpes estudadas, poderá parecer estranho, e até ter contribuído para falsas conclusões, o facto de termos analisado o comportamento de estirpes isoladas simultaneamente da orofaringe e narinas direita e esquerda do mesmo indivíduo. Todavia, nas observações que pudemos efectuar, na maior parte dos casos verificámos ser diferente a sensibilidade destas estirpes em relação aos antibióticos: em 21 indivíduos com *Staphylococcus aureus* na orofaringe, narina direita e narina esquerda apenas 2 revelaram identidade de estirpes nas três localizações. Nos indivíduos com *Staphylococcus aureus* na orofaringe e numa das narinas, ou só nas duas narinas também raros casos de identidade de estirpes se observaram. Daqui se infere que na orofaringe e nas narinas direita e esquerda do mesmo indivíduo se encontram muitas vezes estirpes diferentes de *Staphylococcus aureus* ou talvez variações mutagénicas da mesma estirpe. Esta possibilidade de resto já vem mencionada nos trabalhos de OEDING (⁴¹), de RIPPON e VOGELSANG (⁵²) e de VOGELSANG (⁶²).

Referimos três exemplos concretos, indicando a percentagem de sobreviventes e as acções obtidas em cada caso.

Em relação aos cinco antibióticos incluídos nos nossos ensaios começaremos por analisar os resultados reunidos no Quadro IV. Devemos, no entanto, notar, quanto aos valores de resistência encontrados, que dentro das doses antibióticas bem toleradas pelo organismo humano, o critério de resistência bacteriana depende da dose de antibiótico susceptível de se obter no local da infecção. Nos nossos ensaios as concentrações da penicilina (10 U/cm^3), estreptomycinina ($10 \text{ } \mu\text{g/cm}^3$), cloranfenicol ($15 \text{ } \mu\text{g/cm}^3$) e tetraciclina ($5 \text{ } \mu\text{g/cm}^3$) são as indicadas no método de CHABBERT (³) e correspondem a concentrações facilmente atingíveis no sangue. Seguindo o mesmo critério escolhemos para a novobiocina a concentração de $10 \text{ } \mu\text{g/cm}^3$.

Nestas condições de trabalho observamos que, na totalidade, 56,4 % das estirpes estudadas são resistentes à penicilina, 72,6 % à estreptomycinina, 47,9 % ao cloranfenicol, 68,4 % à tetraciclina e 13,7 % à novobiocina. Apreciando estes

ACÇÃO DAS DIFERENTES ASSOCIAÇÕES EM RELAÇÃO COM A SENSIBILIDADE

PENICILINA + ESTREPTOMICINA					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes à P. e E.	TOTAL
	à P. e E.	só à P.	só à E.		
Sinergismo	8	11	4	20	43
Indiferença	15	9	—	45	69
Antagonismo ...	3	2	—	—	5

PENICILINA + CLORANFENICOL					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes à P. e C.	TOTAL
	à P. e C.	só à P.	só ao C.		
Sinergismo	10	10	1	32	53
Indiferença	19	3	17	11	50
Antagonismo ...	9	5	—	—	14

PENICILINA + TETRACICLINA					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes à P. e T.	TOTAL
	à P. e T.	só à P.	só à T.		
Sinergismo	9	10	1	11	31
Indiferença	18	9	4	48	79
Antagonismo ...	5	—	2	—	7

PENICILINA + NOVOBIOCINA					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes à P. e N.	TOTAL
	à P. e N.	só à P.	só à N.		
Sinergismo	6	1	10	8	25
Indiferença	33	2	32	6	73
Antagonismo ...	8	—	11	—	19

ESTREPTOMICINA + CLORANFENICOL					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes à E. e C.	TOTAL
	à E. e C.	só à E.	só ao C.		
Sinergismo	9	3	13	3	28
Indiferença	17	—	24	46	87
Antagonismo ...	2	—	—	—	2

VII

IDADE DAS ESTIRPES A CADA UM DOS ANTIBIÓTICOS DA ASSOCIAÇÃO

ESTREPTOMICINA + TETRACICLINA					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes à E. e T.	TOTAL
	à E. e T.	só à E.	só à T.		
Sinergismo	5	3	4	4	16
Indiferença	17	3	4	69	93
Antagonismo ...	4	1	3	—	8

ESTREPTOMICINA + NOVOBIOCINA					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes à E. e N.	TOTAL
	à E. e N.	só à E.	só à N.		
Sinergismo	4	2	8	4	18
Indiferença	24	—	50	10	84
Antagonismo ...	2	—	13	—	15

CLORANFENICOL + TETRACICLINA					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes ao C. e T.	TOTAL
	ao C. e T.	só ao C.	só à T.		
Sinergismo	11	14	2	3	30
Indiferença	24	12	—	51	87
Antagonismo ...	—	—	—	—	—

CLORANFENICOL + NOVOBIOCINA					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes ao C. e N.	TOTAL
	ao C. e N.	só ao C.	só à N.		
Sinergismo	1	3	6	7	17
Indiferença	44	—	26	4	74
Antagonismo ...	11	2	13	—	26

TETRACICLINA + NOVOBIOCINA					
ACÇÃO	Número de estirpes				
	Sensíveis			Resistentes à T. e N.	TOTAL
	à T. e N.	só à T.	só à N.		
Sinergismo	2	2	8	4	16
Indiferença	27	—	46	10	83
Antagonismo ...	6	—	12	—	18

CASO N.º 1 — DOENTE EXTERNO

Orofaringe

P	10				
E	0,1 Sin.	+			
C	0,1 Sin.	+ Ind.			
T	0,01 Sin.	+	Ind.		
N	0,1				

Narina direita

P	+				
E	+ Ind.	+			
C	0,1 Sin.	0,1 Sin.	+		
T	+ Ind.	+ Ind.	+ Ind.	1 Ant.	
N	0,01 Sin.	0,1 Ind.		0,1 Sin.	0,1

Narina esquerda

P	+				
E	+ Ind.	+			
C	0,1 Ind.	0,1 Ind.	0,1		
T	+ Ind.	+ Ind.	0,1 Ind.	+	
N	0,01 Ind.	0,01 Ind.	0,01 Ind.	0,01 Ind.	0,01

CASO N.º 2 — DOENTE INTERNO

Orofaringe

P	+				
E	+ Ind.	+			
C	+ Ind.	+ Ind.	+		
T	+ Ind.	+ Ind.	+ Ind.		
N	10 Ind.	1 Sin.	10 Ind.	0,1 Sin.	10

Narina direita

P	+				
E	+ Ind.	+			
C	0,1 Sin.	+ Ind.	+		
T	+ Ind.	+ Ind.	+ Ind.		
N	0,01 Ind.	0,01 Ind.	0,1 Ant.	0,01 Ind.	0,01

Narina esquerda

P	100				
E	100 Ind.	+			
C	1 Sin.	+ Ind.	+		
T	100 Ind.	+ Ind.	+ Ind.	+	
N	0,01 Sin.	0,1 Ind.	0,1 Ind.	0,01 Sin.	0,1

CASO N.º 3 — ENFERMEIRA

Orofaringe

	P	E	C	T	N
P	+	1 Sin.	0,1 Ant.	0,1 Ant.	0,1 Ant.
E		+	0,01 Ind.	0,01 Ind.	0,01 Ind.
C			0,01	0,01 Ind.	0,01 Ind.
T				0,01	0,01 Ind.
N					0,01

Narina direita

	P	E	C	T	N
P	0,1	0,01 Sin.	0,1 Ant.	0,01 Sin.	0,01 Ind.
E		0,1	0,01 Ind.	0,01 Sin.	0,01 Ind.
C			0,01	0,01 Ind.	0,01 Ind.
T				0,1	0,01 Ind.
N					0,01

Narina esquerda

	P	E	C	T	N
P	0,01	0,01 Ind.	0,01 Ind.	0,01 Ind.	0,01 Ind.
E		+	+	+	0,01 Ind.
C			+	100 Sin.	0,01 Ind.
T				+	0,1 Ant.
N					0,01

resultados vemos que as percentagens de resistência aos diferentes antibióticos, com excepção da novobiocina, são dum modo geral elevadas.

É um facto que muitos investigadores têm verificado que o número de estirpes resistentes a um dado antibiótico depende da frequência do seu emprego; por esta razão, não nos surpreenderam os valores obtidos nos nossos ensaios, atendendo a que diáriamente o médico tem necessidade, especialmente no meio hospitalar, de recorrer a estes agentes quimioterápicos para prevenir ou combater infecções graves. Se fosse possível restringir o uso dos antibióticos haveria por certo uma redução da taxa de resistência⁽³⁸⁾, mas tal solução é praticamente difícil de manter. O médico terá então que evitar por outros meios o aparecimento de estirpes resistentes e até certo ponto poderá consegui-lo estabelecendo dosagens adequadas que impessam a sobrevivência das mutantes resistentes. Também é de esperar o mesmo efeito pelo emprego das associações antibióticas visto ser necessário, como já referimos, uma mutação dupla para que resulte uma mutante resistente aos dois antibióticos da associação, o que tem sempre uma probabilidade muitíssimo mais pequena de ocorrência.

Observando os diferentes valores encontrados no nosso estudo, em relação à penicilina não nos admira que a resistência seja de 56,4% se atendermos a que este antibiótico tem sido mais do que qualquer outro largamente utilizado

em todos os tipos de infecções tanto no meio hospitalar como fora dele. Lógicamente a percentagem de estirpes resistentes tem com o decorrer do tempo aumentado e continuará a aumentar dum modo progressivo. Vem a propósito relembrar as experiências de CHABBERT e TERRIOL⁽⁵⁾ que ao efectuarem um estudo da evolução dos tipos de resistência aos antibióticos verificaram, com o decorrer dos anos, um aumento de *Staphylococcus* produtores de penicilinase.

Quanto à estreptomomicina referimos uma percentagem de 72,6. É de há muito sabido que a estreptomomicina é um dos antibióticos que origina com mais facilidade estirpes resistentes, podendo até o desenvolvimento de resistência manifestar-se durante o tratamento. Este facto é hoje atribuído ao tipo especial de aquisição de alta resistência por mutação simples de um só gene, permitindo que a partir duma estirpe sensível à estreptomomicina se possa originar uma estirpe altamente resistente ou até mesmo dependente, numa só «etapa» sendo o grau de resistência variável consoante a potência do gene que sofre a mutação, enquanto que para outros antibióticos, como, por exemplo, a penicilina, a aquisição de resistência faz-se passo a passo por sucessivas mutações de vários genes todos de igual potência⁽¹¹⁾. Nos nossos ensaios encontrámos com a estreptomomicina, em comparação com todos os outros antibióticos, um menor número de *Staphylococcus aureus* sensíveis.

Parece-nos de salientar o elevado número de estirpes encontradas resistentes ao cloranfenicol, tetraciclina e mesmo à novobiocina.

Embora o desenvolvimento de resistência ao cloranfenicol se dê mais lentamente do que com qualquer outro antibiótico^(1 e 5), teremos de admitir, em face do valor encontrado (47,9%), que aumentando a frequência do seu emprego é também de esperar o aparecimento dum certo número de estirpes resistentes. Em estudos realizados por alguns investigadores aparecem mencionadas percentagens mais baixas de resistência: NEEDHAM e NICHOLS relatam 1%⁽⁴⁴⁾, ELLIOTT e WENDELL 3%⁽¹³⁾, MIYAHARA e colaboradores 8%⁽⁴⁸⁾. No entanto, KIRBY e AHERN⁽³³⁾ referem já o valor de 20% durante um período em que os doentes hospitalizados foram tratados mais largamente com o cloranfenicol baixando a percentagem de estirpes resistentes para 6% quando foi utilizado em menor escala. Por outro lado, GIBSON e THOMPSON⁽¹⁷⁾ observaram que a incidência de *Staphylococcus* resistentes a este antibiótico aumentou de 15% para 55% durante um período de seis meses em que apenas se usou o cloranfenicol, baixando a percentagem rapidamente quando se substituiu o seu uso por outro antibiótico. Nas experiências que realizámos, excluindo a novobiocina, foi ainda o cloranfenicol o antibiótico que mostrou o mais baixo valor de resistência, embora como se disse, a percentagem encontrada seja muito superior à descrita pela maioria dos autores. Em nossa opinião, o cloranfenicol atendendo às suas características especiais, desde que seja usado com moderação ainda poderá ser dos antibióticos mais úteis para combater as infecções estafilocócicas, sobretudo se for empregado em algumas associações como teremos ocasião de referir neste trabalho.

Em relação à tetraciclina não nos surpreendeu termos achado 68,4% de estirpes resistentes, pois tivemos conhecimento de que a tetraciclina (ou seus congéneres) é dos antibióticos mais largamente utilizados na enfermaria em estudo.

Em face dos nossos ensaios a novobiocina é sem dúvida o antibiótico que se manifesta mais eficaz para combater o *Staphylococcus*: notou-se um reduzido número de estirpes resistentes, talvez consequência directa da sua pequena utilização.

No entanto, embora HIGH e HUANG (20) mencionem grandes vantagens do seu emprego nas infecções deste tipo em crianças, pela sua grande actividade e ausência de reacções tóxicas, parece-nos que o seu uso deverá continuar limitado aos casos em que se verifica resistência a todos os outros antibióticos, pela facilidade com que surgem estirpes resistentes, segundo tem sido observado «in vitro» (16, 22, 34, 46, 48 e 50).

Analisando de *per si* o comportamento das estirpes obtidas de doentes externos, doentes internos e enfermeiras, verificámos, como aliás era de esperar, que os valores de resistência a cada antibiótico são mais elevados para os doentes internos, com excepção da estreptomomicina em que o valor dos doentes externos e internos é sensivelmente o mesmo. Ficámos, contudo, surpreendidos por termos encontrado taxas de resistência muito mais baixas nas enfermeiras facto que posteriormente atribuímos ao reduzido número de casos incluídos no nosso estudo e ainda ao carácter ambulatório de parte das enfermeiras que prestam serviço naquela enfermaria (enfermaria-escola). Estes valores talvez aumentassem, alcançando os valores dos doentes internos se nos tivesse sido possível analisar a sensibilidade de maior número de estirpes isoladas de enfermeiras restritas à enfermaria em estudo.

Interessa ainda analisar o comportamento, em relação à novobiocina, das estirpes isoladas de doentes externos, doentes internos e enfermeiras, e comparar estes valores, em cada grupo de indivíduos, com as percentagens de resistência aos outros antibióticos. Os valores de resistência à novobiocina foram respectivamente para os três grupos de 5,9 %, 26 % e 0 %.

Tendo nós conhecimento da raríssima utilização da novobiocina na enfermaria em estudo, a alta percentagem de estirpes resistentes leva-nos a admitir a hipótese de que talvez intervenham fenómenos de resistência cruzada com qualquer dos outros antibióticos, embora possivelmente em escala reduzida. Isto está em desacordo com o referido por KIRBY e col. (34). No entanto, teremos de encarar os nossos resultados com algumas reservas e a confirmação dessa hipótese só poderá ser feita realizando experiências que se situam, por ora, fora do âmbito do nosso estudo.

Vejamos qual o tipo da acção dos antibióticos sobre as estirpes de *Staphylococcus aureus* sensíveis isoladas (Quadro V). A acção bactericida e bacteriostática foi apreciada pela percentagem de sobreviventes. As culturas límpidas que originam 100 % de sobrevivência, quando subcultivadas, são consequência de um fenómeno de pura bacteriostase. As culturas que originam menos de 100 % de sobrevivência são consequência de um conjunto de fenómenos bacteriostático e bactericida, sendo a actividade da mistura tanto mais bactericida, quanto menor for a percentagem de sobrevivência.

No conjunto, com excepção da novobiocina que mostrou ser um antibiótico essencialmente bactericida, todos os outros mostraram sobre a maior parte das estirpes de *Staphylococcus aureus* ensaiadas, uma acção só parcialmente bactericida. Por outro lado, a acção puramente bacteriostática é reduzida para qualquer dos antibióticos. No que respeita ao comportamento do cloranfenicol e tetraciclina, os resultados estão até certo ponto em contradição com a classificação de JAWETZ e GUNNISON indicada no início do nosso trabalho: segundo estes autores o cloranfenicol e a tetraciclina são considerados como antibióticos essencialmente bacteriostáticos relativamente aos agentes microbianos em geral. Isto leva-nos a pensar que o comportamento destes antibióticos, no caso particular de *Staphylococcus aureus* e dentro das condições dos nossos ensaios, é algo

diferente em relação às outras bactérias e poderá constituir uma característica própria do *Staphylococcus*. Só devemos, no entanto, fazer tal afirmação analisando maior número de estirpes.

Consideramos seguidamente o emprego, em terapêutica, das associações antibióticas, em face dos valores apresentados no Quadro VI. Observando esses valores notamos claramente que há associações que poderão ter interesse, enquanto que a utilização de outras se mostra marcadamente prejudicial.

As associações com que obtivemos melhores resultados, referidas por ordem decrescente de percentagem de sinergismos são: penicilina + cloranfenicol, penicilina + estreptomina, penicilina + tetraciclina, cloranfenicol + tetraciclina e estreptomina + cloranfenicol. Estes pares seriam por consequência, em princípio, os mais vantajosos. Por outro lado as associações, penicilina + novobiocina, estreptomina + novobiocina, cloranfenicol + novobiocina, estreptomina + tetraciclina e tetraciclina + novobiocina manifestam percentagens mais baixas de sinergismos e seriam por conseguinte os pares menos vantajosos.

Mas não nos podemos esquecer que o valor de uma associação na terapêutica deve ser avaliado não só em função das acções sinérgicas mas também em função das probabilidades de se obterem acções antagonicas.

Verificámos que dentro do grupo das primeiras cinco associações mencionadas a penicilina + tetraciclina e a penicilina + cloranfenicol são as que mostram maior número de antagonismos (respectivamente 6 % e 12 %). Isto leva-nos a considerar os três restantes pares como os mais importantes na acção antibacteriana, visto as probabilidades de antagonismos serem nulas ou muito reduzidas.

Da análise do Quadro VI vemos ainda que as associações em que intervem a novobiocina são as menos favoráveis quanto à manifestação de acções sinérgicas, havendo por outro lado grandes possibilidades de acções antagonicas: de todos os ensaios efectuados a associação cloranfenicol + novobiocina foi a que alcançou maior número de antagonismos (22,2 %).

Interessa agora apreciar estas conclusões em relação aos conceitos clássicos de JAWETZ e GUNNISON, já mencionados no capítulo das generalidades, e comparar simultaneamente os nossos resultados com os obtidos por outros investigadores. Apenas focaremos os pontos que julgamos principais.

JAWETZ e GUNNISON nunca encontraram antagonismo entre antibióticos do grupo I. Esta regra não nos parece ser geral, visto que com o par penicilina + estreptomina verificámos 4,3 % de antagonismos, embora não muito acentuados; mas se incluirmos, atendendo à sua acção bactericida, a novobiocina no grupo I da classificação, notamos maior número de excepções à regra ao considerar os pares penicilina + novobiocina e estreptomina + novobiocina (16,2 % e 12,8 % de antagonismos respectivamente). Ensaios realizados por CHABBERT e col. (4) e por JONES e FINLAND (21) confirmam em parte os nossos resultados admitindo possibilidades de antagonismo com a associação penicilina + novobiocina em presença de *Staphylococcus aureus*. É certo que os postulados de JAWETZ e GUNNISON foram elaborados antes do aparecimento da novobiocina e, portanto, poderá dizer-se que o comportamento desta em relação aos outros antibióticos não foi analisado nessa altura pelos autores. No entanto, posteriormente, JAWETZ e col. (22) efectuaram o estudo dessas associações concluindo que na maior parte das vezes apenas se obtêm indiferenças e que o aparecimento de sinergismos muito raramente se verifica, o que está em desacordo com o encontrado por nós.

Relativamente ao par penicilina + estreptomina, julgamos não ser necessário fazer qualquer comentário especial ao valor dessa associação, pois tem

sido das mais estudadas não oferecendo dúvida a utilidade do seu emprego (10, 24, 35, 43, 45 e 53).

Se muitas vezes a acção não é superior a cada um dos antibióticos isolados, como verificámos nas nossas experiências, poderá ter a vantagem de não permitir tão rapidamente o desenvolvimento de resistência a estes antibióticos. Nos nossos ensaios a percentagem de sinergismos foi importante (36,7 %) sendo o número de antagonismos praticamente reduzido (4,3 %).

Nas associações entre antibióticos do grupo II, JAWETZ e GUNNISON sòmente observaram fenómenos da adição, nunca antagonismo. Considerámos nas nossas pesquisas apenas uma associação deste tipo — a associação cloranfenicol + tetraciclina — e neste caso podemos admitir que os valores encontrados estão de acordo com os conceitos de JAWETZ e GUNNISON: não se deu qualquer manifestação de antagonismo. Por outro lado, a percentagem de sinergismos foi de 25,6. Contudo estes sinergismos poderão constituir, segundo o critério de JAWETZ e GUNNISON, casos de adição, atendendo a que no método de CHABBERT a adição está englobada no critério de sinergismo. Parece-nos mesmo bastante difícil distinguir verdadeiramente os dois fenómenos. De qualquer modo, quer se trate do verdadeiro sinergismo ou apenas de adição os valores obtidos, são notáveis. Trabalhos efectuados por REEDY e col. (51) bem como MIYAHARA e col. (43) conduziram a resultados semelhantes aos nossos, descrevendo, uns e outros, casos de sinergismo e adição. Os primeiros autores utilizaram nos seus estudos a própria tetraciclina, os segundos a terramicina e a aureomicina e a que praticamente é idêntico visto haver concordância nos ensaios de sensibilidade entre estes antibióticos e a tetraciclina (39).

Do exposto podemos deduzir a vantagem de utilização desta associação na prática corrente, visto que a acção poderá ser aumentada em comparação com os antibióticos isolados não existindo risco sério de antagonismo. A marcar mais nitidamente as vantagens do seu emprego é o facto já demonstrado do cloranfenicol diminuir o risco de desenvolvimento de resistência aos dois antibióticos do par (1).

Resta-nos fazer algumas considerações, no domínio das infecções estafilocócicas, sobre as vantagens ou inconvenientes de juntar antibióticos do grupo I ao grupo II. Como já referimos, segundo o critério de JAWETZ e GUNNISON, a acção de tais misturas estaria relacionada com a sensibilidade da bactéria sòmente ao antibiótico do grupo I. Os nossos ensaios levam-nos a pensar que a acção pode estar na realidade dependente da sensibilidade da estirpe para os dois antibióticos constituintes do par, visto que dentro destas associações observamos sinergismos, em maior ou menor grau consoante os antibióticos, com estirpes quer sensíveis simultaneamente aos dois antibióticos, quer unicamente sensíveis aos antibióticos do grupo I ou do grupo II. Segundo JAWETZ e GUNNISON não se deveria manifestar sinergismo desde que a estirpe fosse sensível ao antibiótico do grupo I.

Dentro deste tipo de associações merecem referência especial os pares penicilina + cloranfenicol, penicilina + tetraciclina, estreptomycin + cloranfenicol e cloranfenicol + novobiocina.

De acordo com o nosso estudo a associação penicilina + cloranfenicol foi aquela em que se obteve a mais alta percentagem de sinergismos (45,3 %). Contudo, o seu interesse mostrou-se um tanto reduzido pelo número de antagonismos alcançados (12 %). Também encontramos mencionados casos de antagonismos descritos por SPICER (58) e ELEK (12). Por outro lado, referem-se

a casos de adição ANDRIEU e col. (1) e a sinergismos ROMANSKY e col. (54), REEDY e col. (51), SPICER (58), MARTIN e col. (41) e CHABBERT (3).

MARTIN e col. (41) e CHABBERT (3) interpretam o sinergismo encontrado em estirpes penicilino-resistentes como sendo devido a uma redução da produção de penicilinase resultante da presença do cloranfenicol. Mais recentemente CHABBERT e VÉRON (6) obtiveram de novo sinergismos utilizando estirpes de *Staphylococcus* penicilino-resistentes. Atendendo portanto a que é variável a acção resultante desta associação, parece-nos que só poderá ser mais útil o seu emprego quando a estirpe em causa manifeste resistência aos dois antibióticos constituintes da mistura.

Considerando agora a associação penicilina + tetraciclina, verificamos que ela mostrou um certo valor, visto termos obtido 26,5 % de sinergismos e apenas 6 % de antagonismos. A possibilidade de sinergismos com esta associação é também posta em relevo por MIYAHARA e col. (43), embora estes autores utilizem nos seus estudos a terramicina e a aureomicina. É curioso citar ainda um caso clínico referido por SPIES (50), de endocardite bacteriana causada pelo *Staphylococcus aureus*, em que o tratamento só com penicilina e só com aureomicina falhou tendo-se obtido uma resposta terapêutica favorável empregando o conjunto penicilina + aureomicina.

Analisando os resultados obtidos com a associação estreptomomicina + cloranfenicol, podemos considerá-la das mais importantes. Embora a percentagem de sinergismos alcançada (23,9 %) não seja muito elevada, tem a seu favor existirem fracas probabilidades de acção antagonística (1,7 %). Por outro lado, apresenta a vantagem de diminuir o risco de resistência aos dois antibióticos (1). De algumas referências feitas a este par encontramos descritos casos de adição (1, 43 e 51), indiferença (12, 43 e 51), sinergismo (12, 24, 43 e 51) e um caso de antagonismo (43). É contudo de notar, em relação ao nosso trabalho, que estes investigadores observaram um número muito menor de estirpes.

Quanto à associação cloranfenicol + novobiocina, parece-nos conveniente fazer algumas referências, por sabermos que ela tem sido utilizada para combater infecções estafilocócicas e o nosso estudo nos sugerir que não apresenta, a maior parte das vezes, vantagens podendo, até mesmo, ter inconvenientes o seu uso indiscriminado em terapêutica. Obtivemos sinergismos, indiferenças e antagonismos nas percentagens de 14,5 %, 63,2 % e 22,2 % respectivamente. Certos autores, como REEDY e col. (51) foram muito optimistas quanto à acção deste par antibiótico, descrevendo vários casos de sinergismos e uma adição o que poderá levar a pensar ser vantajosa a sua utilização. Estão mais de acordo com os nossos resultados os ensaios de CHABBERT e col. (4) que estudando esta associação obtiveram uma acção nitidamente antagonística em três das quatro estirpes analisadas.

Na parte final deste estudo pareceu-nos útil relacionar a acção das diferentes associações com a sensibilidade das estirpes a cada um dos antibióticos da associação, pelo que organizamos o Quadro VII. A sua inclusão permite-nos saber, com mais pormenor, quais as condições em que se obteve determinado tipo de acção. Do seu exame queremos referir, como mais notáveis, os seguintes factos:

- a) Nos pares penicilina + estreptomomicina e penicilina + cloranfenicol a manifestação de sinergismo dá-se principalmente quando a estirpe é resistente simultaneamente aos dois antibióticos.

- b) Nas associações penicilina + cloranfenicol, penicilina + tetraciclina, estreptomicina + cloranfenicol e estreptomicina + tetraciclina, notamos um certo número de sinergismos quando a estirpe é sensível à penicilina e à estreptomicina. Segundo os conceitos de JAWETZ e GUNNISON, nestes casos deveria observar-se antagonismo (redução da acção da penicilina e da estreptomicina pela presença do antibiótico do grupo II). Contudo, o comportamento de tais associações justifica-se se atendermos ao modo de acção manifestado, nos nossos ensaios, pelo cloranfenicol e tetraciclina que contrariamente ao esperado se revelaram nitidamente mais bactericidas que bacteriostáticos.
- c) Ao analisar todas as associações em que intervém a novobiocina, somos levados a pensar que o aparecimento de antagonismo está ligado à forte acção bactericida da novobiocina, acção que dum modo geral é diminuída pelo outro elemento do par, qualquer que ele seja.

Ao chegar ao termo do nosso trabalho poderá surgir a dúvida sobre o valor prático, no domínio da terapêutica humana, das conclusões obtidas. É certo que não nos foi possível acompanhar os ensaios observando em doentes com infecções estafilocócicas os resultados clínicos após tratamento com os diferentes antibióticos e suas associações. No entanto, se dermos crédito às experiências realizadas por MARTIN e col. ⁽⁴¹⁾ devemos admitir que existe concordância entre os resultados «in vitro» e «in vivo». Estes autores verificaram, com o mesmo método de CHABBERT por nós seguido, que esta técnica pode ajudar o clínico na escolha da associação antibiótica mais conveniente.

CONCLUSÕES

Em relação aos cinco antibióticos, isolados e em associação, incluídos no nosso estudo, e de acordo com a sensibilidade manifestada pelas 117 estirpes de *Staphylococcus aureus* ensaiadas podemos concluir:

- 1 — A novobiocina foi de todos os antibióticos o que mostrou actividade sobre um maior número de estirpes. Seguiu-se-lhe por ordem decrescente o cloranfenicol, a penicilina, tetraciclina e por último a estreptomicina.
- 2 — Relativamente ao tipo de acção exercida pelos diferentes antibióticos a novobiocina manifestou uma acção predominantemente bactericida. A penicilina, estreptomicina, o cloranfenicol e a tetraciclina mostraram uma acção parcialmente bactericida. Nenhum dos antibióticos mostrou acção puramente bacteriostática.
- 3 — Não se deve utilizar indiscriminadamente em terapêutica uma associação antibiótica, atendendo às probabilidades de se obterem com muitas delas antagonismos.
- 4 — As associações penicilina + cloranfenicol, penicilina + estreptomicina, penicilina + tetraciclina, cloranfenicol + tetraciclina e estreptomicina + cloranfenicol foram as que ocasionaram maior número de sinergismos.

- 5 — O risco de antagonismos pode manifestar-se mais frequentemente com as associações: cloranfenicol + novobiocina, penicilina + novobiocina, tetraciclina + novobiocina, estreptomicina + novobiocina e penicilina + cloranfenicol.
- 6 — Os antagonismos são reduzidos ou nulos com as associações: penicilina + tetraciclina, penicilina + estreptomicina, estreptomicina + cloranfenicol e cloranfenicol + tetraciclina.
- 7 — Atendendo às grandes probabilidades de sinergismo da associação penicilina + cloranfenicol, mas considerando também as probabilidades de antagonismo o seu emprego será útil somente quando as estirpes são resistentes aos dois antibióticos do par.
- 8 — As associações de maior valor terapêutico e mais susceptíveis de apresentarem vantagens de utilização no tratamento corrente das infecções estafilocócicas são a penicilina + estreptomicina, o cloranfenicol + tetraciclina, a estreptomicina + cloranfenicol e a penicilina + tetraciclina. Em muitos casos poderá obter-se sinergismo na acção antibiótica sendo as probabilidades de antagonismo bastante reduzidas.

SUMMARY

This work is concerned to five antibiotics: penicillin, streptomycin, chloramphenicol, tetracycline and novobyocin, as to all the possible couple associations between these elements. On study the action exercised by the antibiotics and their associations upon 117 stirps of *Staphylococcus aureus*; 51 of them proceeding from sick people at the moment of his entrance into the Hospital; 50 of them proceeding from sick people with various periods of internment and 16 of them proceeding from nurses. On conclude that between the studied antibiotics, the novobyocin is the one who exercises activity upon a bigger number of stirps, being remarkable the mainly bactericide action exercised upon almost all the studied stirps.

It follows by order of descending activity related to the number of sensible stirps, chloramphenicol, penicillin, tetracycline and streptomycin. The careful study of the different associations looking for the biggest synergism possibilities with the minime antagonism possibilities, leads us to consider as being of the greatest therapeutic value in the therapy of the staphylococcal infections the following associations: penicilin + streptomycin; chloramphenicol + tetracycline; streptomycin + chloramphenicol and penicillin + tetracycline.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) ANDRIEU, G.; MONNIER, J. e QUERCY, J. — *Rev. Imm.*, **17**, 173 (1953).
- (²) BIGGER, J. W. — *Lancet*, **258**, 46 (1950).
- (³) CHABBERT, Y. — *Ann. Inst. Pasteur*, **84**, 545 (1953).
- (⁴) CHABBERT, Y.; BERROD, J.; HENOCH, H. e DUMAS, J. — *Presse Med.*, **66**, 809 (1958).
- (⁵) CHABBERT, Y. e TERRIOL, G. — *Ann. Inst. Pasteur*, **83**, 499 (1952).
- (⁶) CHABBERT, Y. e VÉRON, M. — *Ann. Inst. Pasteur*, **88**, 656 (1955).
- (⁷) CHAPMAN, G. H. — *J. Bact.*, **48**, 555 (1944).
- (⁸) CHAPMAN, G. H. — *J. Bact.*, **50**, 201 (1945).
- (⁹) COLBECK, J. C. — *Amer. Jour. Pub. Health*, **50**, 468 (1960).

- (10) DEBRÉ, R.; PEYRÉ, M.; VELU, H. e GERBEAUX, C. — *Rev. Imm.*, **18**, 113 (1954).
- (11) DEMEREG, M. — *J. Bact.*, **56**, 63 (1940).
- (12) ELEK, S. D.; HILSON, C. R. F. e JEWELL, P. — *Brit. M. J.*, **2**, 1298 (1953).
- (13) ELLIOTT, H. e WENDELL, H. H. — *Ant. Annual*, **596** (1956-1957).
- (14) FOCH, B. — *Acta Path. Microb. Scand*, **31**, 481 (1952).
- (15) FORBES, G. B. — *Lancet*, **2**, 505 (1961).
- (16) GARROD, L. P. e WATERWORTH, P. M. — *Brit. M. J.*, **2**, 61 (1956).
- (17) GIBSON, C. D. e THOMPSON, W. C. — *Ant. Annual*, **32** (1955-1956).
- (18) GUNNISON, J. B.; COLEMAN, V. R. e JAWETZ, E. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **75**, 549 (1950).
- (19) GUNNISON, J. B.; SHEVKY, M. C.; BRUFF, J. A.; COLEMAN, V. R. e JAWETZ, E. — *J. Bact.*, **66**, 150 (1953).
- (20) HIGH, R. H. e HUANG, N. N. — *Ant. Annual*, **411** (1956-1957).
- (21) HOBBY, G. L. e DAWSON, M. H. — *J. Bact.*, **51**, 447 (1946).
- (22) JAWETZ, E.; BERTIE, W. e SONNE, M. — *Ant. Med. & Clin. Therap.*, **4**, 40 (1957).
- (23) JAWETZ, E. e GUNNISON, J. B. — *Ant. Chemoth.*, **2**, 243 (1952).
- (24) JAWETZ, E.; GUNNISON, J. B.; BRUFF, J. B.; e COLEMAN, V. R. — *J. Bact.*, **64**, 29 (1952).
- (25) JAWETZ, E.; GUNNISON, J. B. e COLEMAN, V. R. — *Science*, **111**, 254 (1950).
- (26) JAWETZ, E.; GUNNISON, J. B.; COLEMAN, V. R. e KEMPE, H. C. — *Am. J. Clin. Path.* **25**, 1016 (1955).
- (27) JAWETZ, E.; GUNNISON, J. B. e SPECK, R. S. — *Am. J. Med. Sci.*, **222**, 404 (1951).
- (28) JAWETZ, E.; GUNNISON, J. B. e SPECK, R. S. — *New England J. Med.*, **245**, 966 (1952).
- (29) JAWETZ, E.; GUNNISON, J. B.; SPECK, R. S. e COLEMAN, V. R. — *Arch. Internal Med.*, **87**, 349 (1951).
- (30) JAWETZ, E. e SPECK, R. S. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **74**, 93 (1950).
- (31) JONES, W. F. e FINLAND, M. — *New England J. Med.*, **257**, 1268 (1957).
- (32) KIRBY, W. M. M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **57**, 149 (1944).
- (33) KIRBY, W. M. M. e AHERN, J. J. — *Ant. Chemoth.*, **3**, 831 (1953).
- (34) KIRBY, W. M. M.; HUDSON, D. G. e NOYES, W. D. — *Arch. Internal Med.*, **98**, 1 (1956).
- (35) KLEIN, M. e KIMMELMAN, L. J. — *J. Bact.*, **54**, 363 (1947).
- (36) KNÖRR, K. — *Ant. Annual*, **712**, (1959-1960).
- (37) LACEY, B. W. — *The Strategy of Chemotherapy*, **247** (1958).
- (38) LANCET, **2**, 247 (1961).
- (39) LIND, H. E. e SWANTON, E. M. — *Ant. Chemoth.*, **6**, 729, (1956).
- (40) MANTEN, A. — *Ant. Chemoth.*, **4**, 1228 (1954).
- (41) MARTIN, R.; CHABBERT, Y. e SUREAU, B. — *Press Med.*, **61**, 168 (1953).
- (42) MAURER, G. — *Ant. Annual*, **705** (1959-1960).
- (43) MIYAHARA, B. T.; CARIKER, K. e CLAPPER, W. E. — *J. Lab. Clin. Med.*, **41**, 550 (1953).
- (44) NEEDHAM, G. M. e NICHOLS, D. R. — *J. Lab. Clin. Med.*, **41**, 150 (1953).
- (45) NICHOLS, A. C. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **69**, 477 (1948).
- (46) NOYES, H. E.; STANLEY, C. N.; SANFORD, J. P. e ROBBINS, M. L. — *Ant. Chemoth.*, **6**, 450 (1956).
- (47) OEDING, P. — *Acta Path. Microb. Scand.*, **34**, 34 (1954).
- (48) PEARSON, G. Z.; SOMBERG, A.; ROSENTHAL, I.; LEPPER, M. H.; JACKSON, G. G. e DOWLING, H. F. — *Arch. Internal Med.*, **98**, 273 (1956).
- (49) PRICE, C. W.; RANDALL, W. A.; WELCH, H. e CHANDLER, V. A. — *Am. J. Pub. Health*, **39**, 340 (1949).
- (50) RANTZ, L. A.; RANDALL, E.; THUM, L. e BARKER, L. F. — *Ant. Chemoth.*, **7**, 399 (1957).
- (51) REEDY, R. J.; WRIGHT, W. W.; OSWALD, E. J. e OSTROLENK, M. — *Ant. Annual*, **745**, (1957-1958).
- (52) RIPPON, J. E. e VOGELANG, TH. M. — *Acta Path. Microb. Scand.*, **39**, 284 (1956).
- (53) ROBBINS, W. C. e TOMPSETT, R. — *Am. J. Med.*, **10**, 278 (1951).
- (54) ROMANSKY, M. J.; FUSILLO, M. H.; CALDWELL, E. e ROBIN, E. D. — *M. Clin. North America*, **35**, 535 (1951).
- (55) ROUNTREE, P. M. e BARBOUR R. G. H. — *J. Path. Bact.*, **63**, 313 (1951).
- (56) ROUNTREE, P. M. e THOMSON, E. F. — *Lancet*, **263**, 262 (1952).
- (57) SPECK, R. S.; JAWETZ, E. e GUNNISON, J. B. — *Arch. Internal Med.*, **88**, 168 (1951).
- (58) SPICER, S. — *J. Lab. Clin. Med.*, **36**, 183 (1950).
- (59) SPIES, H. W.; DOWLING, H. F.; LEPPER, M. H.; WOLFE, C. K. e CALDWELL, R. — *Arch. Internal Med.*, **87**, 66 (1951).
- (60) VAZ, J. M. — *O Médico*, **22**, 129 (1962).
- (61) VOGELANG, TH. M. — *Acta Path. Microb. Scand.*, **33**, 294 (1953).
- (62) VOGELANG, TH. M. — *Acta Path. Microb. Scand.*, **33**, 301 (1953).
- (63) WOODRUFF, H. B. e MCDANIEL, L. E. — *The Strategy of Chemotherapy*, 29 (1958).

REVISÕES DE CONJUNTO

ORIGEM E INSTITUIÇÃO DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA (*)

RAUL DE CARVALHO
Professor jubilado da Escola Superior de Farmácia de Lisboa

Excelentíssimo Senhor Director-Geral dos Hospitais Cíveis de Lisboa, Ex.^{mo} Representante da Direcção-Geral de Saúde, Ex.^{mo} Representante da Escola de Farmácia de Lisboa, Ex.^{mo} Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Ex.^{mo} Presidente do Grémio Nacional de Farmácias, Excelentíssima Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Presados Colegas, Presados Companheiros, Minhas Senhoras, Meus Senhores:

Em Junho de 1940, o farmacêutico JOÃO ANTÓNIO DE ALMEIDA escrevia no Jornal deste Sindicato que a Sociedade Farmacêutica Lusitana tinha em aberto uma dívida a saldar, com grandeza, respeito e veneração, aos fundadores desta casa.

Dezoito anos passados, em Dezembro de 1958, o ilustre Professor de Coimbra, Doutor JOSÉ RAMOS BANDEIRA, lastimava que se tivesse perdido a tradição de comemorar aqui o dia 24 de Julho de cada ano, como se fez durante longo tempo; e, com a sua costumada amabilidade e bondade de amigo, lamentava que eu não tivesse lançado mãos a uma obra de história, que tornasse bem patente o que representou na sua época (e representa ainda um pouco no momento presente) a criação de uma das primárias e primeiras Sociedades Científicas do País, no tempo e no valor, que se denominou «Sociedade Farmacêutica de Lisboa», mais tarde denominada «Sociedade Farmacêutica Lusitana», por o âmbito da sua actuação se estender a todo o país.

Pois bem! Sem pretender afirmar que vou lançar mãos à desejada obra, porque o tempo, a coragem, a saúde e a idade, não poderão garantir tal sucesso, prometo tentar tal empresa e aqui estou hoje, convidado pela ilustre Presidência desta casa, a procurar reatar a tradição perdida, se bem que, como é de calcular,

(*) Conferência proferida no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Sociedade Farmacêutica Lusitana) no dia 24 de Julho de 1964 em comemoração do 129.º aniversário da Sociedade Farmacêutica Lusitana.

sem poder dar a esta cerimónia o brilho, a eloquência, o entusiasmo e a confiança presentes nas comemorações dos primeiros aniversários.

?Que melhor paga poderemos dar ao esforço dispendido pelos fundadores? Que maior preito de gratidão poderemos prestar a essa ínclita elite profissional farmacêutica, do que criar «O Dia do Farmacêutico» ou o «Dia da Farmácia Portuguesa» e todos os anos, em reunião fraterna, lembrarmos os seus gloriosos nomes de verdadeiros apóstulos da Causa farmacêutica?

Aqui estamos pois, e eu desvanecidamente agradeço à ilustre Direcção desta Casa, nomeadamente ao nosso ilustre colega José Luís de Oliveira Peru, que pessoalmente me dirigiu o convite, a distinção que me concedeu para iniciar este novo ciclo, o que faço com um duplo prazer, em parte proveniente da satisfação moral que tal empreendimento me causa, em parte também porque vou ter o ensejo de me referir e apresentar publicamente um valioso trabalho de investigação histórica, executado por uma minha antiga aluna, a Ex.^{ma} Senhora Doutora MARIA BEATRIZ DA SILVA RAMOS LOPES, actual Directora dos Serviços farmacêuticos dos Hospitais Cívicos de Lisboa.

Já não sou professor; terminou com a idade a capacidade oficial para apreciar e louvar os triunfos dos meus alunos — (isso que eu considero a única e verdadeira paga ao entusiasmo, ou, pelo menos, ao esforço que o professor despense na instrução e educação dos seus discípulos) — resta-nos contudo ainda um pouco do entusiasmo de então e, por isso, apresentar e louvar mais uma vez esse trabalho, é, como disse, motivo de grande prazer a somar àquela veneração prestada aos fundadores da Sociedade Farmacêutica de Lisboa, neste primeiro dia da «Farmácia Portuguesa».

Minhas Senhoras e Meus Senhores:

Disse AUGUSTO COMTE que «não se conhece bem uma ciência enquanto se não conhecer a sua história. Amá-la-emos tanto mais quanto melhor a conhecermos». A ciência farmacêutica portuguesa também tem a sua história e, se a presente época não é de molde a fazer-nos rejubilar de entusiasmo, aquela mais remota, torna-nos dignos de um apreço e de uma consideração que muito nos honrará.

Historiemos um pouco, resumidamente, para que a nossa palavra vos não enfade:

Situemo-nos em 1834 e lembremo-nos de que a 24 de Julho do ano anterior (1833) entraram em Lisboa as tropas liberais, comandadas pelo Duque da Terceira. Terminara a guerra fratricida.

Momento especial da política do Reino em que o desejo de liberdade era a senha a trocar e a aspiração do povo, em especial do povo culto que lê, que escuta, que cogita, que deduz, que aspira! Liberdade humana, liberdade de pensamento, liberdade de acção, liberdade de escolha de quem há-de dirigir o destino da Nação e o nosso próprio destino. Liberdade para o triunfo dos competentes e para o repúdio dos ineptos e balofos que se servem das medalhas e dos títulos (obtidos sabe Deus como) para comandar e dirigir sem competência, sem valor e consequentemente sem criarem o prestígio necessário e indispensável à sua missão.

Liberdade contra a impostura, contra a improbidade e incompetência da Fisicatura, que calcava a Farmácia com a sua duvidosa autoridade e que permitia a desmoralização de uma classe onde havia ainda muito de bom e de honesto a pretender salvar de uma ruína total a sua elite.

Momento especial, dizíamos, ainda aquecido pelo fogo das invasões estrangeiras (1807-1810), pela regência opressora de BERESFORD (1816), pela revolta de GOMES FREIRE (1817), pelo seu criminoso enforcamento (1817), pelo calor da conspiração de 1817, pela revolução de 1820, pelo despontar da liberdade das Constituintes, pelo Movimento Militar de 15 de Setembro daquele mesmo ano de 1820, pelo desgosto da Criação do Reino do Brasil (1816), primeira fase prevista da sua perda, pela ausência do Rei D. JOÃO VI, pela alegria da Nova Constituição de 1822 que pretendia fazer terminar o regime absoluto do Governo Real, pela ausência no Brasil do Príncipe D. PEDRO o primogénito, pelo magno desgosto da Independência do Brasil (1822), pela Vilafrancada de 1823, pela Abrilada de 1824, pela morte de D. JOÃO VI (1826), e pelas lutas fratricidas entre os partidários do Absolutismo e do Liberalismo (1828-1833), cinco anos de luta feroz, a mais terrível por ser feita entre irmãos do mesmo sangue e da mesma Pátria.

Havia o exemplo da Espanha, que fizera a Constituição em 1812 e a restabelecer em Janeiro de 1820, pelos Generais RIEGO e QUIROGA. Havia ainda quentes as cinzas da Revolução Francesa (1789-1799) e o espírito das Revoluções de Paris, de Bruxelas e da Polónia (1830). Tudo isso incendiava os ânimos e solicitava reforma e liberdade.

De 1828 a 1833 as relações da Classe Farmacêutica com o Físico-Mor do Reino tinham-se agravado. Eram especialmente os profissionais mais cultos que se insurgiam contra o recrutamento da maioria dos diplomados, que optavam pelo simples exame feito pela Fisicatura, aos estudos na Faculdade de Botica da Universidade de Coimbra, onde o custo era relativamente elevado para todos os que não fossem Bolseiros do Estado.

A Junta do Proto-Medicato, criada por D. MARIA I em 1782, tinha sido mandada extinguir em 1809, por Alvará do Rio de Janeiro, onde estava a Corte e onde imperava o Físico-Mor do Brasil, que tudo fez para restabelecer tal regime na Metrópole, durante a regência de D. JOÃO VI. Conquanto bem elaborado, o Regimento dos Delegados do Físico-Mor em Portugal, datado de 1810, que também condicionava o procedimento a seguir nos exames para farmacêuticos (boticários), que tinham apenas que apresentar garantia de terem tido quatro anos de prática com boticário aprovado, esse diploma permitia nessa época aos profissionais uma ignorância manifesta a que era mister pôr cobro.

As Instruções de Novembro de 1833, redigidas e publicadas pelo Físico-Mor, foram tidas como anticonstitucionais e mesmo vexatórias, razão pela qual alguns membros da Classe mais intrépidos e corajosos, requereram ao Rei (D. MIGUEL, nos seus últimos dias de reinado) licença para se constituírem em Comissão para, como se disse, propor uma reforma. O Físico-Mor impugnou essa representação, mas os farmacêuticos teimam e conseguem que o seu requerimento vá às Cortes extraordinárias e baixe à Comissão de Legislação que a aceita para estudo.

É ANTÓNIO CARDOSO PEREIRA DE SENNA CORRÊA que redige a Representação e convoca uma reunião de colegas para o dia 12 de Outubro desse mesmo ano de 1834, na botica do Real Hospital de S. José de Lisboa.

?Quem é este farmacêutico ANTÓNIO CARDOSO PEREIRA DE SENNA CORRÊA?
É um dos antigos alunos de LUÍS DA SILVA MOUSINHO DE ALBUQUERQUE que os

registos do Laboratório Químico da antiga Casa da Moeda dizem ter estado presente nos Cursos de 1824-1825 e de 1825-1826.

Suficientemente instruído e culto, apenas frequentou esses dois anos em que os cursos eram semelhantes, não sentindo, como outros, necessidade de voltar a ouvir e a aprender. Voltaremos a falar dele mais tarde, antes, porém, respiguemos do trabalho da minha ex-aluna D. MARIA BEATRIZ RAMOS LOPES, intitulado «O Laboratório Químico da Casa da Moeda (1801 a 1828), alguns factos históricos.

*
* *
*

Voltemos a situarmo-nos em 1834, data da primeira reunião de Farmacêuticos cultos na Botica do Real Hospital de S. José.

Havia seis anos que tinham terminado os Cursos de Química e Física professados por LUÍS DA SILVA MOUSINHO DE ALBUQUERQUE, avô do nosso herói de Chaimite, na Casa da Moeda, e que apenas duraram cinco anos por carência de dotação do desfalcado erário público, em consequência das invasões e das lutas já referidas. A elite farmacêutica do tempo, conhecedora do avanço da ciência farmacêutica estrangeira e que tinha assistido ou tido conhecimento do sucesso dos Cursos da Casa da Moeda, via nitidamente a necessidade do prolongamento daqueles Cursos, aos quais aliás estiveram presentes 61 dos nossos mais interessados farmacêuticos de Lisboa. Alguns tinham-se deslocado à capital para se instruírem na ciência química, de origem, pode dizer-se, francesa, ciência essa que em França estava nas mãos dos Farmacêuticos, como ainda hoje em grande parte.

Um grande número de medicamentos era importado de França e para os poder confeccionar tornava-se indispensável, a par de certos segredos de técnica farmacêutica, conhecimentos de química para se obterem determinadas substâncias puras ou para prevenir incompatibilidades na sua junção.

Que instituições científicas existiam nessa época? Se considerarmos como ciências acessórias da Farmácia, a Botânica, a Física, a Química, a Medicina, a Química agrícola, as Ciências puras e as Artes em geral, poderemos citar:

- 1— A Academia Real da História Portuguesa, fundada em 1720.
- 2— A Academia Real de Marinha de Lisboa, fundada em 1779.
- 3— O Colégio dos Nobres, fundado em 1761.
- 4— A Casa Pia de Lisboa, fundada em 1780.
- 5— A Academia Real das Ciências de Lisboa, fundada em 1780.
- 6— O Laboratório Químico da Casa da Moeda, fundado em 1801.
- 7— A Sociedade Literária Patriótica de Lisboa, fundada em 1822.

Destes sete estabelecimentos apenas a Casa Pia de Lisboa, a Academia Real das Ciências de Lisboa e o Laboratório Químico da Casa da Moeda, eram na verdade locais desejados. No primeiro tinha já funcionado uma Escola para Boticários; o segundo, que na sua primeira fase não teve grande projecção, sobrevivia agora, mercê das providências do Duque de Bragança, dadas cerca de um ano antes; no terceiro tinha funcionado durante cinco anos consecutivos um curso actualizado de Física e de Química, que todos lembravam com saudade.

A história desse Laboratório, que a Doutora MARIA BEATRIZ RAMOS LOPES fez com desvelado carinho, poderá dividir-se em dois períodos: um que vai da

data da instituição da Casa da Moeda (1720) até à abertura do primeiro curso de LUÍS MOUSINHO DE ALBUQUERQUE (1823), outro que compreende os cinco anos em que esse curso funcionou (1823-1828).

A abertura do primeiro Curso fez-se a 1 de Outubro de 1823, pelas 15 horas. Inscreveram-se nele 109 alunos de todas as classes sociais, dos quais 11 eram farmacêuticos. Para o segundo Curso, de 1824-1825, inscreveram-se 220 alunos (o dobro do ano anterior), dos quais 31 eram farmacêuticos. No terceiro Curso de 1825-1826, inscreveram-se 236 alunos (número máximo que a sala comportava, agora com mais uma bancada suplementar), dos quais 33 eram farmacêuticos. Para o quarto ano do Curso de 1826-1827, inscreveram-se também 236 alunos (*numerus clausus*), dos quais 20 farmacêuticos; e no último ano em que o Curso funcionou (1827-1828) o número de inscrições e de farmacêuticos foi igual ao do ano precedente.

Entre os alunos havia indivíduos das mais diversas profissões: Médicos, farmacêuticos, advogados, professores, estudantes de vários cursos, negociantes, proprietários, guardas-marinha, soldados, oficiais do exército, pilotos, gravadores, religiosos, caixeiros, vidreiros, etc., etc.

Afora os alunos regulares inscritos, havia numerosos ouvintes e uma assistência selecta e até senhoras da mais alta nobreza.

Sucedeu aqui, com a nova ciência química, o mesmo que com a nova ciência de LUÍS PASTEUR que foi seguida até por elementos da corte de NAPOLEÃO III, ávidos de verem o que eram e a forma que tinham os micróbios; e do mesmo modo que a IMPERATRIZ EUGÉNIA se debruçou sobre o microscópio de PASTEUR, assim algumas titulares se sentaram nas bancadas do anfiteatro da Casa da Moeda para seguirem com especial interesse as prelecções de MOUSINHO.

Não foi estabelecido limite de idade para a matrícula durante os cinco anos dos Cursos. Assim, o mais jovem de todos (15 anos) foi um estudante da Academia de Marinha, chamado RAIMUNDO CAETANO DE OLIVEIRA LOBO, e o mais idoso (62 anos) o farmacêutico MANUEL JOSÉ PINTO BORGES.

O número de matrículas teve que ser limitado por a sala e as bancadas não terem maior lotação (220 lugares). Nos anos de 1825-1826, 1826-1827 e 1827-1828, por ter sido colocado mais um banco, subiu para 236 lugares. Os Cursos tinham chamada e registo de presenças e exame final, feito por dois examinadores, membros da Real Academia das Ciências de Lisboa, na presença do Professor do Curso, e ao aluno aprovado era passado um diploma igual ao que gostosamente apresentamos a V. Ex.^{ta}; que offerecemos ao Museu do nosso Sindicato, e que é um dos quatro únicos originaes existentes nos arquivos da actual Casa da Moeda e que nos foi gentilmente cedido pelo seu antigo Administrador Ex.^{mo} Engenheiro JOSÉ JOÃO PINTO DA CRUZ AZEVEDO, a quem aqui renovamos o nosso muito especial agradecimento.

*

* *

Foi muito grande a importância e a projecção do Curso de Química e Física do Laboratório Químico da Casa da Moeda, curso dos primeiros oficialmente estabelecidos em Portugal e, diga-se de passagem, aquele que mais concorreu futuramente para o estudo daquelas referidas disciplinas. Por aquela época apenas havia o Curso de Química da Universidade de Coimbra, iniciado por VANDELLI e o Curso de Física do Colégio dos Nobres.

O ensino da Química na Escola Politécnica fez-se cerca de nove anos depois (1838), primeiramente na Cadeira denominada *Química, Artes Químicas e Lavra de Minas*, e depois na 6.^a Cadeira, *Química-Geral e Noções das suas Principais Aplicações às Artes*. No Porto, na sua congénere *Academia Politécnica*, somente a partir de 1854 foram criados estudos de Química.

Pode afirmar-se que durante o período que decorre entre 1828, data em que terminou o Curso da Casa da Moeda, e 1838, data em que foi criada a 6.^a Cadeira na Escola Politécnica de Lisboa (Antigo Colégio dos Nobres) não houve em Lisboa ensino oficial de Química; entretanto, no estrangeiro, a nova ciência fazia enormes progressos.

*
* *
*

Foi assim que, desfalcados dos preciosos ensinamentos de MOUSINHO, sentindo o progresso da ciência química no estrangeiro, convictos da sua competência, valor e fé num futuro digno da sua profissão, nasceu a necessidade de procurar forma que permitisse a continuação dos seus estudos algures, e foi assim a causa daquela reunião dos 10 bons farmacêuticos no dia 12 de Outubro de 1834, da qual saiu a Comissão que devia organizar as bases da futura Sociedade Farmacêutica de Lisboa e elaborar o plano da Reforma do Ensino e do Exercício da Farmácia em Portugal, a propor a sua Magestade a Senhora D. MARIA II.

Já naquele tempo a ponderação daqueles homens e o atento estudo dos deveres e da ética, aconselhavam a reforma simultânea do Ensino e do Exercício da profissão, o que, no futuro, nem sempre foi atendido e que nos trouxe tão más consequências.

Os dez farmacêuticos presentes àquela reunião eram:

- 1 — ANTÓNIO CARDOSO PEREIRA DE SENNA CORRÊA, que foi aluno de Luís Mousinho de Albuquerque com a frequência de dois anos do Curso.
- 2 — ATÓNIO DE CARVALHO, farmacêutico muito sabedor, estabelecido na Rua de S. Paulo, em Lisboa, que durante os cinco anos em que o Curso se realizou, na Casa da Moeda, serviu como primeiro Preparador-Demonstrador e auxiliar do Mestre.
- 3 — ANTÓNIO FELICIANO ALVES DE AZEVEDO, farmacêutico estabelecido no Rossio, em Lisboa, muito culto e que foi colaborador de Cabral na confecção da *Farmacopeia das Farmacopeias* de 1833.
- 4 — ANTÓNIO JOAQUIM RAIMUNDO BESSA, presente durante os quatro últimos anos do Curso da Casa da Moeda com manifesta assiduidade.
- 5 — ATÓNIO JOSÉ DE SOUSA, que julgo ser o farmacêutico ANTÓNIO JOSÉ DE SOUSA PINTO, inscrito nos três últimos anos do Curso da Casa da Moeda.
- 6 — FRANCISCO CÉSAR PEREIRA, farmacêutico de Vila Franca de Xira, muito liberal e sabedor, autor de uma Contestação que os farmacêuticos de Lisboa fizeram ao Físico-Mor de então, e que marcou uma posição de apreço de toda a Classe.

- 7 — FRANCISCO MENDES CARDOSO LEAL JÚNIOR, que igualmente frequentou os quatro últimos anos do Curso de Mousinho, muito estudioso e impulsionador da obra de ressurgimento.
- 8 — GREGÓRIO DE SOUSA PEREIRA, companheiro do precedente também nos últimos quatro anos em que funcionou o Curso.
- 9 — JOSÉ DIONÍSIO CORRÊA, Administrador da Botica do Real Hospital de S. José, homem de extraordinário valor, muito culto, activo e dinâmico.
- 10 — TOMÁS AQUINO DE SOUSA, farmacêutico igualmente muito distinto e sabedor.

Nomearam para Presidente daquela Comissão FRANCISCO MENDES CARDOSO LEAL JÚNIOR e para Secretário JOSÉ DIONÍSIO CORRÊA.

Como consequência da disputa entre os direitos do Físico-Mor e os da Classe Farmacêutica Portuguesa, acendeu-se por esta altura, elevada ao máximo, a luta entre esta e a Fiscatura. Pode dizer-se que por todo o Portugal se levantava uma onda de insubmissão dos farmacêuticos à Fiscatura-Mor, e SENNA CORRÊA, aproveitando as circunstâncias, endereçou a D. PEDRO IV (agora Regente, na minoridade de D. MARIA II) um Requerimento-Representação, assinado por mais de cem farmacêuticos, o qual, em consequência da inteligência, esmero e forma como fora redigido, fez baixar a Portaria de 23 de Fevereiro de 1835, que suspendia ao Físico-Mor e seus Delegados (mesmo contra as ordens vindas do Brasil), as atribuições Sanitárias e Administrativas. Mais tarde, em 18 de Novembro do ano seguinte (1836), já no reinado de D. MARIA II, saíria nova Portaria mandando suspender até nova ordem, os Exames feitos pelo Físico-Mor aos Boticários.

A razão que assistia aos farmacêuticos era assim manifesta e compreendida pela primeira vez, e a Comissão não perdeu tempo em se preparar para poder fornecer aos poderes públicos um projecto bem elaborado para servir de estaluto a uma Sociedade científica que sua Magestade se dignasse autorizar. Se tal viesse a acontecer, os nomes que figurassem no seu elenco, sentindo-se acreditados, teriam fé em que o verdadeiro Ensino de Farmácia seria um facto, ensino actualizado em Escolas a criar, e feito, ou pelo menos vigiado, por pessoas probas e competentes, para que não voltasse a cair no marasmo e na impudícia dos tempos anteriores.

E o Plano de Reforma, presente à Rainha D. MARIA II foi aprovado com grande aprazimento dos farmacêuticos.

Uma vez autorizada a Comissão a elaborar o plano de Reforma do Ensino, que serviu à Rainha de base para os seus futuros Decretos, a mesma Comissão, aproveitando a oportunidade, reúne-se novamente em 24 de Julho de 1835, na mesma sala da Botica do Hospital de S. José, secretariada ainda por DIONÍSIO CORRÊA seu Administrador, para traçar agora as bases de uma Sociedade Farmacêutica com os «únicos fins do progresso da Farmácia em toda a sua extensão;

tudo que, nos limites da ciência, for concernente à saúde pública, e socorrer aqueles membros, viúvas e filhos que para o futuro se acharem nas circunstâncias de deverem ser por ela auxiliados».

Presentes à Rainha Senhora D. MARIA II os projectos dos Estatutos da SOCIEDADE FARMACÊUTICA DE LISBOA, como então se chamava, ela é fundada em 1835 oficialmente, e no dia 24 de Julho desse mesmo ano (faz hoje 129 anos), dia escolhido para comemorar a data da libertação soída com a entrada das tropas liberais em Lisboa, comandadas pelo Duque da Terceira quatro anos antes (1833), teve lugar a primeira sessão oficial da Sociedade, que nunca mais parou no seu desejo de progresso científico, aspiração que criou fortes raízes e que ainda perdura no momento presente em que um novo marasmo pretende perturbar a Classe Farmacêutica nos seus direitos e na sua moral.

Muitas das alegações, muitos dos votos, das queixas e dos desejos de então, poderiam, infelizmente, serem repetidos pelos actuais representantes dessa agremiação pois, tal como nessa época, alguma coisa existe que nos oprime e tenta fazer-nos perder a coragem para lutar pelo bem, pelos deveres, pelos direitos, pela moral e pela dignidade da nossa Classe.

Nuvem que mais uma vez passa no horizonte a apoucar a luz da nossa razão, a claridade dos nossos intentos e a utilidade social do nosso esforço insuficientemente compreendido. Esperemos que ela passe e se descubra o horizonte, tocada pelo vento rijo da razão e da Justiça, vento que convém agitar para que não tarde essa hora de reconhecimento a uma Classe que não é comercial mas de base universitária e que, como tal, tem marcados seus deveres e seus direitos.

No dia 24 de Julho de 1835, dia da inauguração oficial da *Sociedade Farmacêutica de Lisboa*, a sessão abriu com 114 sócios inscritos, de Lisboa e Província, tendo assistido a ela 38 farmacêuticos, que figuram na lápide colocada no vestíbulo de entrada deste Sindicato, mas que não são os únicos fundadores, como lá erradamente se diz. Para este facto chamou a nossa atenção o dedicado colega, já falecido, JOÃO ANTÓNIO DE ALMEIDA, num artigo publicado no «Jornal» deste Sindicato de Junho de 1940.

Estranhava o citado colega, e muito bem em nossa opinião, que nessa lápide não figurem os dois primeiros nomes dos 10 da Comissão Organizadora que, afinal, forem dos mais enérgicos e prestimosos da Classe e os que se sacrificaram, mesmo monetariamente, além de fisicamente, pelo elevado móbil que se propuseram.

Das atribuições e do trabalho executado pela Sociedade Farmacêutica Lusitana falam diversos preâmbulos de Notas, Portarias e Decretos, onde os Poderes Públicos consignam louvores que nos enchem de orgulho e nos procovam estímulo para prosseguir na empresa de ressurgimento e de actualização da nossa Classe, tão-pouco compreendida e estimada por uns, tão invejada por outros, se bem que não seja o lucro auferido pròpriamente pelo farmacêutico que possa ser considerado a causa dessa inveja, porque nos lucros (se os houver) talvez nem 10 % lhe digam respeito... Existe lucro realmente, mas não é para o farmacêutico, mas para o industrial de Farmácia que, bastas vezes, nem farmacêutico é; mas a infelicidade da cor roxa, distintivo da nossa Classe (cor de

martírio) faz com que se tome a nuvem por Juno e se confundam profissões, vencendo como sempre o capital...

Iniciaram-se nos Laboratórios da Sociedade Farmacêutica Lusitana, ou em outros dirigidos pelos seus associados, as primeiras análises químicas especiais, toxicológicas e bromatológicas feitas em Portugal. Análises de águas potáveis, de águas minerais, de plantas e de drogas medicinais, oriundas da Metrópole ou do Ultramar, análises de medicamentos estrangeiros com fito à determinação da sua composição, pureza e valor, análises industriais de variadas espécies e até de minerais e de ligas metálicas, quando fechou o Laboratório Químico da Casa da Moeda.

Licenças especiais, privilégios, concessões, louvores, dádivas várias, assistência e protectorado de Monarcas (que muitas vezes se dignaram presidir às suas sessões solenes), isenções de direitos, de tributações, preferências de embarque, ilimitação de volumes e de cargas vindas das nossas províncias de Além-mar, etc., assinalam suficientemente, a conta e o prestígio em que era tida nessa época e o foi durante largo tempo a inclita Sociedade Farmacêutica Lusitana, e isso basta para que tenhamos a obrigação de todos os anos, pelo menos num dia, lembrarmos comovidamente a memória dos seus fundadores e agradecer-lhes o que fizeram pela elevação científica e moral da nossa Classe.

Em 24 de Julho de 1836, ao fechar o Relatório do primeiro ano de actividade da nossa Sociedade incluindo a fase preparatória, o farmacêutico ANTÓNIO DE CARVALHO, segundo Secretário da mesma, dirigia-se à Rainha Senhora D. MARIA II nos seguintes termos:

«Senhora! Sêde Protectora desta Classe! Contribuí para que ela tenha os estudos necessários! Libertai-a! A saúde dos Povos o reclama, Senhora! O hábil médico, o cirurgião perito, nada valem, se hábil e perito não for o farmacêutico, Senhora! Deferi as nossas súplicas! Seja este mais um título de glória, entre os muitos que hão-de acompanhar o Vosso Augusto Nome até à mais remota posteridade!»

Tais palavras poderiam ser escritas hoje, trocando apenas o nome da invocada pelo nome do actual Primeiro Magistrado da Nação, ou, com mais propriedade, pelo nome do Senhor Presidente do Conselho. Estamos certos de que a sua inteligência tão exuberantemente demonstrada nestes 38 anos de apostolado, se tivesse conhecimento desta súplica e da legítima razão com que é feita, se debruçaria alguns momentos sobre o caso e procuraria dar-lhe o indispensável e urgente remédio. O seu dom especial de previsão certamente lhe indicaria o descalabro profissional e moral a que poderá conduzir o estado actual da Classe Farmacêutica, o progresso lento e a insuficiência da sua Indústria, por factores vários, incluindo a falta de especialização no Ensino, a invasão de atribuições por classes similares e até dispareas, a perda de divisas enviadas para o estrangeiro e, em última análise, o bem-estar físico e económico da Saúde Pública, esse melindroso assunto que D. MARIA II disse ser «a sua principal preocupação».

*
* *
*

A situação actual da Classe Farmacêutica de uma maneira geral, não é brilhante nem de louvar. Entre nós muito se encontra paralisado, entorpecido, apático. A Classe encontra-se, por cansada de lutar, quase indiferente aos estímulos que uma minoria de bem intencionados e teimosos trabalhadores lhe provocam.

Olha para o passado e relembra que: *se quis instrução teve que a pedir quase de mãos postas (1835); se a quis melhorar teve que se tributar a si própria (1902); se a quis actualizada teve ela própria de confeccionar os programas das matérias (1836, 1921); se quis possuir profissionais de valor, teve que indicar ao Governo a forma de legislar sobre exames (1840, 1845, 1847, 1853, 1854 e 1862); se quis um Código profissional de Técnica actualizado, teve que ela o fazer, prescindindo da Comissão oficial para tal nomeada (1936, 1946 e 1961), etc., e nessa contemplação revê os votos do seu Congresso Nacional (1927), mortos à nascença, os votos do Congresso Luso-Espanhol (1948), que tiveram o mesmo destino, os vários Requerimentos e Exposições dirigidos às Entidades Oficiais, e verifica com muita mágua a ineficácia dos seus esforços e o desprezo pelo seu trabalho e pela sua voz.*

Não admira, portanto, aquela actual indiferença, aquela apatia, que alguém poderá tomar por puro desinteresse e até, talvez, por incompetência, que verdadeiramente não existem. O que existe é cansaço, fadiga, a mágua e a tristeza por não se ser compreendido.

Será que a cor roxa das insígnias universitárias, a cor do martírio na liturgia da Igreja, tenha um significado real, pejorativo, como que uma predestinação a acompanhar a vida de martírio da Classe Farmacêutica?

Primeiramente geminada com a Medicina, com Físicos que guardavam os lucros e lhe distribuíam trabalho; honrando-se com os sucessos e atribuindo os insucessos ao boticário, seu ajudante. Depois, dependente da Fiscatura-Mor não só em Regulamentos e Deveres Profissionais, apreciados de modo despótico, pouco independente e imparcial, como na apreciação do seu saber e do seu valor. Mais tarde pela junção das duas castas dos *Letrados*, (formados na Universidade) e dos *Idiotas* (apenas com ideias práticas), Cursos diferentes com habilitações diferentes e com iguais direitos ao exercício da profissão, tal como hoje sucede com os habilitados com o Curso Profissional e com a Licenciatura!... Até o MARQUÊS DE POMBAL, na sua Reforma da Instrução, lhes tirou direitos e lhes impôs mais deveres, colocando-os como subalternos dos alunos de Medicina e diminuindo o número de Partidos a que poderiam concorrer.

Depois ainda a Junta do Proto-Medicato que, embora criada com uma finalidade louvável, nada de bom lhes proporcionou. Mais uma vez após a criação das Escolas de Farmácia, anexas às de Medicina, e por assim dizer dirigidas por estas — que, nunca pugnaram corajosamente pela dignificação da instrução e cultura do Farmacêutico, apesar das críticas, dos pedidos e dos trabalhos elaborados tão dignamente pela Sociedade Farmacêutica Lusitana — que até lhes fez os projectos e os prólogos dos decretos solicitados, que os médicos teriam apenas de assinar como obra sua. Nem assim!...

E chega-se então a este contra-senso, inédito em matéria de Instrução Pública: que são os próprios poderes públicos que se opõem e contrariam os progressos da ciência farmacêutica, cedendo aos interesses inconfessados dos

praticantes de farmácia, que durante longos anos impediram a formação de farmacêuticos de primeira classe com um curso regular.

E quando se estava em pleno rejuvenescimento da Classe, animada por LUÍS MOUSINHO DE ALBUQUERQUE, discípulo do grande Químico-Farmacêutico VAUQUELIN, primeiro Professor da Escola de Farmácia de Paris, a Política faz terminar esse manancial de saber, vencendo e triunfando da Ciência. Mas para que fosse mais completo o infortúnio, até dentro da Classe houve antagonismo de atitudes, igualmente comandados pela Política, que deixaram escapar oportunidades para a nobre causa em jogo, apesar do esforço e da inteligência de alguns, firmes no seu propósito e no seu ideal. Foi o caso de MARIANO DE CARVALHO e seus colaboradores, facção derrotista que muito atrasou a elevação científica da profissão farmacêutica.

A partir de 1902 foi angariado, por tributação voluntária, o dinheiro necessário para a remodelação do Ensino de Farmácia mas esta verba, obtida de uma forma tão elegante e espontânea para a instrução farmacêutica, foi mais uma vez desviada, por força da Política, para outros fins, negando-se às Escolas e às futuras Faculdades de Farmácia a aplicação integral dos rendimentos, por tal modo auferidos e conseguidos. Até o Estágio profissional, que todos os cursos sérios e técnicos possuem, e que foi criado pela reforma da República em 1911, é anulado sete anos depois como inútil!...

Uma vez elevadas as Escolas de Farmácia a Faculdades (Faculdades que continuam atrasadas em relação às suas congêneres espanholas) esse Ensino pouco durou na Universidade da Capital do País: apenas 11 anos. Mais uma vez, ainda, a Política o destruiu. E não é tudo o que teríamos para dizer, mas paremos por aqui nesta seriação de infelicidades e dificuldades, de todos nós bem conhecidas. Até a nobre Sociedade Farmacêutica Lusitana, que por mérito mereceu da Edilidade a distinção do seu nome numa das ruas da Capital, até essa foi extinta em 1935 e substituída por um organismo sem fins científicos, e para se completar a desorganização, criaram-se Grémio e Sindicato, dois galos na mesma capoeira... E, segundo cremos, na opinião de um Professor de Direito Corporativo, o Grémio não encontrava justificação para ser criado, pois que as Farmácias dos não Farmacêuticos teriam que desaparecer quando mudassem de proprietário, critério esse que foi seguido em outros países onde casos análogos sucederam — a forma única de acabar de vez com esta anomalia incoerente que menospreza os direitos dos que se habilitam com um curso oficial e que avilta uma profissão.

da Ordem dos Farmacêuticos

* * *

Apetece perguntar: Que é feito daquele património intelectual, confiado à nossa Guarda pelos fundadores da nobre Sociedade Farmacêutica Lusitana? Onde estão os continuadores da matéria dos seus Estatutos, tão completa e inteligentemente estabelecida? Onde estão os salutares princípios que lhe guiaram os seus primeiros passos?

Responderão os grupos dispersos por Lisboa, Coimbra e Porto, que na solidão dos seus Laboratórios, quase anonimamente, trabalham para não deixar perder-se o resto do prestígio da Classe e para alimentar o magro brazeiro, perdido entre as cinzas de um passado esplêndido. Responderá a falange de devotos que, por índole e decoro, cõscia das suas responsabilidades, não se deixou invadir pelo desânimo, confiando no adágio que afirma que enquanto há vida há

esperança, embora, no presente caso, essa esperança ultrapasse, já, o tempo de uma vida.

Compete-nos agitar mais uma vez a questão, que é a nossa própria dignificação profissional.

Coimbra retoma neste momento a sua marcha ascencional, trabalhando em Cursos de Férias e de extensão universitária, para o aperfeiçoamento dos seus profissionais e para a elevação do seu prestígio que é também o nosso. A actividade dos seus docentes dignifica-a e mal avisado andarás quem não quiser tomar conhecimento do seu labor.

O Porto tem igualmente os seus Institutos de Investigação, onde se trabalha e produz. Bastos trabalhos saem dos seus Laboratórios e dia a dia a sua instalação se acrescenta com novos meios de estudo e aparelhagem.

Coimbra tem um SÁ PINTO a ajudá-la; o Porto subsídios vários, nomeadamente americanos, com bolseiros seus.

Lisboa, menos afortunada em apetrechamento, sòmente agora está em condições de continuar a sua laboração, há tempo interrompida por falta de instalação adequada, de pessoal e da sobrecarga de matrículas.

As Universidades são irmãs e como tal cada qual tem o direito e o dever de auxiliar as outras naquilo em que possa ser útil, em tudo quanto possa prestigiar a nossa Classe. Pensemos que somos militantes do exército da Saúde Pública, que é o maior Bem da Nação.

Sem saúde não há força; sem força não há exército; sem exército não pode haver independência.

Sem saúde não há sossego de espírito; sem este não há rendimento no trabalho tentado, nem êxito no mesmo; sem êxito não há ciência; sem ciência não há progresso e sem progresso não se justifica a existência do que quer que seja.

Estacionar é morrer, como já foi dito. Em ciência, estacionar é retroceder, é collocarmo-nos atrás de todos, com uma inferioridade que no nosso caso é revoltante, por ter sido causada por motivos estranhos à nossa vontade.

É tempo, já, para que se cuide em nos dar aquilo que nos pertence na escala social dos valores nacionais, exigindo-nos em contrapartida, o muito que somos capazes de dar e cuja prova já está feita de há muito. Exija-se-nos muito, mas dêem-nos simultaneamente o bastante mas necessário para que possamos, sem medo, sem dificuldades e sem vergonha, trabalhar no nosso sector com uma vontade insatisfeita, com um vigor de jovens e com a experiência dos velhos.

Com tudo isto, estamos certos de que voltaremos aos tempos áureos da Sociedade Farmacêutica Lusitana, e que nos havemos de sentir orgulhosos das concessões e benefícios com que a nossa Protectora D. MARIA II, nos quis honrar, libertando-nos de tutelas e de senhorios.

*
* *
*

A reforma do Ensino Universitário de Farmácia é uma necessidade urgente para criar novos horizontes à Farmácia Portuguesa; não temos especialização nem estágio obrigatório para o exercício da profissão. Além de uma necessidade é um dever do Estado para com os continuadores da benemérita Sociedade Farmacêutica Lusitana, — como que um tributo de homenagem pelos benefícios que dela recebeu.

A nossa vizinha Espanha revê e actualiza os seus programas universitários de cinco em cinco anos. Em Portugal dura há 32 anos um regime de estudos de Farmácia que não satisfaz e que tem sido motivo de várias exposições fundamentadas. A França orientou o Ensino de Farmácia no sentido da Indústria.

Lembraremos mais uma vez a necessidade de uma imprescindível reforma concomitante do Ensino e do Exercício Profissional; se a do Ensino é velha de 32 anos, a do Exercício é... um paradoxo!

A re-elevação das actuais Escolas a Faculdades foi prenunciada para o ano lectivo de 1963-1964. Passou tal período sem que tivessem sido restauradas as Faculdades de Lisboa e de Coimbra. Simultaneamente foi prevista uma Comissão de Professores do Porto, Lisboa e Coimbra para estudo da reorganização do Ensino Farmacêutico. Tal Comissão ainda não foi nomeada!

Ainda temos fé!...

Contamos com a competência dos nossos governantes, com a inteligência dos nossos representantes parlamentares, com a preciosa ajuda da Imprensa, essa força indómita que esclarece o Povo e prepara o ambiente para as grandes e justas aspirações, a qual de há muito nos habituámos a louvar e respeitar, e contamos, acima de tudo isto, com a finalidade humanitária da nossa causa, com a verdade que tem sido sempre o lema das nossas súplicas e com a força da Justiça que nos é devida. Humanitarismo, Verdade e Justiça são partes de um todo, inseparáveis, e nós felizmente possuimo-las inteiramente.

Por isso repetimos: Ainda temos Fé!...

Assim, como a Fé nas Misericórdias de Deus leva periodicamente a Fátima, nos dias 13 de Maio e de Outubro, a multidão dos aflitos e infelizes, recordando os Milagres do passado, confiados no poder do Altíssimo, assim também periodicamente deveremos assinalar o dia 24 de Julho, data da fundação da primeira Sociedade Científica Farmacêutica Portuguesa, recordando os nomes dos seus preclaros fundadores que, cheios daquela Fé em que os portugueses se costumam embeber, deram novos rumos à Farmácia medieva.

Reunindo nesta Casa a actual multidão dos infelizes e aflitos profissionais, recordaremos os tempos áureos da Cultura farmacêutica, e, esperançados no milagre que um dia virá, em que nos seja restituído o que nos tem sido negado, e encorajados para novos feitos heróicos que dignifiquem a Classe Farmacêutica, invoquemos os Manes, como em 1 de Setembro de 1835.

Repitamos como então:

«Suplicamos ao Sagrado Génio da Civilização, que derrame um dos seus Dons sobre a Sociedade Farmacêutica, para que a heróica Nação Portuguesa possa ainda contar, além de inúmeros que já possui, mais alguns feitos sublimes de seus filhos, com particularidade dos Farmacêuticos do Século XX.»

E terminamos afirmando:

Nós somos dos que acreditamos nos Milagres de Deus e no Bom-senso de Alguns Homens!...

RESUMOS

TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

O PROBLEMA DA VARIAÇÃO DE DOSAGEM UNITÁRIA DO PRINCÍPIO ACTIVO EM COMPRIMIDOS

LACHMAN, L. e SYLWESTROWICZ, H.: *J. Pharm. Sci.*, 53, 1234 (1964)

Vários trabalhos têm sido publicados ultimamente sobre o problema da variação da dosagem unitária do princípio activo em comprimidos; a distribuição uniforme da droga tem preocupado vários A.A. e está demonstrado que podem existir consideráveis diferenças de um para outro comprimido do mesmo lote, variações essas que não são detectadas pelos métodos clássicos destinados a determinar a concentração média do princípio activo.

Como resultado desses estudos foram enviadas advertências à comissão de revisão da U.S.P. e do N.F. para que passem a ser incluídos testes estatísticos nas especificações de uniformidade de composição dos comprimidos de modo a poder-se determinar a uniformidade de dosagem individual.

No presente artigo mais uma vez é focado o problema da homogeneidade da droga e da variação de peso em comprimidos, salientando os A.A. que muitas vezes não existe proporcionalidade entre a variação de peso e a variação de princípio activo.

Põem também em evidência a importância de serem usadas amostras de origem bem determinada; amostras essas que vão servir depois para o estudo das causas de variação dos comprimidos.

Os A.A. descrevem várias técnicas e planos de amostragem e fazem a respectiva crítica. Para ilustrarem claramente os processos que utilizam, seguem o fabrico de uma fórmula de comprimidos desde a mistura dos pós até à compressão final sendo cada fase analisada para calcular a sua variabilidade. Tiraram as seguintes conclusões:

- 1) Separando o granulado por fracções consoante as dimensões dos grânulos e doseando o princípio activo em cada fracção é possível determinar se a droga está uniformemente distribuída pelos diferentes grânulos.

2) Se a droga não está uniformemente distribuída, a técnica de amostragem é então extremamente importante para nos dar uma informação verdadeira sobre a distribuição da droga.

3) Para determinar a uniformidade de distribuição do princípio activo em diferentes pontos da mistura os AA. compararam amostras de origens bem determinadas com outras tiradas ao acaso. Pelo estudo dos desvios padrões é possível calcular a homogeneidade da mistura e comparar a mesma fase de manipulação em diferentes lotes.

4) Determinando os desvios padrões do princípio activo nas diferentes fases de preparação do granulado, é possível detectar a fase que interfere numa boa mistura.

Os AA. verificaram, ainda, que a amostragem sistemática fornece um maior número de informações sobre variação de peso e de dosagem do princípio activo nos comprimidos, durante a sequência de compressão, do que a amostragem ao acaso.

Assim verificaram o seguinte:

- a) A técnica de amostragem é importante para obter boas amostras.
- b) A influência do tempo de compressão e das variantes numa máquina rotativa sobre o peso do comprimido e conteúdo em princípio activo podem ser determinadas por análises de variância.
- c) Não existe uma relação de proporcionalidade directa entre variações do peso e variações de princípio activo.

E assim, constataram que, por cada um dos três lotes de comprimidos estudados, o coeficiente de variação de concentração da droga foi cerca de 5 vezes o do peso do comprimido.

Os AA. concluem dizendo que estão realizando estudos complementares sobre várias fórmulas de comprimidos e usando novas técnicas de amostragem de modo a conseguirem mais elementos para o estudo da relação que possa existir entre a heterogeneidade do princípio activo nas diferentes fases de preparação do granulado e nos comprimidos finais.

M. M. B.

da Ordem dos Farmacêuticos

QUÍMICA FARMACÊUTICA

DETERMINAÇÃO DA ANIDROTETRACICLINA E DA EPI-ANIDROTETRACICLINA NA TETRACICLINA

KELLY R. G., *J. Pharm. Sci.*, 53, 1551 (1964)

Recentemente apareceram descritos na literatura certos casos de síndrome de Fanconi (situação de acidose e urémia de características especiais) desencadeados em doentes a quem tinha sido administrada tetraciclina degradada, ou fora de prazo.

A análise qualitativa (cromatografia em papel) mostrou que os produtos da degradação eram a anidrotetraciclina e a 4-epi-anidrotetraciclina, das quais, esta última, parece ser a responsável por aquelas acções tóxicas.

O A. descreve um método de dosagem destas substâncias em presença de grandes quantidades de tetraciclina (cerca de 95 %).

A separação dos componentes é feita por cromatografia de coluna e a técnica recomendada é a seguinte:

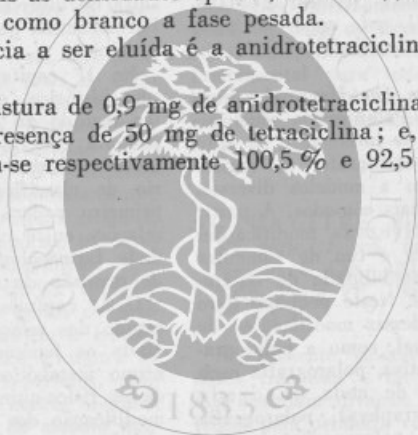
Equilibra-se igual volume de solução 0,1 M de EDTA, de pH 7,8, e clorofórmio; com «Celite» misturada com a fase leve enche-se uma coluna (15 x 1,8 cm) até 80 % da altura. A amostra a analisar é diluída com HCl 0,1 N (50 mg de tetraciclina para 1 ml de ácido); esta solução é também misturada com «Celite», à qual se junta também EDTA, em OHNH_4 0,2 M, antes de a lançar na coluna; e cobre-se novamente com mistura de «Celite» e EDTA.

A eluição é feita com a fase pesada da mistura dos solventes, atrás indicados. Determinam-se depois as densidades ópticas, a 430 m μ , de todas as fracções que se separam, usando como branco a fase pesada.

A primeira substância a ser eluída é a anidrotetraciclina seguida da 4-epi-anidrotetraciclina.

Foi doseada uma mistura de 0,9 mg de anidrotetraciclina e 0,9 mg de 4-epi-anidrotetraciclina em presença de 50 mg de tetraciclina; e, destes produtos de degradação, encontraram-se respectivamente 100,5 % e 92,5 % das quantidades teóricas.

M. M. L. L.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

NEUARTIGE POLAROGRAPHISCHE METHODEN, por HELMUT SCHMIDT e MARK VON STACKELBERG, 1 vol., enc., 97 pgs., ed. por Verlag Chemie, GmbH (1962).

Desde 1922, data em que Heyrovsky imaginou esta técnica, a Polarografia vem aumentando, sem cessar, de interesse e de aplicações. O primitivo polarógrafo, de registo fotográfico, deu origem a modelos diversos, mais aperfeiçoados e mais cómodos. A partir do método clássico, diversas modificações têm sido propostas com o fim de aumentar a sensibilidade e a possibilidade de separação de ondas próximas. Neste pequeno livro faz-se uma exposição dessas modificações da polarografia convencional, como a polarografia diferencial e derivativa, polarografia oscilográfica, polarografia de onda quadrada («square wave polarography»), polarografia com corrente pulsada, polarografia de alta frequência, etc.

As referências a cada método, embora sucintas, são muito claras e dão uma ideia bastante nítida dos seus fundamentos e do seu campo de aplicação, sendo ilustradas com vários exemplos demonstrativos. O livro constitui, deste modo, uma boa panorâmica dos actuais métodos polarográficos, do seu interesse e das suas possibilidades.

Vale Serrano

POSTILAS DE QUÍMICA FARMACÊUTICA, por QUINTINO MINGOLA, 2 vol., 886 pgs., ed. da Universidade de S. Paulo.

O texto do livro do Prof. Mingoia corresponde ao curso teórico da sua cadeira de Farmácia Química e é apresentado em prefácio como um guia elementar e despretensioso mas seguro para os alunos da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de S. Paulo, que no entanto deverão

completar os seus conhecimentos pela consulta de diversas obras clássicas de Química Farmacêutica que o autor indica no referido prefácio.

No 1.º capítulo, depois duma breve resenha histórica, o autor justifica o facto de ter seguido no estudo dos diferentes fármacos um critério de classificação farmacológico-terapêutico de preferência a um critério de classificação química, porque só o primeiro poderá permitir a avaliação das relações entre constituição química e actividade farmacológica e ainda a possibilidade de previsão de novos medicamentos.

O 2.º capítulo é exactamente dedicado ao estudo das relações atrás citadas, abordando ainda os fenómenos de isosterismo, antagonismo metabólico, relação entre as propriedades físico-químicas e actividade biológica, modificação dos fármacos *in vivo* e influência dos grupos funcionais na actividade farmacológica.

A partir do 3.º capítulo e seguindo o critério já indicado, o autor faz praticamente o estudo de todos os tipos de medicamentos que, pela sua constituição, pertencem à Farmácia Química.

Felicitemos o autor pela obra produzida, atendendo ao seu carácter acentuadamente didáctico e ao equilíbrio conseguido na exposição dum assunto nem sempre fácil e recomendamos a sua leitura a todos aqueles a quem interesse o estudo da Química Farmacêutica e que pretendam actualizar os seus conhecimentos neste ramo da Ciência.

A terminar, devemos esclarecer que, embora o critério seguido pelo Prof. Mingoia se generalize cada vez mais no ensino da Química Farmacêutica, não seria possível segui-lo entre nós, porquanto implica a frequência prévia duma cadeira de Química Orgânica Geral, que o actual regime de estudos de Farmácia em Portugal não inclui.

Almeida Ribeiro

CLINICAL TOXICOLOGY OF COMMERCIAL PRODUCTS, por MARION N. GLEASON; ROBERT E. GOSSELIN e HAROLD C. HODGE, 1 vol. enc., 1211 pgs., ed. por Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1963.

Esta nova edição apresenta, em relação à anterior (1957), um novo capítulo, ou seja, um total de oito secções distintas.

«Primeiros socorros e tratamentos gerais de urgência» são os assuntos primeiramente tratados. Nesta secção, além das indicações gerais respeitantes ao modo de actuar rapidamente em casos de intoxicação aguda, apresenta-se, esquemáticamente, não só a lista do equipamento usado em primeiros socorros como um quadro de antidotos para os casos mais correntes.

A segunda parte da obra trata das principais propriedades tóxicas de mais de 3000 compostos apresentados, alfabeticamente, segundo os seus nomes comuns. Independentemente dos efeitos tóxicos e da divisão em 6 classes tóxicas (I—super; II—extremamente; III—muito; IV—moderadamente; V—ligeiramente; VI—não tóxico) citam-se, propriedades farmacodinâmicas, produtos comerciais e referências bibliográficas.

A 3.ª secção, denominada «Index Terapêutico» apresenta considerações gerais de toxicologia, sintomatologia, tratamento e ensaios laboratoriais para determinados grupos de substâncias (ácidos, alcoóis superiores, anti-histamínicos, sais de bário, cobre, chumbo, mercúrio, fósforo, compostos de amónio quaternário, etc.) ou para compostos definidos tais como monóxido de carbono, tetracloreto de carbono, clordano, D. D. T., meprobamato, morfina, etc., etc.).

Na 4.ª secção abordam-se, com certa profundidade, vários tipos de tratamentos auxiliares em casos de intoxicação aguda. Este capítulo fundamenta-se no facto de muitas vezes a administração dum antidoto químico ser insuficiente se não fizermos, concomitantemente, uma regularização das funções fisiológicas principais. Assim, a respiração, circulação, sistema nervoso central, funções gastrointestinais, aparelho urinário, fígado e equilíbrio electrolítico são estudados, não só no aspecto funcional como no do restabelecimento das alterações provocadas pelas intoxicações.

Na 5.ª secção poder-se-ão encontrar, por ordem alfabética, nomes comerciais de mais de 14 000 produtos, com a indicação do seu emprego habitual, nome do fabricante e respectivo princípio ou princípios activos.

A 6.ª secção apresenta algumas centenas de fórmulas destinadas aos mais diversos usos caseiros e industriais. Pesticidas, cosméticos,

ceras, detergentes, betões, abrasivos, desodorizantes, tintas, óleos, produtos fotográficos, sabões, são alguns dos muitos campos considerados neste formulário.

A 7.ª secção é um índice alfabético dos fabricantes e das respectivas moradas.

O 8.º capítulo, inscrito pela primeira vez, trata da apresentação de um sistema codificado para tóxicos segundo as normas estipuladas pela «Standard Nomenclature of Diseases and Operations» 5.ª edição, actualmente seguido nos hospitais americanos. Além da introdução a este sistema, o referido capítulo contém, ainda, os compostos químicos tóxicos classificados segundo o referido código.

Do conjunto destes oito capítulos resulta uma obra extremamente útil e, quase indispensável, para os técnicos de indústria química, independentemente do seu interesse fundamental para todos aqueles que estão ligados ao problema das intoxicações, quer criminais, quer accidentais.

A. Silva Santos

ACTUALITÉS PHARMACOLOGIQUES, XV série, 1 vol. br., 314 pgs., 66 figs., Masson & Cie., 120, Boulevard Saint-Germain, Paris VI^e, 1963. Pr. 65 F.

No presente volume colaboram investigadores franceses e de outras nacionalidades, que abordam diversos assuntos. Alguns aparecem pela primeira vez, enquanto outros são a continuação, com novas achegas, de temas já versados em números anteriores. Tanto de uns como de outros daremos breve resumo, respeitando-lhe a ordem.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, por DENISE BAR

Dos múltiplos factores, de diversas origens, que podem impedir a actividade da anidrase carbónica, o A. estuda as sulfamidas das séries aromáticas e heterocíclica e as derivadas da benzotiodiazina, comparando os efeitos que produzem depois de introduzidas diversas modificações moleculares.

Este trabalho, que relaciona a actividade e a estrutura, termina com 109 referências bibliográficas, seguidas de uma lista de revistas da especialidade.

Problèmes de pharmacodynamie générale abordés à l'aide de radio-éléments, por YVES COHEN

Os radioelementos e as moléculas marcadas são óptimos meios de investigação na farmacodinamia bioquímica, realizada ao ní-

vel celular, subcelular e até molecular. Permitem seguir a evolução de um medicamento no organismo e estudar o seu metabolismo, dando lugar ao aparecimento de novas concepções e teorias. O A. descreve ainda a metodologia, uma vez que ela influencia os resultados, podendo originar distorções e erros na interpretação.

O trabalho, muito bem esquematizado e recheado de gráficos, fórmulas e fotografias, apresenta um capítulo destinado à discussão e termina por uma extensa lista de bibliografia — mais de onze páginas.

Acquisitions récents concernant le métabolisme des uréides, por B. GLASSON

O A. estuda não só o metabolismo das várias classes de ureidas e os diversos factores que podem intervir nestas transformações bioquímicas (vias de administração, reacção do meio, condições patológicas) como faz considerações sobre o emprego de isótopos na investigação de seu catabolismo e as consequências que as diferentes reacções metabólicas podem desencadear no âmbito químico, bioquímico e farmacológico.

Cita 109 referências bibliográficas.

Quelques aspects actuels du concept de la perméabilité cellulaire, por A. M. MONNIER & ANDRÉE MONNIER

Como contribuição para o esclarecimento do velho e sempre actual problema da permeabilidade celular, referem os AA. o transporte passivo (nomeadamente o dos narcóticos) e o transporte activo através da membrana celular. Desta apresentam ainda alguns modelos baseados em diversas propriedades.

Citam cerca de 180 referências bibliográficas.

Acquisitions récentes sur la bradykinine, por M. ROCHA E SILVA

Não é a primeira vez que esta revista se ocupa da bradicinina. O A., professor em Ribeirão Preto, Brasil, muito tem contribuído para o estudo deste nonapeptido.

Dele estuda, agora, a estrutura, o mecanismo de libertação (em condições fisiológicas e patológicas) e a sua actividade sobre a musculatura lisa e diversos órgãos e aparelhos. Faz, ainda, longas referências ao bradicinogénio.

Cita 176 referências bibliográficas.

L'animal de Laboratoire dans la recherche biologique moderne, por MICHEL SABOURDY

Indica as condições necessárias para que o animal de laboratório possa desempenhar

o verdadeiro papel de «reagente biológico» — em que se eliminam, ao máximo, as múltiplas causas de variação em diversos campos da experimentação, como os da farmacologia, cancerologia, endocrinologia, radiobiologia e o da pesquisa biológica em geral.

Bibliografia com cerca de uma centena de referências.

Pharmacologie de la transmission sympathique périphérique, por A. F. DE SCHAEPE-DRYVER

O A., depois de referir como se estabeleceu o papel e a importância da nor-adrenalina como mediador químico do simpático, faz um estudo circunstanciado da sua biossíntese, armazenagem e libertação, bem como dos agentes farmacológicos que os podem influenciar.

Cita 290 referências bibliográficas.

Toxicité à long terme et pouvoir cancérigène, por RENÉ TRUHAUT

Este assunto, de tão grande actualidade, deu ao A. ensejo de apresentar um bem esquematizado e documentado trabalho.

Ao longo das suas três alíneas principais focam-se: os factores que condicionam o aparecimento de fenómenos de toxicidade; algumas circunstâncias em que o homem se pode encontrar exposto a esse perigo; e a metodologia a pôr em prática para calcular os riscos dessa mesma toxicidade a longo prazo.

225 referências bibliográficas.

O volume termina com um índice do presente fascículo e com um outro onde se registam, por ordem alfabética, os autores dos trabalhos publicados, desde o n.º I até ao presente (XV).

J. Graça

PRÉCIS DE CHIMIE GÉNÉRALE ET DE CHIMIE MINÉRALE, por L. DOMANGE, 1 vol. enc., 404 pgs., 123 figs., Masson et Cie Ed., 120 bld. S. Germain, Paris 6^e, pr. 83 F.

A 2.^a edição do I tomo do livro do Prof. Domange, se bem que concebida nos moldes da 1.^a à qual já tivemos ocasião de nos referir neste Jornal, apresenta algumas modificações que vieram valorizar ainda mais o interessante *Précis*.

Assim os capítulos da anterior edição foram marcados com subtítulos, o que torna a leitura mais fácil e contribui para fazer sobressair o plano geral da obra, e por outro lado, alguns desses capítulos, nomeadamente

o que diz respeito às ligações químicas mais vulgares, foram cuidadosamente actualizados.

Além disso, na nova edição foram incluídos 4 capítulos referentes a cinética química e catálise, reacções de equilíbrio, termoquímica e cristalografia geométrica, cuja importância no estudo da Química Geral se torna desnecessário encarecer.

A. Ribeiro

LE PHARMACIEN FACE À L'ÉVOLUTION ÉCONOMIQUE ET SOCIALE, por PAUL MÉTADIER, 1 vol. br., 95 pgs., éditions Vigot Frères, Paris VI^e, 1964.

O autor encara o aspecto e função tradicional do farmacêutico perante as perspectivas do futuro e propõe aos farmacêuticos que meditem sobre as várias formas duma evolução que, hoje, se torna necessário procurar com o fim de adaptar a farmácia aos imperativos do futuro e põe como fundamentais as perguntas:

— A evolução da profissão deve ser condicionada e comandada por imperativos económicos ou por imperativos de saúde pública?

— A farmácia deverá colocar-se na posição de pretender assegurar a melhor serviço público ou de assegurar-se um melhor rendimento?

Paul Métadier, industrial farmacêutico e jurista conhecedor dos problemas duma profissão que conhece perfeitamente, expõe-os com consistência e clareza, examinando as diversas soluções que têm sido propostas no seu país, realçando aquelas que considera satisfatórias.

Achamos importante referir que o autor usa com a maior naturalidade o termo «Acto Farmacêutico», que considera como «o prolongamento do Acto Médico».

A. Moz Teixeira

NOTICIÁRIO BIBLIOGRÁFICO

ACTA PHARMACEUTICA SUECICA

Sob a Direcção do Prof. E. Sandell, farmacêutico sueco ilustre e membro do Corpo Docente do Instituto de Farmácia da Universidade de Estocolmo, começou em 1964 a publicar-se nesta cidade este novo jornal, que em regime de permuta com a Rev. Port. Farm. virá ampliar o número de publicações

periódicas existentes na Biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana.

A «Acta Pharmaceutica Suecica», que se publicará trimestralmente, é apresentada pela firma editora como a Edição Científica do «Svensk Farmaceutisk Tidskrift», jornal farmacêutico sueco que conta quase 70 anos de existência.

Pelo exame dos primeiros números já recebidos pensamos que os artigos serão apenas publicados em inglês, constando cada número de dois ou três trabalhos originais e alguns pequenos resumos de trabalhos publicados em revistas farmacêuticas nórdicas.

Felicitemos a Sociedade Farmacêutica Sueca por mais esta prova da sua vitalidade e do nível científico da Farmácia daquele país.

A. Marques Leal

DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

THE PLACE OF GENETICS IN MODERN BIOLOGY, por GEORGE W. BEADLE, 1 vol. br., 15 pgs., ed. por Smithsonian Institution, Washington, 1963.

GUIA DAS BIBLIOTECAS PORTUGUESAS 1 vol. br., 365 pgs., ed. pelo Centro de Documentação Científica, 1963.

MEMÓRIAS DA ACADEMIA DAS CIÊNCIAS DE LISBOA, tomo VII, 1 vol. br., 503 pgs., ed. pela Academia das Ciências de Lisboa, 1964.

SUGAR PHOSPHATES AND RELATED COMPOUNDS IN METABOLISM, 1 vol. br., 35 pgs., ed. por B. D. H. Laboratory Chemicals Group, 1964.

BIBLIOGRAFIA MÉDICA PORTUGUESA, 1956 e 1957/59, 2 vols. brs., 130 e 337 pgs., ed. pelo Centro de Documentação Científica, Lisboa, 1962 e 1963.

CORSO DI FARMACODIETETICA 1964, 13 lezioni, ed. pela Unione Tecnica Italiana Farmacisti, Génova, 1964.

CORSO DI FARMACIA PRATICA 1964, 5 lezioni, ed. pela Unione Tecnica Italiana Farmacisti, Génova, 1964.

CORSO DI ERBORISTERIA MEDICINALE 1964, 4 lezioni por GIULIO DI BACCO, 1 vol. br., 55 págs., ed. pela Unione Tecnica Italiana Farmacisti, Génova, 1964.

- CORSO DI ZOOFARMACIA 1964, 2 lezioni, ed. pela Unione Tecnica Italiana Farmacisti. Génova. 1964.
- CORSO DI DERMOFARMACIA 1964, 6 lezioni, ed. pela Unione Tecnica Italiana Farmacisti. Génova. 1964.
- I MODERNI BIOATTIVATORI TRICOGENI DELLA SERIE TRICO SACARIDICA, por TULLIA COLLELLA, 1 vol. br., 9 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- CORSO CULTURALE DI DIETETICA FARMACEUTICA 1961, 2 vols. brs., 163 e 348 pgs., ed. por Unione Tecnica Italiana Farmacisti. Roma. 1961.
- BASE DI LAVORO PER FARMACISTI CHE VOGLIONO DEDICARISI ALLA FITOIATRIA, por PAOLO BERTAZZONI, 1 vol. br., 16 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- L'ORTOPEDIA MEDICO SANITARIA IN FARMACIA, por FRANCO MAGGIONI, 1 vol. br., 9 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- SITUAZIONE ATTUALE E PROSPETTIVE DELLA DERMOFARMACIA, por PAOLO ROVESTI, 1 vol. br., 11 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- PROGRAMMA DI LAVORO PER CHI INTENDE DEDICARSI ALLA ZOOFARMACIA, por LUIGI PARISELLA, 1 vol. br., 19 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- IL BANCO RICETTARIO, por DIONIGI ALBERTO, 1 vol. br., 3 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- PRODOTTI E TECNICHE RESTITUTIVE DELLA PELLE SENESCENTE, por IDA DE PADOVA, 1 vol. br., 13 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- UNA SVOLTA DECISIVA NELL'ARREMENTO DELLA FARMACIA, por ALFREDO COSTA, 1 vol. br., 7 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- STATO ATTUALE DELLA FARMACODIETETICA, por NICOLÒ MINUTO, 1 vol. br., 21 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- EVOLUZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI TRICOGENI NELLA DERMOFARMACIA MODERNA, por PAOLO ROVESTI, 1 vol. br., 7 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.
- L'IMPORTANZA PRATICA DEI PRODOTTI CAPILLARI VISTA DAL BANCO DEL FARMACISTA, por PAOLA MORINI, 1 vol. br., 9 pgs., ed. pela U. T. I. Far. Chianciano. 1964.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — FARMÁCIA DE OFICINA

EDITORIAL

ESTARÁ O SERVIÇO PÚBLICO FARMACÊUTICO EM RISCO DE SOSSOBRAR?

II

Decorridos que são aproximadamente três meses depois da publicação do nosso último número, nem do sector Militar nem do da Saúde obteve o Sindicato ou a sua Revista qualquer resposta sobre o problema com o título acima levantado.

O silêncio do Ministério da Saúde não nos surpreende porque deve ser devido à falta de resposta do sector Militar. A este não podemos agradecer um silêncio que não nos honra. Atribuímo-lo ao facto muito provável de se pretender discutir o assunto ao nível ministerial o que nos agrada sobremaneira pela certeza que isso nos dá de que com o Ministério da Saúde se não argumentará inconsistentemente e sem pertinência ao contrário do que tem sido usual fazer com este Sindicato.

Com este título inseriu a «Revista Portuguesa de Farmácia», no seu último número, uma local em que se dava conta aos farmacêuticos de oficina — e para os factos se chamava a atenção do Ministério da Saúde e Assistência — dum despacho de outro Ministério que autorizava indivíduos civis (só artificialmente se poderiam considerar como militares) a fornecerem-se de medicamentos numa das várias delegações do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos. Paralelamente a Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos oficiou directamente ao Senhor Ministro da Saúde, — para que desse officio pessoalmente tomasse conhecimento — expondo o mesmo assunto e chamando a atenção para a provável ilegalidade de tal despacho, por anticonstitucional e principalmente por perturbador do capaz funcionamento dum serviço público de que este Ministério é responsável.

É evidente que não é, só por si, o fornecimento de medicamentos ao pessoal do Arsenal do Alfeite, autorizado por esse despacho, que nos levou e à Direcção do Sindicato a apresentar o problema respectivamente à Classe e ao Ministério

da Saúde. O conhecimento que tivemos dessa autorização não foi mais do que o pretexto para levantarmos, mais uma vez, a velha e antipática questão da concorrência desleal que o Laboratório Militar nos vem fazendo de longa data e que tem sido objecto de inúmeras diligências (verbaes e por escrito) entre as Direcções dos dois organismos, diligências no sentido de tentar fazer parar a sangria económica provocada deliberadamente por aquele Laboratório e que terá por inevitáveis consequências e implicações, a lenta e sistemática destruição dum Serviço Público de que tanto os dirigentes como os utentes daquele Laboratório Militar não querem de modo nenhum ver-se privados, por bem paradoxal que isso pareça.

Estas diligências efectuadas sempre com a maior cordura não lograram nunca uma atitude compreensiva por parte daquele organismo militar que utilizando obstinadamente argumentos inválidos e aleatórios, procede teimosamente como se esta sua actividade — a da concorrência — lhe fosse vital. E sê-lo-á?

Esta inexplicável teimosia em não querer solucionar uma situação que é perfeitamente resolúvel leva-nos a pensar que o Laboratório Militar não pode viver sem usufruir do rendimento ilícito desviado da, já de si, tão parca economia, dos farmacêuticos particulares. E, se assim é, não será de estranhar que se admita a hipótese de que as possibilidades de vida deste Laboratório estatal, sejam artificiais.

No que diz respeito às diligências que têm sido efectuadas pelo Sindicato para fazer cessar essa concorrência, até agora tudo se tem passado como se o Laboratório Militar não reconhecesse a mínima importância ao Serviço Público que está, com a sua aparentemente inexplicável atitude, — inutilizando. A própria concorrência desleal entre as farmácias particulares tem, na opinião de alguns dos seus praticantes, origem na concorrência do Estado ao particular e é praticada como atitude defensiva e não agressiva. Até sob este aspecto o Laboratório Militar nos cria dificuldades e embaraços dando aos que entre nós praticam a concorrência desleal, argumentos moralmente válidos.

Julgamos ser necessário chamar a atenção do Laboratório Militar ou de quem, de qualquer modo, nele possa superintender, que entre o serviço que prestamos e o que presta esse Laboratório não pode haver termo de comparação no que diz respeito à sua importância e necessidade. A prova de que o Serviço que prestamos é imprescindível é que, como já dissemos, os próprios beneficiários dos descontos, magnânimamente esbanjados, pelo Laboratório Militar e até os seus dirigentes, não deixam de recorrer às farmácias particulares quando aquele organismo está comodamente fechado eximindo-se a encargos e trabalhos que esse serviço, fora de horas, acarreta, o que de certo modo, chega a ser afrontoso, por escarnekedor.

Quer dizer que o Laboratório Militar «come a carne» enquanto os outros têm que «roer os ossos». Não está bem. Não é correcto.

A questão suscitada consiste, na sua simplicidade, na resolução dum problema de Saúde e não na dum problema Militar. Não nos deixemos confundir.

Temos um Ministério da Saúde e só ele tem competência para decidir sobre o assunto. O que ele quiser é o que terá que se fazer. A tranquilidade do doente necessita dum serviço público idóneo, eficiente e permanente e essas qualidades e atributos não podem estar sujeitas à debilitante concorrência de qualquer entidade ou organização seja ela qual for, mesmo que seja militar.

Não se trata de defender a economia dos farmacêuticos particulares. Trata-se sim de defender o serviço que eles prestam. Simplesmente neste caso, como

em tantos outros, tanto o aspecto económico como o do Serviço ameaçado, coincidem.

Julgamos, portanto, que a questão que levantamos terá que ser resolvida a nível Ministerial.

Nós, farmacêuticos, temos aqui um importante papel a desempenhar que é o de não deixar esmorecer a questão. E não deixaremos porque não nos é humanamente possível, cumprir com o que nos é exigido sem que sejam garantidos e defendidos os meios económicos de o fazer.

M. T.

II — FARMÁCIA INDUSTRIAL

EDITORIAL

A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E O CURSO UNIVERSITÁRIO

A modificação dos planos de estudo, tanto nos cursos da Universidade Clássica como nos da Universidade Técnica, constitui uma ambição, uma necessidade e um propósito que não é exclusivo do meio português, mas sim extensivo, neste período de excepcional ritmo da evolução humana, a todos os países progressivos.

Um dos aspectos mais directos, e talvez mais amplos, da premente resolução deste urgente problema, diz respeito à formação de cientistas e de técnicos providos dos conhecimentos necessários e adequados a uma utilização imediata e completa dos seus serviços de natureza profissional.

O surto evolutivo que a humanidade está a viver, nos últimos anos, exige uma vigilante e constante adaptação do ensino profissional.

O caso da Farmácia não constitui excepção, não foge à regra. É imperioso que se atente, com urgência e acertadamente neste magno problema, do qual depende o futuro da Profissão.

Dentro do critério geralmente seguido, os planos incluem um mínimo de especialização dentro do próprio curso da licenciatura. Uma autêntica especialização se impõe, no entanto, ser desenvolvida em cursos pós-graduados, em escolas preparadas para a especialização.

No que se refere a uma das maiores possibilidades da carreira farmacêutica — a da Indústria — o curso terá de proporcionar os técnicos necessários providos de algumas precisas especialidades, dado que, neste ramo da actividade farmacêutica, serviços de múltipla natureza são desempenhados por este profissional.

No tema que desenvolvemos nas 2.^{as} Jornadas Farmacêuticas Portuguesas — «A posição do diplomado em Farmácia na Indústria Farmacêutica» — tivemos ocasião de salientar os principais serviços que ao farmacêutico cabe desempenhar nesta indústria de natureza tão específica.

Pelo menos e fundamentalmente, podem apontar-se como imprescindíveis para este ramo da actividade farmacêutica as especialidades de Química Farmacêutica, de Farmacodinamia, de Galénica Industrial, e de Análise de drogas e preparados farmacêuticos.

Esquecer qualquer delas, seria truncar as possibilidades que, de direito, este diplomado pode desempenhar no âmbito da complexa indústria farmacêutica.

Necessário se torna possuir sobre o curso ideias claras e rasgadas — as quais, no fundo, convergem — e marchar a tempo. Oxalá que assim seja!

Vários laboratórios farmacêuticos estão capacitados do caminho a percorrer.

Imperioso se torna que, nesta hora própria, por nenhuma razão, essa progressiva marcha seja impedida. E na existência a tempo e horas do profissional apto para as exigências da indústria farmacêutica está, não só a realização daquele programa de acção como, sobretudo, talvez, a única oportunidade de sobrevivência de um diploma superior caracterizadamente farmacêutico.

L. S. C.

III — FARMÁCIA HOSPITALAR

EDITORIAL

O «*Mirror to Hospital Pharmacy*», livro americano sobre farmácia hospitalar em que a natureza e a profundidade dos seus assuntos justifica bem que ele tenha dado origem a dois editoriais desta revista, refere um apontamento sobre vencimentos dos farmacêuticos hospitalares nos U.S.A. Esse apontamento mostra que este aspecto tão importante na vida da farmácia hospitalar tem merecido grande atenção da American Society of Hospital Pharmacists, que sobre o assunto fez um estudo em que se pode verificar a evolução sofrida nos referidos vencimentos desde 1957 nos diferentes Estados da América do Norte. Com base nesse estudo apresenta o «*Mirror to Hospital Pharmacy*» um comentário geral que resumiremos a seguir. Tal como acontece entre nós, tradicionalmente, a farmácia hospitalar paga salários mais baixos do que qualquer outro ramo da profissão farmacêutica. Isto aconteceu sobretudo até 1957, mas certos factos verificados pouco favoráveis ao progresso da farmácia hospitalar levaram à tendência para nivelar os vencimentos em todos os sectores da vida farmacêutica e em 1963 (data da publicação do referido livro) os ordenados na farmácia hospitalar são já substancialmente mais altos mas ainda não são da mesma ordem dos atribuídos aos farmacêuticos que em qualquer outro departamento desempenham funções de responsabilidade. Embora isto seja apenas uma opinião dos autores norte-americanos ela nasceu da observação dos acontecimentos e de trocas de impressões havidas com os próprios farmacêuticos hospitalares. Os ordenados são normalmente determinados, em maior grau, pelas responsabilidades inerentes ao lugar, pela concorrência referente à sua ocupação e ainda pela competência exigida para o seu desempenho. Felizmente, nos U.S.A. já estão a generalizar-se duas tendências. A primeira levou os administradores dos hospitais a procurar farmacêuticos especializados. Isto foi originado pela dificuldade em conseguir que os farmacêuticos treinados permaneçam no hospital o que torna difícil o recrutamento de chefes competentes. A segunda tendência nasceu da observação de que a responsabilidade do farmacêutico hospitalar é cada vez maior o que é inerente à sua condição de elemento da equipa de saúde que se vê a braços com a evolução constante e rápida dos métodos de diagnóstico e consequente actualização da terapêutica. Assim, os responsáveis pelo bom funcionamento dos hos-

pitais estão a adquirir a consciência de que os farmacêuticos que fizeram carreira nos hospitais oferecem melhores possibilidades e contribuem para o bom desenvolvimento dos serviços onde estão colocados; estão aptos para assumirem maiores responsabilidades e mostram-se à altura dum gradual aperfeiçoamento dos seus serviços. Este esforço tem que ser reconhecido e recompensado e sobretudo recompensado se quisermos transformar a farmácia hospitalar numa carreira agradável, capaz de permitir que o jovem farmacêutico realize nela os seus anseios de trabalho em nível científico e lhe dê a possibilidade duma vida económica compatível com o seu grau universitário. Se a farmácia hospitalar quiser estar à altura daquilo que hoje se exige ao hospital terá que recrutar os melhores e para isso não pode oferecer ordenados inferiores aos que oferece a indústria farmacêutica. Os ordenados pagos aos chefes dos serviços farmacêuticos hospitalares têm que ser da mesma ordem daqueles que se pagam aos farmacêuticos com idêntica responsabilidade. Para que isto aconteça os autores propõem que esses vencimentos sejam estabelecidos pela American Society of Hospital Pharmacists e que sejam revistos de cinco em cinco anos, para uma constante actualização.

O que ficou dito é a expressão do pensamento de autores americanos relativamente à Farmácia hospitalar nos U.S.A. Porém, estas conclusões já foram, há muito, tiradas entre nós e apresentadas a quem de direito, para que a farmácia hospitalar portuguesa, das melhor estruturadas na Europa, possa ultrapassar a crise em que se encontra e vir a ser a realidade criada pelo decreto-lei 44.204 de Fevereiro de 1962. Na verdade o mencionado decreto que deu personalidade à nossa farmácia hospitalar traçando-lhe as bases para que ela possa crescer e tornar-se adulta, omitiu porém o aspecto dos vencimentos o que corresponde a ter-lhe tirado a base em que assentam as possibilidades de progresso. Sem vencimentos actualizados a farmácia hospitalar verá agravados os seus males. A autenticidade das nossas palavras ficará demonstrada por uma observação atenta. E com mágoa que vimos morrer os sonhos que acalentávamos quando, há mais de oito anos, começávamos a nossa carreira num grande hospital central. Torna-se difícil manter o entusiasmo dos primeiros tempos numa carreira que se vê abandonada pelos mais qualificados, não procurada pelos mais novos e sem condições de segurar, por muito mais tempo, aqueles que ainda não desanimaram. A farmácia hospitalar, rica nas possibilidades de permitir a realização duma vocação científica não oferece um mínimo de condições que permitam responder às exigências mais prementes da vida moderna.

M. M. L. C.

IV — MEDICAMENTOS NOVOS

ATEROID

Forma farmacêutica: drageias.

Apresentação: frasco de 40.

Composição:

Extracto heparinoide

Por drageia
10 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Aterosclerose Hiperlipemia. Hipercolesterolemia. Alterações do metabolismo lipídico e lipídoprotídico.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Laboratórios dos Estabelecimentos Canobbio.

Representante: Laboratórios dos Estabelecimentos Canobbio.

VACINA ORAL TRIVALENTE CONTRA A POLIOMIELITE

Forma farmacêutica: vacina oral (suspensão).

Apresentação: em frascos contendo 1,5 ml de suspensão de virus ou sejam 10 doses de 0,15 ml (III gotas).

Composição:

O teor em poliovirus de cada dose é o seguinte:

10^{5.7} (500 000) TCID₅₀ do tipo I

15^{5.0} (100 000) TCID₅₀ do tipo II

10^{5.5} (aprox. 300 000) TCID₅₀ do tipo III

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Destina-se à vacinação oral contra a poliomielite.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendida mediante receita médica.

Fabricante: Pfizer Limited (Inglaterra).

Representante: Pfizer Portuguesa, Lda.

Forma farmacêutica: comprimidos.

Apresentação: cx. 30 e 100 (a 2 mg); cx. de 25 e 100 (a 5 mg e 10 mg).

Composição:

7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-2(1H)-ona *Por comprimido*
2 mg ou 5 mg ou 10 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Nos casos em que o quadro clínico se acompanha ou está caracterizado por excitação e ansiedade, tensão com agitação, irritabilidade exagerada ou por traços hipocondríacos ou depressivos. É sedativo, hipnógeno e relaxante muscular.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: F. Hoffmann — La Roche & C.^a, S.A. (Suíça).

Representante: Henri Reynaud, Lda.

«AERO-OM»

Forma farmacêutica: comprimidos.

Apresentação: embalagens de 30.

Composição:

Dimetil-poli-siloxano *Por comprimido*
40 mg
Excipiente, q. b. p. 1 comp.

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Aerofagia e meteorismo com todas as suas manifestações: distensão abdominal, dores subcostais, epigástricas e hipocondríacas. Em radiologia abdominal, renal e óssea.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Laboratórios Lusom, S.A.R.L.

Representante: Laboratórios Lusom, S.A.R.L.

DIANABOL

Forma farmacêutica: creme.

Apresentação: tubos de 20 g.

Composição:

17 α -metil-17 β -hidroxi-androsta-1,4-dieno-3-ona	0,5 %
bis-(3, 5, 6-tricloro-2-hidroxifenil)-metano (ou hexaclorofeno)	0,1 %

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Nas feridas de cicatrização lenta: úlcera varicosa (tratamento, cuidados ulteriores); escaras de decúbito; queimaduras, enregelamentos; lesões cutâneas devidas a radiações.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica.

Fabricante: Ciba, Sociéte Anonyme (Suíça).

Representante: Produtos Ciba, Lda.

ESTREPTOMAGMA

Forma farmacêutica: comprimidos.

Apresentação: caixa de 12.

Composição:

Di-hidro-estreptomicina base (sob a forma de sulfato)	<i>Por comprimido</i> 0,15 g
Pectina	0,045 g
Atapulgite	0,35 g
Hidróxido de alumínio em pó	0,07 g

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Destina-se a combater as diarreias de natureza bacteriana.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Instituto Pasteur de Lisboa, S.A.R.L.

Representante: Instituto Pasteur de Lisboa.

NORFLEX

Forma farmacêutica: solução injectável.

Apresentação: caixas de 6 ampolas de 2 ml.

Composição:

Citrato de orfenadrina	<i>Por ampola</i> 60 mg
----------------------------------	----------------------------

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Para alívio rápido dos espasmos dos músculos estriados associados a lesões musculares, distensões e torções traumáticas, facturas antes e depois de reduzidas e imobilizadas, hér-

nias de discos intervertebrais, exercicios excessivos e não habituais. Como antidepressivo em psiquiatria, etc.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Riker Laboratories (Inglaterra).

Representante: Remedius Sociedade Distribuidora, Lda.

FENISTIL-RETARD

Forma farmacêutica: comprimidos de acção prolongada.

Apresentação: ex. de 20.

Composição:

Maleato de dimetpirindeno	<i>Por comprimido</i> 2,5 mg
-------------------------------------	---------------------------------

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Prurido de todas as origens. Urticária, eczema e outras dermatoses pruriginosas de origem alérgica ou não. Prurido da diabetes, indermias e doenças de Hodgkin. Prurido senil; alergias medicamentosas e alimentares. Doença do soro, etc., etc.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica.

Fabricante: Zyma, S.A. (Suíça).

Representante: Produtos Químicos e Farmacêuticos Paracelsia, Lda.

Forma farmacêutica: supositórios.

Apresentação: cxs. 5 e 50.

Composição:

Monohidrato de 1-fenil-2-(p-hidroxifenil)-3,5-dioxo-4-n-butil-pirazolidina	<i>Por supositório</i> 100 mg ou 250 mg
--	--

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Inflamações e tumefacções pós-traumáticas; inflamações não traumáticas do aparelho locomotor; inflamações e tumefacções, pós-operatórias; inflamações dos vasos sanguíneos e linfáticos; inflamações oculares; inflamações no decurso de doenças infecciosas; adjuvante da quimioterapia.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: J. R. Geigy, S.A. (Suíça).

Representante: Carlos Cardoso.

ISOTIAMIDA

Forma farmacêutica: supositórios infantis.

Apresentação: ex. 10.

Composição:

Tioamida do ácido alfa-etil-isonicotinico	<i>Por supositório</i> 0,25 g
---	----------------------------------

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

1. Tuberculostático.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica e administrado sob vigilância clínica.

Fabricante: Laboratórios Andrade.

Representante: Infar — Indústria Farmacêutica, Lda.

DOPATENSIL

Forma farmacêutica: comprimidos.

Apresentação: caixas de 10.

Composição:

α -metildopa	<i>Por comprimido</i> 250 mg
-------------------------------	---------------------------------

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Tratamento da hipertensão arterial não sendo todavia recomendado a doentes com feocromocitoma.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica.

Fabricante: Laboratórios Atral, Lda.

Representante: Laboratórios Atral, Lda.

Forma farmacêutica: cápsulas.

Apresentação: frascos de 8 e 16.

Composição:

Laurilsulfato de propionileritromicina	<i>Por cápsula</i> 250 mg
--	------------------------------

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Situações infecciosas produzidas por agentes sensíveis à eritromicina.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica. Prazo de validade: 30 meses.

Fabricante: Laboratórios Atral, Lda.

Representante: Laboratórios Atral, Lda.

RIFOCINA

Forma farmacêutica: solução injectável intravenosa. Solução injectável intramuscular.

Apresentação: caixa de 1 ampola de 10 ml (I.V.); caixa de 1 ampola de 5 ml (I.M.).

Composição:

Rifamicina S.V.	<i>Por ampola I.V.</i> 250 mg ou 500 mg
-------------------------	--

Rifamicina S.V.	<i>Por ampola I.M.</i> 250 mg
-------------------------	----------------------------------

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Infeções por agentes sensíveis, em especial estafilococos, o Mycobacterium Tuberculosis e infeções das vias biliares por gram negativos e flora mista.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica.

Fabricante: Sociedade Química Lepetit, Lda.

Representante: Sociedade Química Lepetit, Lda.

SECRETODYL

Forma farmacêutica: comprimidos.

Apresentação: cx. de 4 comprimidos; cx. de 5×4 comprimidos.

Composição:

	<i>Por comprimido</i>
Dimetisterona	10 mg
Etinilestradiol	0,05 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Diagnóstico da gravidez.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: The British Drug Houses, Ltd. (Inglaterra).

Representante: António Pacheco Agostinho, Lda.

NOVASMASOL

Forma farmacêutica: comprimidos; solução injectável; spray e solução para aerossol.

Apresentação: Fr. 20 comprimidos; cx. 6 ampolas de 1 cm³; fr. vaporizador de 10 ml; fr. conta-gotas de 10 e 50 ml.

Composição:

	<i>Por comprimido</i>	<i>Por ampola</i>	<i>Spray por 10 cm³</i>	<i>Solução para aerossol por 100 cm³</i>
Sulfato de 1-(3,5 dioxifenil)-1 hidroxí-2 isopropilaminoetano	10 mg	0,5 mg	100 mg	2 g

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Asma brônquica, síndromas asmáticos, bronquiectasias, enfisema. O aerossol e o spray estão particularmente indicados nas formas paroxísticas, as ampolas em especial nas crises de média gravidade e os comprimidos por via oral no tratamento a fundo.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Laboratórios Vitória, S.A.R.L.

Representante: Laboratórios Vitória, S.A.R.L.

Ordem dos Farmacêuticos

THROMBOCID

Forma farmacêutica: Supositórios.

Apresentação: caixas de 6 e 24.

Composição:

Thrombicid ou pentosanopolissulfato de sódio	<i>Por supositório</i>
	3 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Hemorroidas. Eczema anal, prurido anal, rágadas anais, proctite, periproctite, hematoma perianal.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Dr. Beneud Kg (Munique — Solln).

Representante: Neo-Farmacêutica, Lda.

ATROMID

Forma farmacêutica: cápsulas.

Apresentação: frascos de 50 e 250.

Composição:

	Por cápsula
Etil- <i>z</i> -p-clorofenoxisobutirato (ou cloribrato)	244,5 mg
Androsterona	5,5 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Doença das artérias coronárias; hipercolesterolemia doutras origens.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica e aplicado sob vigilância clínica.

Fabricante: Imperial Chemical Industries, Ltd. (Inglaterra).

Representante: União Fabril Farmacêutica, S.A.R.L.

FOSFOGLUTINA-B6

Forma farmacêutica: solução injectável extemporânea e comprimidos.

Apresentação: emb. de 5 frascos e 5 ampolas; cxs. de 20 e 50 comprimidos.

Composição:

	Injectável por frasco	Extemporâneo por ampola	Por comprimido
L-glutamina	100 mg	—	50 mg
Ácido L-pirrolidincarboxílico	—	250 mg	—
Fosfato de ditetraetilamónio	—	5 mg	2 mg
Cloridrato de piridoxina	—	100 mg	50 mg
Sal cálcico do ácido pirrolidincarboxi- lico	—	—	400 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Casos habituais: esgotamento nervoso; cansaço psíquico; astenia psíquica; torpor intelectual; deauperamento orgânico. Casos graves: oligofrenia.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Farmoquímica Baldacci, S.A.R.L.

Representante: Farmoquímica Baldacci, S.A.R.L.

Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

FERRO-MANDETS

Forma farmacêutica: comprimidos mastigáveis.

Apresentação: frasco de 60.

Composição:

	Por comprimido
Ferro, sob a forma de fumarato ferroso	20 mg
Vitamina C	50 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Tratamento e prevenção das anemias por deficiência de ferro.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Lederle Laboratories Division — E.U.A.

Representante: Sociedade Farmacêutica Abecassis, S.A.R.L.

FASCIOL

Forma farmacêutica: solução injectável

Apresentação: frascos de 250 ml.

Composição:

Colesterol	5 g
Tetracloroeto de carbono	40 ml

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Na Distomatose provocada pela «Fasciola hepática» e pelo «Dicrocoelium lanceatum» (grandes e pequenas fascíolas). Nas Estrongiloses intestinal e pulmonar.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Institut de Serotherapie de Toulouse (França).

Representante: Sociedade Farmacêutica Abecassis, S.A.R.L.

Forma farmacêutica: elixir.

Apresentação: frasco de 120 ml.

Composição:

Niacina	75 mg	<i>Por colher de chá (5 ml)</i>
Glicina	750 mg	
Numa base de vinho de Xerez; contém 5% de álcool.		

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Mãos, pernas e pés frios; dores e outros estados devidos a uma circulação periférica deficiente como arteriosclerose obliterante, síndrome pós-flebite, tromboflebite crónica, etc.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Lakeside Laboratories, Inc. (U.S.A.).

Representante: União Fabril Farmacêutica, S.A.R.L.

Forma farmacêutica: comprimidos.

Apresentação: caixas de 20.

Composição:

7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona	<i>Por comprimido</i> 5 mg
--	-------------------------------

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Ansiedade, tensão e agitação associadas a afecções orgânicas e funcionais; espasmos dos músculos esqueléticos e distúrbios neuro-musculares; neuroses, insónias, fadiga. Agitação aguda devida a alcoolismo crónico e histeria.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica e aplicado sob vigilância clínica.

Fabricante: Laboratórios Laquifa.

Representante: Laboratório de Investigação Técnica Laquifa, Lda.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

SETONIL

MEDIHALER-EPI

Forma farmacêutica: aerossol auto-ejectado.
Apresentação: embalagens e recargas de 10 ml.

Composição:

	<i>Por frasco de 10 ml</i>
Tartarato ácido de adrenalina	0,07 g
Trioleato de sorbitan	0,1228 g
Triclorotrifluoroetano	0,1404 g
Tricloromonofluorometano	3,4167 g
Diclorotetrafluoroetano	3,4167 g
Diclorodifluorometano	5,8334 g

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Para tratamento da asma brônquica por inalação.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica.

Fabricante: Riker Laboratories (Inglaterra).

Representante: Remediis, Sociedade Distribuidora, Lda.

Forma farmacêutica: solução injectável.
Apresentação: cx. de 5 ampolas de 5 ml.

Composição:

	<i>Por ampola</i>
2-sulfanilamido-5-metoxi-pirimidina (sal sódico)	0,54 g
Sal dissódico do ácido etilenodiaminotetraacético	0,00125 g

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Infecções das vias respiratórias, vias biliares e urinárias, angina, faringite, laringite, otite média.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica.

Fabricante: Farbenfabriken Bayer A.G. (Alemanha).

Representante: Bayer-Farma, Lda.

RELAX

Forma farmacêutica: comprimidos.
Apresentação: embalagens de 25.

Composição:

	<i>Por comprimido</i>
Diazepam ou 7-cloro-1-metil-5-fenil-(3H)-1,4-benzodiazepina-2-(1H)- -ona	5 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Ansiedade e tensão, em todos os graus e manifestações e em todas as idades. Agitação, emotividade, irritabilidade, agressividade e perturbações funcionais somáticas. Sintomas musculares (espasmos) e mesmo nas dores dos sintomas crónicos reumatismais; como sedativo, etc., etc.

Condições de venda ao público: Só pode ser vendido mediante receita médica e aplicado sob vigilância clínica.

Fabricante: Companhia Portuguesa Higiene, S.A.R.L.

Representante: Companhia Portuguesa Higiene, S.A.R.L.

VALPIN

Forma farmacêutica: comprimidos; elixir.

Apresentação: tubo de 20 comprimidos; fr. de 100 ml.

Composição:

	Por comprimido	Elixir por 100 ml
Metilbrometo de anisotropina	100 mg	200 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Anti-espasmódico da musculatura lisa indicado nos espasmos do tracto gastro-intestinal e das vias urinárias e biliares.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Laboratórios Azevedos.

Representante: Sociedade Industrial Farmacêutica, S.A.R.L.

DELTA-MONOCAMIN

Forma farmacêutica: comprimidos; solução oral.

Apresentação: fr. de 12 comprimidos; e de 60 ml.

Composição:

	Por comprimido	Solução oral por ml
Cloridrato de dl-carnitina	100 mg	100 mg

Principais indicações terapêuticas mencionadas pelo preparador:

Perturbações das secreções digestivas (disfunção do tracto gastrointestinal e pâncreas, hipocidez, etc.), anorexia, apesia, disfunção dos órgãos digestivos.

Condições de venda ao público: —

Fabricante: Laboratórios Químico-Biológicos Delta.

Representante: Laboratórios Químico-Biológicos Delta.

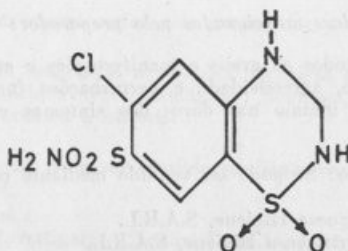
V — ADENDA DA FARMACOPEIA
Centro de Documentação Farmacêutica
PROJECTOS DE MONOGRAFIAS
da Ordem dos Farmacêuticos

HIDROCLOROTIAZIDA

Hydrochlorotiazidum

1,1-dióxido de 3,4-di-hidro-6-cloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazina.

Di-hidroclorotiazida. Esidrex*.



Pó microcristalino, branco ou muito levemente amarelado; inodora, sabor fracamente amargo; solúvel na dimetilformamida e na acetona, muito pouco solúvel na água e no álcool; insolúvel no éter; dissolve-se facilmente nas soluções dos hidróxidos alcalinos. Fusível entre 266 e 270°. Dissolvida em solução decinormal de hidróxido de sódio apresenta máximos de extinção em 220 e 273 μ (E 1% em 273 μ = 490 \pm 10).

1 cm

Funda 1 g da hidroclorotiazida com 0,5 g de hidróxido de sódio; liberta-se amoníaco, reconhecível pelo cheiro ou pelo papel de tornassol.

Acidule o residuo obtido no ensaio anterior, após arrefecimento, com ácido clorídrico diluído; liberta-se anidrido sulfuroso reconhecível pelo cheiro.

Dissolva 0,05 g da hidroclorotiazida em 5 ml de solução decinormal de hidróxido de sódio e ajunte 3 ml de solução de bromo; forma-se imediatamente pp. abundante, esbranquiçado (*diferença da clorotiazida*).

Resíduo por incineração 0,2 por cento, no máximo.

Seca na estufa a 105°, por 1 hora, não perde mais de 1 por cento de peso.

Pesquise as restantes impurezas como é indicado no artigo da Clorotiazida.

Deve conter, no mínimo, 97 por cento de $C_7H_8O.N_2S_2Cl$, doseada pelo seguinte modo:

Dissolva 0,3 g da hidroclorotiazida em 50 ml de n-butilamina, ajunte V gotas de solução saturada de azoioleta (em benzeno) e, ao abrigo do ar, solução decinormal de metilato de sódio até a viragem (azul-claro). Repita o ensaio nas mesmas condições, mas sem a adição da hidroclorotiazida.

Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre o número de mililitros da solução decinormal gastos nos dois ensaios por 4,963.

Conserve em frasco rolhado.

CLORIDRATO DE BETAÍNA

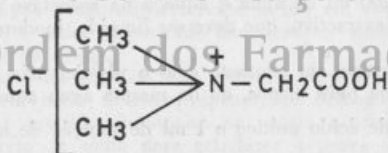
Betaini chlorhydraz

Cloridrato de trimetil-carboxietilamónio.

Cloridrato de trimetilglicocola.

Cloreto de betaína. Acidol*.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Cristais incolores, ou pó branco, cristalino; quase inodoro, sabor ácido. Solúvel em cerca de duas partes de água, pouco solúvel no álcool, quase insolúvel no clorofórmio e no éter. Fusível a cerca de 230°, com decomposição; queima-se sem deixar residuo. A solução a 10 por cento tem pH compreendido entre 1,0 e 1,5 e precipita pelas soluções de cloreto de ouro, de iodeto de potássio e de ácido fosfotúngstico.

Aqueça a banho de água até quase à secura uma mistura de 0,1 g do cloridrato com 2 ml de solução normal de hidróxido de potássio; neutralize com algumas gotas de ácido sulfúrico; arrefeça e ajunte mais 3 ml do ácido, 0,01 g de codeína e aqueça a calor brando; desenvolva-se lentamente coloração azulada, pouco intensa.

Na solução a 10 por cento do cloridrato faça as reacções:

- a 2 ml ajunte 5 ml de solução de trinitrofenol; forma-se pp. amarelo, cristalino, que lavado com água e seco funde a cerca de 180°;
- a 2 ml ajunte 0,5 ml de solução decinormal de iodo; forma-se pp. vermelho-acastanhado;
- a 2 ml ajunte 0,5 ml de ácido azótico e 1 ml de solução de azotato de prata; forma-se pp. branco, caseoso.



Na solução a 10 por cento do cloridrato, que deve ser límpida e incolor, faça os ensaios:

- a 5 ml ajunte 1 ml de solução de cloreto de bário e ferva; não precipita (*sulfatos*);
- a 5 ml ajunte III gotas de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*).

Rejeite o que contiver mais de 2 por 1.000.000 de arsénio.

Deve conter no mínimo 98,5 por cento de $Cl\ H, C_5\ H_{11}, NO_2$ doseado pelo seguinte modo:

Dissolva 0,5 g do cloridrato em 25 ml de água, ajunte V gotas de solução de fenoltaleína e solução decinormal de hidróxido de sódio até que o líquido adquira coloração rósea persistente.

Calcule a percentagem multiplicando o número de mililitros gastos da solução decinormal por 3,072.

Conserve em frasco de rolha esmerilhada.

ENSAIO DE PLÁSTICOS

Plásticos são resinas sintéticas de peso molecular elevado e constituídas, geralmente, por polímeros orgânicos que durante o processo de fabrico passam pelo estado pastoso permitindo a sua moldagem.

Os recipientes ou outros materiais fabricados com estas resinas e que estejam em contacto com os medicamentos, não devem ser atacados por estes, nem serem permeáveis aos gases, aos líquidos e ao vapor de água.

Pese para um balão de 250 ml, 20 g de material plástico cortado em pequenos fragmentos de cerca de 1 cm², ajunte 200 ml de água e aqueça na autoclave a 120° durante 30 minutos. Deixe arrefecer; no líquido extractivo, que deve ser límpido, inodoro e incolor, faça os ensaios:

- o pH da água que esteve em contacto com o plástico não deve differir mais que uma unidade, para mais ou para menos, do da mesma água aquecida de igual modo.
- a 5 ml ajunte 1 ml de ácido azótico e 1 ml de solução de azotado de prata; não turva (*cloretos*).
- a 5 ml ajunte 1 ml de ácido clorídrico e 1 ml de solução de cloreto de bário e ferva; não turva (*sulfatos*).
- a 5 ml ajunte 1 ml de ácido sulfúrico diluído; não turva (*bário*).
- a 5 ml ajunte III gotas de ácido acético e III gotas de solução de sulfureto de sódio; não cora (*metais diversos*).
- a 5 ml ajunte igual volume de solução de ácido hipofosforoso e aqueça a banho de água durante meia hora; não deve produzir-se coloração castanha (*arsénio*).
- a 5 ml ajunte 1 ml de solução de iodeto de potássio e de mercúrio, alcalina; decorridos 5 minutos o líquido não deve apresentar coloração mais intensa do que a obtida nas mesmas condições com uma solução a 0,0005 g por cento de cloreto de amónio (*sais amoniacaes*).

- a 20 ml ajunte 10 ml de solução centinormal de permanganato de potássio e deixe em contacto durante 15 minutos; adicione 5 ml de solução de iodeto de potássio, 2 ml de ácido clorídrico e solução centinormal de hipossulfito de sódio até que no líquido se não vejam vestígios de cor amarela. Repita o ensaio sobre 20 ml da água utilizada, aquecida de igual modo. A diferença entre o número de mililitros da solução de hipossulfito, gastos nos dois ensaios, não deve exceder 0,6 (*substâncias redutoras*).
- evapore 100 ml a banho de água em cápsula de peso conhecido; seque o resíduo na estufa a 105° C. até peso constante e pese. Faça de igual modo o ensaio sobre 100 ml da água que utilizou. A diferença de peso entre os dois resíduos não deverá exceder 0,002 g.
- a 0,5 ml ajunte 0,5 ml de solução de ácido cromotrópico e 5 ml de ácido sulfúrico; agite durante 30 segundos; o líquido não deve apresentar coloração violácea (*formaldeído*).

Mantenha em ambiente saturado de vapor de água a 37° durante 8 dias alguns recipientes do plástico fechados contendo gel de sílica com indicador de humidade, previamente exsicado. O gel da sílica não deve mudar de cor (*permeabilidade ao vapor de água*).

Quando destinados a preparações injectáveis devem ainda satisfazer às seguintes condições:

- serem suficientemente transparentes de modo a permitir uma observação visual perfeita das impurezas ou de qualquer alteração aparente dos medicamentos neles contidos.
- serem estáveis e resistirem à rotura e ao envelhecimento.
- não sofrerem qualquer alteração ou deformação às temperaturas de esterilização.

Pese para um balão de 200 ml, 10 g do material plástico cortado em pequenos fragmentos de cerca de 1 cm², ajunte 100 ml de solução injectável de cloreto de sódio, e aqueça na autoclave a 120° durante 30 minutos; deixe arrefecer e faça os ensaios:

- injecte por via intravenosa 0,5 ml em cada um de cinco ratinhos, pesando cada qual cerca de 20 g. Se no prazo de 48 horas não morrer nenhum dos animais, o produto pode considerar-se satisfatório quanto à toxicidade. No caso de ter morrido um animal, repita o ensaio; o produto satisfaz se todos os animais sobreviverem.
- efectue o ensaio de pirogénios empregando 10 ml de solução por quilograma de peso de animal (Vide Ensaio de Pirogénios).

Conserve na estufa a 37°, durante 7 dias, recipientes do plástico herméticamente fechados, contendo 100 ml de água e pesados; decorrido aquele tempo volte a pesar; a diferença de peso dá a quantidade de água evaporada referente a 100 ml, em sete dias; calcule a perda sofrida referente a um ano. O valor encontrado não deve ser superior a 2,5 por cento (*limite de permeabilidade ao vapor de água*).

Encha alguns recipientes do plástico com solução injectável de cloreto de sódio; esterilize-os e introduza-os num meio nutritivo apropriado semeado com *Stafilococcus aureus*, *Escherischia coli* e *Bacillus subtilis*; mantenha na estufa a temperatura de 35-37° durante 10 dias. A solução de cloreto de sódio deve satisfazer à prova de esterilidade (Vide Provas de Esterilidade).

VI — PERGUNTAS E RESPOSTAS

279) *Pergunta* — Agradecia que me indicassem o modo de preparar fórmulas de xaropes de complexo Bê, supositórios adultos e infantis tipo Broncomicina. Broncopenil ou Probroncol e tipo Rectofaringil e ainda do produto Cloropezul-Lil.

No formulário de medicamentos da Santa Casa da Misericórdia de Lisboa, a páginas 28 vem uma fórmula de D.D.T. líquido. Agradecia que me informassem qual o excipiente que se deve usar e o modo de realizá-la. — J. A. P.

Resposta — 1) *Xarope do Complexo B*

I	{	Cloridrato de tiamina	2,2 g
		Vitamina B ₆	0,6 g
		Riboflavina fosfato de sódio	1,45 g
		Pantenol	1 g
II	{	Complexo B líquido (extracto de levedura ou de película de arroz)	1 kg
		Xarope simples	6 kg
		Glicerina	3 kg
III	{	Metilparabeno	10 g
		Vanilina	5 g
		Álcool	300 ml
		Água destilada q. b. p.	10 litros (=12,330 kg)

Dissolver I num volume aproximado de um litro de água; juntar II; misturar; juntar III; completar o peso com água; agitar e filtrar por pasta de papel.

Encher frascos amarelos de 500 g.

2) Sobre a preparação de supositórios balsâmicos com antibióticos não há ainda referências bibliográficas publicadas, suficientes, para podermos aconselhar uma fórmula que satisfaça inteiramente no aspecto galénico e poder de absorção por via rectal.

Consultámos as principais Farmacopeias e também o British Pharmaceutical Codex, The Dispensary of the United States of America, The Extra Pharmacopoeia — Martindale, o Remington's Practice of Pharmacy e o Formulário de medicamentos dos Hospitais Centrais em breve em vigor entre nós, verificando que nenhum refere fórmulas deste tipo pelo que podemos concluir que tais preparações têm pouco interesse do ponto de vista terapêutico.

A penicilina e a estreptomina separadamente ou em associação têm sido os antibióticos utilizados com mais frequência nestas fórmulas. A Revista Portuguesa de Farmácia, vol. XIV, de 1964, págs. 225 e 237 insere dois trabalhos sobre a absorção rectal da estreptomina e da penicilina referindo os seus autores que a estreptomina sob a forma de sulfato e, incorporada em supositórios preparados com um intermédio hidrossolúvel (mistura de polietilenoglicóis) é absorvida por via rectal, embora os níveis sanguíneos obtidos sejam bastante inferiores aos obtidos por via injectável. A penicilina G potássica e a penicilina-procaína alteram-se rapidamente em supositórios preparados com intermédios hidrossolúveis e lipossolúveis. Pelo contrário a penicilina-benzatínica é estável em qualquer desses intermédios sendo além disso rapidamente absorvida por via rectal, em especial, quando incorporada num intermédio hidrossolúvel (mistura de polietilenoglicóis). Os níveis sanguíneos obtidos são bastante elevados.

Em face do exposto e atendendo ao pouco interesse que poderá apresentar a administração da estreptomina por via rectal preparámos supositórios com a seguinte composição:

	Adultos	Infantil
Penicilina-benzatínica	200.000 U	100.000 U
Vitamina A	25.000 U	15.000 U
Vitamina D ₂	5.000 U	3.000 U
Cânfora	0,10 g	0,05 g
Essência de Niauli	0,075 g	0,035 g
Mentol	0,075 g	0,035 g
Terpinol	0,075 g	0,035 g

Intermédio hidrossolúvel q. b. p. um supositório

(fórmula idêntica à do Probroncol)

Utilizámos como intermédio hidrossolúvel uma mistura de polietilenoglicóis:

Polietilenoglicol 1.500	75 p.
Polietilenoglicol 6.000	25 p.

e a técnica usada foi a seguinte:

Fundir a temperatura moderada os polietilenoglicóis e adicioná-los à penicilina-benzatínica. Juntar à massa obtida a mistura essência de Niauli-terpinol, tendo previamente dissolvido nesta mistura a Vitamina D₂, a cânfora e o mentol. Juntar por fim a Vitamina A.

Do ponto de vista galénico estes supositórios satisfazem para uso imediato. Quanto à conservação a fórmula carece de estudo sendo no entanto para já de considerar o armazenamento ao abrigo da humidade uma vez que os supositórios são preparados com um intermédio hidrófilo.

3) Supositórios de bismuto, compostos

	Canfocarbonato de bismuto	25 g	
I	{	Cloranfenicol	15 g
		Sulfadiazina	25 g
		Lecitina	3 g
		Massa estearinum BB	190 g

Dissolver o canfocarbonato de bismuto a quente no excipiente e depois a lecitina (dispersa em cerca de 10 g de clorofórmio); pulverizar bem I e incorporar no excipiente; encher moldes de supositórios de *adultos* não lubrificadas

Fórmula para 100 supositórios de p. m. = 2,57 g.
(Substitui o Rectofenicol e o Rectofaringil C).

4) O Cloropezul, especialidade farmacêutica para uso veterinário preparada pelo Laboratório Imunológico de Lisboa corresponde a uma solução de cloranfenicol a 10%. O cloranfenicol é solúvel em propilenoglicol nesta percentagem dando soluções estáveis pelo que poderá utilizar-se este dissolvente na preparação da referida solução.

5) Fórmula do Formulário da Santa Casa da Misericórdia

DDT	2 g
Cera emulsionante (*)	4 g
Xilol	15 g
Essência de citronela	0,5 g
Água destilada q. b. p. 100 ml.	

M. H. Q. R. e M. M. L. L.

280) Pergunta—Agradecia que me informassem o que é a pomada do «azagre». Agradecia também o favor de me informarem onde poderei ler tudo quanto diga respeito à piperazina, quimicamente e em preparações galénicas, principalmente como vermífugo. Por ex., qual é o conservante mais indicado num xarope de piperazina? — M. H. G.

Resposta—Azagre, ozagre, uzagre ou zagre, são palavras que designam a crosta láctea dos lactentes. Poderá entregar para o tratamento o glicerado de óxido de zinco. Porém temos conhecimento de que alguns colegas aumentam para o dobro a quantidade de óxido de zinco com o melhor êxito.

Quanto às restantes dúvidas poderá consultar o United States Dispensatory e a Revista Portuguesa de Farmácia, vol. 11, pág. 317 (1961) e vol. 13, pág. 232 (1963). — M. T.

281) Pergunta—Agradecia o favor de me responderem às seguintes perguntas:

Foi-me apresentada para execução a seguinte fórmula:

Cloridrato de Ioimbina (0,5 g) — meio grama
Água destilada cinco cent. cub. (5 cm³)

Dada a pouca solubilidade do cloridrato de Ioimbina na água destilada mas tratando-se de uma fórmula para veterinária como realizá-la?

A dita fórmula vem mencionada num formulário brasileiro ou antes num Manual de Criação de Bovinos, e destina-se a ser injectada, por via subcutânea.

(*) Cera emulsionante:

Alcool cetosteárfílico	900 g
Laurilsulfato de sódio	100 g
Água destilada	40 ml

Fundir o álcool a b. m. a $\pm 65^\circ$, dissolver o laurilsulfato na água à mesma temperatura e incorporar no álcool ainda a quente.

Gostaria também que me fornecessem uma fórmula, para bronzear a pele e evitar as queimaduras do sol (mas em líquido) e uma outra tipo «loção para bebés» (Benzibel). — M. A. L.

Resposta — 1) O Cloridrato de Ioimbina é solúvel em 120 partes de água, portanto não se pode dissolver na proporção indicada; além disso a dose excede muito a que vem indicada nos formulários para gado (75-100 mg).

2) Fórmula para bronzear a pele tirada de «Modern Cosmetology», de R. Harry, 4.ª ed., pág. 263.

Óleo de Sésamo	25 %
Parafina líquida	50 %
Miristato de Isopropilo	25 %
Anti-Solar (p. ex. Tanino ou Salol)	1.3 %
Perfume	q. b.
Anti oxidante	q. b.
Corante	q. b.

3) Loção para bebés, tirada de «Modern Cosmetology», de R. Harry, 4.ª ed., pág. 601.

A) Ácido estearico	4 %
Lanolina anidra	2 %
Monooleato de sorbitano (Span 80)	0,5 %
Monoestearato de polioxiétileno (Myrl)	2 %
Palmitato de isopropilo	2 %
B) Sorbitol líquido	2,5 %
Propilenoglicol	2,5 %
Água	84,5 %
Conservante	q. b.
Perfume	q. b.

Funda A e leve a 90°; aqueça B a 95°; junte A a B com agitação rápida de início e depois lenta até a temperatura baixar para 55°. Junte perfume e agite até arrefecer. — L. S. D.

Centro de Documentação Farmacêutica

VII DISPOSIÇÕES OFICIAIS

REINTEGRAÇÃO DE MÉDICOS, FARMACÊUTICOS E AUXILIARES NOS QUADROS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE E ASSISTÊNCIA

DECRETO-LEI N.º 46 051

O Decreto n.º 22 144, de 20 de Janeiro de 1933, permite que o pessoal médico e de enfermagem dos Hospitais Cívicos de Lisboa, exonerado a seu pedido, possa ser reintegrado nas anteriores categorias, observando-se as condições que ali são fixadas.

Considera-se do maior interesse e conveniência tornar extensivas idênticas disposições a todos os estabelecimentos e serviços do Ministério da Saúde e Assistência e às diversas categorias de pessoal técnico neles empregado.

Nestes termos:

Usando da faculdade conferida pela 1.ª parte do n.º 2.º do artigo 109.º da Constituição, o Governo decreta e eu promulgo, para valer como lei, o seguinte:

Artigo 1.º Os médicos, farmacêuticos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, parteiras, assistentes e auxiliares sociais, bem como os técnicos dos serviços complementares de diagnós-

tico e terapêutica que, a seu pedido, tenham sido exonerados dos quadros ou mapas de pessoal dos estabelecimentos e serviços do Ministério da Saúde e Assistência poderão, nos termos deste diploma, requerer a reintegração na categoria que tinham quando lhes foi concedida a exoneração.

§ único. O tempo de serviço efectivo prestado anteriormente à reintegração será contado para todos os efeitos legais.

Art. 2.º A reintegração poderá ser autorizada por despacho do Ministro da Saúde e Assistência, quando se verificarem cumulativamente as seguintes condições:

- 1.ª Haver vaga na categoria respectiva;
 - 2.ª Ter decorrido, pelo menos, um ano sobre a saída do serviço;
 - 3.ª Não haver pessoal concursado para a respectiva categoria, nem aguardando provimento, ao abrigo da parte final do § 1.º do artigo 14.º do Decreto n.º 19 478;
 - 4.ª Haver o requerente demonstrado, após a prestação de provas, que tem actualizados os conhecimentos necessários ao exercício das funções, sempre que o Ministro da Saúde e Assistência o julgar necessário;
 - 5.ª Resultar do deferimento conveniência para o serviço;
 - 6.ª Não haver no cadastro do requerente pena superior à de multa;
 - 7.ª Manter o requerente a robustez física indispensável ao exercício do cargo, comprovada nos termos da legislação em vigor;
 - 8.ª Não ter o requerente idade superior a 55 anos na data do deferimento da pretensão.
- Art. 3.º Fica revogado o Decreto n.º 22 144, de 20 de Janeiro de 1933.

(«Diário do Governo», I Série, de 28-11-1964)

VIII — NOTICIÁRIO GERAL

O DIA DA FARMÁCIA PORTUGUESA

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, realizou no dia 24 de Julho do ano transacto, reatando uma tradição de há muito perdida, uma sessão solene comemorativa da fundação da Sociedade Farmacêutica Lusitana, uma das primeiras Sociedades científicas do País e que com essa denominação existiu até à sua transformação em Sindicato, por determinação do Decreto-Lei n.º 23 050, que instituiu o Regime Corporativo em Portugal (23 de Setembro de 1933).

Embora com funções nitidamente distintas, o nome da Sociedade Farmacêutica Lusitana não desapareceu e até o Governo da Nação, ao aprovar os seus estatutos de 30 de Março de 1935, consignou no seu artigo 1.º um parágrafo especial em que se diz: «Atendendo aos relevantes serviços prestados à Nação e à Farmácia pela Sociedade Farmacêutica Lusitana, que conta já, hoje, um século de existência, o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos usará sempre como subtítulo o nome desta extinta colectividade, da qual se considera continuador».

O valor dos serviços científicos desse antigo agrupamento de homens de saber prestados à Nação e à cidade de Lisboa levou a sua edilidade a dar o nome da Sociedade Farmacêutica a uma das suas ruas.

E porque o dia 24 de Julho de 1835 foi o escolhido para o início daquela Sociedade, o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos resolveu considerar, todos os anos, o dia 24 de Julho como o «Dia da Farmácia Portuguesa» e celebrá-lo condignamente.

A referida sessão solente foi presidida pelo Dr. Coriolano Ferreira, director-geral dos Hospitais, ladeado pelos Drs. Oliveira Perú, presidente do referido Sindicato; Marília de Oliveira, da D.G.S.; Prof. Almeida Ribeiro, da Escola Superior de Farmácia; e Dr. Sousa Macedo, presidente do Grémio Nacional das Farmácias.

Abriu a sessão o Dr. Oliveira Perú, que disse:

«Quando, em 18 de Dezembro de 1958, nesta mesma sala, o senhor professor Ramos Bandeira proferiu uma conferência promovida pela Comissão de Formação Profissional deste

Sindicato, manifestou a sua mágoa por se ter perdido a velha tradição de comemorar anualmente o dia 24 de Julho, dia do aniversário da instituição da Sociedade Farmacêutica Lusitana.

As suas palavras tiveram o nosso melhor aplauso, razão por que a actual direcção desta Sociedade, hoje transformada em Sindicato, sem contudo perder aquele título, por disposição do § único do artigo 1.º dos seus estatutos, tem a satisfação de reatar um costume de há muito perdido.

Julgamos que reservando a data de hoje ao «Dia da Farmácia Portuguesa» se presta a melhor homenagem à secular e benemérita colectividade criada para valorizar o ensino da Farmácia e regulamentar o seu exercício.

Há precisamente 129 anos instalava-se na botica do Hospital Nacional e Real de S. José a Sociedade Farmacêutica Lusitana, graças ao esforço de um grupo de 38 farmacêuticos, dentre os quais nos permitimos salientar José Dionísio Correia. Do que foi a actividade deste conjunto de farmacêuticos ilustres, cujos nomes ficarão para sempre gravados a letras de ouro na história da Farmácia Portuguesa, vamos, dentro de breves momentos, ter o prazer de ouvir falar o senhor Professor Doutor Raul de Carvalho, professor jubilado da Escola de Farmácia de Lisboa e seu antigo director, cujo nome, só por si, dispensa apresentação. Não deixaremos, porém, de salientar que o senhor professor Raul de Carvalho é, sem dúvida, a pessoa indicada para a conferência de reatamento destas comemorações anuais, que esperamos e desejamos se repitam com regularidade. O senhor professor Raul de Carvalho, como investigador profundo que é da história da Farmácia, vai proporcionar-nos com o maior brilhantismo uma magistral lição sobre a «Origem e instituição da Sociedade Farmacêutica Lusitana». Quem teve a honra de ser seu aluno sabe que assim é, pois os seus trabalhos especiais de deontologia e legislação farmacêutica, alguns dos quais publicados no Boletim da Escola de Farmácia de Lisboa, são preciosos documentos históricos sobre este assunto.

Que nos perdõe S. Ex.ª o termo-lo privado da tranquilidade do seu lar e do convívio da família, mas o «Dia da Farmácia Portuguesa» exige a sua presença junto de nós, que manifestamos todo o nosso reconhecimento pela gentileza em aquiescer amavelmente ao nosso convite.

Cumpre-me também agradecer a V. Ex.ª, senhor director-geral dos Hospitais, a sua presença que muito nos honrará, na presidência desta sessão, testemunhando a nossa gratidão aos excelentíssimos senhores professores, aos nossos colegas e a todos quantos quiseram ter a amabilidade de assistir à comemoração do 1.º «Dia da Farmácia Portuguesa».

Seguiu-se, em uso da palavra, o Prof. Raul de Carvalho, que proferiu uma conferência intitulada: «Origem e Instituição da Sociedade Farmacêutica Lusitana» que vem publicada neste número da Revista, na pág. 28.



IV JORNADAS FARMACÉUTICAS PORTUGUESAS

Realizar-se-ão, este ano, na cidade do Porto, as IV Jornadas Farmacéuticas Portuguesas, cuja Comissão Organizadora já constituída, é formada pelos seguintes elementos:

Presidente: Prof. Doutor Alberto Carlos Correia da Silva
 Secretário Geral: Prof. Doutor Joaquim José Nunes de Oliveira
 Secretários-Adjuntos: Dr. João Alves da Silva e Dr. Luís Duarte Rodrigues
 Tesoureiro: Dr. Alberto Roque da Silva
 Vogais: Dr. Luís Filipe de Almeida Rainha, Dr.^a D. Maria do Carmo Guedes Vaz Sant'Ana e Dr. Camilo Girão Osório

Foram também constituídas as Subcomissões de Participação Científica, presidida pelo Prof. Doutor Luís Vasco Nogueira Prista e de Recepção e Actos Sociais, presidida pelo Prof. Doutor António Correia Alves.

VI CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE SAÚDE E EDUCAÇÃO SANITÁRIA

Realiza-se, em Madrid, de 10 a 17 de Julho de 1965, a VI Conferência Internacional de Saúde e Educação Sanitária, organizada pela Associação Farmacéutica Americana.

Esta Conferência mundial tratará do nível e das características da saúde em cidades, campos e aldeias. Ela evocará as forças, os interesses que entram em jogo na dinâmica de acção das colectividades, tanto ao nível do indivíduo como ao nível de grupos de indivíduos. Porá, em evidência, o papel, as funções e aspectos concretos da Educação Sanitária.

O programa desta Conferência é o seguinte:

Dia 10: — Reunião da Comissão Executiva.

Dia 11: — às 17.00 h — Sessão inaugural
 — às 20.00 h — Recepção.

Dia 12: — às 9.30 h — Condições de desenvolvimento
 — às 11.30 h — Discussões técnicas sobre a Educação Sanitária em vigor.
 — às 16.30 h — Grupos de Estudo
 — às 19.00 h — Espectáculos.

Dia 13: — às 9.30 h — Problemas urbanos
 — às 11.30 h — Discussões técnicas sobre a Educação Sanitária em vigor
 — às 16.30 h — Grupos de Estudo
 — às 19.00 h — Banquete oficial.

Dia 14: — às 9.30 h — Problemas das comunidades rurais
 — às 11.30 h — Discussões técnicas sobre a Educação Sanitária em vigor
 — às 16.30 h — Grupos de Estudo
 — às 19.00 h — Espectáculos.

Dia 15: — Visitas turísticas.

Dia 16: — às 9.30 h — Perspectivas para uma acção coordenada
 — às 11.30 h — Discussões técnicas sobre a Educação Sanitária em vigor
 — às 16.30 h — Grupos de Estudo
 — às 19.00 h — Sessão de encerramento.

Dia 17: — Reunião da Comissão Executiva.

Os farmacêuticos interessados em assistir a esta Conferência, poderão dirigir-se à Secretaria-Geral da VI Conferência Internacional de Saúde e Educação Sanitária — Escuela Nacional de Sanidad — Ciudad Universitaria — Madrid 3.

I CONGRESSO DE FARMACÊUTICOS DE OFICINA DE FARMÁCIA

Realizar-se-á, em Barcelona, o I Congresso de Oficinas de Farmácia, cujo programa provisório é o seguinte:

I — Temas oficiais:

- 1.º — Essência e missão social da Farmácia.
- 2.º — Racionalização do exercício da profissão farmacêutica em função da sua missão social.
- 3.º — Estudos económicos e estatísticos sobre a actualidade real da Oficina de Farmácia.
- 4.º — Segurança social. Suas relações com a Oficina de Farmácia.
- 5.º — Previdência profissional.

II — Comunicações científicas.

III — Conclusões gerais.

Os farmacêuticos interessados em apresentar comunicações científicas neste Congresso, poderão dirigir-se a: I Convención de Farmacêuticos de Oficina de Farmacia — Comisión Científica de Ponencias — Facultad de Farmacia — Decanato — Barcelona 14.

REAL ACADEMIA DE FARMÁCIA DE MADRID

Concurso Científico para 1965

Os prémios, distribuídos neste Concurso, que se destinam a farmacêuticos e profissionais de Ciências afins, dos países de língua espanhola e portuguesa, são:

- 1) *Prémio da Real Academia de Farmácia*: 25.000 pesetas. Tema: livre, de investigação pessoal.
- 2) *Prémio da fábrica de produtos químicos e farmacêuticos Abelló S.A.*: 15.000 pesetas. Tema: Revestimentos protectores de formas farmacêuticas sólidas.
- 3) *Prémio dos laboratórios espanhóis de farmacologia aplicada «LEFA»*: 10.000 pesetas. Tema: Contribuição experimental para o estudo químico ou farmacológico de um medicamento ou grupo de medicamentos.
- 4) *Prémio Alter S.A.*: 10.000 pesetas e um acessório de 5.000. Tema: livre, de investigação bioquímica.
- 5) *Prémio Antibióticos, S.A.*: 10.000 pesetas. Tema: Investigação dos efeitos estatmocinéticos em espécies de origem vegetal.
- 6) *Prémio dos Laboratórios Fernandez y Canivell*: 5.000 pesetas. Tema: A Farmácia nos mosteiros espanhóis da Ordem Cisterciense.
- 7) *Prémio do Instituto Farmacológico Latino*: 10.000 pesetas. Tema: Processo de drageificação moderno, automático e industrial.
- 8) *Prémio Alberto Comenge*: 12.000 pesetas. Tema: O farmacêutico na Indústria.

Os 2 restantes prémios não interessam a farmacêuticos portugueses.

Bases legais do concurso

1 — Poderão tomar parte no concurso os farmacêuticos e profissionais de ciências afins, de Espanha, Portugal, América e Filipinas.

2—Os trabalhos serão originais e inéditos. Escritos em espanhol ou português, à máquina a 2 ou 3 espaços, em fólios ou com uma só face e brochados. Se tiverem ilustrações, estas deverão ir incorporadas no texto e não soltas.

3—Os trabalhos deverão ser concisos, prescindindo de considerações desnecessárias ou já publicadas, bastando indicar a obra donde constem. A bibliografia deverá limitar-se às obras consultadas e referidas no trabalho.

Incluir-se-á no início um extracto em francês, inglês, alemão ou italiano, de 20 linhas no máximo e um sumário dos capítulos.

4—Os trabalhos deverão ter na capa o nome do prémio a que aspiram, e deverão enquadrar-se no tema do referido prémio. Não se autoriza o uso de pseudónimos.

5—Os concorrentes enviarão 2 cópias do Trabalho (devendo ficar com uma igual) ao Ex.^{mo} Sr. Director da Real Academia de Farmácia (Campoamor, 18 — Madrid) e ser-lhe-á enviado um recibo que servirá para retirar o trabalho caso não seja premiado.

6—Os trabalhos premiados ficarão na posse da Academia, mesmo que o autor tenha renunciado ao prémio. Poder-se-ão publicar com a extensão que se julgar conveniente e de acordo com o autor.

Este não poderá utilizá-lo com outros fins nem publicá-lo por sua conta, sem autorização da Academia.

7—Será considerado nulo o prémio concedido a um trabalho cujo autor tenha obtido distinção pública pelo mesmo trabalho ou análogo, incluindo teses de doutoramento.

8—Os trabalhos não premiados poderão ser retirados no prazo de 3 meses.

Os trabalhos terão de ser entregues até dia 30 de Setembro de 1965.

JANTAR DE HOMENAGEM AOS PROFESSORES DOUTORES ALBERTO CORREIA DA SILVA E JOAQUIM NUNES DE OLIVEIRA

Promovido por um grupo de farmacêuticos do Porto em colaboração com a Direcção da Secção Distrital do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, realizou-se um jantar de homenagem aos professores Doutores Alberto Correia da Silva e Joaquim Nunes de Oliveira, na estalagem do Lidador, no passado dia 13 de Fevereiro.

A este jantar de homenagem assistiram numerosos farmacêuticos da cidade do Porto, bem como alguns membros da Direcção do S.N.F., entre eles, o seu presidente, sr. Dr. José Luís de Oliveira Perú e o Dr. José Ribeiro Lopes.

Assistiram, igualmente, a este jantar, o sr. Dr. Jorge de Sousa Macedo, presidente do Grémio Nacional das Farmácias e ainda o Dr. Carlos Silveira, director do Serviço Hospitalar da Direcção-Geral dos Hospitais.

Durante este jantar, proferiram algumas palavras de louvor aos homenageados, pela notável maneira como souberam defender o problema da propriedade de farmácia, o Prof. Doutor José Ferreira Vale Serrano e o Dr. Camilo Girão Osório.

A mesa de honra era constituída pelos homenageados e respectivas esposas, pelo Prof. Doutor Armando Laroze Rocha e pelos presidentes do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e do Grémio Nacional das Farmácias.

FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO

● Novos assistentes

Foi contratada para exercer o cargo de 2.^a assistente, além do quadro, da Faculdade de Farmácia, a Dr.^a D. Margarida Alice Ferreira.

O Corpo Redactorial da «Revista Portuguesa de Farmácia» envia à colega as suas melhores felicitações.

● Nomeações para diversos cargos na Faculdade de Farmácia

Foram nomeados para os cargos abaixo referidos os seguintes professores da Faculdade de Farmácia do Porto: director do laboratório de análises físico-químicas e do laboratório de Química, Prof. Dr. José Ferreira do Vale Serrano; director do laboratório de Farmacodinamia,

Prof. Dr. Alberto C. Correia da Silva; director do laboratório de Bromatologia, do laboratório de química biológica e análises bioquímicas e do laboratório de Bacteriologia, Prof. Dr. Armando de Vasconcelos Laroze Rocha; director do laboratório de indústria farmacêutica e do laboratório de Farmácia Galénica, Prof. Dr. Luís Vasco Nogueira Prista; director do laboratório de Farmacognosia, Prof. Dr. António Lopes Rodrigues.

MOVIMENTO DE INTERESSE FARMACÊUTICO NA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A convite da Escola de Farmácia e da Faculdade de Ciências, do British Council e do Instituto de Alta Cultura, o Ex.^{mo} Senhor Professor *D. H. R. Barton, D. Sc., R. S.* pronunciou, em Dezembro de 1964, duas conferências no Laboratório Químico daquela Faculdade intituladas:

Dia 25 — Some Aspects of the Biosynthesis of Alkaloids.

Dia 26 — The Chemistry of the Nonadrides.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIA

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

Nomes	Farmácias e Localidades
Maria Helena Limão de Matos	<i>Fialho</i> — Ferreira do Alentejo (Beja)
Henrique de Sousa Correia e José de Carvalho Machado	<i>Henrique Gomes, Lda.</i> — Guimarães
Maria Leopoldina de Brito Caldeira e Maria Luísa Saraiva Cabral	<i>Lisboa</i> — Lisboa
Maria da Conceição Martinho Carneiro	<i>S. Clemente</i> — Paços de Gaiolo (Marco de Canavezes)
Fernanda Pereira	<i>Conjança</i> — Porto
Maria de Lourdes do Amaral e Costa Botelho Miranda	<i>Outeirinho</i> — Outeirinho (Barcelos)
Armando da Silva Rangel	<i>Jolânia</i> — Santa Marta de Portuzelo (Viana do Castelo)
Laura Felicidade Ribeiro de Sampaio Mariz	<i>Veiga</i> — Carrazeda de Ansiães
Maria Gabriela Pires de Morais Sarmento e João Paulino de Azevedo e Castro	<i>Império, Lda.</i> — Lisboa
Maria Júlia Serra Vaz Clemente e Maria Graciete de Jesus Mestre do Carmo Chagas	<i>Olhanense</i> — Olhão
Manuel António Lino de Freitas	<i>Pancada</i> — Mértola
Maria Gabriela Pires de Morais Sarmento e João Paulino de Azevedo e Casto	<i>Central da Lapa, Lda.</i> — Lisboa
Maria Teresa Rogado Salvador Pinheiro	<i>Faria</i> — Moura (Beja)
Armando Eduardo da Mota Guerreiro e Joaquim Aguiar Pinto	<i>Figueiredo, Lda.</i> — Porto
Maria da Conceição da Silva Oliveira	<i>Povo</i> — Pedroso — Ronfe (Guimarães)
Maria Manuela Rodrigues de Magalhães Pimentel	<i>Campo</i> — Porto
Adriana Maria Pereira Gonçalves	<i>Elsa</i> — Câmara de Lobos (Funchal)
Manuel Maria Fernandes Gonçalves	<i>Oriental</i> — Porto

LICENCIAMENTO DE FARMÁCIA

Pela Direcção-Geral de Saúde — Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos — foram expedidos os alvarás de licenciamento das seguintes farmácias:

N.ºs e datas dos Alvarás	Farmácias e Localidades	Proprietários
1082 — 13-11-1964	<i>Tejo</i> — Castanheira do Ribatejo (Vila Franca de Xira)	Maria Fernanda Baptista Neves da Cunha Irene Ferreira de Carvalho Sociedade Farmacêutica Ascenso, Lda. António Gomes de Campos
1083 — 24-11-1964	<i>Da Prelada</i> — Porto	
1084 — 16-12-1964	<i>Zira</i> — Lisboa	
1085 — 16-12-1964	<i>São João</i> — Covilhã	
1086 — 22-1-1965	<i>Central</i> — S. João da Madeira (Aveiro)	Ermezinda Dorotea Pera Lopes Simões
1087 — 15-2-1965	<i>Central de Carnaxide, Lda.</i> — Carnaxide (Oeiras)	Maria Henriqueta de Menezes Lopes de Carvalho e Maria José Moreira Pereira Soveral
1088 — 15-2-1965	<i>S. Martinho</i> — S. Martinho do Bispo (Coimbra)	Maria Amélia Vicente de Carvalho

NOTAS DIVERSAS

● Os farmacêuticos licenciados Manuel Cunha e Silva Ferraz da Costa e D. Maria Adelaide Alegre Branco Ferraz da Costa são os únicos sócios, actualmente, da Firma *Farmácia Internacional, Limitada*, de Lisboa (of. 1597, D. G. S., 9-7-1964).

● O Laboratório Farmacológico J. J. Fernandes, da Venda Nova, propriedade de J. J. Fernandes, Lda., foi licenciado pelo alvará n.º 42 da Direcção-Geral de Saúde (of. 2331, D. G. S., 8-10-1964).

● A propriedade actual da *Farmácia Oliveira, Suc.*, de Lisboa, está registada em nome da firma da *Farmácia Sanches, Lda.*, constituída pelos seguintes sócios: Artur Bernardo Cabral, já anteriormente proprietário da farmácia citada; *Farmácia Andrade, Lda.*, cujos sócios são o licenciado António Frederico Marques Borges Nunes e a farmacêutica D. Isolina Salgueiro Roldão Cabral Sanches Borges Nunes; e o lic. António Frederico Marques Borges Nunes (of. 2407, D. G. S., 17-10-1964).

FALECIMENTOS

● Coronel Daniel da Silva Marques Perdígão

Faleceu, em 25 de Outubro passado, o nosso colega, sr. Coronel Daniel da Silva Marques Perdígão. O falecido era natural de Coimbra, nascido em 23 de Dezembro de 1876.

Terminou o curso de Farmácia em Coimbra, no ano de 1898.

Fez concurso para farmacêutico do quadro misto de Guerra, Marinha e Colónias, e foi colocado no quadro de Saúde Colonial, tendo depois ingressado no de S. Tomé e Príncipe e Angola.

Tomou parte, como Tenente, na Campanha do Bailundo.

Em 1903, foi convidado para dirigir a Farmácia do Hospital do Ultramar, ligada à antiga Escola de Medicina Tropical, cargo que aceitou.

Assim, no ano lectivo de 1904-1905, frequentou a Escola de Medicina Tropical, sendo nomeado em 1910 preparador daquela Escola, e tendo posteriormente desempenhado conjuntamente as funções de Repetidor da Cadeira de Parasitologia e Bacteriologia.

Alguns anos depois passou a Analista da mesma Escola, continuando a desempenhar as funções de Repetidor.

Mais tarde foi nomeado chefe de trabalhos práticos e posteriormente Professor auxiliar de Parasitologia e Bacteriologia, cargo que substituiu o de chefe de trabalhos práticos, quando da transformação da Escola em Instituto.

Posteriormente com o desdobramento da Cadeira de Parasitologia e Bacteriologia, ficou como professor auxiliar da Cadeira de Hematologia-Protozoologia.

Frequentou, nessa altura, um curso de Histologia na Faculdade de Medicina de Lisboa.

Em 1930, foi convidado para reger o Curso de Microbiologia Aplicada e pouco depois o de Criptogamia na Escola Superior de Farmácia de Lisboa, o que recusou.

Este distinto farmacêutico trabalhava, também, há longos anos, no Laboratório Sanitas.

Em nome da Classe Farmacêutica Portuguesa, apresentamos à Ex.^{ma} Família, as nossas sentidas condolências.

● **Adolfo Aníbal da Veiga Magalhães Teixeira**

Faleceu, em Lisboa, no passado dia 16 de Janeiro, o nosso colega, sr. Adolfo Aníbal da Veiga Teixeira, de 79 anos de idade. O falecido era natural de Vinhais, nascido em 26 de Novembro de 1885.

Foi presidente da Sociedade Farmacêutica Lusitana e da extinta Associação dos Farmacêuticos Portugueses. Era delegado em Portugal da Real Academia de Farmácia de Madrid; membro da Federação Internacional Farmacêutica, de Haia; da Sociedade de História da Farmácia, de Paris; da Comissão Oficial do Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações da Direcção-Geral de Saúde.

Foi, também, director da revista «El Monitor de Farmacia» e representante de Portugal, em várias reuniões internacionais ligadas às ciências farmacêuticas.

Foi diplomado pela Escola Superior de Farmácia de Lisboa, cujo curso terminou em 4 de Abril de 1908, tendo exercido a profissão desde 1 de Janeiro de 1915 na Farmácia Liberal, da Avenida da Liberdade, de que era proprietário.

Em nome da Classe Farmacêutica Portuguesa apresentamos à Ex.^{ma} Família e em especial aos nossos colegas Drs. Alcindo da Assunção Teixeira e António Moz Teixeira, as mais sentidas condolências.

● **Major Horácio de Jesus Pimentel**

Faleceu, no dia 11 de Fevereiro passado, o nosso colega, sr. Major Horácio de Jesus Pimentel, de 84 anos de idade, natural de Foros de Pinhel, concelho de Valpaços.

O extinto tinha o curso superior de Farmácia e exerceu durante largos anos a direcção técnica da Farmácia do Exército, até que fundou, em conjunto com o Dr. Cortés Pinto, o Laboratório Sanitas.

Era proprietário do edificio do Cine-Teatro Monumental; sócio gerente das Sociedades Cinematográfica e Teatral, Limitada e administrador de cinemas.

Em nome da Classe Farmacêutica Portuguesa, apresentamos à Ex.^{ma} Família, e em especial, a seu filho e nosso colega Dr. Eurico Pimentel, as nossas mais sentidas condolências.

IX — O MOMENTO FARMACÊUTICO

ENTREVISTA CONCEDIDA PELO PROF. DOUTOR A. C. CORREIA DA SILVA
AO «DIÁRIO DA MANHÃ»
SOBRE A LEI DA PROPRIEDADE DA FARMÁCIA

O «Diário da Manhã» queria ouvi-lo sobre o projecto de lei da propriedade da farmácia. Como sabe este projecto de lei determinou certas reacções, de que aliás na Imprensa se faz eco, e que demonstram discordância em alguns dos seus aspectos basilares. Quererá dizer-nos alguma coisa sobre isto?

Tive na verdade ocasião de ler os artigos a que acaba de aludir e devo dizer que não só as razões que neles se invocam me parecem pouco justificadas e, na essência, sem qualquer novidade ou real valor, como quero desde já afirmar que o projecto enviado pelo Ministro da Saúde à Assembleia é o único que verdadeiramente serve os interesses da saúde pública.

Há no entanto um aspecto que me permito lembrar e se relaciona com o direito de propriedade, o qual, afirma-se, é deste modo desrespeitado. Na verdade, em face desse princípio, será admissível reservar para os farmacêuticos o direito exclusivo de propriedade da Farmácia?

Devo dizer que esse argumento, apresentado de começo por juristas, e agora banalizado e usado até ao exagero, me perturbou um pouco quando este problema me começou a interessar e o discuti pelas primeiras vezes. Parecia na verdade uma objecção séria, embora as razões que levavam muitas pessoas a servir-se dela não fossem igualmente sérias. A esse respeito quero chamar a atenção para o facto de se usar e abusar deste argumento, que demonstra um fidelíssimo respeito pelos princípios legais e constitucionais, para defender a causa de quem, pelo mais completo desprezo pelas leis, gerou este complicado estado de coisas que é o panorama da Farmácia no nosso país.

Mas dizia eu que o referido argumento me perturbou seriamente quando pela primeira vez se me deparou, embora não compreendesse bem porque razão, em países como a França, onde os princípios jurídicos que informam o Direito não diferem basilaramente dos nossos, se mantinha desde há muito o princípio da exclusividade da propriedade da Farmácia para o farmacêutico. E isto num país onde não só são tradicionalmente respeitados a liberdade e os direitos essenciais mas que possui o mais desenvolvido, o mais complexo e mais perfeito direito farmacêutico do Mundo. Reflectindo bem, eu sentia que aquele estreito conceito de direito à propriedade talvez não fosse actual e que, a ser sincero, bem podia levar-se à conta de comvente sentimento de saudosismo, destituído de qualquer sentido actual. Parecia-me, pelo contrário, que o Estado tinha o direito, melhor, o dever de, no caso da Farmácia, restringir esse direito de propriedade em ordem ao interesse público, mas o interesse público, considerado no sentido mais lato, pois não são apenas interesse público as razões de segurança e garantia — de defesa da saúde pública — que estão ligadas ao exercício integral da Farmácia pelo farmacêutico, mas o de por esse modo se criar maior interesse pela carreira farmacêutica. Ou não atentam os conspicuos comentaristas nos desastrosos resultados que a liberdade de propriedade da farmácia traria para a carreira de Farmácia, ou entendem que o farmacêutico não é necessário para nada e que basta que uns tantos «negociantes de medicamentos» tomem conta das farmácias para assegurar as necessidades da saúde pública quanto ao medicamento. É verdade que alguns resolvem a questão com a presença do farmacêutico na loja do negociante de medicamentos, se houvesse no futuro quem tirasse o curso de Farmácia para tão elevada e dignificante ocupação!... E a haver quem a isso se prestasse, estaria a maior parte dos negociantes de medicamentos em situação económica que permitisse pagar convenientemente aos farmacêuticos que desempenhassem essa função, nas condições que os comentadores aliciadamente anunciam?

Sabe-se pela experiência actual que todas as vezes que uma farmácia passa para a propriedade de um desses negociantes, logo o farmacêutico é liberalmente dispensado de estar presente.

Aliás este problema do direito exclusivo do farmacêutico à propriedade da farmácia pode até por-se de outro modo.

Creio que não encontrarei muitas objecções ao procurar fazer aceitar a ideia de que os

medicamentos só se devem obter nas farmácias. Não só se sabe que é o lugar mais próprio e adequado para obter medicamentos (afinal o que são as farmácias?) como não é difícil fazer aceitar que a venda de medicamentos fora das farmácias constitui não só um abuso, mas um verdadeiro perigo. Ora, na essência, essa atribuição não cabe verdadeiramente às farmácias, mas aos farmacêuticos. As farmácias são apenas locais ou instrumentos de exercício, o que na essência importa é o farmacêutico. Quando se diz, ou se aceita, que só se deve autorizar a entrega ou venda de medicamentos na farmácia, isso quer dizer que só o farmacêutico compete fazê-lo. O professor da Faculdade de Direito de Bordeus, Jacques Treillard diz que «a competência dos não farmacêuticos em matéria de venda de medicamentos é uma competência de atribuição — não existe senão na medida em que um texto a prevê expressamente». Isto é nem mais nem menos do que a afirmação do carácter excepcional e, a não ser em casos muito limitados e previstos, ilícito, da venda de medicamentos por todo aquele que não é farmacêutico. Na verdade, a admitir que a farmácia pudesse ser propriedade de qualquer pessoa e aceitando por momentos a razão jurídica que em regra lhe vem adstrita quando esta tese é apresentada, e que é o seu carácter comercial, que razão haveria para que os medicamentos fossem apenas vendidos na farmácia?

Quando a lei estabelece que os medicamentos, salvo raras excepções, só podem ser entregues ou vendidos na farmácia, isto provém do facto de se identificar a farmácia com o farmacêutico, considerando que aquela é o instrumento profissional deste. Ao falar em farmácia, a lei não se preocupa apenas, como é óbvio, com que os medicamentos sejam vendidos num local determinado ou num estabelecimento de certo tipo, mas que só devem ser vendidos ou entregues pelo farmacêutico, pois isto é, em última análise, a garantia que se procura para a saúde pública.

Este pensamento é tão actual que na reunião de um grupo de estudo da *Organização Mundial da Saúde* realizada em 1962, em Varsóvia, e em que estavam representados quinze países europeus, se concluiu o seguinte «La Réunion a estimé souhaitable que la vente de tous les médicaments et préparations pharmaceutiques soit réservée aux pharmaciens, bien que ce principe entre en conflit avec la tradition de certains pays et que son adoption générale demeure impossible à l'heure actuelle». Quer dizer, a opinião expressa na reunião é a de que seria desejável que só o farmacêutico vendesse medicamentos e que se não é possível generalizar esta regra é apenas porque ainda há países onde existe uma tradição de liberdade de propriedade da farmácia. E aqui está como deste voto da O.M.S. se pode concluir que o princípio da indivisibilidade entre a propriedade e a gerência, que informa a lei agora apresentada à Assembleia Nacional, nos coloca numa posição mais actual e vantajosa do que a tal livre propriedade que existe ainda em alguns países por constituir uma tradição que não foi até agora possível modificar.

Mas não lhe parece que a abundância de produtos especializados modificou as características da Farmácia, acentuando-lhe o carácter comercial? Afinal o que é que se faz hoje nas farmácias senão vender medicamentos?

Tem-se abusado desse argumento que, a meu ver, é um verdadeiro sofisma, chegando a afirmar-se que a função do farmacêutico já não é a de preparar medicamentos, constituindo hoje um comércio como qualquer outro. É claro que, em primeiro lugar, isso não é verdade e embora se atravessasse uma época em que a Farmácia sofreu uma forte deformação, ela não deixou de preparar medicamentos. Prepara-os numa medida variável, talvez menos na cidade e mais na província, dependendo de vários factores e particularmente dos médicos, pois ainda se formula com certa frequência, em determinadas especialidades, mas dependendo sobretudo da iniciativa e do brio profissional dos farmacêuticos, direi até, do seu instinto de defesa e de sobrevivência. Mas acima de tudo é preciso considerar que, por lei, a farmácia continua a ser, e é-o na realidade, uma oficina que deve encontrar-se preparada para a manipulação de medicamentos, devendo exigir-se por isso àqueles que nela trabalham absoluta competência científica e técnica, a par de uma séria formação deontológica. De resto, quando se diz que o farmacêutico já não prepara medicamentos na sua farmácia, esquece-se, ou procura esquecer-se, que existem numerosas farmácias no nosso país que se encontram inscritas como laboratórios onde se preparam especialidades farmacêuticas, algumas das quais se encontram à venda por toda a parte, outras que só se vendem nas farmácias onde são preparadas. Também se virá dizer que mesmo nessas farmácias se faz apenas comércio? Mas afinal a que vem essa insistente e habilidosa afirmação do carácter essencialmente comercial da farmácia? Resultará na verdade de uma séria análise do que ela é ou trata-se antes de uma interpretação tendenciosa e intencional feita com o propósito de justificar a intervenção daqueles que, não sendo farmacêuticos, persistem na ideia de na farmácia encontrar uma posição? Mesmo aceitando que a Farmácia tem uma faceta comercial, será isso sufi-

ciente para a considerarmos um comércio como outro qualquer? Talvez que realmente assim aconteça com aquelas pessoas que, não sendo farmacêuticas, compraram uma farmácia com o mesmo espírito com que compraram uma sapataria. Mas acontecerá o mesmo com quem deve possuir não apenas uma preparação científica e técnica, mas uma verdadeira formação deontológica? Que espécie de actividade comercial é esta em que o «comerciante» terá que dizer ao cliente que lhe não pode vender um medicamento por ser um tóxico, um estupefaciente, um abortivo, um antibiótico, um hipnótico, etc., etc., que a lei ou mesmo a sua consciência profissional lhe dizem poder apresentar sérios riscos pelas suas contra-indicações ou pela sua especial actividade? Que espécie de comércio é este em que o simples acto de venda ou entrega confere ao «comerciante» uma tremenda responsabilidade moral ou legal?

Ao contrário do que muitos fáceis comentadores pensam, a responsabilidade do farmacêutico não se limita aos manipulados, mas estende-se aos próprios produtos industrializados. Em alguns países o farmacêutico deve, antes da entrega, abrir e examinar os produtos especializados e no «compte-rendu» da reunião da *Organização Mundial de Saúde* a que atrás atudi diz-se: «Dans certains pays, la responsabilité du pharmacien d'officine ne concerne que l'emmagasinage et la délivrance des médicaments; ailleurs il est de plus responsable du contrôle de leur qualité. La Réunion a souligné qu'aucun médicament ne devrait être délivré au public sans avoir subi une vérification quelconque: l'examen et la vérification de sa qualité devraient être effectués immédiatement avant sa remise à l'utilisateur».

Como vê, isto não parece muito de acordo com a visão comercialista da farmácia ou pelo menos deve levar-nos a pensar que se a Farmácia entre nós se apresenta assim, convirá que a modifiquemos. Faz-se neste momento em vários países um esforço no sentido de descomercialização da Farmácia. No nosso país acaba de se criar, obedecendo a uma resolução tomada nas II Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, realizadas em Coimbra em 1963, uma comissão para o mesmo fim e que vai agora iniciar a sua actividade.

Desculpe interrompê-lo, mas não lhe parece que esse facto vem de certo modo demonstrar que afinal o exercício da Farmácia tem na verdade a feição comercial que lhe atribuem?

Pelo contrário, esse movimento demonstra até que ponto o farmacêutico procura lutar contra uma tendência que se não nega e cujos inconvenientes nem vale a pena referir. Um dos objectivos desse movimento consiste em lutar contra o consumo exagerado e descabido do medicamento que a invasão dos produtos especializados torna possível e fácil. Não é aceitável que se faça com o medicamento o que se faz com os detergentes de uso doméstico ou com as sopas instantâneas.

Na última reunião da Federação Internacional Farmacêutica, realizada em Setembro passado, em Amsterdão, o Dr. Hans Meyer, falando sobre «o excessivo consumo de medicamentos e o farmacêutico», afirmou que, como protector da saúde pública, e em face dos interesses comerciais, o farmacêutico deve dar preferência aos interesses da saúde pública e que, em todos os casos em que supõe existir abuso de medicamentos, deve comunicá-lo ao médico. Este movimento de descomercialização da farmácia é também contrário à propaganda insistente dos medicamentos, às tentadoras exposições de cartazes que exaltam as virtudes miríficas dos medicamentos especializados, etc., etc. Há-de concordar que se trata de um movimento pelo menos um pouco paradoxal para simples comerciantes, não lhe parece?

Mas há um outro aspecto que desejaria tratar e que a sua objecção me sugeriu. Ouve-se a todo momento falar de carácter puramente comercial ou excessivamente comercial da farmácia e ainda há pouco, num artigo publicado no seu jornal, alguém se deliciava até em vestir certa interpretação, aliás forçada, de um parecer da Procuradoria-Geral da República que considerava (para determinado fim, apenas) o carácter comercial da actividade farmacêutica. Tratando-se de uma actividade de interesse público, parece que seria talvez mais compreensível que se gastasse antes o tempo e o esforço a discutir se esse tão apontado carácter excessivamente comercial é o mais conveniente ao interesse da saúde pública. Ouço também com relativa frequência o queixume do público ante a invasão dos produtos especializados e parece-me lícito perguntar se não conviria lutar contra esse estado de coisas e regressar em certa medida à feição oficial da Farmácia.

Sim, adivinho a sua objecção de que não é fácil voltar a readaptar o médico aos hábitos de formular, incompatíveis com esta época vertiginosa. Pois olhe que eu não tenho a mesma opinião e penso até que a Direcção-Geral de Saúde, a Ordem dos Médicos, os organismos profissionais farmacêuticos devem fazer qualquer coisa nesse sentido. No Ministério da Saúde, a Comissão permanente da Farmacopeia Portuguesa trabalha presentemente na elaboração de um Formulário Nacional, medida de grande alcance pois não só a sua existência será importante do ponto de vista médico para a actividade hospitalar, como terá enorme interesse

para a Previdência Social, mesmo no aspecto financeiro, pois permitiria diminuir substancialmente as avultadíssimas despesas que a Previdência faz com a chamada assistência medicamentosa e que eu designarei antes por assistência farmacêutica. A publicação do Formulário Nacional teria também enorme importância para a regularização do consumo exagerado de medicamentos que, sob a forma industrializada, o público pode adquirir de uma maneira incontrolável, até porque são também vendidos nas drogarias, embora ilegalissimamente, com graves inconvenientes para a saúde pública e para os legítimos interesses da Farmácia, mas com a quase tolerância das autoridades competentes e a incompreensível benevolência dos tribunais. É claro que o Farmacêutico teria também enorme vantagem do ponto de vista farmacêutico sobretudo pela valorização profissional que representaria, sem que constituísse maior dificuldade para o médico, dado que este não teria que formular «in extenso», mas apenas prescrever a preparação respectiva, mencionando o nome por que figura no Formulário. Eu penso que medidas como estas é que teriam interesse e concorreriam para modificar o panorama médico-farmacêutico que se nos depara ao analisar o que entre nós se passa. Ora o que acontece é que a maior parte dos comentadores deste assunto, acerca do qual toda a gente se julga perfeitamente preparada para dar a sua opinião e para a manter, se limita a descrever a situação actual com traços tão acentuados que claramente se adivinha o seu propósito de concluir que o farmacêutico já não serve para nada e que o «negócio» do medicamento pode ser feito por qualquer, talvez o taberneiro da terra, como sei ter acontecido há pouco em determinada localidade.

A propósito dessa alusão, gostaria que me dissesse mais concretamente qual seria a vantagem de tornar extensivo aos meios rurais o princípio de inseparabilidade entre a propriedade e a direcção técnica das farmácias.

Na minha opinião é exactamente nos meios rurais que a coincidência da propriedade e da gerência técnica na mesma pessoa, ou seja, no farmacêutico, se afigura mais necessária e isto por várias razões. Em primeiro lugar importa considerar o seguinte: embora aqueles que discordam do princípio da indivisibilidade sejam sempre muito cuidadosos em afirmar que a presença efectiva e permanente de um farmacêutico na farmácia de um proprietário não diplomado fosse condição imprescindível a estabelecer legalmente, a verdade é que a maior parte desses discordantes serve-se disso apenas para fazer aceitar a sua tese. No fundo eles sabem muito bem que tal não é possível, não só porque a farmácia, salvo raras excepções, não dá para se poder pagar condignamente a um farmacêutico que faça uma assistência permanente (e custa-me ter de reconhecer que há muitos que o não fazem!) mas porque para o proprietário não farmacêutico tal presença não é em regra desejável, como disse há pouco, certas declarações confirmam e os factos reafirmam. Ora essa dificuldade de «alugar» um farmacêutico para dar assistência permanente tornar-se-ia muito mais evidente nos meios rurais, onde a farmácia no geral não permite auferir lucros bastantes para um «luxo» desses, embora seja exactamente nesses meios que mais conveniente se torna a presença de um farmacêutico, ou melhor, que a Farmácia seja exercida por um diplomado.

A função social do farmacêutico, sobretudo num país em que um dos mais graves problemas nacionais é o baixo nível de educação e em especial de educação sanitária, reveste particular importância. A possibilidade de se dispor da colaboração de um elemento com uma esclarecida preparação científica e técnica parece ser, a quem não quer apenas defender posições de interesse pessoal ou fazer triunfar abstractas teses jurídicas de ilusório e perigoso valor prático, uma indiscutível vantagem. Em contacto com os mais diversos sectores da população, o farmacêutico pode exercer sobre ela uma útil influência que não será conveniente desprezar se lúcidamente encarmos as realidades nacionais. Em condições talvez não muito diferentes das nossas, assim se procedeu em França, na Espanha, na Itália, etc. Mas o binómio farmácia-farmacêutico, que só adquire verdadeiro valor e sentido quando propriedade e gerência coincidem, poderá oferecer ainda outras vantagens numa época em que se procura estruturar, com rapidez e segurança, uma armadura sanitária em escala nacional. É que a oficina de farmácia é um laboratório em potência o qual, nas mãos de um farmacêutico convenientemente preparado, pode prestar enormes vantagens nos meios rurais mais afastados. Servindo de primeiro apoio ao clínico na prática das análises ou prestando auxílio sanitário às populações, o laboratório de farmácia podia ser útilmente aproveitado para esses e outros fins que certamente não poderão deixar de interessar a um plano de saúde pública. Mas nada disso será possível com uma assistência farmacêutica sofisticada, com comerciantes de medicamentos e farmacêuticos alugados, mas antes com farmacêuticos solidamente ligados à sua farmácia e fortemente enraizados no seu meio, coisa que só será possível criar no futuro se soubermos seguir uma criteriosa política sanitária e não forem tomadas medidas capazes

de afastar os jovens da carreira farmacêutica. O futuro da Farmácia depende dos farmacêuticos; pois atribuem-se a estes os direitos, embora se lhes exija o cumprimento dos deveres.

Permita-me que lhe ponha agora outra questão: parece-lhe que a lei da propriedade da Farmácia vem resolver os problemas da Farmácia no nosso país ou julga que será necessário uma reforma mais profunda na legislação farmacêutica?

O problema farmacêutico no nosso país é complexo e apresenta vários aspectos que importa considerar. A lei da propriedade da farmácia, cujo projecto foi apresentado agora à Assembleia Nacional, não os resolve todos, mas — embora, na minha opinião, talvez tivesse sido preferível fazer uma reforma completa da legislação farmacêutica com a publicação de um verdadeiro Código ou Estatuto da Farmácia — não pode deixar de se considerar que a lei da propriedade resolve um problema de base, podendo perfeitamente aceitar-se que se tenha começado por aí. O panorama actual da Farmácia no aspecto da propriedade era conflagrador e o processo de deformação que a Farmácia foi sofrendo apresenta aspectos que exigem a atenção urgente dos poderes públicos. Para encurtar razões, direi que o problema farmacêutico oferece entre nós dois aspectos principais — um económico, outro deontológico.

Ainda que esse aspecto económico não seja para mim daqueles que mais me agrada tratar, até porque o conheço pior, não tenho a mínima dúvida em afirmar que existem sérios problemas dessa índole na Farmácia, os quais exigem solução urgente e adequada da parte do Governo, se não se quiser ver depauperar-se e deformar-se mais ainda essa peça importante da armadura sanitária do país que é a Farmácia. Trata-se até de um problema de base porque na origem de alguns graves desvios que no campo da Farmácia se podem notar (ainda que isso não constitua uma desculpa) está a sua difícil situação económica. Concorrem para isso factores vários como seja a exagerada e desordenada industrialização do medicamento; a margem de lucro excessivamente baixa que a farmácia tem, comparada com os encargos que a sobrecarregam; a concorrência das drogas, que, a despeito de todos os protestos e de todos os inconvenientes de ordem sanitária e económica, continua a verificar-se; a concorrência das chamadas farmácias privativas, cuja criação e funcionamento constitui em alguns casos um grave atropelo dos princípios legais estabelecidos pelo Estado; o desconto que o Estado, no cada vez mais importante e vasto sector da Previdência, impõe à farmácia e que representa nem mais nem menos do que 50% da minguada margem de lucros que lhe é dada, pondo-o perante a ameaça de um mal maior que seria a montagem de farmácias por parte da Previdência, hipótese que significaria o puro e simples estrangulamento da Farmácia no nosso país.

Na análise do parecer da Câmara Corporativa sobre a propriedade da Farmácia que há tempos publiquei, tive ocasião de dizer que não compreendia o fundamento moral que os órgãos do Estado puderam encontrar para impor sacrifícios desta ordem à Farmácia, sem dúvida a parte economicamente mais débil do conjunto constituído por ela, pelo laboratório de indústria farmacêutica e pela Federação das Caixas de Previdência. Se se pensar que o número de pessoas assistidas pela Federação é cada vez maior e cada vez menor o número dos que pagam os medicamentos pelos preços oficialmente estabelecidos, pode concluir-se que a farmácia vê as suas receitas cada vez mais diminuídas num momento em que os encargos que suporta cada vez são mais aumentados. Por todas estas razões, a redução do preço de medicamentos imposta à farmácia, sendo uma violência que nada justifica, é um pesado sacrifício que gravemente afecta a sua economia.

Se agora procurássemos focar os aspectos deontológicos do problema farmacêutico, logo depararíamos com outras não menos graves e importantes anomalias que a todo o transe urge remediar. As falsas propriedades, as direcções técnicas fictícias, a falta de assistência à farmácia, são outros tantos casos que os organismos profissionais, apesar de todos os esforços desenvolvidos, não conseguem resolver, sobretudo por falta de um instrumento legal de disciplina deontológica que até agora, apesar de tantas solicitações e de tantas diligências, não foi possível conseguir.

A secção do Norte do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, por exemplo, vem desde há tempos a dispensar sérios esforços no sentido de estabelecer uma certa disciplina profissional através de uma fiscalização feita pelo próprio Sindicato, mas não só a falta do necessário instrumento disciplinar, como a incompreensão dos próprios tribunais, têm tornado vão todos os seus esforços.

Torna-se portanto indispensável uma profunda modificação do organismo profissional que o torne verdadeiramente eficiente. Já mais do que uma vez temos instantaneamente clamado pela criação de uma Ordem dos Farmacêuticos que, através de uma acção disciplinar, dignificasse a profissão e a tornasse mais eficiente ainda do ponto de vista sanitário. Muitas têm sido as vezes que nestes últimos anos se têm levantado para o solicitar, mas talvez nenhuma o

tenha feito com mais autoridade, mais sinceridade, mais força de razões do que a do Professor Braga da Cruz, no estudo magistral que este ilustre Professor consagrou ao problema da propriedade da farmácia e que a todo o momento me apeteia transcrever, tal a autoridade da sua opinião e o poder dos seus argumentos. Não é exagero dizer-se que sem a criação de uma Ordem dos Farmacêuticos, ou pelo menos sem a aprovação dos novos Estatutos do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, que há mais de seis ou sete anos aguardam no Ministério das Corporações uma aprovação que vai tardando mais do que seria admissível conceber, todos os esforços de reedificação de uma consciência profissional, de dignificação e de elevação da profissão farmacêutica — que tem sido propósito nosso desde há já alguns anos e se tem amplamente manifestado na realização anual das Jornadas Farmacêuticas Portuguesas — terão resultado quase absolutamente inúteis. Quando uma classe, como a classe farmacêutica, quer erguer-se por sua própria determinação, não se compreende que o Estado deixe de lhe fornecer todos os meios para o fazer, indo até ao encontro das suas aspirações e das suas necessidades, com a certeza de que desse modo concorre para que a Farmácia mais largamente possa contribuir para o bem comum. Espero por isso que o Senhor Ministro das Corporações, em cuja alta compreensão depositamos as mais firmes esperanças, atenda muito proximamente as nossas solicitações para que — uma nova época se abra assim para a profissão farmacêutica.

Mas parece-lhe que isso que acaba de referir seria bastante para a reorganização da Farmácia no nosso país?

É evidente que não. Embora a publicação da lei da propriedade e a criação da Ordem dos Farmacêuticos fossem medidas de transcendente importância para a reorganização e o futuro da Farmácia, seria no entanto necessária a criação de dois novos e decisivos elementos para atingir esse fim. Quero referir-me à publicação de uma nova lei do exercício da Farmácia e de um Código Deontológico.

Para os trabalhos preliminares relativos à lei do exercício da profissão farmacêutica, está já constituída no Ministério da Saúde uma comissão, a que tenho a honra de presidir, e se ocupa presentemente da revisão da respectiva legislação, procurando estabelecer as bases em que ela deveria ser elaborada. Como compreende, não me parece indicado vir revelar aqui os pontos de vista da comissão, mas devo dizer que se procura ordenar de modo mais conveniente a referida legislação, adaptando-a às circunstâncias actuais e modificando-a à luz de uma experiência de cerca de trinta e cinco anos de vigência da lei. Tenho esperança de que dos trabalhos da comissão possa resultar alguma coisa de útil para os fins sanitários que um diploma desta índole deve visar, mas constitui também preocupação nossa a elaboração de normas que permitam disciplinar firmemente o exercício de uma profissão cujas responsabilidades não podem ser esquecidas.

Quanto ao Código Deontológico, devo dizer-lhe que ele se encontra já elaborado tendo sido entregue há meses no Ministério das Corporações. Entendeu-se porém e, a meu ver, bem, que melhor seria aguardar a publicação das leis da propriedade e do exercício da farmácia para melhor se estabelecer a articulação entre estes três diplomas cuja importância para a reorganização da Farmácia no nosso país nem vale a pena acentuar. Mas é evidente que a publicação do Código Deontológico de que a profissão está enormemente carecida, só terá verdadeira eficiência quando se fizer a conveniente modificação do organismo profissional. Então poderemos realmente erguer a Farmácia e guiá-la para novos rumos porque, estamos certos, não faltam na nossa profissão valores autênticos, como autênticos padrões morais para a dignificar e a elevar. E ao reerguê-la, ao reconduzi-la à sua verdadeira missão, saibamos fazê-lo a partir do farmacêutico pois só assim conferiremos verdadeira autenticidade a essa renovação.

A farmácia é para o farmacêutico o instrumento de exercício da sua profissão. Só ele deve ter direito à sua propriedade, não apenas como garantia para a saúde pública, que o é, mas mesmo como compensação legítima que o Estado lhe oferece. Porque razão hão-de disputar-lhe esse direito os que nada em boa verdade lhe sacrificaram e nenhuma compensação oferecem à sociedade? Se esse direito exclusivo fosse negado ao farmacêutico, o seu diploma desvalorizar-se-ia, o interesse que essa carreira poderia despertar diminuiria enormemente, como aliás já infelizmente se verifica, e a sociedade nada lucraria com isso, antes pelo contrário, seria prejudicada. E creia que não estou a fazer vagas suposições ou profecias. Já no ano lectivo findo o ilustre Reitor da Universidade de Lisboa, na sessão inaugural dos trabalhos escolares, se referiu com preocupação ao facto de em dois dos cursos ministrados na Universidade, o de Medicina e o de Farmácia, a frequência ter diminuído, mais ainda do que anteriormente. E olhe que no presente ano tivemos a prova evidente do facto, aqui no Porto. A licenciatura em Farmácia, que só pode ser cursada na Faculdade, tinha

com grande regularidade, desde há muitos anos, um número de alunos que oscilava entre cinquenta e sessenta. Pois este ano o número de alunos que se matricularam no quarto ano, o primeiro da licenciatura, foi inferior a trinta.

O que é preciso é elevar a profissão farmacêutica, dar-lhe maiores garantias, reconhecer-lhe direitos que alguns querem contestar-lhe mas bem justificadamente lhe assistem.

Não é aos proprietários de farmácia não farmacêuticos que o país deve o incontestável progresso da indústria farmacêutica que actualmente se regista em Portugal. Não é também aos proprietários não farmacêuticos que o País deve os progressos da farmácia hospitalar que são para nós justo motivo de orgulho. Não é, finalmente, aos proprietários de farmácia que o País deve os progressos da investigação científica farmacêutica, reconhecidos já por muitos organismos científicos do nosso país como o Instituto de Alta Cultura, a Fundação Calouste Gulbenkian, a Junta de Investigações do Ultramar, etc.

Com diminutos recursos e dispondo de um auxílio incomparavelmente inferior àquele que outras profissões recebem do Estado, elevamos, pela dedicação de algumas boas vontades e com verdadeiro espírito de sacrifício, o nível do ensino farmacêutico; fornecemos a indispensável base científica e técnica, e até mesmo, em numerosos casos, a base financeira, para uma indústria que permite ao País poupar anualmente cerca de 500 ou 600 mil contos; concorremos por nós próprios, e com um sacrifício material que não tem paralelo em nenhuma das outras profissões que actuam no sector da saúde pública, para a constituição de um prestigioso corpo de farmacêuticos hospitalares que merece a consideração de todos nós; desenvolvemos por iniciativa própria, não só no domínio das técnicas e das ciências farmacêuticas, mas também no de outras ciências relacionadas com a saúde pública, uma investigação que se patenteia através de uma vasta bibliografia e de que têm sido dadas provas através da participação em muitos Congressos, mas especialmente nos Congressos Luso-Espanhóis de Farmácia e nas Jornadas Farmacêuticas, provas da vitalidade e da capacidade da nossa profissão; desempenhamos nos mais variados sectores da indústria nacional funções laboratoriais que não são bem conhecidas, talvez devido ao carácter disperso que revestem, mas não podem ser diminuídas; e, para não falar noutros aspectos da nossa contribuição no campo da saúde pública, desempenhamos a mais nobre e mais valiosa das nossas atribuições, aquela que decorre na oficina de farmácia e constitui a mais autêntica e mais útil função do farmacêutico, função de sacrifício que nem todos reconhecem, mas que lhe permite, e permitirá mais ainda, quando no futuro se quiser aproveitar melhor o farmacêutico, exercer uma profunda e utilíssima acção social.

Será exagerado que reivindicamos portanto um direito que, aliás, desde há muito nos pertence?

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

NOTAS DA SECRETARIA

- **Mudança de residência**

Solicita-se a todos os sócios que mudem de residência, o favor de comunicarem imediatamente a sua nova morada, a fim de que não sofra interrupção a remessa da Revista ou outra correspondência.

- **Reuniões da Direcção**

As reuniões ordinárias da Direcção realizam-se todas as semanas, às 4.^{as}-feiras, pelas 21 horas.

- **«Formulario Magistrale di Terapia»**

Este formulário elaborado pela Ordem dos Farmacêuticos de Génova, traduzido para o português pelos Profs. Ramos Bandeira, Cardoso do Vale, Pinho de Brójo e Drs. Maria Serpa dos Santos e Proença da Cunha, pode ser requisitado à Secretaria do Sindicato. O seu preço é de 80\$00.

Centro de Documentação Farmacêutica

- **«Propriedade de Farmácia»**

Estudo crítico sobre um parecer da Câmara Corporativa, pelo Professor Doutor Guilherme Braga da Cruz.

1 volume, à venda na Secretaria do Sindicato. Preço 30\$00.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: J. L. OLIVEIRA PERU — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

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

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TELEFONE 414 33 — LISBOA-1

CORPO REDACTORIAL:

J. ALMEIDA BALTAZAR; J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. CARDOSO DO VALE; M. A. CONSTANTINO PORTELA; A. CORREIA RALHA; M. H. DIAS AGUDO; L. DUARTE RODRIGUES; A. FERNANDES COSTA; M. M. FERREIRA BRAGA; M. A. FIGUEIREDO; M. GRAÇA D'OLIVEIRA; J. J. IMAGINÁRIO MONTEIRO; A. LUPI NOGUEIRA; M. M. LUZ CLARA; A. MARQUES LEAL; A. MOZ TEIXEIRA; A. MOURATO VERMELHO; L. NOGUEIRA PRISTA; M. R. ORNELAS; A. PALLA CARREIRO; E. PAQUETE; A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; O. PINTO; M. H. QUIRINO ROSA; M. B. RAMOS LOPES; J. RAMOS MACHADO; H. SANTOS SILVA; L. SILVA CARVALHO; D. SILVA GOMES; A. SILVA SANTOS; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. XV * 1965

ABRIL - JUNHO * N.º 2

TRABALHOS ORIGINAIS

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS DIFERENCIAIS E MÉTODOS DE DOSEAMENTO DE ALGUNS SALI- DIURÉTICOS DO GRUPO DA BENZOTIADIAZINA (*)

J. BALTAZAR

M. M. FERREIRA BRAGA

Director do Laboratório da C. R. P. Q. F.

Técnica do Laboratório da C. R. P. Q. F.

Centro de Documentação Farmacêutica

Com a introdução da clorotiazida na terapêutica que, já por si, marcou um acentuado progresso no campo dos salidiuréticos de administração oral, iniciou-se um vasto labor científico no sentido de descobrir compostos do mesmo grupo mais activos e de efeitos colaterais mais discretos.

Assim, surgiram, entre outros, a hidrocloretozida, a flumetiazida, a ben-droflumetiazida, a triclorometiazida, a ciclopentiazida (**), a politiazida e a epi-tiazida, cada um deles apresentado como revelando vantagens sobre os anteriores, especialmente no que respeita a actividade ou a uma menor influência sobre a eliminação do potássio.

Para alguns deles, as suas autênticas vantagens só depois de uma larga

(*) Trabalho apresentado às III Jornadas Farmacêuticas Portuguesas, Lisboa, Junho de 1964.

(**) Os AA. agradecem à firma Produtos Ciba Lda., a cedência da ciclopentiazida para a realização do presente trabalho.

experimentação clínica, poderão vir a ser determinadas, nas suas verdadeiras proporções.

O presente trabalho diz respeito ao estudo comparativo das propriedades físico-químicas de alguns destes compostos e envolve, principalmente, produtos que foram introduzidos no nosso mercado, como sejam a clorotiazida, a hidroclorotiazida, a bendroflumetiazida, a tricolorometiazida e a ciclopentiazida, todos eles existentes na forma de comprimidos.

Os primeiros termos desta série de compostos, a clorotiazida e a hidroclorotiazida, encontram-se descritos na U. S. P. XVI e na Farmacopeia Britânica (1. 2. e 3), tendo esta última oficializado, igualmente, a bendrofluazida. Também o British Pharmaceutical Codex (4) inscreve estes fármacos.

Diversos autores, estrangeiros e nacionais, se ocuparam do estudo analítico destes compostos, sendo relativamente elevado o número de trabalhos publicados a este respeito.

RUGGIERI (5) estudou o comportamento espectrofotométrico da clorotiazida no U. V. em soluções ácidas e alcalinas comparativamente com as de acetazolamida.

CHARNICKI e col. (6) num estudo da clorotiazida, sob diversos aspectos, propôs para o seu doseamento uma técnica espectrofotométrica no U. V., utilizando soluções em soda 0,1 N, método este que foi adoptado pela U. S. P. XVI.

DE PAULIS e DIPIETROMARIA (7) depois de estudarem o comportamento da clorotiazida, da hidroclorotiazida e de um outro produto da mesma série, em ensaios de anidrotitulimetria, em relação a vários dissolventes, estabeleceram os espectros no U. V. das mesmas substâncias em álcool a 70 %.

REHM e SMITH (8) determinaram o espectro da hidroclorotiazida no U. V. em metanol, bem como o do seu produto de hidrólise, o 4-amino-6-cloro-m-benzeno-dissulfonamida, no mesmo dissolvente.

Os mesmos autores estabeleceram também um método colorimétrico de doseamento para este diurético, baseado numa reacção de diazotação e copulação com ácido cromotrópico, após hidrólise alcalina. Esta mesma técnica permite determinar, antes da hidrólise, o teor da dissulfonamida existente como produto de decomposição.

Também baseando-se numa reacção do mesmo tipo, mas usando como copulante o dicloridrato de naftiletilenadiazina, GHELARDONI (9) estabeleceu um método geral de doseamento dos derivados da benzotiadiazina. O mesmo autor apresenta o espectro da bendroflumetiazida no U. V. em solução de soda 0,01 N.

MARQUES LEAL e RAMOS LOPES (10) num estudo sobre as características e métodos de doseamento da bendrofluazida estabeleceram o seu espectro no I. V. em brometo de potássio, bem como os espectros no U. V. em álcool e em hidróxido de sódio 0,01 N e 0,001 N.

Atendendo porém a que todos estes trabalhos se referem, dum modo geral, a estudos em que estes diuréticos foram considerados isoladamente ou em grupos muito limitados e que as condições experimentais diferem de trabalho para trabalho, impedindo um adequado confronto, julgámos de interesse a realização do estudo comparativo a que se refere a presente comunicação, submetendo os citados produtos às mesmas condições de ensaio.

Dada a semelhança de comportamento da maior parte destes derivados da benzotiadiazina perante os reagentes químicos, o nosso trabalho incidiu, especialmente, sobre as suas características espectrofotométricas no U. V. e no I. V.

PARTE EXPERIMENTAL

1. ENSAIOS QUALITATIVOS

Os diversos fármacos em estudo apresentam-se sob a forma de pós brancos, cristalinos, sendo todos eles insolúveis na água e nos solutos ácidos, mas facilmente solúveis nas soluções alcalinas, precipitando destas pela adição de ácidos. Esta propriedade deve atribuir-se ao grupo sulfonamida existente na molécula, susceptível de produzir derivados solúveis com os metais alcalinos.

São os seguintes os respectivos pontos de fusão:

Produtos	P. F. descrito	P. F. encontrado
Clorotiazida	Cerca de 355° C (U. S. P. XVI)	Superior a 300° C
Hidroclorotiazida	Cerca de 268° C (U. S. P. XVI Sup.) 267° C (B. P. 1963)	266° C 268° C
Bendroflumetiazida ...	214° C 216° C (Marques Leal)	214° C 217° C
Triclorometiazida	—	264° C 266° C
Ciclopentiazida	—	231° C 232° C

Para o estudo espectrofotométrico no U. V. começámos por adoptar a técnica descrita na U. S. P. XVI para a clorotiazida, determinando as curvas de absorção das soluções a 1 mg por cento, em soda 0,1 N dos cinco compostos, procedendo com a possível rapidez para evitar a interferência de produtos de hidrólise.

Para obter as respectivas soluções dissolvemos 10 mg, rigorosamente pesados, de cada um daqueles compostos em 10 cm³ de soda normal, completámos o volume de 100 cm³ com água destilada, tomámos 10 cm³ desta solução e completámos, de novo, 100 cm³ com soda 0,1 N.

Por outro lado pareceu-nos de interesse determinar também os espectros no U. V. dos produtos de hidrólise de cada uma destas substâncias, procedendo a um aquecimento à ebulição por 30 minutos, de uma solução de 10 mg do diurético em 10 cm³ de soda normal, repondo a água de evaporação e efectuando diluições idênticas às do caso anterior.

O Quadro I mostra-nos, nas condições descritas, os máximos e mínimos de absorção encontrados para cada um dos compostos, bem como as características dos espectros dos seus produtos de hidrólise, no aparelho «Unicam SP. 500».

Sendo bem conhecida a facilidade com que nestes produtos se dá a rotura do anel tiazídico, com formação de 6-cloro-4-amino-m-benzeno-dissulfonamida, era de prever, tal como observámos, que fossem idênticos os espectros dos produtos de hidrólise provenientes dos vários compostos que têm na sua estrutura um átomo de cloro na posição 6.

A bendroflumetiazida apresentando um grupo CF₃ na posição 6, em vez de um átomo de cloro, revelou espectros sensivelmente diferentes, tanto em simples solução de soda 0,1 N, como após a hidrólise indicada.

QUADRO I

SUBSTÂNCIAS ENSALADAS	Soluções a 1 mg % em OHNa 0,1 N		Soluções em OHNa 0,1 N (após hidrólise alcalina por 30 minutos)	
	Máximos	Mínimos	Máximos	Mínimos
Clorotiazida	226 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 735$) 292 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 417$)	256 \pm 1 m μ	221 - 222 m μ 261 m μ 304 m μ	243 m μ 284 m μ
Hidroclorotiazida	221 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 942$) 273 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 530$) 319 - 320 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 96$)	247 m μ 299 m μ	221 m μ 263 m μ 307 m μ	243 - 244 m μ 292 m μ
Bendroflumetiazida	274 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 413$) 326 \pm 1 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 83$)	247 \pm 1 m μ 302 \pm 1 m μ	262 m μ 313 m μ	242 m μ 286 - 287 m μ
Triclorometiazida	222 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 760$) 269 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 432$) 315 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 76$)	247 m μ 295 - 296 m μ	221 m μ 262 m μ 304 m μ	243 m μ 284 \pm 1 m μ
Ciclopentiazida	222 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 881$) 273 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 479$) 319 \pm 1 m μ ($E_{1,1\text{cm}}^{1\%} = 84$)	245 m μ 301 - 302 m μ	221 m μ 260 - 261 m μ 304 \pm 1 m μ	243 m μ 283 - 284 m μ

Na intenção de verificar as diferenças entre os espectros das soluções ácidas e alcalinas e dada a dificuldade de obter soluções aquosas destas substâncias em pH ácido, preparámos soluções em álcool etílico a 95° a 1 mg %, segundo as seguintes técnicas:

Soluções alcalinas: dissolver 10 mg do produto em 1 cm³ de soda normal, adicionar álcool a 95° q. b. p. 100 cm³. Tomar 5 cm³ desta solução e completar 50 cm³ com o mesmo álcool.

Soluções ácidas: dissolver 10 mg da substância em 1 cm³ de soda normal, adicionar cerca de 50 cm³ de álcool a 95°, agitar, ajuntar 2 cm³ de ácido clorídrico normal e completar 100 cm³ com o mesmo álcool. Tomar 5 cm³ desta solução e completar 50 cm³ com álcool a 95°.

As determinações espectrofotométricas obtidas, contra brancos preparados de idêntico modo, constam do Quadro II.

Da apreciação deste quadro pode concluir-se que há acentuadas diferenças entre os espectros obtidos em soluções alcalinas e em soluções ácidas, incidindo tais disparidades não só na localização dos máximos e dos mínimos como nos seus respectivos valores, que são dum modo geral, mais altos para os máximos e mais baixos para os mínimos, nas soluções ácidas.

Também verificámos que as soluções alcoólicas, alcalinas ou ácidas, são mais estáveis do que as aquosas permitindo efectuar determinações e inclusivamente elaboração de espectros sem a preocupação de proceder com rapidez. Sob este aspecto observámos que com algumas das soluções ácidas após 24 horas de preparação, os valores lidos eram idênticos aos iniciais.

Os espectros de absorção no infravermelho de dispersões dos diversos produtos em brometo de potássio, obtidos num aparelho «Unicam SP. 200», e na diluição de 1:149, constituem o conjunto de gráficos que a seguir apresentamos.

Embora diferentes, todos apresentam máximos de absorção a 1360-1290 cm⁻¹ (7,3 - 7,7 μ) e 1170 - 1130 cm⁻¹ (8,48 - 8,77 μ), características do grupo SO₂NH₂.

Para proceder à identificação destes produtos, em comprimidos, pelo ponto de fusão e espectro do I. V. pode conseguir-se o seu isolamento esgotando a massa dos comprimidos com acetona, concentrando esta com o auxílio de vácuo e precipitando o princípio activo por adição de éter ou, então, tratando o pó dos comprimidos por álcool levemente alcalino, filtrando, acidulando ligeiramente com ClH N e adicionando água destilada, depois de ter concentrado o soluto alcoólico a pequeno volume.

2. ENSAIOS QUANTITATIVOS

No que respeita aos produtos puros, iniciámos os nossos ensaios experimentando a técnica descrita para a clorotiazida na U. S. P. XVI, método de titulação em meio não aquoso com metóxido de sódio N/10, utilizando dimetilformamida como solvente e azul de timol como indicador.

Este método que se revelou absolutamente satisfatório para a clorotiazida, falhou para os restantes derivados, em virtude da irregularidade dos resultados obtidos por dificuldade de nos apercebermos do termo da reacção.

Tal facto já descrito por DE PAULIS e DIPIETROMARIA⁽⁷⁾ para a hidrocloreotiazida é atribuído por aqueles autores à diferença de acidez provocada pela hidrogenação da dupla ligação 3-4 do anel tiazídico que transformaria a função amínica terciária da clorotiazida em função amínica secundária, mais básica do que a anterior.

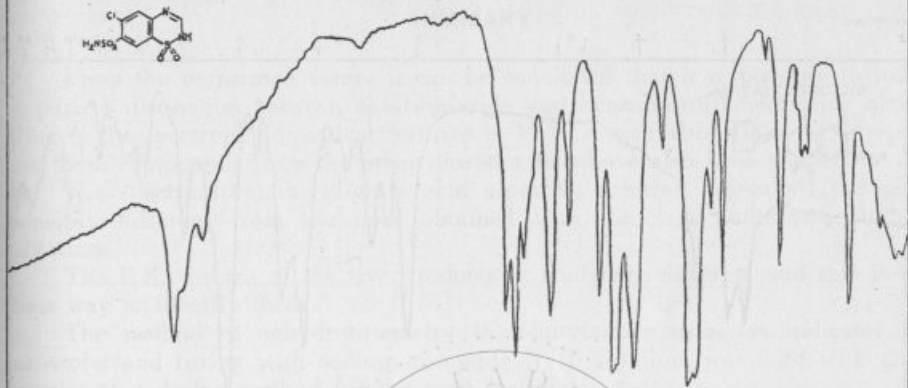
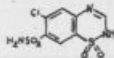
QUADRO II

SUBSTANCIAS ENSALADAS	Soluções a 1 m % em álcool a 95°, ligeiramente alcalinas		Soluções a 1 m % em álcool a 95°, ligeiramente ácidas	
	Máximos	Mínimos	Máximos	Mínimos
Clorotiazida	223 m μ (E ₁ cm ¹ % = 730) 297 m μ (E ₁ cm ¹ % = 451)	260 m μ	226 - 227 m μ (E ₁ cm ¹ % = 1025) 280 m μ (E ₁ cm ¹ % = 400)	246 - 247 m μ
Hydroclorotiazida	221 m μ (E ₁ cm ¹ % = 860) 275 - 276 m μ (E ₁ cm ¹ % = 460) 319 - 320 m μ (E ₁ cm ¹ % = 112)	242 \pm 1 m μ 307 m μ	226 m μ (E ₁ cm ¹ % = 1240) 271 m μ (E ₁ cm ¹ % = 670) 316 m μ (E ₁ cm ¹ % = 108)	241 m μ 294 - 295 m μ
Bendroflumetiazida	276 m μ (E ₁ cm ¹ % = 391) 328 \pm 1 m μ (E ₁ cm ¹ % = 91)	240 m μ 312 m μ	272 m μ (E ₁ cm ¹ % = 522) 323 - 328 m μ (E ₁ cm ¹ % = 96)	240 - 241 m μ 298 m μ
Triclorometiazida	220 - 221 m μ (E ₁ cm ¹ % = 702) 274 m μ (E ₁ cm ¹ % = 411)	241 m μ	226 m μ (E ₁ cm ¹ % = 1140) 268 m μ (E ₁ cm ¹ % = 567) 311 - 312 m μ (E ₁ cm ¹ % = 83)	240 - 241 m μ 291 \pm 1 m μ
Ciclopentiazida	222 m μ (E ₁ cm ¹ % = 752) 270 m μ (E ₁ cm ¹ % = 396) 316 m μ (E ₁ cm ¹ % = 90)	241 m μ 309 \pm 1 m μ	226 m μ (E ₁ cm ¹ % = 985) 271 m μ (E ₁ cm ¹ % = 580) 315 - 316 m μ (E ₁ cm ¹ % = 86)	242 m μ 295 m μ

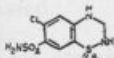
MICRONS

2 4 6 8 10 12 14 15

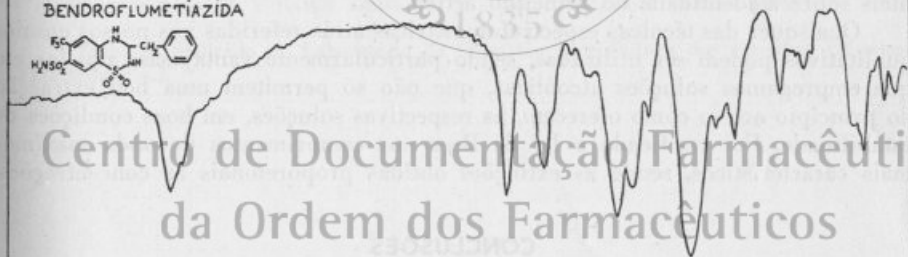
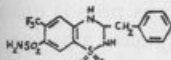
CLOROTIAZIDA



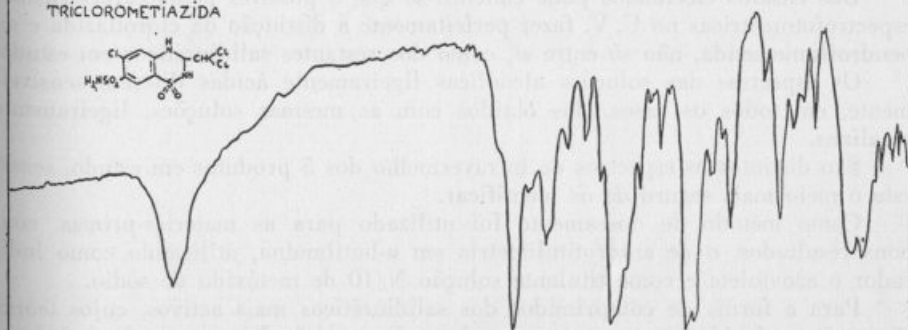
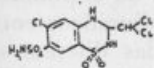
HIDROCLOROTIAZIDA



BENDROFLUMETIAZIDA



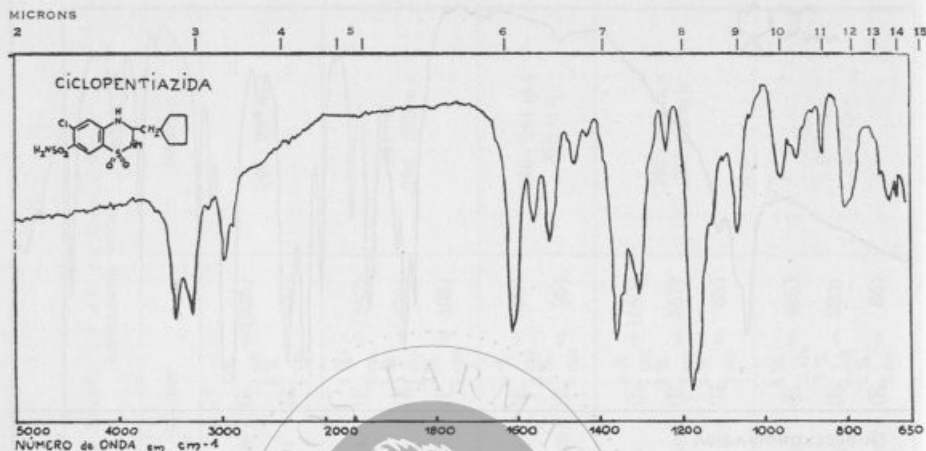
TRICLOROMETIAZIDA



5000 4000 3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 650
NÚMERO DE ONDA EM CM



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Contudo, utilizando a n-butilamina como solvente e o azoioleta em solução benzênica como indicador, tal como descreve a U. S. P. XVI no seu 1.º suplemento, para a hidroclorotiazida, obtivemos resultados satisfatórios com os diversos produtos em estudo, tomando em cada ensaio 200 mg de substância.

Dado porém que na forma de comprimidos alguns destes diuréticos entram em doses muito reduzidas, as técnicas de anidrotitulimetria tornam-se pouco adequadas, por obrigarem a partir de uma elevada quantidade da amostra.

Neste caso, tornam-se mais expeditas as técnicas espectrofotométricas que além de se revelarem suficientemente precisas, podem dar também indicações úteis sobre a identidade do princípio activo.

Quaisquer das técnicas espectrofotométricas atrás referidas nos nossos ensaios qualitativos podem ser utilizadas, sendo particularmente vantajosas, aquelas em que empregamos soluções alcoólicas, que não só permitem uma boa extracção do princípio activo como oferecem, as respectivas soluções, em boas condições de estabilidade. Foi verificada a lei de Beer nos comprimentos de onda máximos mais característicos, sendo as extinções obtidas proporcionais às concentrações.

da Ordem dos Farmacêuticos

CONCLUSÕES

Dos ensaios efectuados pode concluir-se que é possível pelas características espectrofotométricas no U. V. fazer perfeitamente a distinção da clorotiazida e da bendroflumetiazida, não só entre si, como dos restantes salidiuréticos em estudo.

Os espectros das soluções alcoólicas ligeiramente ácidas diferem sensivelmente, em todos os casos, dos obtidos com as mesmas soluções, ligeiramente alcalinas.

São distintos os espectros do infravermelho dos 5 produtos em estudo, sendo este o meio mais seguro de os identificar.

Como método de doseamento foi utilizado para as matérias-primas, com bons resultados, o de anidrotitulimetria em n-butilamina, utilizando como indicador o azoioleta e como titulante solução N/10 de metóxido de sódio.

Para a forma de comprimidos dos salidiuréticos mais activos, cujos teores são muito reduzidos, tornam-se mais adequados os métodos espectrofotométricos.

SUMMARY

From the performed assays it can be concluded that it is possible to make a perfect distinction between chlorothiazide and benzohidroflumethiazide according to the spectrophotometrical features in U. V., which also allows us to separate these compounds from the other diuretics that have also been studied.

The spectra from the slightly acid alcoholic solution are in all the cases sensibly different from the ones obtained with the same solutions, slightly alkalines.

The I. R. spectra of the five products in study are different and this is the best way to identify them.

The method of anhydrotitrimetry in n-butylamine using as indicator the azoviolet and titring with sodium metoxide N/10 solution, was used with good results as a dosing method for the pure materials.

For the tablet form of the most active saluretics, containing very small quantities of the active compound the spectrophotometrical methods result more adequated.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) Pharmacopeia of the United States (1960).
- (²) Pharmacopeia of the United States (1960), 1 Adenda (1962).
- (³) British Pharmacopeia (1963).
- (⁴) British Pharmaceutical Codex (1963).
- (⁵) RUGGIERI, R. — *Boll. Chim. Farm.*, **98**, 327 (1959).
- (⁶) CHARNICKI, W. F. e Col. — *J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Pr.)*, **48**, 659 (1959).
- (⁷) PAULIS, D. e DIPIETROMARIA, G. — *Boll. Chim. Farm.*, **99**, 15 (1960).
- (⁸) REHM, C. R. e SMITH, J. B. — *J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Sc.)*, **44**, 386 (1960).
- (⁹) GHELARDONI, M. e FEDI, M. — *Boll. Chim. Farm.*, **101**, 26 (1962).
- (¹⁰) MARQUES LEAL, A. e RAMOS LOPES, M. B. — *Rev. port. farm.*, **13**, 48 (1963).

(Trabalho realizado no Laboratório da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos.)

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

NOVOS PROCESSOS DE SÍNTESE DA CRISINA

LUÍS FALCÃO DA FONSECA

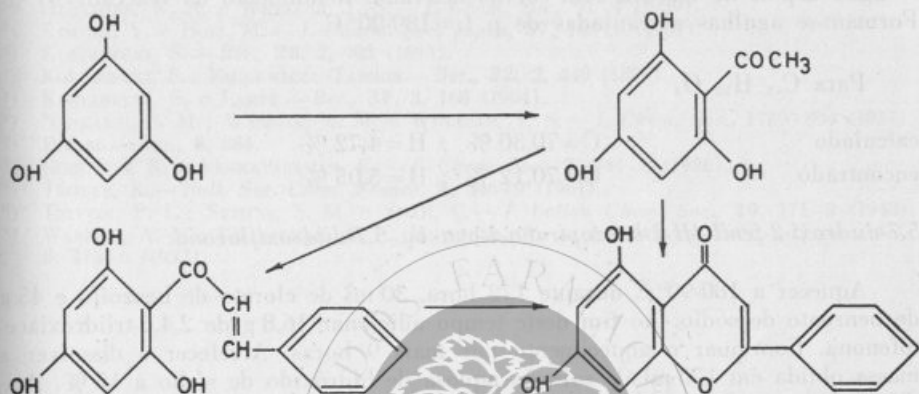
Licenciado em Farmácia

Este composto é uma flavona presente no *Populus nigra*, e em outras plantas. Foi extraída pela primeira vez por PICARD⁽¹⁰⁾ e, em seguida por KOSTANECKI⁽⁶⁾. Foi este último quem de colaboração com outros investigadores determinou a estrutura a partir dos produtos de degradação. Não referiremos o que existe sobre a extracção e degradação do composto. Limitar-nos-emos a apresentar em breve resenha os vários métodos de síntese apresentados.

Foi KOSTANECKI⁽⁷⁾ quem efectuou a primeira síntese. Partiu da 2,4,6-trimetoxi-*o*-benzoilacetofenona e do ácido iodídrico concentrado. Posteriormente⁽⁸⁾ efectuou a síntese parcial a partir da 6,8-dibromocrisina-5,7-dimetiléter e do mesmo ácido. ROBINSON e VENKATARAMAN⁽¹¹⁾ obtiveram a crisina por aquecimento da floreoacetofenona com anidrido benzóico e benzoato de sódio. NADKARIN, WARRIAR e WHEELER⁽⁹⁾ transformam a floreoacetofenona em calcona esta no derivado dibromado, este origina a benzilidenocumaranona que por acção de alcali etanólico dá origem à crisina. KIMURA e HOSI⁽⁵⁾ fazem reagir a floreoacetofenona trimetiléter com o éter etílico do fenol em presença de sódio. Obtêm assim a 2,4,6-trimetoxi-*o*-benzoilacetofenona que por tratamento com ácido iodídrico produz crisina. HUTCHINS e WHEELER⁽¹³⁾ fazem refluir a 6-bromo-5,7-dimetoxiflavona com ácido iodídrico em anidrido acético. DESAI⁽²⁾ obteve o composto por aquecimento do 1,3,5-trimetoxibenzeno e do fenilacetato de etilo em difeniléter sem necessidade de agente de condensação. BRULÉ⁽¹⁾ obtém a 2',4',6'-trihidroxi-3-fenilacrilofenona por acção da 2,4,6-trihidroxiacetofenona e do benzaldeído e transforma esta na 5,7-diidroxiflavanona por ciclização em pirdina e ácido acético. Por desidrogenação obtém a crisina. TÉOULE⁽¹²⁾ faz a ciclização flavónica a temperatura elevada e a pressão reduzida. Usa como produtos a condensar o 2,4,6-trihidroxibenzeno anidro e o acetato de benzoilo. TRIVEDI e SHAH⁽¹³⁾ partem da floreoacetofenona e por acção do anidrido benzóico obtém a 5,7-dibenzoxi-3-benzoilflavona. Por tratamento com ácido sulfúrico obtém a 5,7-diidroxil-3-benzoilflavona e desta a crisina por reacção com hidróxido de potássio. WARRIAR, KHANOLKAR, HUTCHINS e WHEELER⁽¹⁴⁾ partem da 2-hidroxi-4,6-dimetoxifenilstirilcetona e obtém o composto bromado que por acção do ácido iodídrico dá a crisina.

No nosso trabalho apresentaremos 2 métodos de preparação deste composto, os respectivos pontos de fusão e os resultados da análise de carbono e hidrogénio, assim como os processos de obtenção da 2,4,6-trihidroxiacetofenona e da

2',4',6'-triidroxi-3-fenilacrilofenona sem os quais não era possível realizar o trabalho que nos propusemos:



Não incluímos espectros de infravermelhos uma vez que estes já foram apresentados por HENRY ⁽³⁾.

PARTE EXPERIMENTAL

2,4,6-triidroxiacetofenona:

Partimos do 1,3,5-triidroxi-benzeno cristalizado com duas moléculas de água, de p. f. = 216-18° C, fornecido pela Fluka.

Aquecer 20 ml de ácido acético à ebulição. Dissolver 15 g de cloreto de zinco seco e em pó. Juntar, pouco a pouco, 16,2 g de 1,3,5-triidroxi-benzeno. Continuar a aquecer durante 1/2 hora. Arrefecer. Adicionar 70 ml de ácido clorídrico diluído a 1/2. Cristalizar. Arrefecer a 3-5° C e filtrar. Lavar o produto alaranjado, 6 vezes com 20 ml de ácido clorídrico concentrado e depois com água destilada até esta sair neutra. Secar a 60° C a pressão reduzida. Cristalizar do etanol depois de tratamento com carvão activado. Formam-se agulhas brancas de p. f. = 172-3° C. Rendimento da reacção = 45 %.

Para $C_8 H_8 O_4$

encontrado	C = 56,85 % ; H = 5,02 %
calculado	C = 57,14 % ; H = 4,79 %

2',4',6'-triidroxi-3-fenilacrilofenona:

Dissolver 4 g de hidróxido de sódio em 160 ml de água destilada. Juntar 100 ml de etanol. Arrefecer a 10° C. Juntar, pouco a pouco, e com agitação 16,8 g de 2,4,6-triidroxiacetofenona. Manter a solução a 15° C e juntar uma só vez 15 ml de benzaldeído. Agitar 3 horas. Guardar na geleira durante 10 dias ao abrigo do ar. Filtrar e lavar 2 vezes com 30 ml de solução aquosa de bicar-

bonato de sódio a 10 % e depois com água, até esta sair neutra. Dissolver em éter e extrair este com solução aquosa de hidróxido de sódio a 10 %. Neutralizar esta com ácido acético glacial e separar o precipitado. Cristalizar do álcool — água depois de fervura com carvão activado. Rendimento da reacção = 67 %. Formam-se agulhas alaranjadas de p. f. = 189-90° C.

Para $C_{15} H_{12} O_4$

calculado	C = 70,30 % ; H = 4,72 %
encontrado	C = 70,12 % ; H = 5,05 %

5,7-diidroxi-2-fenil-4H-1-benzopirano-4-ona ou 5,7-diidroxi flavona:

Aquecer a 180-90° C durante 1/2 hora, 30 ml de cloreto de benzoilo e 45 g de benzoato de sódio. Ao fim deste tempo adicionar 16,8 g de 2,4,6-triidroxiacetofenona. Continuar o aquecimento por mais 9 horas. Arrefecer e dissolver a massa obtida em 170 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio a 15 %. Acidificar com ácido acético glacial. Arrefecer e filtrar. Lavar o precipitado com éter e secar a 70° C a pressão reduzida. Rendimento da reacção = 89 %. Por recristalização do etanol — água depois de tratamento com carvão activado formam-se cristais amarelos de p. f. = 274-5° C.

Para $C_{15} H_{14} O_3$

calculado	C = 70,86 % ; H = 3,96 %
encontrado	C = 70,25 % ; H = 3,85 %

5,7-diidroxi-2-fenil-4H-1-benzopirano-4-ona ou 5,7-diidroxi flavona:

Colocar 12,8 g de 2',4',6'-triidroxi-3-fenilacrilofenona em 200 ml de álcool isoamílico anidro. Adicionar 12,8 g de dióxido de selénio e refluir a banho de ar (132° C) durante 8 horas. Filtrar quente. Concentrar à secura. Retomar o residuo com etanol. Filtrar e secar a pressão reduzida a 80° C. Rendimento da reacção = 62 %. Recristalizar do etanol-água depois de conveniente tratamento com carvão activado. Obtiveram-se cristais amarelos de p. f. = 274-5° C.

Para $C_{15} H_{14} O_4$

calculado	C = 70,86 % ; H = 3,96 %
encontrado	C = 70,56 % ; H = 4,02 %

SUMMARY

The A. presents in a brief review the various ways of chryisine synthesis that were described by Beilstein and in the Chemical Abstracts. After that, he describes the procedures he used for obtaining the following substances: 2,4,6, trihydroxiacetophenone and 2,4,6, trihydroxi 3-phenilachrylophenone from whom he departed for the two chryisine synthesis.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) BRULÉ, D. — *Compt. rend.*, **250**, 365-7 (1960).
(²) DESAI, K. B. — *J. maharaja sayajirao univ. baroda*, **4**, 2, 1-6 (1955).
(³) HENRY, L. — *Colloq. intern. centre nat. rechrche sci. (Paris)*, **64**, 341-52 (1955).
(⁴) HUTCHINS, W. A. e WHEELER, T. S. — *J. Chem. Soc.*, 91-4 (1939).
(⁵) KIMURA, Y. e HOSI, M. — *J. Pharm. Soc. Japan*, **57**, 163-6 (1937).
(⁶) KOSTANECKI, S. — *Ber.*, **26**, 2, 903 (1893).
(⁷) KOSTANECKI, S.; EMILEWICZ; TAMBOR — *Ber.*, **32**, 2, 449 (1899).
(⁸) KOSTANECKI, S. e LAMPE — *Ber.*, **37**, 3, 168 (1904).
(⁹) NADKARNI, S. M.; WARRIAR, A. M. e WHEELER, T. S. — *J. Chem. Soc.*, 1789-804 (1937).
(¹⁰) PICARD — *Ber.*, **6**, 884.
(¹¹) ROBINSON, R. e VENKATARAMAN, K. — *J. Chem. Soc.*, **2**, 344-8 (1926).
(¹²) TÉOULE, R. — *Bull. Soc. Chim. France*, **3**, 546-9 (1961).
(¹³) TRIVEDI, P. L.; SETHNA, S. M. e SHAH, C. — *J. Indian Chem. Soc.*, **20**, 171-2 (1943).
(¹⁴) WARRIAR, A. M.; KHANOLKAR, A. P., HUTCHINS, W. A. e WHEELER, T. S. — *Current Sci.*, **5**, 475-6 (1937).



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

DOSEAMENTO DOS COMPRIMIDOS E POMADA DE «SALVIZOL» POR ESPECTROFOTOMETRIA NO U. V. E. VOLUMETRIA (*)

A. MARQUES LEAL

M. M. LEITE INÁCIO

Licenciados em Farmácia

O «Salvizol» (**) ou di-acetato de N_1, N_1 -decametileno- N_4, N_4 -decametileno-bis-4-aminoquinaldínio — composto de estrutura vizinha do acetato de dequalínio, inscrito na Farmacopeia Britânica — é um novo quimitoterápico local de acção bacteriana e antifúngica cujos estudos farmacológicos (1, 2) e clínicos (3, 4, 5, 6) foram efectuados sobretudo por investigadores alemães.

Trata-se dum produto muito higroscópico, solúvel na água e nos alcoóis, que precipita pelos reagentes gerais dos alcalóides e alguns sais metálicos (7) e cuja determinação quantitativa pode ser efectuada por anidrovolumetria (com o ácido perclórico em meio acético) e por espectrofotometria após reacção com o azul de bromotimol (8).

Em solução aquosa, apresenta no U. V. um espectro de absorção característico com três máximos, a 218-219 $m\mu$, 233-234 $m\mu$ e a 334-335 $m\mu$ (7).

O facto de serem bastante demorados e por vezes pouco rigorosos os doseamentos deste fármaco na pomada e nos comprimidos, respectivamente por anidrovolumetria e pelo método do azul de bromotimol, levou-nos a estudar o espectro do composto noutros solventes (tendo em vista a sua utilização no doseamento daqueles preparados galénicos) e a experimentar a técnica volumétrica descrita por CARKHUFT e BOYD (9), para os sais de amónio quaternário, com o fim de a utilizar no doseamento da pomada.

Referem-se seguidamente os ensaios efectuados e as conclusões a que chegámos.

(*) Trabalho apresentado nas *III Jornadas Farmacêuticas Portuguesas* (Lisboa, Junho de 1964).

(**) Produto sintetizado pela primeira vez pelo Laboratório Ravensberg e industrializado em Portugal, sob licença exclusiva, pela Companhia Portuguesa Higiene.

PARTE EXPERIMENTAL

1. ESPECTROFOTOMETRIA NO U. V.

Efectuámos os espectros em água e em metanol de soluções contendo 1 mg %. Pela figura 1 verifica-se que o espectro neste último dissolvente além de apresentar maior absorção, nas zonas dos máximos do espectro da solução aquosa, apresenta um outro máximo a cerca de 245 m μ .

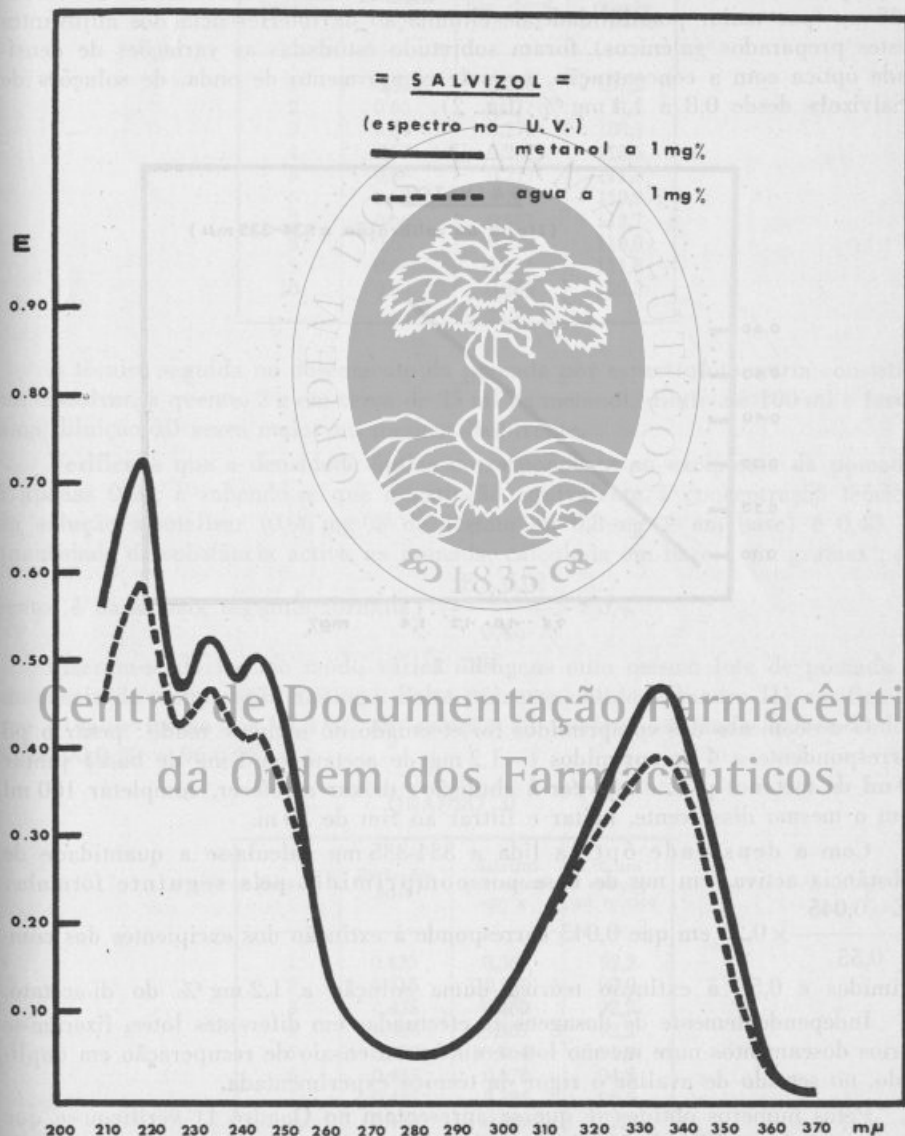


FIG. 1

Os mínimos do espectro metanólico situam-se a 226-227 $m\mu$, 240 $m\mu$ e 280 $m\mu$; dois dos mínimos do espectro aquoso são nas mesmas zonas, não havendo porém um mínimo nítido na zona entre 240-245 $m\mu$. As extinções específicas das soluções metanólica e aquosa a 335 $m\mu$ são respectivamente 470 e 395.

Tanto em água como em metanol, a lei de Beer verifica-se em qualquer dos máximos principais.

Atendendo à maior facilidade de doseamento dos comprimidos e pomada, por espectrofotometria no U. V., após extracção metanólica e na zona de 334-335 $m\mu$ (por maior possibilidade de eliminação da interferência dos adjuvantes destes preparados galénicos) foram sobretudo estudadas as variações de densidade óptica com a concentração, naquele comprimento de onda, de soluções de «Salvizol» desde 0,8 a 1,4 mg % (fig. 2).

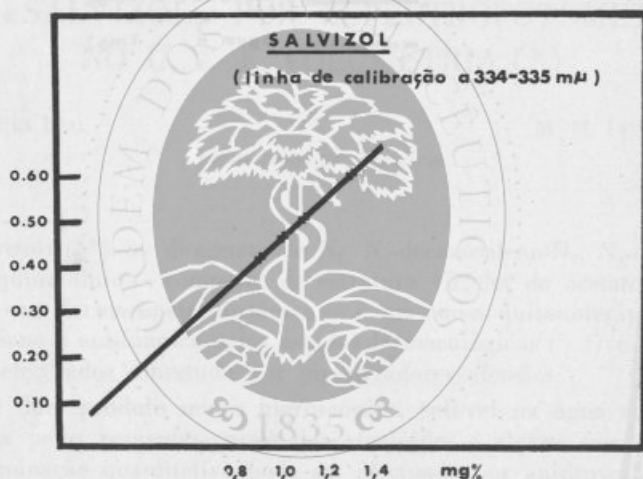


FIG. 2

O doseamento dos comprimidos foi efectuado do seguinte modo: pesar o pó correspondente a 4 comprimidos (=1,2 mg de acetato ou 1 mg de base) juntar 60 ml de metanol p. a. e aquecer à ebulição; deixar arrefecer, completar 100 ml com o mesmo dissolvente, agitar e filtrar ao fim de 30 m.

Com a densidade óptica lida a 334-335 $m\mu$ calcula-se a quantidade de substância activa, em mg de base por comprimido, pela seguinte fórmula:

$$E - 0,045$$

————— $\times 0,25$ em que 0,045 corresponde à extinção dos excipientes dos comprimidos e 0,55 à extinção teórica duma solução a 1,2 mg % do di-acetato.

Independentemente de dosagens já efectuadas em diferentes lotes, fizeram-se vários doseamentos num mesmo lote e ainda um ensaio de recuperação em duplicado, no sentido de avaliar o rigor da técnica experimentada.

Pelos números obtidos (e que se apresentam no Quadro I) verificou-se que para um valor médio de 110,4 (em relação ao teórico) os resultados oscilaram entre 106,3 e 113,5 %; e para um suplemento de 10 % de «Salvizol» (em rela-

ção à quantidade teórica) obteve-se uma densidade óptica corrigida de 0,625, o que corresponde a cerca de 100 % de recuperação (densidade óptica média corrigida obtida com os comprimidos: 0,570; diferença: 0,055).

QUADRO I

Ensaio	Extinções lidas	Salvizol por comp. em mg	% em relação ao teórico
1	0,635	0,268	107,2
2	0,66	0,277	111,8
3	0,64	0,270	108,1
4	0,67	0,282	113,6
5	0,66	0,277	111,8
6	0,655	0,277	110,9
7	0,665	0,281	112,7
8	0,65	0,275	110,0
9	0,66	0,277	111,8
10	0,63	0,266	106,3

A técnica seguida no doseamento da pomada por espectrofotometria consistiu em dissolver, a quente, 2 g em cerca de 25 ml de metanol, diluir até 100 ml e fazer uma diluição 10 vezes maior no mesmo dissolvente.

Verificada que a densidade óptica correspondente ao excipiente da pomada é apenas 0,01, e sabendo-se que a extinção equivalente à concentração teórica da solução a analisar (0,96 mg % de acetato ou 0,8 mg % em base) é 0,45, a quantidade de substância activa na pomada, calculada em base e em gramas por

cento, é dada pela seguinte fórmula:
$$\frac{E - 0,01}{0,45} \times 0,4.$$

Fizeram-se do mesmo modo várias dosagens num mesmo lote de pomada e um ensaio de recuperação análogo. Pelos números obtidos (Quadro II) verifica-se que o valor médio foi 92,8 %, em relação ao teórico, oscilando os resultados entre 90,0 % e 96,6 %.

QUADRO II

Ensaio	Extinções lidas	Salvizol por cento em g	% em relação ao teórico
1	0,425	0,369	92,2
2	0,415	0,360	90,0
3	0,425	0,369	92,2
4	0,425	0,369	92,2
5	0,420	0,364	91,0
6	0,435	0,378	94,5
7	0,445	0,386	96,6
8	0,425	0,369	92,2
9	0,425	0,369	92,2
10	0,435	0,378	94,5

Com um suplemento de 10 %, em relação ao teórico, o valor médio de extinção obtido ($E=0,46$) corresponde a uma recuperação de cerca de 90 % (tomando 0,425 como densidade óptica média das determinações efectuadas na pomada).

2. MÉTODOS VOLUMÉTRICOS

A técnica descrita por CARKHUFT e BOYD⁽⁹⁾, consiste em dissolver o sal de amónio quaternário (cerca de 20 mg) em 30 ml de água, adicionar sucessivamente 20 ml de clorofórmio, 1 ml de solução alcoólica a 0,1 % de dimetilaminoazobenzeno, 5 ml de ácido sulfúrico diluído e titular com uma solução a 0,12 % de laurilsulfato de sódio, agitando frequentes vezes até a camada clorofórmica apresentar coloração salmão, persistente.

Paralelamente efectua-se um ensaio volumétrico análogo, com quantidade conhecida duma solução padrão da substância a analisar.

Os nossos ensaios preliminares destinaram-se a verificar a fraca interferência do excipiente da pomada (um creme hidrófilo do tipo clássico), 5 g do qual consumiram apenas 0,5 ml do reagente titulante.

Para a dosagem deste preparado de «Salvizol» tomámos, em matrás de boca larga e rolha esmerilhada, 5 g da pomada (equivalente a 20 mg de base) diluindo-a com 25 ml de água. Como padrão, utilizou-se 20 ml duma solução aquosa contendo 0,1 % de «Salvizol» (em base), diluindo-a previamente com 10 ml de água.

Além de alguns ensaios efectuados em lotes diferentes fizeram-se várias dosagens num mesmo lote de pomada e os volumes gastos oscilaram entre 16,3 ml e 17,3 ml, tendo o padrão consumido em média 18,0 ml de laurilsulfato de sódio. Estes números, depois de deduzidos da correcção devida ao excipiente, correspondem a um resultado médio de 91,3 % em relação ao teórico, oscilando entre 88,3 % e 93,3 % (Quadro III)

QUADRO III

Ensaio	Volume gasto em ml	Salvizol por cento em g	% em relação ao teórico
1	17,0	0,367	91,7
2	17,3	0,373	93,3
3	16,8	0,362	90,5
4	17,0	0,367	91,7
5	17,2	0,371	92,8
6	16,3	0,353	88,3
7	16,5	0,356	88,9
8	17,3	0,373	93,3
9	17,0	0,367	91,7
10	16,8	0,362	90,5

O ensaio de recuperação foi efectuado em duplicado, adicionando à pomada 2 ml da mesma solução padrão de «Salvizol» (suplemento de 2 mg); o volume gasto foi 18,7 ml e portanto a diferença em relação ao volume médio obtido com a pomada (16,7 ml) equivale a 2,20 mg % (110 % do teórico).

O conhecimento da possibilidade de dosear o diter-butilnaftaleno-sulfonato de sódio ⁽¹⁰⁾ com um sal de amónio quaternário, pela técnica descrita por CARHUFT e BOYD, levou-nos a experimentar também uma volumetria da pomada de «Salvizol» utilizando uma solução daquele fármaco, a 0,1 %, como reagente titulante.

A técnica usada e os ensaios efectuados foram em tudo análogos aos referidos para o laurilsulfato.

Com o padrão, gastou-se um volume médio de 24,1 ml da solução de diter-butl-naftaleno-sulfonato e os volumes gastos com a pomada oscilaram entre 21,5 ml e 22,8 ml; o excipiente consumiu 1 ml do reagente.

Os resultados, calculados em percentagem em relação ao teórico, oscilaram portanto entre 85,1 % e 90,4 % com um valor médio de 87,6 % (Quadro IV).

QUADRO IV

Ensaio	Volume gasto em ml	Salvizol por cento em g	% em relação ao teórico
1	22,0	0,348	87,1
2	22,4	0,355	88,7
3	21,8	0,345	86,3
4	22,2	0,351	87,9
5	22,3	0,353	88,3
6	22,0	0,348	87,1
7	22,8	0,362	90,4
8	22,5	0,357	89,2
9	21,7	0,344	85,9
10	21,5	0,340	85,1

O ensaio com a adição de 10 % de suplemento (em relação ao teórico) consumiu um volume médio de 24,4 ml o que equivale a uma recuperação de cerca de 95 % (volume médio gasto com a pomada 22,1 ml).

Comparando os valores da dosagem da pomada por espectrofotometria e pelos dois métodos volumétricos (quadros II, III e IV), verifica-se que os resultados das volumetrias são sensivelmente concordantes e mais baixos que os obtidos nos doseamentos pela técnica espectrofotométrica.

A espectrofotometria é sem dúvida a técnica mais simples, rápida e precisa e que aconselhamos como método de rotina.

O emprego do diter-butl-naftaleno-sulfonato em vez de laurilsulfato não leva a resultados mais regulares, e a zona de viragem é um pouco mais larga.

CONCLUSÕES

- 1 — O di-acetato de N₁, N₁-decametileno-N₄, N₄-decametileno-bis-4-aminoquinaldínio ou «Salvizol» apresenta em solução metanólica a 1 mg % um espectro característico no U. V. com quatro máximos a 219, 233-234, 245 e 334-335 mμ (E_{1cm}^{1%} = 470 a 334-335 mμ).

- 2 — A espectrofotometria a 334-335 m μ não é interferida pelo excipiente dos comprimidos e da pomada, permitindo uma dosagem rápida e suficientemente rigorosa destes preparados galénicos, após extracção metanólica.
- 3 — O método volumétrico do CARKHUFT e BOYD, utilizando o laurilsulfato de sódio, ou o diter-butilnaftaleno-sulfonato de sódio como reagentes titulantes, permite uma dosagem mais rápida e precisa da pomada do que a andro-volumetria, mas com resultados menos satisfatórios que a espectrofotometria no U. V.

SUMMARY

The AA. have studied the U. V. spectra in water and in methanol of this new bactericide and fungicide, that chemically is the N₁, N₁-decamethylene-N₄, N₄-decamethylene-bis-4-amino-quinaldine-diacetate. The methanol spectrum of «Salvizol» presents four maximums (at 219, 133-234, 245 and 334-335 m μ) and three minimums (at 227, 240 and 280 m μ).

The optical densities follow Beer's law at 334-335 m μ , in the zone near 1 mg %, allowing the assay of this local chemotherapeutic agent in tablets and ointments after methanol extraction.

CARKHUFT and BOYD's volumetric technique, for determination of quaternary ammonium salts with a laurylsulphate solution was satisfactorily assayed by the AA. on the «Salvizol» ointments's assay, so as an adaptation of the same technique using sodium di-ter-butyl-naphthalene-sulphonate instead of lauryl-sulphate.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) KASPAEK, H. e STARK, H. C. — *Arzneim. Forsch.*, **10**, 680 (1960).
(²) SCHÄFER, P. — *Arzneim. Forsch.*, **11**, 314 (1961).
(³) NAWRATH, M. e col. — *Ars. med.*, **11**, 763 (1960).
(⁴) FLÖSS, A. — *Der Landarzt*, **38**, 219 (1962).
(⁵) DORN, W. — *Der Landarzt*, **38**, 9 (1962).
(⁶) ZIMMERMANN, K. — *Die med. Welt*, **3**, 261 (1962).
(⁷) MARQUES LEAL, A. — Relatório apresentado à Com. dos Novos Medicamentos (1962).
(⁸) Ref. Lab. Ravensberg — Relatório apresentado à Com. dos Novos Medicamentos (1962).
(⁹) CARKHUFT, E. D. e BOYD, W. F. — *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, **43**, 240 (1954).
(¹⁰) Referência do Lab. Labaz — Relatório apresentado à Com. dos Novos Medicamentos (1959).

(Trabalho efectuado na Secção de Verificação e Estudo do Laboratório da Companhia Portuguesa Higiene).

REVISÕES DE CONJUNTO

APLICAÇÕES DA CROMATOGRAFIA EM CAMADA FINA À ANÁLISE FARMACÊUTICA (*)

EDUARDO SIMÕES LOPES
Licenciado em Farmácia

INTRODUÇÃO

A aplicação mais importante da cromatografia em análise é sem dúvida na separação e isolamento dos componentes de uma mistura complexa. Vista deste ângulo ela aparenta-se com a extração ou a destilação: mas tem a particularidade notável de funcionar excepcionalmente bem na resolução de misturas de substâncias quimicamente muito semelhantes, como por exemplo os aminoácidos.

Todos sabemos que o processo original de TSWETT utilizava uma coluna fechada contendo quantidades importantes dum adsorvente através do qual passava a mistura em estudo. Esta técnica é a da cromatografia de adsorção em coluna fechada.

O estudo dos fenómenos de distribuição de uma dada espécie química entre duas fases líquidas conduziu mais tarde ao estabelecimento duma nova técnica — a cromatografia de partilha — que inicialmente também se processava em coluna fechada.

Em 1944 o prémio Nobel da química foi atribuído a MARTIN e SYNGE devido aos seus trabalhos que incluíam a apresentação de um micrométodo baseado nos princípios da cromatografia de partilha em que se abandonava a técnica da coluna fechada para se passar a uma técnica de coluna aberta — digamos assim — desenrolando-se o processo cromatográfico em contacto com uma atmosfera em equilíbrio com os sistemas entre os quais se fazia a partilha das espécies.

A cromatografia em papel encontrou grande êxito em Análise pois que permitia executar numa única operação o isolamento, a identificação e o doseamento de uma espécie química que podia estar presente inicialmente numa mistura complexa de resolução por vezes inacessível a qualquer outro método.

Porém, a passagem da técnica de coluna fechada de TSWETT para coluna aberta remonta a 1938, ano em que, na revista russa *Farmatsyia*, ISMAILOV e SCHREIBER publicaram um artigo em que se falava explicitamente em cama-

(*) Agradeço aos Drs. Gerardo Matta, Silva Santos e Lício Godinho a amável colaboração na revisão e crítica deste trabalho e ao Prof. Alberto Ralha a cedência e autorização de publicação da Fig. 6.

As figuras 2, 3 e 6 são baseadas em outras de E. Stahl.

das finas de adsorvente — neste caso, as camadas tinham 2 mm de espessura — camadas que os AA. espalhavam sobre um suporte de vidro mantido horizontal. Utilizando a técnica radial eles cromatografaram tinturas de alcalóides da Farmacopeia Russa em camadas finas de alumina; é curioso fazer notar que o primeiro trabalho executado por cromatografia em camada fina foi um trabalho de Análise Farmacêutica.

A técnica não teve grande êxito, as pesquisas não tiveram seguimento e só foram retomadas em 1949 nos Estados Unidos por MEINHARD e HALL, em grande parte como consequência do sucesso da cromatografia em papel. Estes AA. tiveram a ideia de utilizar um agente ligante misturado com o adsorvente o que permitia preparar camadas finas aderentes ao vidro suporte. O agente ligante era o amido.

Em 1953, MILLER e KIRCHNER, introduziram novos adsorventes como o ácido silícico, novos ligantes como a pasta de Paris e empregaram a técnica ascendente de preferência à técnica horizontal. Essa preferência ainda hoje se mantém. A cromatografia em cada fina, contudo, só veio a tornar-se um método universal após os trabalhos do cientista alemão EGON STAHL que, considerando ser a reprodutibilidade dos resultados o problema mais grave a vencer, estabeleceu condições de normalização rigorosas e uma instrumentação adequada que, simultaneamente, simplificaram o método e lhe conferiram reprodutibilidade. Eis como o próprio Stahl formula o problema que se propôs resolver:

Era essencial, diz ele:

- Normalizar o método no que se refere à estrutura da camada, formato, processo de preparação e câmara cromatográfica.
- Criar aparelhagem conveniente na forma de um equipamento de base que tornasse possível um trabalho racional.
- Desenvolver um adsorvente de aplicação versátil e composição constante.
- Averiguar e delimitar o campo de aplicação do método.

Os resultados dos primeiros trabalhos de EGON STAHL levaram-no a apresentar em 1958 na exposição da Achema um equipamento base que, com ligeiras modificações, subsistiu até à data presente (Fig. 1).

Este equipamento e os trabalhos que com ele STAHL levou a cabo suscitaram para a cromatografia em camada fina um interesse tão vasto, pelo menos, como o que acompanhou os primeiros progressos da cromatografia em papel. Hoje pode mesmo dizer-se que a literatura publicada sobre cromatografia em camada fina excede de longe a publicada sobre cromatografia em papel e constitui uma fracção muito importante da totalidade dos trabalhos publicados sobre cromatografia.

Quais as razões deste sucesso?

Em primeiro lugar, é preciso considerar que a cromatografia em camada fina, com todas as vantagens que se reconhecem à cromatografia em papel, tem um campo de aplicação ainda mais vasto que o daquela. É um preconceito que tende a generalizar-se, a suposição que a cromatografia em cada fina desempenha para a cromatografia de adsorção o papel que a cromatografia em papel desempenhou para a cromatografia de partilha. Nada mais longe da verdade. Em cromatografia em camada fina os processos de partilha desempenham papel



FIG. 1

frequentemente tão importante como os de adsorção e não são raros os casos em que, mediante o emprego de meios sem qualquer actividade como o Kieselgur ou a própria celulose como suporte para fases estacionárias, a partilha é a verdadeira responsável pela cromatografia.

A cromatografia em camada fina pode portanto aplicar-se a quase todos os tipos de moléculas independentemente da sua polaridade e, por exemplo, separam-se com grande eficácia substâncias de natureza lipídica que eram particularmente difíceis de manejar no papel.

Em segundo lugar, e esta é a vantagem mais aparente do método a rapidez com que se processa uma separação aumentou de tal modo, que a cromatografia se tornou viável como método de rotina. Uma separação cromatográfica que pode durar muitas horas e até dias no papel, executa-se em alguns minutos no máximo uma a duas horas na placa. Ainda, a sensibilidade, a forma das manchas, a eficiência da separação são excepcionalmente favoráveis e o limite de detecção é cerca de 10 vezes superior.

A revelação pode fazer-se com reagentes corrosivos como os ácidos concentrados, elevadas temperaturas e oxidantes enérgicos impossíveis de utilizar no papel.

INSTRUMENTAÇÃO

A instrumentação relacionada com esta técnica está intimamente ligada aos trabalhos de STAHL e por isso, ao iniciar a sua descrição, parece-me bem fazê-lo como um comentário às condições de normalização por ele estabelecidas que os analistas devem observar se têm em vista a obtenção de resultados comparáveis entre si.

Primeiro, as *placas*: usam-se placas de vidro da mesma espessura e que servem de suporte à camada fina a elas aderente; segundo STAHL há três formatos 200 × 200 mm para o trabalho normal; 100 × 200 mm para trabalhos de orientação; 400 × 200 mm para pesquisas em série e cromatografia preparativa.

Quanto à *camada fina*, pròpriamente dita, a sua espessura normal é de 250 μ , resultado que se consegue utilizando um aparelho por ele desenhado — o aplicador — que ao deslizar sobre as placas deposita uma camada de adsorvente com essa espessura. STAHL considera ainda legítimo o emprego das camadas com 500 e 750 μ de espessura em casos especiais, como nas separações micropreparativas e em análise quantitativa. Para tal, existe um aplicador regulável que deposita uma camada com a espessura que se desejar.

As placas de vidro são colocadas lado a lado sobre um escantilhão de trabalho que faz igualmente parte do equipamento de base e a camada fina prepara-se fazendo deslizar o aplicador cheio de suspensão sobre as placas no escantilhão; para tal, basta accionar a pequena manivela lateral, porque ao fazê-lo o aplicador passando da posição de repouso para a posição de trabalho, deposita a camada fina.

Outro sistema para a aplicação da camada fina consiste num conjunto em que sob um aplicador fixo deslizam placas de vidro — é o princípio do aparelho Camag. Como nota, valerá a pena referir que WOLLISH e outros AA., propuseram para esta instrumentação condições de normalização que são evidentemente diferentes das de STAHL.

Outros processos utilizados na preparação das camadas finas, consistem na deposição da suspensão sobre a placa, na imersão da placa, na suspensão e por fim na nebulização da placa com suspensão fluida.

Porém, na opinião de STAHL, nenhum destes últimos processos conduz à preparação de placas com espessura uniforme.

A suspensão que se verte no aplicador é preparada a partir de pesos do adsorvente e volumes de água fixos e é homogeneizada a seguir por agitação circular durante um tempo marcado, obtendo-se assim uma suspensão fluida que é a seguir facilmente depositada sobre as placas. A solução prende posteriormente devido ao ligante mas mantém-se fluida durante o tempo necessário para a sua aplicação. Após a aplicação segue-se a secagem da placa que pode ser feita por um de três processos, diferindo as placas obtidas no final nas suas propriedades.

Chama-se *placa activada* a uma placa que se prepara como segue: Após a deposição da camada fina, 10 minutos de ventilação com um secador do tipo usado na cromatografia em papel, seguida de um aquecimento em estufa ventilada a 110° C por 30 minutos. Uma placa activada é adequada para a separação de substâncias pouco polares. Mas também se podem obter *placas não activadas* se deixarmos as placas estendidas sobre o aplicador por cerca de 12 horas em contacto com a atmosfera do laboratório. Após este intervalo obtém-se placas com um grau de activação III ou IV de Brockmann mais próprias portanto para a separação de ligações polares. Podem finalmente preparar-se *placas superactivadas* com um aquecimento a 150° C por 3-4 horas as quais exigem um laboratório com humidade controlada e solventes absolutamente anidros.

A placa prepara-se para a cromatografia por meio do escantilhão de desenho marcando-se os pontos de partida a 15 mm do bordo inferior, distando 10 mm entre si e a linha de frente a 10 cm do ponto de partida, já que em CCF os

percursos são geralmente uniformes. Estes percursos podem isolar-se por meio de linhas verticais.

Quanto à sua *constituição*, a camada fina contém um ou vários adsorventes e um agente ligante. Como meios adsorventes usam-se todas as substâncias que se empregam em cromatografia em coluna quer sejam autênticos adsorventes activados quer suportes inertes de uma fase líquida estacionária quer ainda meios com actividade química trocadora de iões. É, de resto, extremamente difícil em muitos casos estabelecer se a separação cromatográfica se baseia num processo de adsorção, de partilha ou de troca de iões; em geral estes efeitos coexistem e contribuem todos para a separação, ainda que um possa ser predominante.

Na escolha de um meio adsorvente para uma dada separação há-de influir não só a consideração das propriedades físico químicas da espécie a ser cromatografada mas também o tipo de desenvolvimento a usar. Seja como for, os adsorventes podem classificar-se em inorgânicos e orgânicos e entre os primeiros destacam-se o Sílica gel, a Alumina e o Kieselgur, e entre os segundos a Celulose e a Poliamida; igualmente os ligantes podem ser inorgânicos como o sulfato de cálcio e orgânicos como o amido.

No comércio existem, preparados segundo as prescrições de Stahl, vários tipos de adsorventes como o Kieselgel «G» — Sílica gel e gesso — que fornece uma camada muito activa, aderente e fracamente ácida adequada à separação de substâncias apolares e pouco própria para a separação de ligações hidrófilas ácidas ou neutras; mas permitindo mediante uma escolha criteriosa do desenvolvimento a separação de substâncias básicas como os alcalóides. O comportamento da camada pode modificar-se no entanto quer pelo processo de secagem (placa activada ou não) quer pela substituição da água usada na preparação por tampões ou soluções alcalinas.

Quanto à Alumina «G» fornece igualmente uma camada aderente e activa mas fracamente básica, adequada à separação de substâncias não hidrófilas neutras ou básicas, ácidos aminados e corantes. Da mesma forma que para o Kieselgel podem modificar-se as propriedades da camada tornando-as apropriadas à resolução de outros problemas.

Por fim o Kieselgur «G» fornece uma camada bem aderente, praticamente inerte e neutra adequada à partilha de ligações hidrófilas e de anfóteras, podendo ainda servir para a cromatografia de substâncias apolares por utilização da técnica da cromatografia em fase inversa, em que a camada é impregnada com hidrocarbonetos de elevado ponto de ebulição, utilizando-se uma mistura muito polar como desenvolvimento.

Todos estes adsorventes contêm gesso como agente ligante, mas o Kieselgel obtém-se ainda no mercado na forma de Kieselgel «H» sem qualquer ligante o que pode ter utilidade na cromatografia de restos fosfóricos que seriam fixados na origem por acção química do sulfato de cálcio. Além destes adsorventes podem ser empregadas misturas como o Kieselgel — Kieselgur na proporção de 2:1 que se usa na cromatografia de antioxidantes e o Alusil (Kieselgel — Alumina a 1:1) usado na cromatografia dos açúcares que fornece uma camada neutra adequada à cromatografia de partilha. De resto, podem usar-se outros adsorventes como o fosfato de cálcio, o fosfato de magnésio e o carvão (na separação das neomicinas com revelação microbiológica). Em certos casos especiais pode impregnar-se a camada de Kieselgel «G» com bisulfito de sódio (aldeídos, certos simpáticomiméticos), sais de mercúrio ou nitrato de prata para a separação de compostos lipídicos com duplas ligações, ácido bórico (agente

complexante para a fixação dos oxidrilos dos açúcares) e ureia para a separação de compostos com cadeias ramificadas.

Quanto aos adsorventes orgânicos há que referir as diferentes Celuloses (celulose fosforilada, acetilada, carboximetilcelulose, dietilamino-etil celulose, e celulose trocadora de iões na cromatografia dos ácidos nucleicos). Estas celulosas, adicionadas ou não de gesso, são apropriadas para a cromatografia de partilha ou de troca de iões. O processo de preparação das placas é diferente do descrito que só é válido para o Kieselgel, Alumina e Kieselgur.

Outros adsorventes orgânicos são a Poliamida — policaprolactama — adequada à separação de fenóis e antioxidantes e o Poliacrilonitrilo, útil na cromatografia dos glucosidos flavónicos.

Referir-me-ei para terminar ao Kieselgel «GF254», importante em análise quantitativa, que está adicionado de uma substância mineral fluorescente a 254 m μ .

Falemos agora da *deposição* da gota sobre a placa: ela faz-se por meio de uma pipeta capilar de 10 mm³, incluída no equipamento de base. Em regra deposita-se 1 ou 2 mm³ de uma solução a 1% o que equivale a depositar cerca de 10 γ . Em análise quantitativa utiliza-se uma micro seringa Agla que tem um parafuso micrométrico e que permite fazer deposição pontual ou, nos casos em que se deseje depôr um traço na origem, usa-se a micropistola Desaga a qual é accionada por um gás inerte depositando um volume conhecido sobre a linha de partida.

A descrição da instrumentação utilizada em CCF termina com os diferentes tipos de câmaras; STAHL, nas suas condições de normalização, apenas admite três tipos: a câmara KS, rectangular, com dimensões fixas; a câmara S de muito mais pequeno volume, qualquer delas para cromatografia ascendente, e a câmara BN, aberta, também de pequeno volume, para cromatografia horizontal.

A eficiência da separação e o valor do Rf dependem da forma e tamanho da câmara empregada já que o percurso das espécies a cromatografar depende da taxa de fluxo do desenvolvimento a qual é por sua vez uma função da evaporação do solvente, da placa para a atmosfera circundante. A evaporação está igualmente relacionada com as dimensões da câmara, podendo estabelecer-se uma relação:

$$W = \frac{A}{V} \quad \text{A = Superfície de evaporação} \quad V = \text{Volume}$$

que deve ser constante para que sejam comparáveis os valores de Rf em duas experiências.

Na câmara KN, câmara normal, $W = \frac{1}{20}$ aproximadamente; na câmara S, $W = 2$ e na câmara BN, $W = 10$; ao ar livre, $W = 0$ e em coluna fechada de Tswett, $W = \infty$.

A importância da constante W pode pôr-se em relevo com duas séries de experiências.

Na primeira utiliza-se uma placa normal em diferentes condições: a) ao ar livre; b) numa câmara normal KN em que a atmosfera está saturada com os vapores do solvente; c) numa câmara sobressaturada KS, do mesmo tipo que a anterior mas sujeita a uma técnica especial e por fim d) numa câmara S, de pequeno volume (Fig. 2).

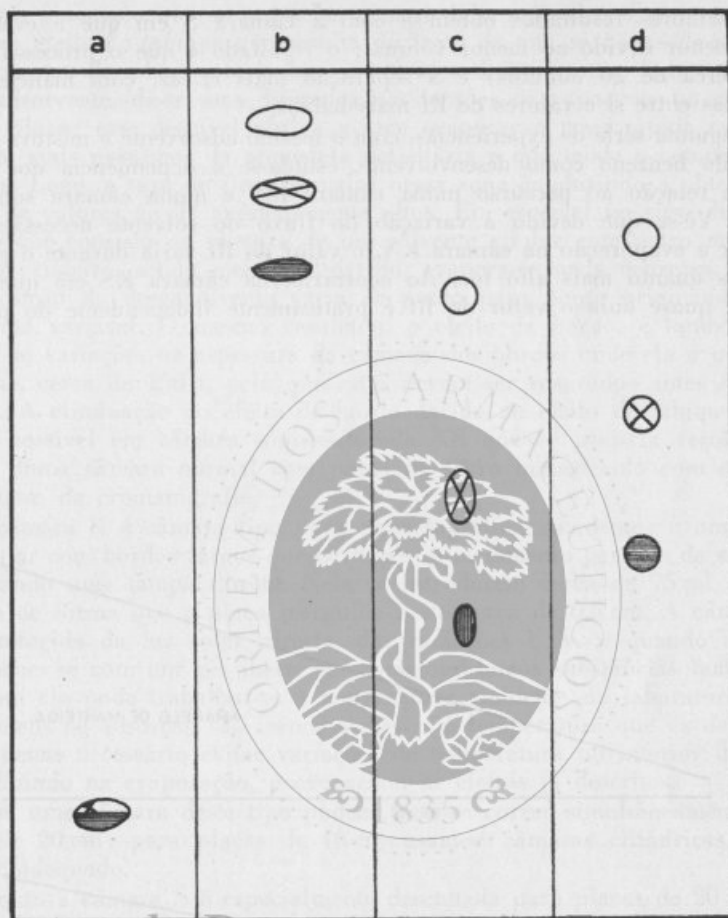


FIG. 2

Nestas diferentes condições, cromatografa-se sobre Kieselgel «G» uma mistura padrão constituída por amarelo de manteiga, vermelho sudão e indofenol usando cloreto de metileno como desenvolvente.

No ensaio executado ao ar livre a evaporação é tal que o solvente nunca chega à linha de frente, evaporando-se por completo após um pequeno percurso feito com grande taxa de fluxo; não chega a haver separação e as manchas sobrepõem-se junto da linha de evaporação.

No ensaio com a câmara KN o solvente chega realmente à linha de frente a 10 cm da origem. A evaporação é, contudo, ainda considerável já que por um lado a câmara tem um grande volume e, por outro, não está sobressaturada. Existe uma taxa de fluxo importante e, em consequência, as manchas apresentam uma má separação e valores de R_f muito altos, demorando ainda a realização da cromatografia uma hora — pois que embora o solvente marche com grande velocidade, também se evapora depressa o que causa um progresso lento da linha de frente.

Os melhores resultados obtêm-se com a câmara S em que a evaporação é muito menor devido ao menor volume; o resultado é que o processo é mais rápido (cerca de 20 minutos) e a separação mais eficaz, com manchas mais distanciadas entre si e valores de Rf mais baixos.

Na segunda série de experiências, com o mesmo adsorvente e mistura padrão, mas usando benzeno como desenvolvente, estuda-se a dependência dos valores de Rf em relação ao percurso numa câmara KN e numa câmara sobresaturada KS. Vê-se que devido à variação do fluxo do solvente necessária para compensar a evaporação na câmara KN, o valor do Rf varia durante o percurso tanto mais quanto mais alto for. Ao contrário, na câmara KS em que a evaporação é quase nula o valor do Rf é praticamente independente do percurso (Fig. 3).

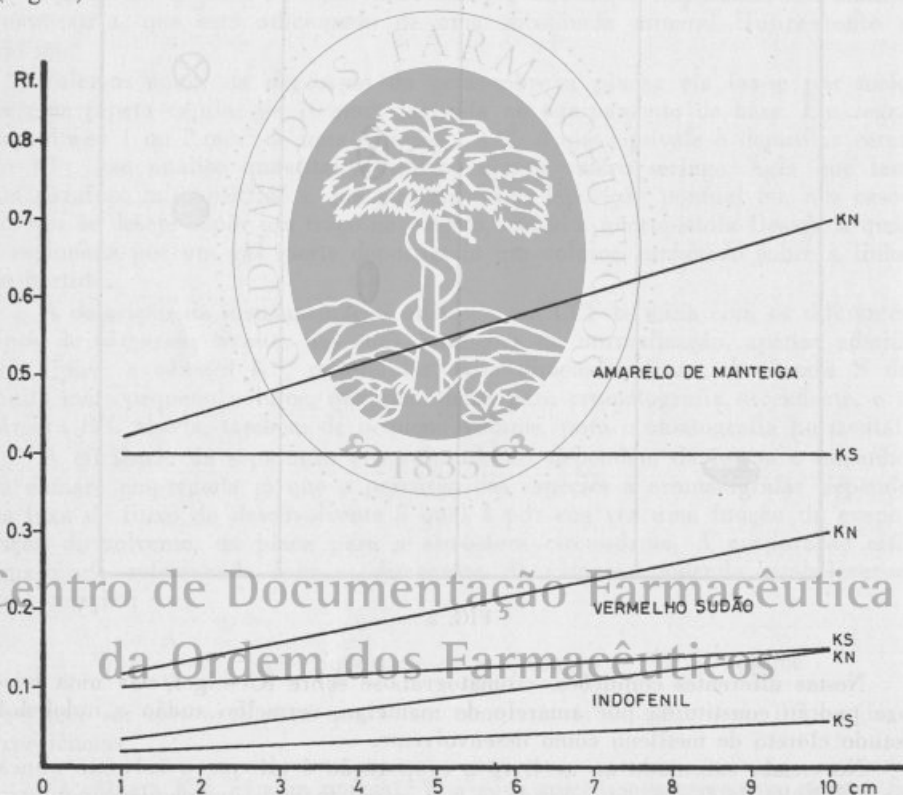


FIG. 3

Mesmo assim, até para a câmara KS, é de aconselhar o estabelecimento dum valor fixo para o percurso para que os valores de Rf possam ser comparados.

Em câmara sobresaturada a separação é muito eficaz apresentando valores de Rf distanciados entre si, relativamente baixos, e um tempo curto para a cromatografia.

Em conclusão, os valores de Rf dependem muito do valor de W e só são comparáveis em câmaras com W igual.

Outro fenómeno que se passa em câmara KN, normal é o *efeito de bordo*; devido ao *efeito de tabique* que resulta do facto de que as costas de uma placa não recobertas de adsorvente isolam a sua atmosfera da atmosfera em contacto com o adsorvente, dá-se uma diferença nas tensões de vapor de um e de outro lado da placa; esse desnível obriga a uma evaporação mais rápida nos bordos da placa, mais próximos da atmosfera deficitária e que tende a compensar essa diferença. Logo, a taxa de fluxo é maior nessa zona conduzindo à obtenção, nas bordas, de valores de R_f anormalmente altos. Em especial no caso dum desenvolvente que consista na mistura de um solvente apolar com outro muito mais polar, o primeiro, sendo menos adsorvido, evapora-se mais depressa, pelo que a composição do desenvolvente varia de ponto para ponto originando um R_f igualmente variável. O mesmo resultado, o *efeito de bordo*, é também consequência de variações na espessura da camada dos bordos onde ela é usualmente mais fina, cerca de 150μ , pelo que estes devem ser rasurados antes da cromatografia. A eliminação do *efeito de bordo* devido ao *efeito de tabique* só é no entanto possível em câmara sobressaturada KS que se prepara recobrando as paredes duma câmara normal com papel de filtro humedecido com o solvente pouco antes da cromatografia.

A câmara K é câmara tipo para cromatografia ascendente: é uma câmara rectangular com bordos largos que permitem o isolamento perfeito da sua atmosfera, usando uma tampa direita. Nela se introduzem cerca de 75 ml do desenvolvente de forma que a placa mergulhe neste cerca de 0,5 cm. A câmara deve estar protegida da luz solar directa, das radiações U.V. e quando necessário pode encher-se com um gás inerte se cromatografamos substâncias muito oxidáveis. Com ela pode trabalhar-se à temperatura ambiente do laboratório já que os processos de adsorção são menos sensíveis à temperatura que os de partilha, sendo apenas necessário evitar variações de temperatura no interior da câmara que, influndo na evaporação, provocariam os efeitos já descritos.

Com uma câmara deste tipo podem fazer-se correr simultaneamente quatro placas de 20 cm; para placas de 10 cm usam-se câmaras cilíndricas com um valor W adequado.

Quanto à câmara S é especialmente desenhada para placas de 20 ou 40 cm de largura — logo adequada a ensaios em série, micropreparativos e análise quantitativa — e como o seu volume é muito pequeno não precisa de sobressaturação (Fig. 4).

A câmara é constituída pela própria placa que forma uma das paredes, eliminando assim o *efeito de tabique* e por uma outra placa que tem soldados aos bordos varetas de vidro; as placas são justapostas, presas com pinças e mergulham numa tina de aço que se pode adaptar ao seu comprimento prendendo as duas placas por meio de um parafuso. Uma câmara deste tipo permite poupar o solvente e é portanto a única verdadeiramente prática para se trabalhar com placas de 40 cm.

O último tipo de câmara é a câmara BN que se destina a cromatografia horizontal em especial para a técnica do percurso horizontal prolongado (*Durchlauf chromatographie*). Esta técnica é útil na separação de substâncias de R_f baixos e próximos em que é conveniente aumentar indefinidamente o percurso (Fig. 5).

Nesta câmara, de novo uma das paredes é constituída pela própria placa e a outra é uma placa que não a recobre por completo deixando uma parte do adsorvente em contacto com a atmosfera. A tina é soldada a esta placa

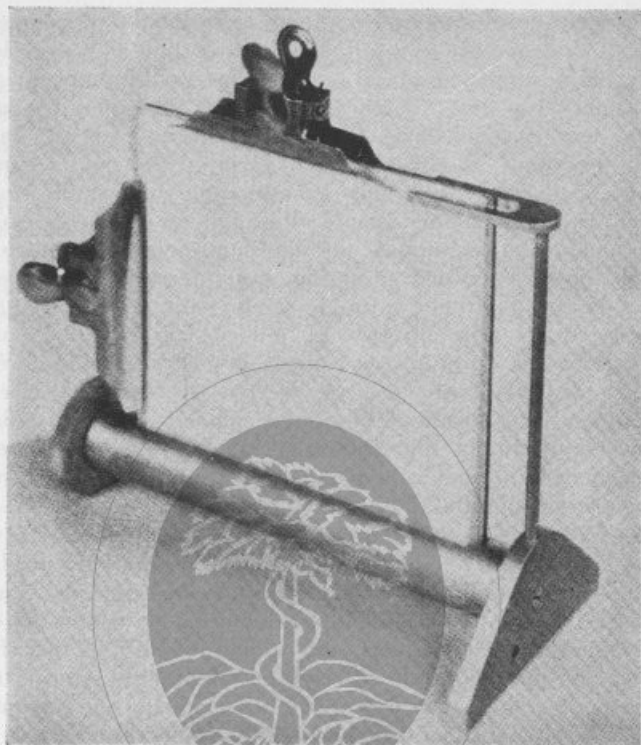


FIG. 4

superior e o solvente é transportado da tina para a camada fina por meio dum papel de filtro com forma adequada. Nesta câmara, o desenvolve, ao chegar à extremidade da placa, evapora-se em contacto com a atmosfera o que origina a sua renovação constante conduzindo a um percurso muito aumentado. Esta é uma câmara aberta, sensível a variações da temperatura ambiente ao contrário das já descritas.

Outros tipos de câmara permitem fazer cromatografia descendente, radial e horizontal, mas não serão descritas porque não foram incluídas por STAHL nas condições de normalização.

BASES GERAIS

A cromatografia em camada fina ocupa hoje lugar de relevo entre os processos de separação e identificação, de tão grande importância em análise química. Um dos mais importantes e simples destes métodos é a extração que permite separar uma mistura complexa em duas fracções uma lipófila, outra hidrófila. Os métodos cromatográficos permitem separar grupos de substâncias com propriedades semelhantes.

Dentro destes métodos a CCF destaca-se por certas vantagens a que já me referi, como a rapidez e simplicidade do processo, baixo custo e grande flexibilidade na variação das condições de trabalho nomeadamente por modificação

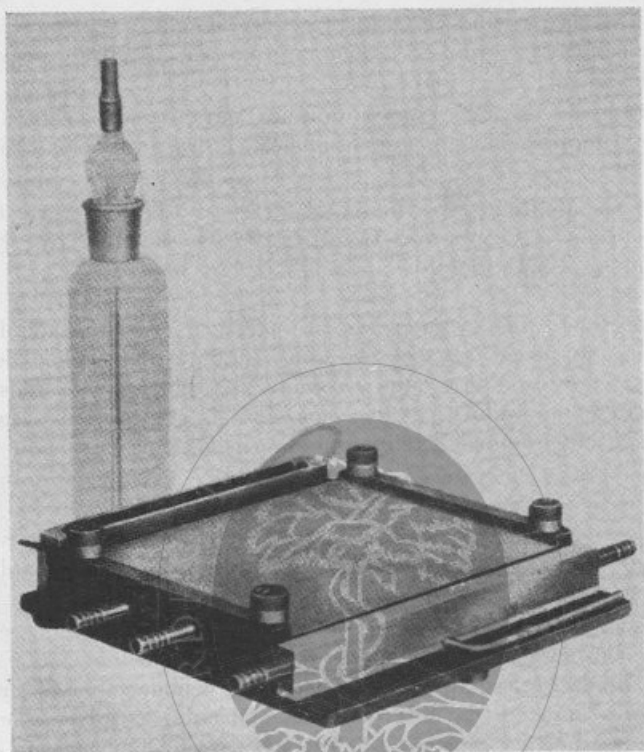


FIG. 5

do desenvolvimento e da natureza da camada separadora. Decerto que não deve ser considerado como um método de aplicação universal e imediata mas, em condições ótimas, permite separar misturas com cerca de 20 componentes. Sempre que estejamos em presença de misturas ainda mais complexas é de aconselhar uma fraccionação prévia antes da cromatografia.

O estudo do fenómeno cromatográfico mostra que ele depende primariamente de três variáveis: a natureza das ligações químicas a separar; as propriedades adsorventes da camada separadora; e a natureza do sistema desenvolvimento empregado.

No que respeita à primeira variável — natureza das ligações químicas a separar — é preciso notar que:

— Os hidrocarbonetos saturados não são, ou são muito pouco, adsorvidos nas camadas finas usualmente empregadas, pelo que migram com grande velocidade apresentando R_f muito altos.

— Os hidrocarbonetos não saturados são tanto mais adsorvidos quanto mais elevado for, na molécula, o número de ligações múltiplas e quanto maior for o seu grau de conjugação.

A separação de substâncias deste tipo faz-se melhor usando ou meios adsorventes muito activos e um sistema desenvolvimento pouco polar ou apelando para

a cromatografia de partilha em fase invertida em que um suporte inerte é impregnado por uma fase lipídica estacionária e se usa como desenvolvente uma fase hidrófila móvel.

— A afinidade de uma espécie química para o adsorvente aumenta pela inclusão de grupos funcionais num esqueleto hidrocarbonado, consoante a seguinte série:

G. Metilo < G. Alcoxi < Éteres < Ésteres < G. Carbonilo ;
Aldeídos e Cetonas < G. Amina < G. Hidroxilo ; Fenóis e Alcoóis < G. Carboxilo.

Este é um facto que se pode pôr em evidência cromatografando estas diferentes espécies químicas em Sílica gel ou Alumina activadas e desenvolvendo com benzeno: éteres e esteres migram muito apresentando elevados Rf, cetonas e aldeídos apresentam valores intermédios, aminas e alcoóis dão valores baixos e os ácidos são tão fortemente retidos que permanecem na origem.

A cromatografia em camada fina dos ácidos e bases orgânicas fortes pode no entanto ser efectuada; basta, para tal, modificar as condições de trabalho quer utilizando camadas pouco activas, quer desenvolvendo com solventes ácidos ou básicos, quer finalmente, cromatografando derivados menos polares obtidos a partir daqueles.

A segunda variável a considerar — natureza do sistema desenvolvente — baseia-se na consideração do seu poder eluente, já que na C. C. F. o processo cromatográfico geral é a análise por eluição. Ora o poder eluente aumenta, como é sabido, com o aumento da polaridade da molécula do solvente, expresso vulgarmente pela respectiva constante dieléctrica. É frequente ordenar os diferentes solventes numa Série Eluotropa ordenada dos menos polares para os mais polares:

Hexano < Heptano < Ciclohexano < Tetracloreto de Carbono < Benzeno < Clorofórmio < Éter < Acetato de Etilo < Píridina < Acetona < Etanol < Metanol < Água.

A consideração do que atrás fica dito leva-nos a estabelecer uma dependência muito estreita entre as duas primeiras variáveis; a cromatografia de uma ligação química pouco polar, como um éster, que, sendo pouco adsorvido, migrará muito apresentando altos valores de Rf, far-se-á melhor, evidentemente, usando um desenvolvente pouco polar de fraco poder eluente que cria as condições que contrariam a elevação exagerada desse mesmo Rf. Mas o problema não fica considerado na sua generalidade se não atendermos igualmente à terceira e última variável — as propriedades adsorventes das camadas separadoras. Estas podem geralmente ser preparadas com diferentes graus de actividade que vão do grau I ao grau V de Brockmann; basta recordar os diferentes processos de preparação de placas superactivadas, activadas e não activadas já descritos. Igualmente se pode intervir neste aspecto do processo pela escolha criteriosa do adsorvente suporte — sílica gel, alumina, Kieselgur, celulose, etc.

A inter-relação destas três variáveis pode ser evidenciada por um esquema que ilustra o que já foi dito e fornece sugestões para a escolha das condições de trabalho (Fig. 6).

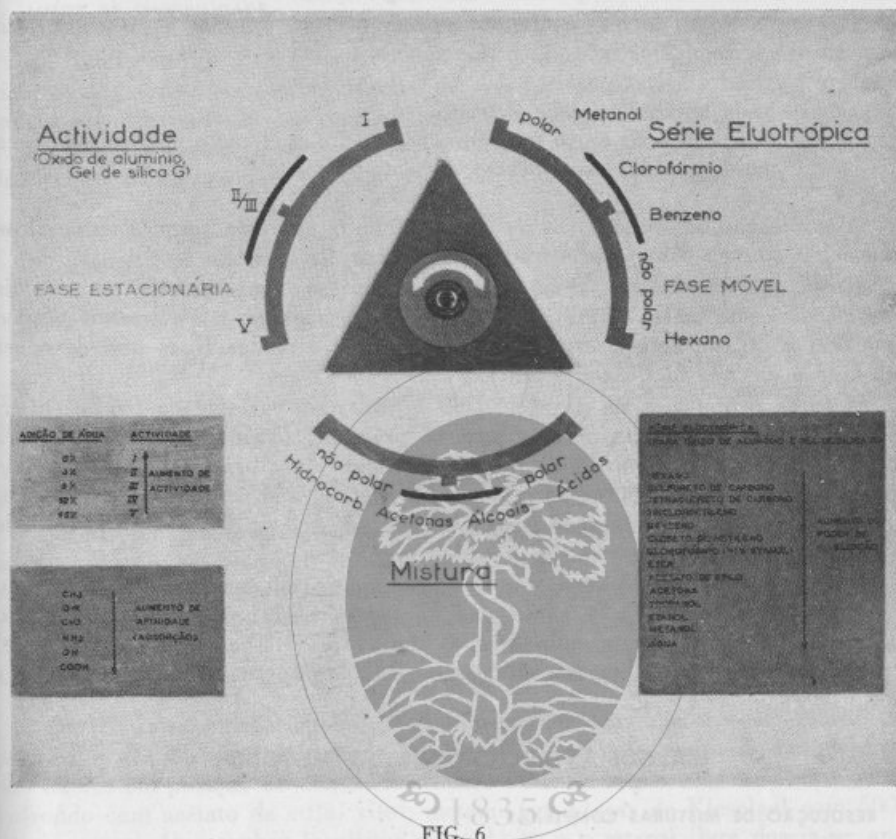


FIG. 6

A afinidade das ligações polares para o ácido silícico, que justifica a sua fácil e forte adsorção, explica-se pela formação de ligações de hidrogénio entre os grupos silanilo e os grupos polares. A afinidade para a alumina é de interpretação diferente, baseando-se em forças de Van der Waals e troca de iões.

Estes factos impõem a não transposição para a coluna dos resultados obtidos em placas particularmente quando as experiências não sejam feitas com o mesmo adsorvente.

A taxa de fluxo do desenvolvimento é função da superfície activa das partículas e do diâmetro dos canaliculos que se formam por precipitação do ácido silícico; partículas pequenas originam maiores tempos de corrida com a vantagem de separações mais perfeitas, como é de esperar, mas com tempo de percurso relativamente elevado.

A velocidade do fluxo é tanto menos elevada quanto mais consideráveis as forças de Van der Waals entre a camada adsorvente e o desenvolvimento.

Sem entrar no estudo teórico do processo cromatográfico em camadas finas, não será certamente ocioso procurar compreender as razões da superioridade deste processo sobre a cromatografia em papel. Tais razões repousam essencial-

mente sobre o facto de que os fenómenos da difusão durante a cromatografia são muito mais reduzidos na C. C. F. Este facto, traduz-se na prática por:

- Mais baixo limite de detecção.
- Percurso mais curto para uma separação eficiente e por consequência maior rapidez do processo cromatográfico.

A explicação deste facto não reside na diferente natureza química da celulose e do ácido silícico como apotecaria talvez propor.

Realmente as camadas finas de pó de celulose comportam-se muito mais como as suas congéneres de sílica gel do que como o papel. É a *estrutura fibrosa* deste, em contraste com a *estrutura granular* das camadas finas que deve ser atribuída a elevada facilidade de difusão.

A força propulsora da difusão é, no fundo, uma variante da tensão superficial e a difusão necessita apenas, para se processar facilmente numa estrutura fibrosa, de se orientar convenientemente ao longo das fibras, já que a própria tensão superficial contribuirá para a auxiliar. É isto que se não dá numa estrutura granular onde a difusão de resto tem ainda de vencer a maior absorvidade das superfícies mais extensas dos grânulos.

Igualmente não é de aceitar que o predomínio dos processos de adsorção sobre os de partilha seja a causa das vantagens descritas: uma modificação criteriosa do desenvolvendo num sentido desfavorável à adsorção e favorável à partilha, deixa invariantes as vantagens da C. C. F.

ALGUMAS APLICAÇÕES DO MÉTODO

1. RESOLUÇÃO DE MISTURAS COMPLEXAS

Certas misturas complexas de uso farmacêutico importante separam-se muito bem por este método; exemplos:

a) Aspirina, Efedrina, Codeína, Antipirina e Cafeína

Esta mistura de cinco componentes resolve-se muito bem com clorofórmio em placa de Alumina «G» dando Rf diferenciados entre si.

b) Vitaminas hidrosolúveis

Separam-se as vitaminas B₁, B₂, B₆, PP, pantotenato de cálcio e «C» em placa de Kieselgel «G» primeiro com um sistema contendo benzeno, acetona, metanol, ácido acético e depois com água. A revelação faz-se com a luz U. V. O pantotenato revela-se nebulizando com ninidrina após degradação térmica a 160° C.

c) Aminoácidos

A separação dos aminoácidos provenientes de um hidrolisado proteico faz-se por cromatografia bidimensional usando butanol acético na primeira direcção e fenol-água na segunda em placa de Kieselgel não activado. A placa separa maior número de aminoácidos que o papel em muito menos tempo.

2. LIMITE DE SENSIBILIDADE

O limite de detecção é vulgarmente um décimo de γ . Em certos casos especiais conseguem-se no entanto limites de detecção muito mais baixos: sirva de exemplo a Vitamina B₁₂ de que se pode facilmente detectar, conjugando com a cromatografia em placa a revelação microbiológica, quantidades da ordem do décimo de miligrama — ou seja 10⁻¹⁰ do grama.

3. DOSEAMENTO DE MISTURAS DE SUBSTÂNCIAS SÓ POSSIVEL APÓS A SEPARAÇÃO

a) Doseamento das vitaminas A e D

A separação faz-se perfeitamente em ciclohexano-éter. As manchas que se reconhecem no U. V. eluem-se e doseiam-se colorimètricamente com o reagente de Carr-Price.

b) Doseamento de misturas de hormonas estrogéneas

A estrona, o estradiol e o estriol separam-se muito bem com clorofórmio-acetato de etilo em placas de Kieselgel activado. Localizam-se no U. V. e eluem-se com soda alcoólica determinando-se cada uma espectrofotomètricamente no U. V.

4. APLICAÇÃO AO ESTUDO DOS ENSAIOS DE ESTABILIDADE

Devido às suas polaridades muito diferentes podem separar-se os ésteres dos esteróis e dos alcoóis livres correspondentes: Estuda-se assim a saponificação dos ésteres em posição 21 dos corticosteróis e doseia-se até o esterol livre desenvolvendo com acetato de etilo, xilol, metanol em placas de Kieselgel com 500 μ de espessura. As manchas localizam-se no U. V. e o esterol livre doseia-se, após extracção, com o sal de tetrazol.

Outros ensaios de estabilidade em que se pode usar a C. C. F. são por exemplo a isomerização dos alcalóides da cravagem do centeio e a saponificação dos ésteres do ácido nicotínico.

da Ordem dos Farmacêuticos

5. RELAÇÃO ENTRE O R_f E A ESTRUTURA QUÍMICA

a) Separação dos Esteróis

Consideremos a tabela que agrupa os R_f dos esteróis na horizontal consoante o sistema desenvolvente e na vertical consoante os grupos funcionais (Fig. 7).

1.º — Relação C/O: Quanto maior o número de átomos de oxigénio na molécula tanto maior a polaridade.

Compare: $\left. \begin{array}{l} 10 \text{ e } 13 \\ 11 \text{ e } 12 \end{array} \right\}$

Os esteróis mais oxidrilados são mais polares e separam-se bem dos outros apresentando baixos R_f.

N.º	ESTEROL	Átomos Oxigénio	Rf×100 no Sistema							
			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1	Androstano 3,17-diona	2	30	62	72	72	80	82	80	80
2	Progesterona	2	28	59	71	68	77	80	80	80
3	Etiocolano 3,17-diona	2	17	59	69	70	79	75	80	80
4	Estrona	2	13	56	58	63	72	65	80	80
5	4 Androsteno 3,17-diona	2	18	50	69	65	70	70	80	80
6	Etiocolano 3 β-ol 17-ona	2	16	48	55	53	66	68	80	80
7	5 Androsteno 3 α-ol 17-ona (Dehidroandrosterona)	2	16	37	48	54	55	63	80	80
8	Androstano 3 α-ol 17-ona (Androsterona)	2	14	34	46	52	53	65	80	80
9	Etiocolano 3 α-ol 17-ona	2	9	27	38	45	50	60	80	80
10	Testosterona	2	15	26	45	48	50	66	80	80
11	Cortisona	5	—	—	10	20	23	31	20	15
12	Hidrocortisona	5	—	—	3	6	8	23	8	11
13	Aldosterona	5	—	—	—	6	25	12	20	22

Sistema I	— Clorofórmio	Sistema VI	— Cloreto de Metileno-acetona (8-2)
» II	— Clorof. Acetato Etilo (8-2)	» VII	— Clorofórmio-Ácido Acético (9-1)
» III	— Clorof. Acetona (9-1)	» VIII	— Cloreto de Metileno-Ácido acético (9-1)
» IV	— Clorof. Acetona (8-2)		
» V	— Ciclohexano-clorofórmio-Ácido acético (7-2-1)		

FIG. 7

2.º — Inversamente as dicetonas são o grupo funcional menos polar, apresentando os mais altos Rf.

Veja: 1, 2 e 3

3.º — Uma dupla ligação conjugada aumenta muito a polaridade permitindo a separação de esteróis que só se distinguem por essa particularidade. O mesmo não acontece se a dupla ligação está isolada.

Compare: $\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ e } 3 \text{ com } 5 \\ 7 \text{ com } 8 \end{array} \right.$