

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

VOL. XX

1970

JANEIRO - MARÇO

N.º 1



## SUMARIO

### TRABALHOS ORIGINAIS

- ★ *Teor do Arsénio em carnes e vísceras de frangos,*  
por MELO COSTA (M. REGINA), CAIS DA FONSECA  
(M. IVONE) e PAÇO (NATÁLIA MARIA) ..... 1/7

### REVISÕES DE CONJUNTO

- ★ *Esterilização por substâncias químicas no estado  
gasoso,* por ALVES DOS SANTOS (J. LEITÃO) ..... 8/33

- ADENDA DA FARMACOPEIA (*Projectos de Mono-  
grafias*) ..... 34/38

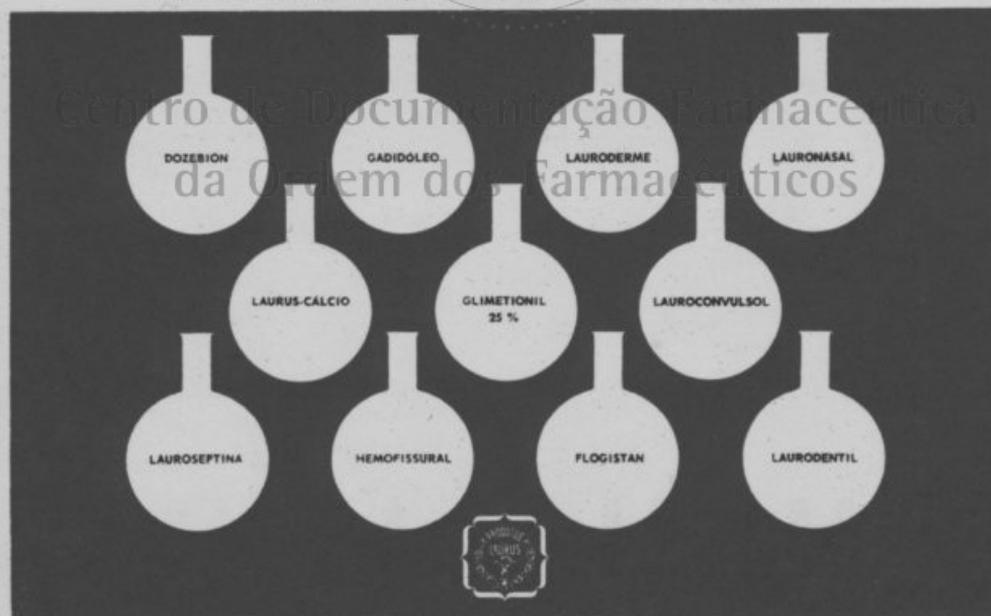
- BIBLIOGRAFIA ..... 39/40

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

FARMOQUÍMICA BALDACCI, S.A.R.L.  
(FARBASA)



RUA DUARTE GALVÃO, 44 LISBOA 4 · TELEF. 783031 780719



MEDICAÇÃO DESINTOXICANTE E ANTICOLESTERÓLICA  
PARA A TERAPÊUTICA HEPÁTICA E CARDIOVASCULAR

# LIPARSAN

## AMPOLAS BEBÍVEIS

Uma associação dos 3 factores lipotrópicos maiores — **colina**, **metionina** e **inositol** — potenciada pelo enxofre activo do ião tiossulfúrico, em meio enzimo-vitâmico.

### INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Afecções hepáticas. Cirroses e estados pré-cirróticos. Lesões hepáticas por esteatose. Hepatites. Icterícias. Perturbações gastrintestinais ligadas a insuficiência hepática. Hipercolesterinemia e Arteriosclerose. Geriatria. Excessos alimentares. Alcoolismo. Intoxicações alimentares. Astenias. Anemias. Depressões. Convalescência das doenças infecciosas e perturbações decorrentes do uso de antibióticos e quimioterápicos.

### POSOLOGIA

Tomar 1 a 3 ampolas por dia, às refeições, misturando o conteúdo em meio copo de água açucarada.

da Ordem dos Farmacêuticos

### APRESENTAÇÃO

Caixas com 12 ampolas bebíveis de 10 cm<sup>3</sup>

LABORATÓRIOS AZEVEDOS

MEDICAMENTOS DESDE 1775



Especialidades Farmacêuticas

## 〈BOEHRINGER-INGELHEIM〉

### ADUMBRAN

Estabilizador psicovegetativo

### ALEUDRIN

Broncodilatador, antiasmático  
Ritmizante cardíaco

### ALUPENT

Broncodilatador e antiasmático de acção  
duradoira  
Ritmizante cardíaco

### BUSCOPAN

Espasmolítico de acção efectiva  
nos gânglios parassimpáticos

### BUSCOPAN COMPOSITUM

rápida, segura e prolongada

Espasmolítico e analgésico de acção

### CHOLIPIN

Colepolético, colerético e espasmolítico

### DULCOLAX

Laxante por contacto

### EFFORTIL

Analéptico cardiovascular de acção  
periférica duradoira

### FINALGON

Hiperemiante para a terapêutica  
termo-estimulante percutânea

### PERSANTIN PERSANTIN 75

Metabolizante do miocárdio e  
Activador da rede colateral coronária

### PRELUDIN

Moderador do apetite, para tratamento  
da obesidade

### RHINOSPRAY

Descongestionante nasal

### SILOMAT

Antitussivo de acção específica

### SYMPATOL

Analéptico cardiovascular de acção  
periférica

### VASCULAT

Angiolítico e activador circulatório

### VILESCON

Psico-estimulante

### VISADRON

Colírio para tratamento das conjuntivites  
não microbianas

# UNILFARMA

Laboratório — Zona Industrial dos Olivais — Lisboa  
Administração — Avenida António Augusto de Aguiar, 104, 1.º — Lisboa  
Delegação no Porto — Rua João das Regras, 120

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

Director: A. A. PALLA CARREIRO — 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»)

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — Tel. 4 14 33 — LISBOA-I  
Composto e impresso na EDITORA GRÁFICA PORTUGUESA, LDA. - Rua Nova do Loureiro, 26 - LISBOA

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. LUI 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. XX ★ 1970

JANEIRO-MARÇO ★ N.º 1

## TRABALHOS ORIGINAIS

### TEOR DO ARSÊNIO EM CARNE E VÍSCERAS DE FRANGOS

MARIA REGINA MELO COSTA

MARIA IVONE CAIS DA FONSECA

NATÁLIA MARIA DO PAÇO

## INTRODUÇÃO

A industrialização, já largamente difundida, da criação e engorda de certas espécies animais, tais como frangos, suínos e ovinos, utilizadas na alimentação humana processa-se hoje sob certas técnicas e métodos estabelecidos com vista à obtenção de uma maior produtividade, imposta em parte, certamente, pela consciência do acelerado aumento da população em todo o mundo.

Por conseguinte, a produção dos animais cuja carne alimenta o homem está condicionada a múltiplos factores de vária ordem, nos quais se inclui, obviamente, a qualidade das rações a que fiquem sujeitos. Serão rações de composição adequada aos requisitos que delas se esperam e são lançadas no mercado pela indústria de preparação de alimentos para animais sob a exigência legal de «satisfazerem parcial ou totalmente às necessidades nutritivas fisiológicas dos animais a que se destinam» (Artigo 1.º da Portaria n.º 22 767, de 5/7/1967).

Na composição, mais ou menos variada, destes alimentos entram os constituintes menores ou aditivos intencionais, utilizados com a função de directa ou indirectamente proporcionarem uma alta conversão alimentar. Contam-se, entre estes, certas hormonas, vitaminas, ácidos gordos essenciais, coccidios-táticos, compostos organoarsenicais, além de outros.

É particularmente aos chamados estimulantes de engorda do tipo dos compostos organoarsenicais que o presente trabalho se dedica, incidindo especialmente sobre o ácido arsenílico ou ácido 4-aminofenilarsónico.

O comportamento dos ácidos fenilarsónicos como promotores do desenvolvimento de frangos e suínos já foi atribuído a que no intestino se produza a sua redução a arsenóxidos, os quais, tendo maior toxicidade, exerceriam um efeito parasitostático «in situ» (cf. *Food. Cosm. Toxicol.*, vol. 4, n.º 3, 1966, p. 339).

O uso dos arsenicais naquele campo tem, aliás, suscitado numerosos trabalhos que visam esclarecer a sorte e metabolismo de tais produtos.

De estudos efectuados em galinhas empregando diversos ácidos arsónicos (ácidos arsenílico, acetilarsenílico, 4-nitrofenilarsónico e 4-hidroxi-3-nitrofenilarsónico) concluíram os seus autores (MOODY e WILLIAMS) sofrerem estas substâncias uma absorção mínima e nenhuma delas ser convertida em arsénio inorgânico. Isto não significa, porém, que o uso dos arsenicais não tenha de ser rigorosamente controlado, não só no que respeita às quantidades adicionadas a rações — pois doses superiores a 200 ppm serão susceptíveis de provocar sinais de intoxicação nos frangos (*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 10, 1967, p. 132, cit. in *Fd. Cosmet. Toxicol.*, vol. 6, n.º 3, 1968, p. 418) —, como também no sentido de os frangos tratados não serem abatidos antes de decorrido o período durante o qual se opera a eliminação do arsenical ministrado (7 a 9 dias, segundo MOODY e WILLIAMS, *Fd. Cosmet. Toxicol.*, vol. 2, 1964, p. 695).

As conclusões desses estudos não permitem, pois, dissipar inteiramente o receio de perigos eventuais. Bem se compreende, portanto, que em certos países se continue a proibir a adição de tais produtos às rações.

Em França, por exemplo, a incorporação de compostos arsenicais nos alimentos dos animais é expressamente proibida por disposição relativamente recente (1965).

Nos Estados Unidos a sua incorporação em rações para aves somente é permitida desde que sejam respeitadas determinadas condições impostas pela legislação coordenadora desta prática, que, em relação ao ácido arsenílico e seu sal de sódio, fixa os seguintes limites para o arsénio combinado, calculado como arsénio, em tecidos de frangos e seus subprodutos: 0,5 ppm na carne, 1,0 ppm em subprodutos edíveis e 0,5 ppm em ovos (cf. *Food. Cosmet. Toxicol.*, n.º 2, 1964, p. 218).

Em Portugal, embora não se refira explicitamente aos aditivos organoarsenicais, a legislação que presentemente vigora sobre a preparação de alimentos para animais determina que as rações não contenham quaisquer substâncias cuja utilização, por razões de saúde pública, venha a ser considerada inconveniente e encarrega a Comissão Técnica Permanente de Nutrição Animal de pronunciar-se sobre os aditivos que podem ser empregados na alimentação dos animais bem como acerca das condições do seu emprego.

Tem sido objectivo nosso determinar o conteúdo do arsénio natural em alimentos que entram na dieta comum do homem, para que servisse de padrão

dimensionador do eventual enriquecimento que viesse a verificar-se na carne e vísceras dos animais criados e engordados industrialmente com rações adicionadas de ácidos arsónicos. Começámos por determinar o arsénio natural de produtos ricos neste elemento, escolhendo, para esse efeito, os mariscos, e os respectivos resultados estão consignados no trabalho «Teor do Arsénio em Marisco», publicado na *Revista Portuguesa de Farmácia* 17/1/(1967).

Só recentemente surgiu a oportunidade de continuar o estudo iniciado frangos alimentados, uns, com rações contendo ácido arsânico, e, outros com rações isentas deste aditivo (testemunhas) bem como na carne e vísceras de frangos adquiridos no comércio da especialidade com a indicação de provirem de aviários industriais, tendo sido criados e engordados com ou sem ácido arsânico (pois não tivemos qualquer indicação a este respeito).

## PARTE EXPERIMENTAL

Considerámos neste trabalho o estudo de 42 frangos, a saber:

- 1.º — 12 adquiridos com duas semanas de vida, que, utilizados como testemunhas, alimentámos com rações isentas de ácido arsânico durante períodos que variaram de três a seis meses, findos os quais se procedeu ao seu abate.
- 2.º — 12 adquiridos com cerca de um mês e meio de vida, que sujeitámos a alimentação com rações destinadas a frangos de carne (acabamento) adicionadas de ácido arsânico na proporção de 120 ppm. Com estas aves constituímos:
  - a) Um grupo de seis, a cujo abate se procedeu findos que foram os períodos de engorda de 30, 45 e 60 dias para cada sub-grupo de duas unidades, procedendo-se imediatamente à determinação do arsénio residual dos seus tecidos (carne e órgãos).
  - b) Outro grupo de seis que, embora mantidos em idêntico regime durante os mesmos períodos e nas mesmas condições das do primeiro grupo, só foram abatidos, porém, depois de um «intervalo de segurança» para que lhes fosse permitida a eliminação do ácido arsânico absorvido, e durante o qual lhes foram ministrados alimentos isentos daquele aditivo.
- 3.º — 13 adquiridos mortos e preparados para consumo (depenados e eviscerados), provenientes de aviários industriais (neste caso as vísceras corresponderiam ou não às carcassas adquiridas). E, finalmente,
- 4.º — 5 adquiridos vivos no comércio retalhista de «criação», que foram imediatamente abatidos para análise.

O doseamento do arsénio incidiu tanto na parte muscular (carne com a pele e gordura aderentes), como nas vísceras comestíveis: moela, fígado e coração (em alguns casos consideraram-se também o baço e os rins).

### 1. *Preparação das amostras*

Os frangos, depois de depenados e viscerados, quando foi caso disso, foram desossados, e toda a carne (com a pele e gordura) foi passada na máquina de picar e depois cuidadosamente homogeneizada em almofariz. As vísceras, depois de separadas, foram passadas também na máquina de picar e seguidamente bem homogeneizadas em almofariz, ou foram simplesmente cortadas (o que aconteceu com o baço, coração e rins) e igualmente homogeneizadas em pequeno almofariz.

Em qualquer dos casos, quando possível, para o doseamento do arsénio fizeram-se tomas em triplicado das amostras preparadas.

### 2. *Método*

Empregou-se a técnica de Dénigés na mineralização das amostras, e foi pelo método espectrofotométrico do dietilditiocarbamato de prata que se doseou o seu conteúdo em arsénio (v. técnicas descritas no cit. «Teor do arsénio em mariscos»).

### 3. *Resultados e Conclusões*

Os resultados do trabalho efectuado encontram-se registados nos quatro quadros anexos, e do seu exame poder-se-á concluir que:

- 1.º — Os frangos em cuja alimentação não entrou aditivo arsenical não continham arsénio na carne (incluindo a pele) e só excepcionalmente o continham nas vísceras comestíveis.
- 2.º — Os frangos alimentados com rações incorporadas de ácido arsânico e abatidos sem qualquer «intervalo de segurança» continham arsénio na carne (com a pele) em proporções ligeiramente diferentes, bem como nas vísceras comestíveis, nas quais o teor do arsénio é variável (mais elevado no fígado e mais baixo na moela e coração).
- 3.º — Nas aves em relação às quais se guardaram «intervalos de segurança», nulos ou relativamente baixos foram os teores de arsénio encontrados, quer na carne (com a pele), quer nas vísceras.
- 4.º — Nos frangos adquiridos no mercado e que se encontravam à venda para consumo imediato foi revelada a presença de arsénio, não só na carne como nas vísceras, em teores equivalentes, no que especialmente respeita ao fígado, aos determinados nos frangos que foram abatidos logo após o período de alimentação com a ração contendo ácido arsânico.
- 5.º — A conclusão imediatamente anterior, leva a admitir que, vivos ou já abatidos, foram postos à venda, para imediato consumo (além de outros em cuja dieta não entrou porventura arsénio ou em cujo abate se guardou o necessário «intervalo de segurança»), frangos alimentados com rações incorporadas da arsenicais cuja ministração ainda não cessara ou, pelo menos, não teria cessado com a conveniente antecedência.
- 6.º — Os teores de arsénio determinados, quer na carne, quer nas vísceras, dos frangos são muito inferiores à maioria dos valores que se

encontram apurados em relação a mariscos (v. «Teor do Arsénio em Mariscos», já citado).

*Nota final* — Pensam os autores não deverem considerar-se excessivas as recomendações que se façam no sentido de serem rigorosamente guardados os suficientes intervalos de segurança entre a ministração de rações adicionados de ácido arsenílico e o abate das aves, pois que a presença do arsénio, mesmo quando este não exceda os teores registados, na carne e nas vísceras, especialmente no fígado, dos frangos, sendo anormal, é inconveniente por ser insuspeitada em alimento que entra nas dietas correntes cada vez com maior frequência e que continua a ser particularmente aconselhado para doentes e crianças.

QUADRO I

Frangos alimentados com rações isentas de ácido arsenílico (amostras testemunhas)

Amostras	Períodos de alimentação (dias)	ARSÉNIO (p. p. m.)					
		Carne e pele	Moela	Fígado	Baço	Rim	Coração
A	90	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
B	90	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
C	90	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0
D	120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6
E	120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
F	120	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
G	120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
H	180	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
I	180	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
J	180	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
L	180	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
M	180	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Centro de Documentação Farmacêutica

QUADRO II

Frangos alimentados com rações contendo ácido arsenílico até ao dia em que foram abatidos

	Períodos de alimentação (dias)	ARSÉNIO (p. p. m.)						
		C/aditivo	Carne e pele	Moela	Fígado	Baço	Rim	Coração
A	30		0,4 (2,2)	0,4 —	1,1 (8,8)	0,5	1,2	—
B	30		0,3 (1,5)	0,3 (1,7)	1,1 (4,0)	1,2	0,9	0,0
C	30		0,4 (1,9)	0,4 (2,4)	0,6 (2,1)	0,5	—	0,4
D	45		0,3 (1,4)	0,4 (2,0)	0,7 (2,8)	0,5	0,9	0,2
E	45		0,4 (1,8)	0,5 (2,5)	1,0 (4,7)	0,6	0,9 (7,4)	0,3
F	60		0,4 (2,1)	0,4 (2,2)	0,9 (3,3)	0,5	0,6	0,2

Os valores consignados entre parêntesis respeitam ao produto seco e desengordurado.

## QUADRO III

Frangos alimentados com rações contendo ácido arsenilico, mas abatidos após um periodo de alimentação isento de aditivo

Amostras	Periodo de alimentação (dias)		Carne e pele	Moela	Fígado	Baço	Rim	Coração
	C/aditivo	S/aditivo						
A	30	3	0,0	0,0	0,2 (0,8)	—	0,2	0,3
B	30	8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
C	30	8	0,3 (1,3)	0,3 (1,2)	0,3 (1,2)	0,3	0,2	0,0
D	45	8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
E	45	8	0,3 (1,9)	0,4 (2,3)	0,3 (1,4)	—	0,4	—
F	60	8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0

Os valores consignados entre parêntesis respeitam ao produto seco e desengordurado

## QUADRO IV

Frangos à venda para consumo imediato

Amostras	ARSENIO (p. p. m.)				
	Carne e pele	Moela	Fígado	Coração	Baço
A*	0,3 (1,5)	0,0	0,2 (0,9)	—	—
B*	0,0	0,0	0,3 (2,3)	0,7	0,8
C*	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
D*	0,2 (1,1)	0,3 (1,4)	1,05 (4,5)	0,0	0,5
E*	0,2 (0,9)	0,0	0,4 (1,6)	0,0	0,0
F	0,4 (1,7)	0,5 (2,7)	1,4 (6,3)	1,4	0,0
G	0,0	0,0	1,6 (5,4)	0,0	0,4
H	0,0	0,4	0,5 (2,4)	0,6	0,5
I	0,3 (1,5)	0,3	0,9 (3,7)	0,5	—
J	0,0	0,0	0,3 (1,3)	0,0	—
L	0,3 (1,2)	0,0	0,0	0,3	—
M	0,5 (4,1)	0,5	0,0	0,7	—
N	0,2 (1,0)	0,4 (2,1)	1,2	0,6	—
O	0,2 (0,8)	0,4	2,2 (8,9)	0,6	—
P	0,3 (1,4)	0,4	1,4	0,6	—
Q	0,1 (0,4)	0,3 (1,4)	1,3	0,6	—
R	0,2 (1,9)	0,3 (1,3)	1,6 (7,1)	0,5	—
S	0,2 (0,9)	0,5 (2,0)	0,6 (2,7)	0,3	—
T	—	0,2 (0,8)	0,4 (1,6)	0,3	—

As amostras assinaladas com asterisco respeitam a frangos adquiridos vivos; quanto às demais ignora-se se as vísceras correspondem às carcassas com que foram adquiridos.

Os valores consignados entre parêntesis reportam-se ao produto seco e desengordurado.

## SUMÁRIO

Em sequência de estudos anteriores sobre a presença de arsénio em alimentos, os autores procederam ao doseamento deste elemento na carne e em vísceras de frangos, incidindo o presente trabalho sobre vários grupos destas aves: alimentadas até ao momento do abate com rações contendo ácido arsânico; abatidas após um período de alimentação sem esse aditivo; adquiridas no comércio para consumo imediato, quer vivas, quer já abatidas, desconhecendo-se o regime de alimentação a que tinham estado sujeitas.

Os resultados, constantes dos quadros anexos, permitiram extrair interessantes conclusões.

## BIBLIOGRAFIA

- CALESNICK, B., WASE, A. and OVERBY, L. R., *Toxicol. Appl. Pharm.*, 9, 1966, p. 27 (cit. in «Fd. Cosmet. Toxicol.», vol. 6, n.º 1, 1968, p. 100).
- Comission for animal nutrition and husbandry in West Germany, *Fd. Cosmet. Toxicol.*, vol. 3, n.º 4, 1965, p. 629.
- DEHOVE, A. RAYMOND, *La Réglementation des Produits Alimentaires et non Alimentaires*, Paris, Commerce-Édition, 1967, p. 844.
- FABRE, R. et TRUHAUT, R., *Précis de Toxicologie*, Tome II, Paris, SEDES, 1961, p. 588.
- HOFFMAN, HAROLD H., *Journal of the Assoc. Off. Agric. Chem.*, vol. 47, n.º 2, 1964, p. 218.
- Official Methods of Analysis of Association of Official Agricultural Chemists*, Washington, 1965.
- MOODY, J. P. and WILLIAMS, R. T., *Fd. Cosmet. Toxicol.*, vol. 2, n.º 6, 1964, p. 687.
- MOODY, J. P. and WILLIAMS, R. T., *The Biochem. Journal*, vol. 85, 1962, 4 P.
- OVERBY, L. R. and FROST, D. V., *Toxicol. Appl. Pharm.*, vol. 4, 1962, p. 38 (cit. in «Fd. Cosmet. Toxicol.», vol. 1, n.º 2, 1963, p. 294).
- OVERBY, L. R. and FROST, D. V., *Toxicol. Appl. Pharm.*, vol. 4, 1962, p. 745 (cit. in «Fd. Cosmet. Toxicol.», vol. 1, n.º 2, 1963, p. 295).
- OVERBY, L. R. and STRAUB, L., *Toxicol. Appl. Pharm.*, vol. 7, 1965, p. 850.
- TOCCO, DOMINICK, J., ROSENBHEM, CHARLES., MARTIN, CHRISTOPHER, M., e ROBINSON, HARRY J., *Toxicol. and Appl. Pharm.*, vol. 9, 1966, p. 27.

# REVISÕES DE CONJUNTO

## ESTERILIZAÇÃO POR SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS NO ESTADO GASOSO

JORGE LEITÃO ALVES DOS SANTOS

### 1. EVOLUÇÃO HISTÓRICA DESTE PROCESSO

A aplicação dos produtos químicos, no estado de gás ou de vapor, como agentes esterilizantes não é nova e perde-se nos tempos místicos da Farmácia o uso de várias espécies vegetais, a cujo aroma se atribuíam determinadas propriedades.

No passado, por exemplo, o conceito de purificação estava unido ao da combustão do incenso e da mirra. Sabe-se que na Idade Média era hábito submeter as cartas, provenientes dos países ou regiões afectadas pela peste, aos fumos resultantes da incineração de determinados produtos, para remover a causa da doença.

Já em 1546, FRASCATÓRIUS, de Verona, defendia o brilhante conceito de que a origem possível das doenças infecciosas seria um «contagium vivum».

Embora estes processos não tivessem consistência científica compreendem-se como atitude lógica para a ideia então dominante de que as doenças eram causadas por miasmas e vapores deletérios, cujos efeitos seriam combatidos pela acção de outros vapores.

De esterilização por gases pode falar-se, mas apenas no século passado, com a prática de desinfectar, por meio de fumigações, enfermarias destinadas a doenças infecciosas que, todavia, na maior parte dos casos, eram insuficientes para os fins considerados, por ser realizada dum modo imperfeito.

Das substâncias germicidas, e que por isso se podem utilizar para a desinfecção ou desinfestação (destruição de animais patogénicos ou transmissores) de habitações, roupas, etc., usou-se inicialmente o anidrido sulfuroso e o gás cloro os quais foram abandonados por causa da sua acção corrosiva e destrutiva.

A prática de purificar o ar é antiquíssima mas devem-se a LISTER, cirurgião inglês que aplicou os ensinamentos de PASTEUR sobre bacteriologia, as bases verdadeiramente científicas da desinfecção da atmosfera das salas de operações, com a utilização de pulverizações de fenol.

A esterilização por gases deve entretanto distinguir-se da desinfeção do ar nos espaços fechados.

Soluções de fenol, nebulizações de hipoclorito, aerossóis de derivados fenólicos e dos glicóis — trietilénico ou propilénico — são usados para desinfectar o ar, mas não os objectos.

Foram os aperfeiçoamentos conseguidos na técnica de desinfeção por fumigação que conduziram, mais tarde, à prática de esterilização por gases, tal como hoje a entendemos.

## 2. FORMALDEÍDO

No fim do século passado começaram a usar-se, para a esterilização, os vapores de formaldeído e este método encontrou súbitamente larga aplicação, sendo seguido com êxito na desinfeção de atmosferas confinadas. Deste modo, tornou-se geral e mesmo oficializada a sua aplicação na desinfeção de locais onde tivessem permanecido indivíduos sofrendo de doenças infecciosas.

A sua acção desinfectante depende, fundamentalmente, da temperatura e da humidade relativa do meio ambiente.

Em estufas especiais usa-se, principalmente, na esterilização de instrumentos cirúrgicos e médicos e também de certos materiais que não suportam temperaturas elevadas como artigos de borracha, de nylon, matérias plásticas, acetato de celulose e outros.

Para os produtos farmacêuticos propriamente ditos não têm qualquer aplicação, visto que numerosas substâncias medicamentosas reagem com o formol e porque é difícil eliminar as quantidades residuais deste gás.

Geralmente parte-se do seu polímero para-formaldeído que, por aquecimento, se despolimeriza com produção de formaldeído, ou da solução aquosa a 40 % estabilizada com metanol.

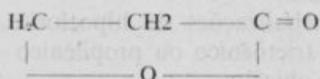
Devido às propriedades microbicidas que apresentam ainda deverão ser citados os seguintes compostos:

Ozono  
Brometo de metilo  
Óxido de propileno  
Cloropicrina  
Epicloridina

## 3. ETILENIMINA

MAYO, MOSER e KAYE afirmam que este composto, em condições determinadas, pode apresentar uma actividade mais de cem vezes superior à do óxido de etileno.

No entanto, o seu uso não pode generalizar-se porque, para além do facto de exigir uma humidade relativa elevada (para que assim a sua actividade microbicida se manifeste), também é um gás inflamável e ainda corrosivo para muitos metais.

4.  $\beta$ -PROPIOLACTONA

É adequado em primeiro lugar para esterilização dos ambientes como aposentos, moradias, laboratórios bacteriológicos, estábulos, etc.

Usa-se ainda como preservativo dos produtos biológicos, de que citarei o plasma humano, tecidos e ossos utilizados em transplantações.

## 5. GLICOIS

O glicol propilénico e o trietilénico são usados com considerável sucesso sob a forma de aerossol.

São inodoros, insípidos, atóxicos, não corrosivos e não explosivos.

O seu máximo poder desinfectante obtém-se no estado de vapor; no estado líquido são quase inertes.

FRIBISHER afirma que os vapores de propilenoglicol, na concentração de 0,5 mg por litro de ar, o esteriliza em 15 segundos e que o glicol trietilénico é ainda de acção mais rápida.

## 6. ÓXIDO DE ETILENO

6.1 *Breve nota histórica*

O óxido de etileno foi descrito pela primeira vez por WURTZ, na segunda metade do século passado.

Em 1920, STEHLE e col. fizeram pesquisas sobre a sua acção anestésica e tóxica em animais.

Os trabalhos de diversos investigadores, por volta de 1930 são dedicados especialmente à aplicação do óxido de etileno como insecticida na conservação dos produtos alimentares como os cereais e as especiarias.

Embora já em 1929 fosse dada a conhecer a sua acção bactericida, a primeira notícia sobre o seu emprego prático é publicada apenas em 1936.

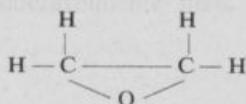
Um amplo trabalho de revisão de conjunto deve-se a PHILLIPS e KAYE, no ano de 1949, sobre a possibilidade do uso do óxido de etileno na esterilização, a qual é ilustrada por resultados experimentais importantes e desde essa data até o presente, numerosos estudos têm sido realizados.

A sua larga difusão e aplicação, especialmente nos Estados Unidos da América, concorreu extraordinariamente para que as técnicas de esterilização por gases sejam assunto de interesse corrente.

Usa-se na esterilização de objectos, que não suportam temperaturas elevadas, a calor húmido ou seco, sem danos, utilizando para o efeito um esterilizador de gás contendo o óxido de etileno isolado, ou na mistura com anidrido carbónico ou com freons.

## 6.2 Propriedades gerais do óxido de etileno

A sua estrutura é a seguinte:



Trata-se de um composto «epoxi», com dois átomos de carbono unidos por uma ponte de oxigénio, formando um ciclo de três membros, muito reactivo.

À temperatura vulgar é um gás incolor.

Liquefaz-se facilmente, fervendo a 10,8 °C e congelando a -113,3 °C.

Tem um cheiro etéreo bastante agradável e uma toxicidade de inalação semelhante à da amónia; o óxido de etileno irrita o aparelho respiratório e os olhos. A sua inalação em baixas concentrações, por um período prolongado, provoca náuseas, vômitos e cefalalgia e se os seus vapores ficarem em contacto com a pele, durante um certo tempo, nota-se uma acentuada acção vesicante.

O líquido puro quando derramado sobre a pele evapora demasiado rapidamente para causar queimaduras, mas se houver um contacto prolongado com objectos em que o óxido de etileno foi incorporado (artigos de borracha, por exemplo) já provoca notável acção irritante.

É, portanto, necessário deixar arejar tais objectos, após a esterilização, por 12-24 horas antes do seu uso.

No estado puro o óxido de etileno é de muito perigosa manipulação, porque a sua mistura com o ar, na concentração de 3-80 %, é explosiva.

O composto é tão inflamável como o éter vulgar.

Contudo, *pode ser misturado* com o dióxido de carbono (JONES e KENNEDY, 1930) ou com hidrocarbonetos fluoretados ou com freóns (HAENNI e colaboradores, 1956) numa proporção de 1 : 9, por peso, para produzir uma mistura que diluída no ar em qualquer proporção, já não é inflamável.

Os compostos fluoretados embora mais caros, apresentam, em relação ao CO<sub>2</sub> a vantagem de em mistura liquefeita poderem ser conservados em recipientes relativamente mais leves, do tipo das vasilhas de cerveja e não em balas de aço. Tal mistura permite além disso uma pressão parcial mais elevada de óxido de etileno na câmara de esterilização, embora a pressão total seja a mesma.

Assim, usando uma fórmula de compostos fluoretados contendo unicamente 12 % de óxido de etileno, numa câmara onde previamente se produziu o vácuo, atinge-se, à pressão de 1-atmosfera, uma concentração em óxido de etileno quase três vezes maior (27 % de óxido de etileno na fase gasosa) do que a alcançada com a fórmula CO<sub>2</sub>-óxido de etileno (10 % na fase gasosa) e a esterilização pode ser assim alcançada num terço do tempo.

### 6.3 Factores de que depende a esterilização pelo óxido de etileno

Os que mais importa referir são os seguintes:

Tempo de exposição

Concentração

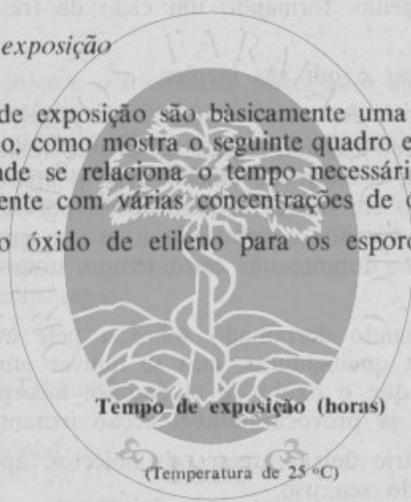
Temperatura

Humidade

#### 6.3.1 Tempo de exposição

Os períodos de exposição são basicamente uma função da concentração do óxido de etileno, como mostra o seguinte quadro estabelecido por CHARLES R. PHILLIPS e onde se relaciona o tempo necessário para matar esporos à temperatura ambiente com várias concentrações de óxido de etileno.

Actividade do óxido de etileno para os esporos, secos em tecido, do *B. globigii*.



Tempo de exposição (horas)

(Temperatura de 25°C)

Conc. mg/l	1/2	1	2	4	6	8	10	24	90 % t. de morte (l/K)
22			xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	x	7,2
44			xxx	xxx	xx	xx	x	0	3,3
88			xx	xx	x	x	0	0	1,6
442	xxx	xx	x	0	0			0	0,5
884	xxx	xx	0	0	0			0	0,35

xxx — inferior a 99 %

xx — redução entre 99-99,9 %

x — redução superior a 99,9 %

0 — ausência de microrganismos.

Para a maioria das aplicações JOHN J. PERKINS e ROBERT S. LLOYD recomendam uma concentração de 450 mg/l como a quantidade mínima que provocará esterilização dentro de um tempo de exposição razoável, nomeadamente 5 horas à temperatura da câmara de 54°C.

Contudo, se a concentração é aumentada para 850-900 mg/l o tempo de exposição pode ser reduzido a 3 horas, acabando a esterilização sob as condições normais, de uso.

O composto pode ser utilizado para a chamada temperatura de esterilização fria ou de ambiente, para materiais ou objectos lábeis ao calor, mas o tempo necessário é consideravelmente mais longo do que com autoclavagem.

### 6.3.2 Concentrações

Devemos determinar a concentração do óxido de etileno no gás usado, porque é ele o componente tóxico e também o único bactericida. Só nas fumigações para insectos é que o dióxido de carbono apresenta um efeito sinérgico com o óxido de etileno.

#### Métodos de doseamento

A determinação no ar pode efectuar-se por *volumetria*.

O ar em exame é aspirado para uma solução titulada de HCl contendo 25-26 % de NaCl. Forma-se, assim, a cloridrina etilénica e o excesso de ácido é titulado com  $Ba(OH)_2$ .

Tal determinação não é, porém, possível na presença do  $CO_2$ .

O método colorimétrico baseia-se na formação da cloridrina etilénica e reacção desta com ácido sulfanílico diazotado, o que não é influenciado pela presença do  $CO_2$ , mas é perturbado pela existência de alcoóis e aldeídos. É um método bastante sensível que detecta cerca de 20  $\mu g$  de óxido de etileno.

Uma determinação mais cómoda da concentração do óxido de etileno na mistura gasosa presente no esterilizador é possível com um método *espectrográfico*, por intermédio dum aparelho U. R. 10 Zeiss, como se faz no Instituto de Epidemiologia e Microbiologia de Praga.

Usando um analisador gasoso de infravermelhos pode fazer-se a determinação da concentração do óxido de etileno tanto na mistura deste com anidrido carbónico como com os freons.

Os desvios, em relação aos valores teóricos da concentração, são considerados insignificantes, por serem da ordem dos 10 mg/l.

Pode ainda citar-se como um bom método a cromatografia em fase gasosa.

### 6.3.3 Temperatura

Na aplicação da esterilização gasosa a temperatura é um factor importante não só pelo seu efeito acelerador na taxa de mortalidade, como pelas limitações resultantes dos vários materiais termolábeis, particularmente daqueles constituídos por componentes plásticos.

A experiência demonstrou que uma temperatura da câmara, mantida na zona de 55° a 60 °C, é eficiente para a maioria dos materiais esterilizados por este processo.

### 6.3.4 Humidade

Quase todos os especialistas concordam que a humidade é essencial para a esterilização efectiva com o óxido de etileno.

As variações da humidade relativa nas vizinhanças dos esporos parecem afectar mais a esterilização do que as variações na concentração do óxido de etileno.

KAYE e PHILLIPS em 1949, aquando da publicação das suas primeiras séries de trabalhos, dedicaram um artigo ao efeito da humidade, onde demonstravam que uma humidade relativa de 28 % é óptima para uma percentagem de mortalidade de 90 % de esporos de *B. globigii* (mais correctamente *Bacillus subtilis* var. *niger*) a 25 °C, em aproximadamente 21 minutos, enquanto que humidades relativas de 65 % ou superiores exigem tempos de exposição maiores, conservando constante essa temperatura.

LOYD e THOMPSON informaram que o óxido de etileno a 1 mg/litro à temperatura de 55 °C e a uma humidade relativa entre 30 e 50 % era suficiente para destruir completamente 10<sup>9</sup> esporos de *B. globigii* ou 5 × 10<sup>5</sup> esporos de *Cl. sporogenes* inoculados em tiras de papel de filtro.

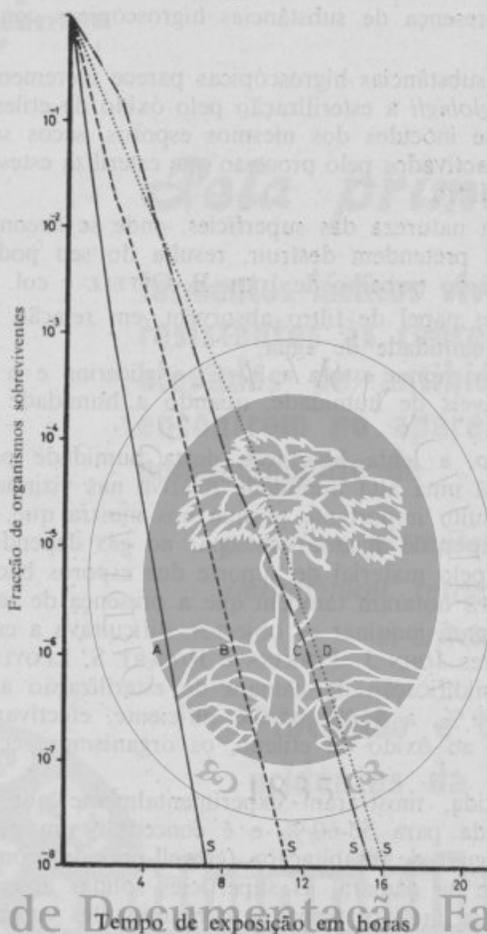
GABEL (1958) mostrou a necessidade de uma humidade relativa controlada de 20 a 40 %, para uma esterilização efectiva dos esporos bacterianos dentro do tempo de exposição mais curto.

Como se vê a humidade é necessária, mas tem que ser criteriosamente escolhida. Quando excessiva é normalmente prejudicial, e em quantidade reduzida, como veremos, leva à formação de resistências.

EISMAN verificou que o óxido de etileno não atravessa completamente grandes quantidades de roupa. Isto não será surpreendente se considerarmos o volume de água absorvido por um tecido que não é previamente seco e sabendo que, à temperatura de 30°, 1 grama de água absorve 0,4 g de óxido de etileno.

Foi CHARLES R. PHILLIPS quem verificou, com esporos depositados em pequenos pedaços de algodão, que o tempo necessário, para esterilizar a cerca de 30 % de humidade relativa, era metade do tempo indispensável para humidades próximas da saturação.

Se analisarmos o gráfico que se segue, vemos claramente que uma humidade relativa alta retarda a esterilização.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

S — estéril

Secos e acondicionados  
a humidade relativa

Expostos ao óxido de etileno  
e a uma humidade relativa

A	33 %	33 %
B	50 %	50 %
C	75 %	75 %
D	98 %	98 %

### 6.3.4.1 Referência à esterilização de superfícies sólidas impermeáveis, focando o problema das humidades

Foram ainda os investigadores KAYE e PHILLIPS que verificaram que os esporos existentes em objectos sólidos e impermeáveis, tais como vidro e metal, após conveniente secagem eram mais difíceis de esterilizar do que os esporos depositados em materiais porosos, tais como papel ou tecido.

Esporos de *Bacillus globigii* em diversos tipos de superfícies, previamente secas, foram expostos ao óxido de etileno, tendo-se obtido efeitos significativos, devido à presença de substâncias higroscópicas como a glicerina e o papel de filtro.

A ausência de substâncias higroscópicas parece incrementar a resistência dos esporos de *B. globigii* à esterilização pelo óxido de etileno.

Observou-se que inóculos dos mesmos esporos, secos sobre polistireno, poderiam não ser inativados pelo processo que esteriliza estes esporos quando secos em papel de filtro.

A influência da natureza das superfícies, onde se encontram os esporos microbianos que se pretendem destruir, resulta do seu poder higroscópico, conforme se conclui do trabalho de JOHN B. OPFELL e col.

A glicerina e o papel de filtro absorvem, em relação ao polistireno e ao vidro, grande quantidade de água.

Por este motivo, numa estufa a 32 °C, a glicerina e o papel absorvem quantidades apreciáveis de humidade, quando a humidade relativa é igual ou superior a 30 %.

Na esterilização, a lenta libertação desta humidade para o óxido de etileno seco manterá uma alta humidade relativa nas vizinhanças do esporo.

Este facto é muito importante porque nos mostra que, na esterilização, a quantidade de vapor de água a adicionar ao gás depende da quantidade de água absorvida pelo material de suporte dos esporos bacterianos.

KAYE e PHILLIPS notaram também que a presença de sais, na suspensão dos esporos usada para inocular os objectos, dificultava a esterilização.

Os investigadores JOHN J. PERKINS e ROBERT S. LLOYD, em 1961, concluíram que a humidificação da câmara de esterilização a uma humidade relativa de 20 a 40 %, a 54 °C, não é suficiente, efectivamente, para tornarem susceptíveis, ao óxido de etileno, os organismos secos nestas superfícies.

Em contrapartida, mostraram experimentalmente que se a humidade relativa é aumentada para 55-60 % e é concedido um período de tempo que se poderá designar de «habitação» («dwell-period») consecutivo à introdução da humidade na câmara, as superfícies sólidas absorverão humidade suficiente e, por esse motivo, torna os contaminantes susceptíveis ao óxido de etileno. Isto é explicado segundo G. MAYR («equipment for ethylene oxide sterilization», 1961), porque o efeito do óxido de etileno, do ponto de vista químico, observa-se através da solução. O óxido de etileno gasoso tem de ser dissolvido num meio conveniente, neste caso a água, para que passe através das membranas das células bacterianas e alcance os seus conteúdos.

Ainda poderíamos, se quiséssemos, admitir uma causa de origem mecânica: — a penetração difícil do óxido de etileno através da crosta forte e seca do esporo.

Podemos concluir que para a esterilização de superfícies impermeáveis convém humidades relativas mais altas.

Assim, poderíamos pensar em não fazer apenas uso da humidade relativa durante o processo da esterilização para conseguir a solução do óxido de etileno mas, numa primeira fase, preparar os microrganismos de modo a tumefazer as suas membranas e desta maneira torná-los mais sensíveis a acção daquele composto, o que poderia tornar possível a redução substancial dos tempos de exposição.

Laboratoire  
Lyocentre

## *Pela primeira vez*

**fermentos lácticos vivos, liofilizados,  
resistentes às concentrações mais  
elevadas de antibióticos que se  
encontrem no aparelho digestivo,  
nomeadamente de**

*penicilina, estreptomicina, neomicina,  
cloranfenicol, tetraciclina, bacitracina  
e eritromicina*

**Prevenção e tratamento dos  
acidentes da antibioterapia**



# **antibiophilus**

Caixa de 10 ampolas com 1,50 g de pó,  
para solução bebível, titulando  
um bilião de germes por grama

Registo N.º 786 na Direcção-Geral de Saúde  
(Decreto N.º 41 448)

**CENTRO DE LIOFILIZAÇÃO**

**FARMACÊUTICA**

MALAKOFF (FRANÇA)

REPRESENTANTES:

**GIMÉNEZ-SALINAS & C.ª**

Av. dos Estados Unidos da América, 10

LISBOA-5

## **COLEOCLINOL — GRANULADO**

**Estimulante Hepato-Biliar**

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas da kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametilnatetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.  
*Colecistoquinético — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA — PÓ**

**Hipercloridria — Gastralgias**

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladona.  
*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM — INJECTÁVEL**

**Complexo fosforado + Vitam. C**

COMPOSIÇÃO: — P-dimetilamino-O-toluil-fosfinato sódico — Ácido I-ascórbico puro.  
*Estimulante geral do metabolismo*

**LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA KEVEL  
EDUARDO DE ALMEIDA & C.  
PORTO**

# **PESTANA & FERNANDES, LDA.**

**Drogas, Produtos Químicos e Especialidades Farmacêuticas**

Telefones : 36 61 71 (PPC - 5 linhas)

Telegramas : PEBRANDES

Reagentes puros, «pro-analysis», e para microanálises / Indicadores e indicadores de PH / Matérias corantes e soluções de matérias corantes / Preparações diversas para microscopia / Preparados para — fins científicos / Papéis reagentes e papéis de filtro —

**Acessórios de Farmácia e de Laboratório  
Fornecimentos completos para Farmácias e Drogarias**

Fornecedores dos Hospitais e Laboratórios oficiais

Rua dos Sapateiros, 39 (Armazéns Gerais e Escritório)

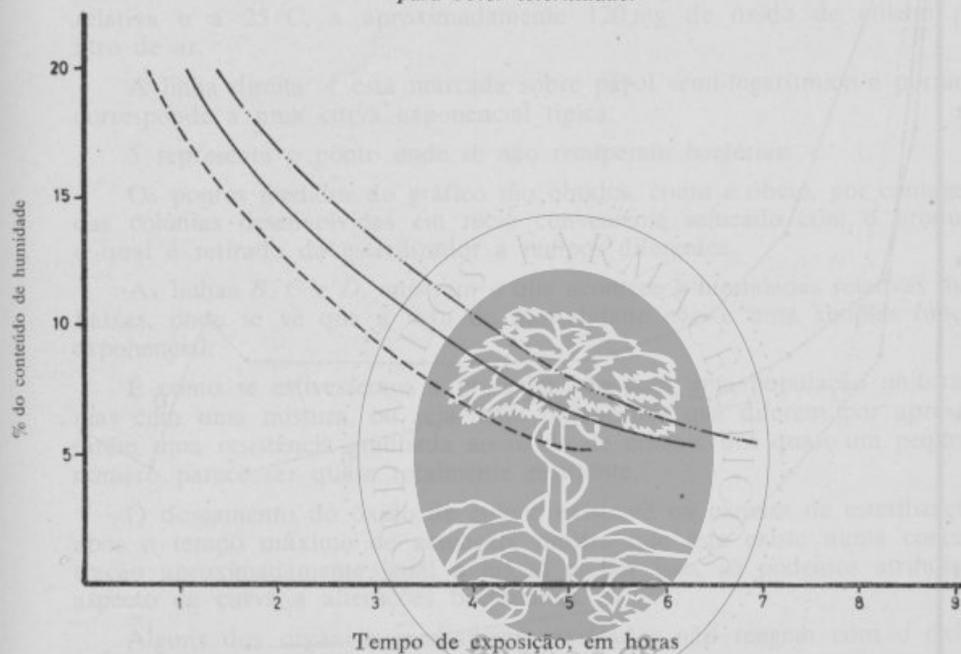
Rua da Prata, 153 (Representações)

Rua da Madalena, 179 (Químicos)

LISBOA

MAYR verificou que um aumento do conteúdo de humidade no material a ser esterilizado reduz consideravelmente o tempo de exposição, como se pode confirmar observando o gráfico abaixo representado.

*Relação entre o tempo de exposição e o conteúdo de humidade necessário para obter esterilidade:*



A resistência dos microrganismos ao óxido de etileno, na fase gasosa, está aparentemente relacionada com:

- Fase de crescimento do organismo.
- Número de esporos ou células por superfície ou volume.
- Estado de hidratação do organismo.

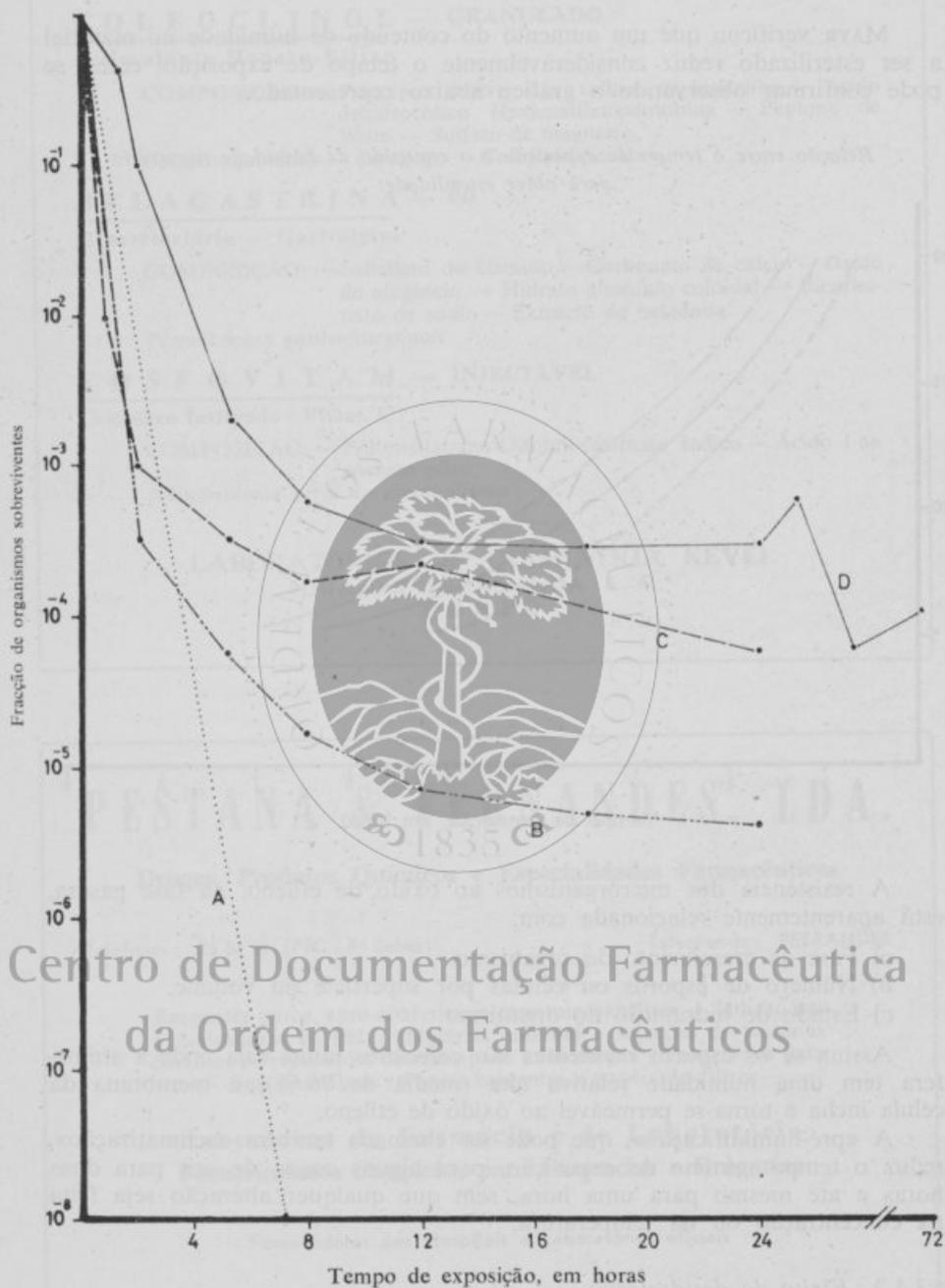
Assim, se os esporos resistentes são colocados numa sala onde a atmosfera tem uma humidade relativa alta (média de 95%), a membrana da célula incha e torna-se permeável ao óxido de etileno.

A «pré-humidificação», que pode ser chamada também «aclimatização», reduz o tempo mínimo de exposição, para alguns casos, de seis para duas horas e até mesmo para uma hora, sem que qualquer alteração seja feita na concentração ou na temperatura.

#### 6.3.4.2 Efeito da desidratação

Dissemos atrás que a resistência dos microrganismos ao óxido de etileno gasoso está relacionada com o estado de hidratação do organismo.

Pela observação do gráfico a seguir veremos que essa resistência é adquirida através da exsicação.



A linha A representa o efeito do óxido de etileno, no que respeita à esterilização, sobre o que se considera o «padrão de operação» e que consiste em pedaços de algodão secos (os quais foram previamente inquinados com uma suspensão de esporos de *B. globigii* preparada de tal maneira que, em cada pedaço de algodão, ficavam cerca de 500 000 a 5 000 000) e mantidos a 33 % de humidade relativa e então expostos, à mesma humidade relativa e a 25 °C, a aproximadamente 120 mg de óxido de etileno por litro de ar.

A linha direita A está marcada sobre papel semi-logarítmico e portanto corresponde a uma curva exponencial típica.

S representa o ponto onde se não recuperam bactérias.

Os pontos medidos do gráfico são obtidos, como é óbvio, por contagens das colónias desenvolvidas em meio conveniente semeado com o produto, o qual é retirado do esterilizador a tempos diferentes.

As linhas B, C e D, mostram o que acontece a humidades relativas mais baixas, onde se vê que a taxa de mortalidade não é uma simples função exponencial.

É como se estivessemos a proceder não com uma população uniforme, mas com uma mistura, ou seja, com organismos que diferem por apresentarem uma resistência graduada ao óxido de etileno, dos quais um pequeno número parece ser quase totalmente resistente.

O doseamento do óxido de etileno existente na câmara de esterilização, após o tempo máximo de actuação, mostra que este existe numa concentração aproximadamente igual à inicial e, por isso, só podemos atribuir o aspecto da curva a alterações bacterianas.

Alguns dos organismos altamente exsiccados não reagem com o óxido de etileno e tornam-se assim *resistentes*.

O *vácuo* origina um efeito análogo e as experiências, efectuadas neste capítulo por C. R. PHILLIPS, levam-nos a concluir que resulta da acção desidratante deste sobre os microrganismos. Com o *vácuo* e *alta temperatura* o efeito é ainda mais pronunciado.

Estas resistências adquirem-se rapidamente.

## da Ordem dos Farmacêuticos

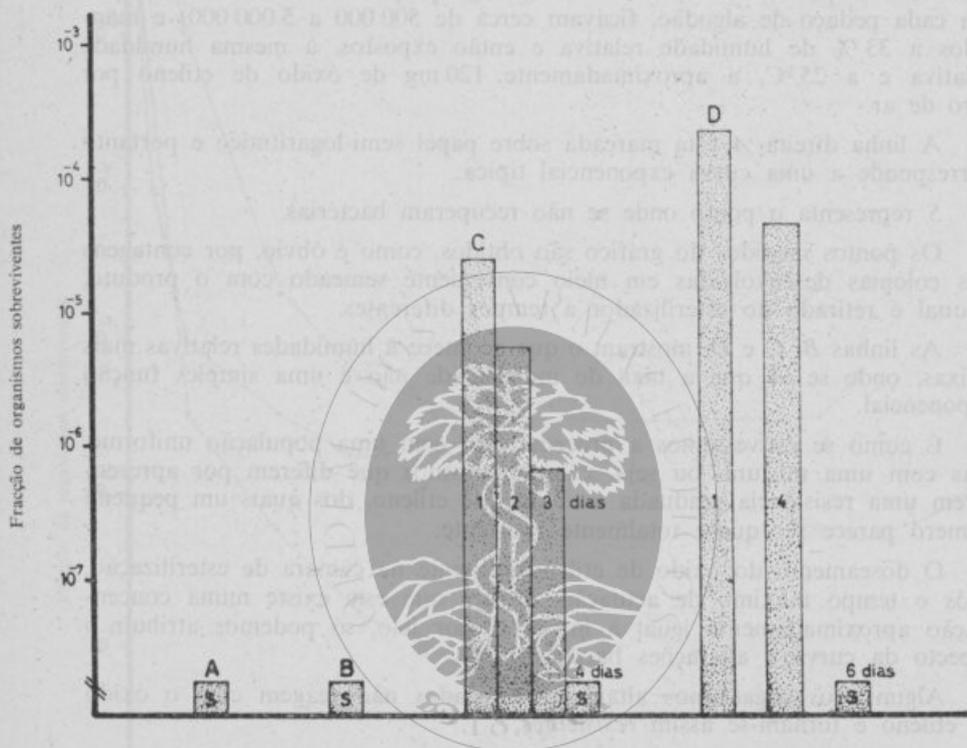
### 6.3.4.2.1 Soluções para vencer a resistência adquirida por desidratação

Para vencer este efeito duas espécies de soluções podem ser adoptadas:

- 1.º — Humedecer o material e secá-lo rapidamente até à humidade relativa óptima, que para a maioria dos casos é de 33 %.
- 2.º — Re-hidratá-lo sem completo humedecimento.

Esta técnica, contudo, mostra-se mais difícil ou deficiente.

Para melhor compreensão analisemos o seguinte gráfico, retirado também, dos trabalhos de CHARLES R. PHILLIPS:



- A — Aspargido com água, trabalhando imediatamente a 33 % de humidade relativa  
 B — Aspargido com água, equilibrado a 33 % de humidade relativa por um dia, trabalhando a humidade relativa de 33 %  
 C — Equilibrado a 98 % de humidade relativa por 1, 2, 3 ou 4 dias, trabalhando a 33 % de humidade relativa  
 D — Equilibrado a 75 % de humidade relativa por 1, 4 ou 6 dias, trabalhando a 33 % de humidade relativa  
 S — Estéril

Verifica-se o efeito da rehidratação em esporos de *B. subtilis* colocados em pedaços de algodão, expostos ao óxido de etileno a 120 mg/l, a 25 °C, por 8 horas. Todos os pedaços foram previamente secos a menos de 1 % de humidade relativa.

A rehidratação, secagem ou equilíbrio obtém-se, conforme os casos, colocando-os em exsicadores que contenham soluções salinas padrões, de cloreto de magnésio para humidade relativa de 33 %; de cloreto de sódio para humidade relativa de 75 % e de dicromato de potássio para a humidade relativa de 98 %.

*Nota:* Para efectuar esta secagem basta colocar os esporos num exsicador com sulfato de cálcio anidro.

Assim, se a extrema desidratação concorre para que os microrganismos se tornem mais resistentes ao tratamento pelo óxido de etileno, e se este efeito não é facilmente revertido, uma das soluções óbvias é não permitir excessiva desidratação.

Desta maneira, evita-se a necessidade de posterior re-hidratação e os problemas que daí advêm.

#### 6.4 *Modo de acção*

O poder esterilizante do óxido de etileno explica-se pela sua acção alquilante sobre as proteínas das células e esporos.

A reacção fundamental é a substituição de um átomo de hidrogénio nas moléculas proteicas por um grupo alquilo.

Tal substituição pode ter lugar devido aos grupos oxidríflicos, alcoólicos ou fenólicos, grupos aminas, iminas ou tiois, e associa-se à libertação do átomo de oxigénio do ciclo.

#### 6.5 *Vantagens e inconvenientes da esterilização pelo óxido de etileno*

Entre as vantagens da esterilização pelo óxido de etileno citamos as seguintes:

- Poucos materiais danificados.
- Efectivo à temperatura ambiente.
- Efectivo a humidades baixas.
- Pequeno efeito residual.
- Bactericida, não bacteriostático.
- Efectivo contra todos os organismos.
- Boa penetração.

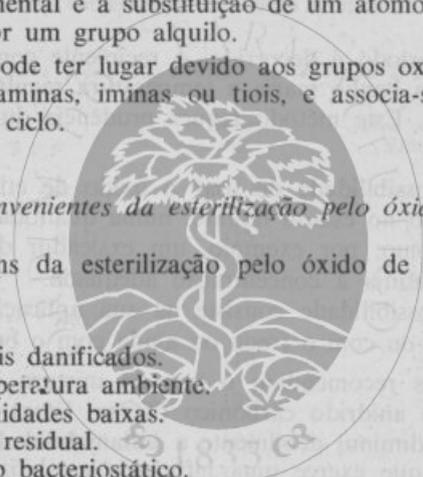
Dentre as desvantagens podemos enumerar:

- Actuação lenta.
- Exigir equipamento especial.
- Ser tóxico.
- Inflamável.
- Ser dispendioso.

A mais importante das vantagens enumeradas é a de danificar poucos materiais.

Nesta base, o óxido de etileno tornou-se de primordial importância nas técnicas de esterilização.

O facto de, com este gás, podermos esterilizar muitos objectos ou materiais até agora não esterilizáveis coloca as desvantagens do óxido de etileno na categoria dos prejuízos inevitáveis, os quais temos de tolerar para efectuar certos trabalhos que não poderiam ser realizados por outros meios conhecidos actualmente.



Centro de Documentação Farmacêutica  
Ordem dos Farmacêuticos

### 6.6 Modalidades de emprego do óxido de etileno como agente esterilizante

Com o óxido de etileno pode esterilizar-se na fase líquida ou na gasosa.

Com o líquido é possível esterilizar os meios de cultura das fermentações na produção dos antibióticos, adicionando-o ao meio na concentração de 0,5 % e deixando-o actuar por uma hora, à temperatura de 4 °C. De igual modo pode ser aplicado, segundo BRIEDIGKEIT e HORN, mediante a adição de 0,5-1 % do gás líquido, para esterilizar caldos de cultura como: os caldos de carne, leite e sangue. A actuação por duas horas leva à destruição das formas vegetativas e por um período de seis horas à dos esporos. Neste caso, o óxido de etileno arrefecido a 4 °C é adicionado ao material a esterilizar à mesma temperatura, deixando-se seguidamente na geleira pelo tempo necessário.

Quando tal período é decorrido, o recipiente contendo o material esterilizado é posto em banho maria a temperatura regulável a fim de evaporar o óxido de etileno. Este método requer prudência durante a evaporação no ar ambiente.

A primeira possibilidade de usar o óxido de etileno no estado gasoso consiste em lançá-lo no estado líquido, numa quantidade calculada, para um espaço fechado, como, por exemplo, um exsiccador de Scheibler e deixá-lo evaporar até que atinja a concentração adequada.

A segunda possibilidade consiste na sua aplicação em mistura com o anidrido carbónico ou com o freon ou ainda com o brometo de metilo.

Alguns autores recomendam o uso da mistura de 90 % de óxido de etileno e 10 % de anidrido carbónico (TGaz, Etox), onde a pequena percentagem de CO<sub>2</sub> diminui debilmente a inflamabilidade do óxido de etileno, ao mesmo tempo que exerce uma influência estabilizante sobre a sua conservação.

Outra mistura preconizada é aquela que contém cerca de 10 % de óxido de etileno e 90 % de anidrido carbónico (Sterivit Gaz<sup>R</sup>, Carboxide<sup>R</sup>, Etoxen<sup>R</sup>), a qual se aplica normalmente como fumigante e deve ser embalada sob a forma de gás em cilindros resistentes a altas pressões. A mistura não é homogénea e não está bem adaptada ao uso em pequena escala.

Eventualmente, em lugar do anidrido carbónico, utiliza-se o freon<sup>R</sup>.

O Cryoxide<sup>R</sup> é constituído por:

Freon 11 (triclorofluormetano) .....	79 %
Freon 12 (diclorodifluormetano) .....	10 %
Óxido de etileno .....	11 %

A vantagem das misturas com o freon resulta duma menor tensão de vapor e do maior conteúdo em óxido de etileno por unidade de vazio.

A primeira formulação preparada continha 19 %, em peso, de óxido de etileno em diclorodifluormetano. Esta solução, contudo, libertava vapor inflamável, numa estreita zona de proporções da mistura com o ar.

Mesmo a mistura, em peso, de 18 % no óxido de etileno com 82 % de diclorodifluormetano, é inflamável numa pequena zona de mistura de ar-óxido de etileno-freon 12.

Estando o óxido de etileno a 16 %, nas condições de ensaio, não há inflamabilidade mas, para proporcionar uma boa margem de segurança, aquando do seu uso prático em grandes câmaras ou quando se trabalha a temperaturas elevadas, é aconselhável o uso de fórmulas onde o óxido de etileno esteja reduzido a 12 % ou menos.

### Inflamabilidade limite em grandes câmaras a temperaturas elevadas

Misturas de óxido de etileno e freon 12. Pressão barométrica 29,67 — 30,00 polegadas

Composição da mistura, % p/p:		Temp. °C	Teste da inflamabilidade
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	C Cl <sub>2</sub> F <sub>2</sub>		
16,0	84,0	112	+
15,0	85,0	92	+
14,0	46,0	122	-
		110	+
		108	+
13,0	87,0	104	+
12,5	87,5	124	+
		130	-
12,0	88,0	142	-
		120	-
		144	-
		121	-
		141	-

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Enfim, nas misturas do óxido de etileno e do brometo de metilo, verificou-se um efeito sinérgico destas duas substâncias na concentração de 5 % de brometo de metilo e 10 % de óxido de etileno em anidrido carbónico.

O óxido de etileno concentrado encontra-se no comércio em balas de aço ou ainda puro em ampolas de vidro, mas neste último caso nas quantidades de 50-100 ml:

A mistura do óxido de etileno com anidrido carbónico ou freon também se encontra no mercado acondicionado em balas destinadas ao emprego múltiplo, ou ainda em embalagens para uma única esterilização.

Foram os laboratórios da N. S. Army Chemical Corps Research and Development Command que tomaram a seu cargo a preparação de fórmulas de óxido de etileno para acondicionamento, a baixa e média pressão, em embalagens de tamanho reduzido e a preço acessível e ainda em embalagens de grande capacidade, usadas especialmente na descontaminação de espaços muito grandes.

### 6.6.1 *Aparelhagem para a esterilização*

Presentemente, a metodologia de manuseamento do óxido de etileno está razoavelmente bem defenida e o equipamento e os métodos estão sendo usados largamente para fins de esterilização nas indústrias farmacêuticas, para tecidos cirúrgicos, nas instituições de investigação e em muitos hospitais.

Para a aplicação do óxido de etileno pode fazer-se uso de recipientes com capacidades que oscilam desde a de um exsiccador de laboratório a câmaras de dimensões apreciáveis.

Existe por sua vez aparelhagem improvisada para a esterilização pelo óxido de etileno e ainda possibilidades de uma esterilização, à pressão atmosférica normal, com a mistura gasosa em sacos de matéria plástica.

Inicialmente usaram-se esterilizadores com vaporizadores adaptados e mais tarde é que surgiram os esterilizadores a gás.

No mercado mundial encontram-se aparelhos vários como: Asmsco Cryotherm Cold Sterilizer, da casa Amsco (U. S. A.), D. M. B. — Sterivit da casa Sterivit (Mainz) e também da casa Santolo — Sohlberg (Finlândia), podendo afirmar-se que durante estes últimos anos ocorreram nítidos melhoramentos no desenho, construção e função dos esterilizadores pelo óxido etileno.

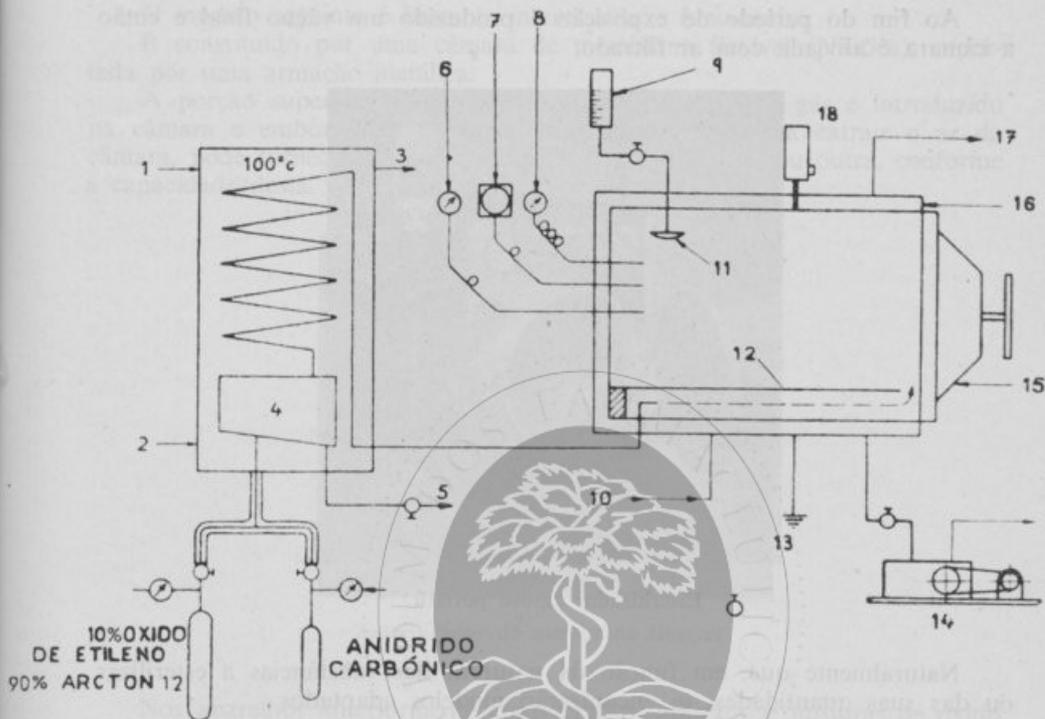
Existem actualmente vários tipos de esterilizadores de gás, comercialmente disponíveis em várias capacidades, para satisfazerem as necessidades duma grande variedade de aplicações tanto na Indústria como nos Hospitais.

Para cumprir as especificações da esterilização gasosa, o equipamento moderno compreende principalmente uma câmara de esterilização do tipo «autoclave» e um sistema de controle automático.

O sistema de controle inclui uma bomba de vácuo, para produzir um vácuo inicial e final na câmara, um elemento de aquecimento com termo-reguladores, várias válvulas para controlar a introdução de gás na câmara e mantê-lo a uma pressão correcta, bem como um sistema para admitir a quantidade desejada de humidade (vapor de água) para dentro da câmara e manter um nível de humidade constante através do período de exposição, indicando ou anotando a humidade em termos de humidade relativa.

Em adição ao sistema de controle é considerado essencial instalar um filtro esterilizante para filtração do ar, à medida que este entra na câmara quando se elimina o vácuo final.

Apresenta-se a seguir um esquema duma unidade de esterilização por óxido de etileno, o qual é bastante elucidativo.



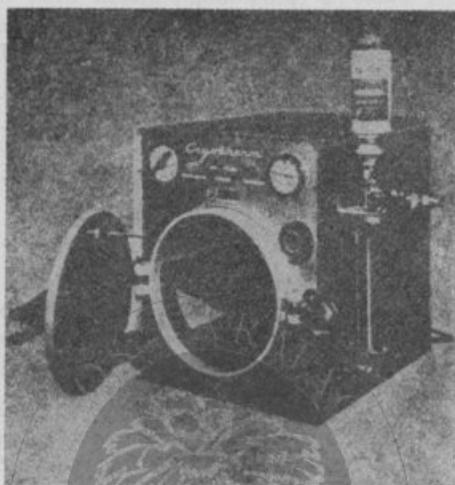
- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1 — Permutador de calor         | 10 — Água de refrigeração da câmara exterior |
| 2 — Entrada de calor            | 11 — Distribuidor de água                    |
| 3 — Saída de calor              | 12 — Placa perfurada                         |
| 4 — Câmara de expansão          | 13 — Terra                                   |
| 5 — Torneira de purga           | 14 — Bomba de vácuo                          |
| 6 — Regulador de pressão        | 15 — Porta                                   |
| 7 — Registo gráfico de pressões | 16 — Câmara exterior                         |
| 8 — Termómetros                 | 17 — Saída de água                           |
| 9 — Humidificador               | 18 — Válvula de segurança                    |

Ainda para ilustrar o que foi exposto, chama-se a atenção para o modelo abaixo, usado nos E. U. A., de esquema simples, que emprega directamente o gás Cryoxide a partir duma vasilha de lata de 21 onças (650 gr). Primeiramente é produzido o vácuo na câmara; no frasco lateral lança-se Cryoxide até metade, se pretendermos óxido de etileno na concentração de 600 mg por litro; ou enche-se completamente se quisermos 900 mg/l, o que dependerá do tempo de exposição desejado e só depois será libertado para dentro da câmara.

O cronómetro é regulado manualmente para o tempo de exposição pretendido.

A câmara é automaticamente aquecida e controlada por um termo-regulador.

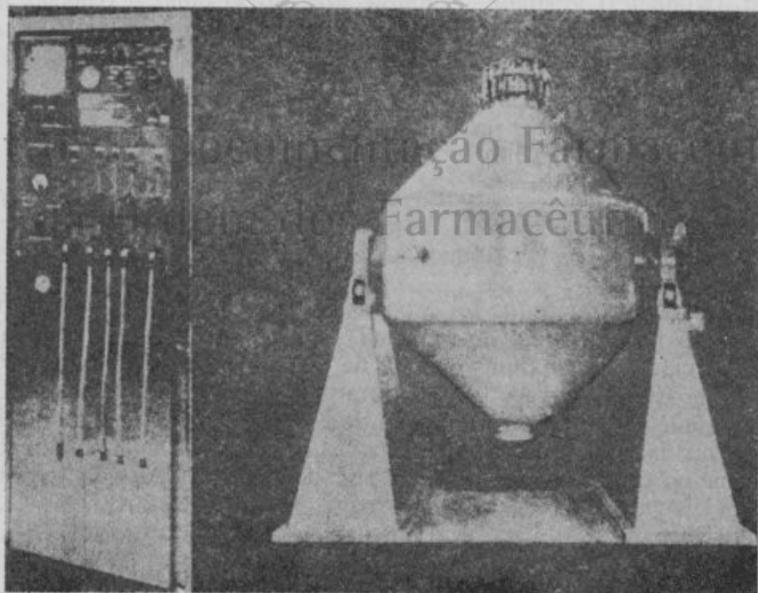
Ao fim do período de exposição é produzido um vácuo final e então a câmara é aliviada com ar filtrado.



Esterilizador gasoso portátil

Naturalmente que, em função da natureza das substâncias a esterilizar ou das suas quantidades, se encontrarão modelos adaptados.

Assim, efectua-se já a esterilização gasosa de materiais em pó, sujeitando-os ao óxido de etileno numa máquina misturadora — rotativa.

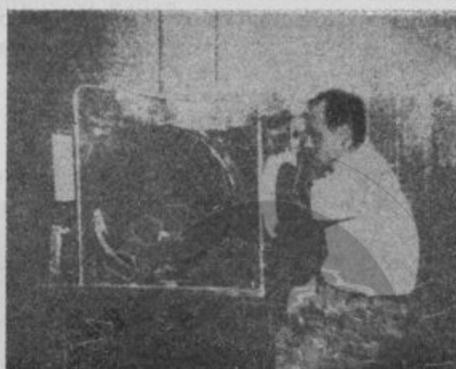


Esterilizador para pó

O modelo seguinte é bastante interessante e funcional.

É constituído por uma câmara de membrana flexível (plástica), suportada por uma armação metálica.

A porção superior, em pregas, expande-se quando o gás é introduzido na câmara e embora não exista nenhum mecanismo para extrair o ar da câmara, pode fornecer-se uma concentração de 620 mg/l ou outra, conforme a capacidade desta.



Esterilizador de membrana flexível

Nos aparelhos anteriormente considerados, utilizam-se misturas de óxido de etileno com gases inertes, nas quais a inflamabilidade do óxido de etileno estava completamente impedida.

Como os gases inertes desenvolvem uma pressão relativamente elevada, desde 1,6 a 6 atmosferas para as misturas, é portanto necessário Equipamento à prova de pressão.

Trabalhar a estas pressões envolve certos riscos.

O leve relaxamento dum junta na maquinaria pode permitir o escape do óxido de etileno, o que é arriscado para o pessoal que a manuseia.

Por outro lado o manuseamento dos cilindros de aço, nos quais a pressão está acima de 50 atmosferas, é potencialmente perigoso e uma falha na válvula de conexão do tubo com a câmara poderá ser catastrófica. Se o gás, a esta alta pressão, entrar na câmara, rebenta-a, porque ela não é suficientemente forte para lhe resistir.

Resolvidos estes problemas técnicos, resta-nos ainda considerar o problema económico, uma vez que nestas misturas apenas o óxido de etileno tem um efeito bactericida e, nelas como já vimos, apenas se encontram na proporção de 10 a 12 %.

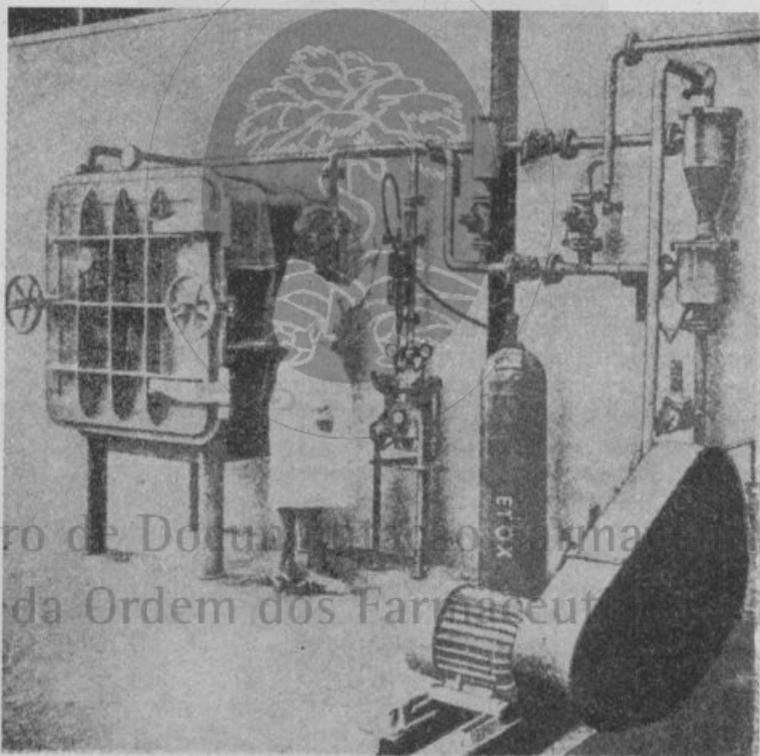
Pensou-se, portanto, em efectuar a esterilização com óxido de etileno na ausência de oxigénio, isto é, sob vácuo. Desta maneira também se elimina a inflamabilidade.

Existem, no comércio, aparelhos de vácuo, alguns fornecidos pela Casa Degesch, os quais utilizam o Etox (mistura de 90 % de óxido de etileno com 10 % de anidrido carbónico) que como já dissemos é ainda inflamável. Aqui o anidrido carbónico tem um efeito estabilizador tal que permite que o gás seja armazenado por períodos longos.

Estes equipamentos consistem normalmente no seguinte: uma câmara de vácuo rectangular, ou várias câmaras juntas, sendo a capacidade adaptada às necessidades; uma bomba de êmbolo de ar arrefecido por água, que pode produzir no mínimo 95 % de vazio em poucos minutos; um vaporizador especial à prova de explosão; um sistema de circulação, juntamente com válvulas rotativas, etc.

O seu manuseamento é simples: o artigo a ser esterilizado é colocado na câmara, fecha-se, estabelece-se o vácuo e adiciona-se Etox na quantidade necessária. Após o tempo de actuação o Etox é removido por meio da bomba, ao mesmo tempo que ar fresco penetra na câmara através dum filtro esterilizante.

Repetindo várias vezes este processo de ventilação, o óxido de etileno é quase completamente eliminado.



*Instalação para fumigação sob vácuo*

#### *6.7 Métodos de avaliação do poder esterilizante e da esterilidade obtida*

Porque o meu trabalho também compreende um capítulo sobre testes de esterilidade, apenas acentuarei que na avaliação de qualquer agente esterilizador é essencial usar-se uma larga gama de microrganismos.

Como organismos-teste têm sido muitíssimo usados esporos de *Bacillus subtilis* var. *niger* e de *B. globigii* (ATCC 9572), em número variável com a população bacteriana que pode ocorrer naturalmente no objecto.

Para avaliação da esterilidade podemos seguir os processos descritos na XVI edição da *United States Pharmacopeia*, usando o meio fluido de tioglicolato e incubando a 32 C, por 7 dias.

A apreciação dos resultados consistirá em verificar se prevalece uma ordem logarítmica de morte sobre os microrganismos ou, como oficialmente é exigido, o teste «tudo ou nada».

## 6.8 Aplicações

O óxido de etileno no estado gasoso é utilizado como agente esterilizador para uma larga gama de artigos comerciais, equipamentos, víveres, etc., bem como em muitos ramos da moderna medicina, higiene e farmácia.

Há imensas substâncias incluindo as termolábeis, que não podem ser esterilizadas por métodos que empreguem o calor seco ou húmido ou a irradiação, pois correriam o perigo de sofrerem alterações drásticas nas suas estruturas.

O uso do óxido de etileno como agente esterilizante parece fechar a brecha.

Poderemos agrupar estes materiais em duas categorias, de acordo com a Indústria a que primariamente estão ligados:

### 1.º — Indústria alimentar.

Especiarias, vagens de baunilha, cogumelos secos, alimentos de noz, leite em pó, amido, legumes, gelatina, pó de cacau, pó de ovos secos, vegetais secos.

JAROMIR SYNEK indica ainda:

Carne, pão embalado, condimentos.

Neste campo pretende-se a destruição dos organismos putrefactores e patogénicos, tais como *Salmonellas* e *Escherichia coli*.

### 2.º — Indústria farmacêutica e de equipamento médico:

Comprimidos para uso injectável, ligaduras, rolhas de borracha, catéteres (sondas para operações) de borracha ou plástico, embalagens de suturas, artigos de drenagem, embalagens e frascos de plástico, lotes intravenosos, conjuntos de seringas e ampolas, oxigenadores de sangue, máquinas coração-pulmão, antibióticos, instrumentos cirúrgicos, camas hospitalares, roupas.

Ainda poderei acrescentar uma lista de outros materiais, para vincar melhor a importância deste método.

Assim, também poderão ser esterilizados sem perigo:

Couro, lã, algodão, seda, feltro, nylon, rayon, papel (incluindo livros e cartão fino), plásticos, madeira, palha, tintas, louças de barro, metais, pedras semi-preciosas, celofane, borracha, etc.

Uma das mais recentes recomendações para o uso do óxido de etileno é como agente de esterilização de veículos espaciais interplanetários (PHILLIPS e HOFFMAN, 1960).

### 6.8.1 *Problemas técnicos*

A aplicação da esterilização pelo óxido de etileno requer atenção para certos problemas técnicos, os quais deverão ser resolvidos antes da aceitação dum ciclo padronizado.

Estes problemas são os seguintes:

Embalagem dos materiais;

Óxido de etileno residual no artigo exposto;

Toxicidade do óxido de etileno residual;

Períodos de quarentena necessários para a dissipação do gás nos materiais esterilizados.

#### 6.8.1.1 *Embalagem dos materiais*

A importância da permeabilidade das embalagens dos produtos a esterilizar pelo óxido de etileno é grande, pois se aquelas não forem atravessadas pelo gás não há contacto deste com os produtos e conseqüentemente a esterilização não se processa. Por isso, farei uma referência ao problema da permeabilidade, para o óxido de etileno e brometo de metilo, de algumas películas de polímeros mais vulgarmente usadas.

A constante de permeabilidade para qualquer gás varia enormemente com a natureza dos polímeros, sendo tais diferenças atribuídas às características físicas e químicas das membranas.

Os polímeros amorfos são mais permeáveis que os cristalinos e estes apresentam uma permeabilidade que depende do grau de cristalização.

Não fiquemos, no entanto, com a ideia que é apenas a cristalinidade que determina a taxa de transmissão, pois outros factores a influenciam tais como: forças de coesão, simetria da molécula, arranjo molecular, ramificações das cadeias dos polímeros, etc.

Quanto à influência da natureza do gás, em relação à permeabilidade, direi resumidamente que os factores determinantes são o diâmetro molecular do gás e a sua solubilidade na película, sendo esta última, por sua vez, dependente da facilidade de condensação do gás sobre a parede do polímero.

No caso do óxido de etileno e do brometo de metilo há ainda a considerar a dependência da permeabilidade em relação à pressão.

Das considerações anteriores concluímos que as películas apresentam, em função da sua constituição, permeabilidades necessariamente diferentes,

e o quadro a seguir indica a ordem de grandeza dessas variações, expressas em constantes de permeabilidade.

### Constantes de permeabilidade de óxido de etileno em relação a alguns polímeros

Polímero	Temp. °C	Pressão mm de Hg	P × 10 <sup>4</sup>	
Lumarite P-912	0	75	1,7	
		149	6,1	
		163	7,4	
		235	28,0	
		30	163	4,0
Mylar	60	163	3,5	
	30	340	0,013	
	60	340	0,026	
Pliofilm	80	295	0,023	
		195	0,030	
		340	0,044	
		0	75	2,9
		123	4,2	
Saran	30	180	12,0	
		236	30,0	
		343	73,0	
		260	0,064	
		260	0,10	
Kel-F (Trithene B)	0	333	0,12	
	30	333	0,13	
	60	417	0,15	
Polietileno	0	333	0,44	
		81	2,2	
		166	2,1	
		191	2,7	
		237	3,2	
Ethocel	30	374	5,9	
		237	10,0	
		237	35,0	
		230	41,0	
		325	43,0	
Poly (álcool polivinílico)	0	347	41,0	
		338	0,0002	

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

P — Const. de permeabilidade

Entende-se por constante de permeabilidade, o número de centímetros cúbicos de gás que, a uma temperatura padrão, atravessam em 1 segundo, a área de 1 cm<sup>2</sup> de uma película com 1 mm de espessura, a uma pressão diferencial de 1 cm de Hg.

Fica assim claro que há materiais de embalagem mais convenientes que a fita do poliéster «Mylar» muito usada nos U. S. A. para embalagem de alimentos e outros produtos.

Mais problemas de primordial importância, na esterilização pelo óxido de etileno, são a quantidade de gás remanescente no material esterilizado, após remoção da câmara, a toxicidade deste resíduo e o período de quarentena necessário antes do material poder ser usado.

Para cada caso devem determinar-se experimentalmente esses valores os quais dependem, como é natural, da natureza da substância a esterilizar e ainda da concentração do óxido de etileno e dos tempos de exposição.

Devo aqui também chamar a atenção para o facto de esporos poderem sobreviver no interior dos cristais e de que tais inclusões afectam a capacidade esterilizante dos agentes gasosos, devido ao impedimento no contacto entre estes e os microrganismos.

Este facto foi demonstrado por ABBOT e col. e observado com formaldeído. O óxido de etileno sobre o sal de Rochelle mostrou em diversas experiências que os fenómenos da inclusão se aplicam a muitos outros materiais cristalinos.

Por este motivo o «contrôle» da esterilização gasosa deve ser tão rigorosa como o dos processos assépticos, e não se deverá aceitar que a exposição aos gases seja tão eficiente como a autoclavagem ou o calor seco.

## 7. CONCLUSÃO E CRÍTICA

Problemas adicionais surgiram com a tentativa da esterilização de alimentos.

Como em todos os processos de esterilização, o próprio mecanismo de acção supõe uma contra-indicação, ao menos potencial, para a esterilização de alimentos e medicamentos.

Antes de empregar o óxido de etileno na esterilização de um produto farmacêutico, é necessário comprovar a ausência de qualquer efeito secundário que afecte as propriedades terapêuticas do produto.

Observou-se uma diminuição na curva de crescimento de ratas alimentadas com caseína esterilizada com óxido de etileno, efeito que desaparece quando se junta metionina à dieta.

NICKELSEN (1957) e WINDMUELLER e colaboradores (1956) descreveram que as vitaminas tais como a tiamina (aneurina), ácido nicotínico, riboflavina, ácido fólico e os aminoácidos (histidina, metionina e lisina) são destruídos de maneira sensível quando expostos ao óxido de etileno.

Mais investigações neste campo são necessárias para definir as limitações do óxido de etileno quando aplicado a alimentos.

Pode concluir-se este estudo sobre «Esterilização por substâncias químicas no estado gasoso», a que se deu especial relevo ao óxido de etileno, afirmando que para além de quanto se conhece sobre o éter cíclico mais simples e suas aplicações, um vasto campo de investigação se nos apresenta.

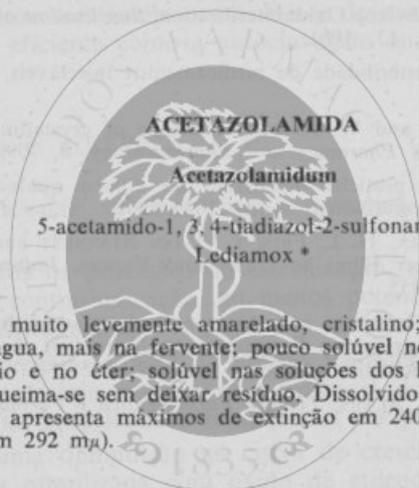
Não quero de deixar de expressar aqui o meu agradecimento aos Ex.<sup>mos</sup> Senhores Professores Doutores Luís Vasco Nogueira Prista e Joaquim José Nunes de Oliveira pela orientação amiga que me dispensaram, aos Doutores Alfredo Amaral e Albuquerque e Rui Morgado pela valiosa bibliografia tão amavelmente cedida e por fim ao Professor Doutor António José da Silva Costa por ter permitido a apresentação deste trabalho.

## BIBLIOGRAFIA

- F. VAZQUEZ, Operaciones Generales, *Enciclopédia Farmacéutica*, A. Dell Pozo e E. Gaston de Iriate, Tomo II.
- W. MOLLA, *Controlli Biologici dei Prodotti Iniettabili*.
- EDWARD O. HAENNI, WILBUR A. AFFENS, HARRY G. LENTO, ALFRED H. YEOMANS and R. A. FULTON, New nonflammable formulations for sterilizing sensitive materials, *Industrial and Engineering Chemistry*, 51, 685, 1959.
- CHARLES R. PHILLIPS, The Sterilising Properties of Ethylene Oxide, *Sterilisation of Surgical Materials*, Symposium, April 11, 13, 1961.
- JOHN J. PERKINS and ROBERT S. LLOYD, Applications and Equipment for Ethylene Oxide Sterilisation, *Sterilisation of Surgical Materials*, Symposium, April, 11, 13, 1961.
- G. MAYR, Equipment for Ethylene Oxide Sterilisation, *Sterilisation of Surgical Materials*, Symposium, April, 11, 13, 1961.
- A. LUPI NOGUEIRA, Est. e esterilidade de medicamentos injectáveis, *Revista Portuguesa de Farmácia*, 1959.
- G. F. ABBOTT, J. COCKTON and W. JONES, Resistance of crystalline substances to gas sterilization, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 8, 709, 1956.
- JAROMIR SYNEK, Possibilitá pratiche dell'ossido de etilene quale agente sterilizante, *Bolletino Chimico Farmacéutico*, Anno 103, 1964.
- RICHARD WAACK, N. H. ALEX, H. L. FRISCH, VIVIAN STANNETT and MICHAEL SZWARC, Permeability of Polymer Films to Gases and Vapors, *Industrial & Engineering Chemistry*, 47, 2524, 1955.
- JOHN B. OPFELL, JOHN P. HOHMANN and ARTHUR B. LATHAM, Ethylene Oxide Sterilization of Spores in Hygroscopic Environments, *Journal of the American Pharmaceutical Association* (Scientific edition), 48, 617, 1959.
- NOGUEIRA PRISTA e CORREIA ALVES, *Técnica Farmacéutica e Farmácia Galénica*.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# ADENDA DA FARMACOPEIA



Pó branco ou muito levemente amarelado, cristalino; inodora e insípida; muito pouco solúvel na água, mais na fervente; pouco solúvel no álcool e na acetona, insolúvel no clorofórmio e no éter; solúvel nas soluções dos hidróxidos alcalinos. Fusível a cerca de 258°; queima-se sem deixar resíduo. Dissolvido em solução centinormal de hidróxido de sódio apresenta máximos de extinção em 240  $m\mu$  e em 292  $m\mu$  ( $E$  1%, 1 cm = 600  $\pm$  30, em 292  $m\mu$ ).

Misture 0,5 g da acetazolamida com 5 ml de água e 1 ml de solução normal de hidróxido de sódio; ajunte 0,5 g de zinco em pó e 0,5 ml de ácido clorídrico; desenvolve-se ácido sulfídrico, reconhecível pelo cheiro.

Dissolva 0,10 g da acetazolamida em 5 ml de solução normal de hidróxido de sódio e ajunte 5 ml duma solução contendo 1 por cento de cloridrato de hidroxilamina e 1 por cento de sulfato de cobre aqueça a banho de água durante cinco minutos; o líquido fica límpido e desenvolve-se cor amarela, intensa.

Seca na estufa a 105° até peso constante, não perde mais de 0,5 por cento de peso.

Agite 0,2 g da acetazolamida com 10 ml de solução normal de hidróxido de sódio; o líquido fica límpido e incolor, ou muito levemente amarelado (*substâncias estranhas*).

Aqueça a 70°, durante 5 minutos, uma mistura de 2 g da acetazolamida com 100 ml de água; deixe arrefecer e filtre; no filtrado, que deve ter pH compreendido entre 4,0 e 6,0 faça os ensaios:

- a 25 ml ajunte 1 ml de ácido azótico e igual volume de solução de azotato de prata; não precipita (*cloretos*);
- a 25 ml ajunte 1 ml de ácido clorídrico e igual volume de solução de cloreto de bário; não precipita (*sulfatos*);
- a 10 ml ajunte II gotas de ácido e V gotas de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*).

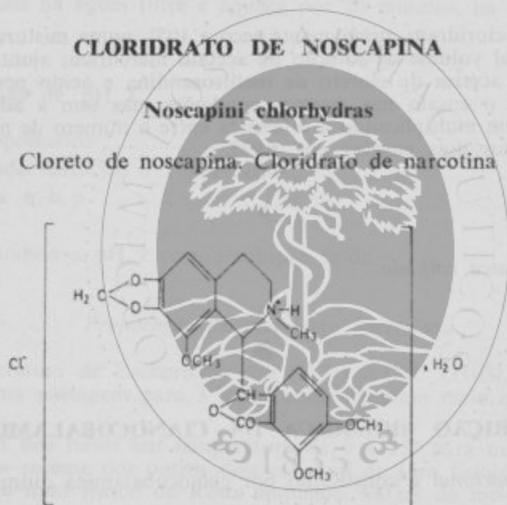
Deve conter, no mínimo, 97,5 por cento de  $C_4H_8N_4O_3S_2$ , doseada pelo seguinte modo:

Dissolva 0,10 g da acetazolamida em 50 ml de dimetilformamida, ajunte 0,3 ml de solução a 0,2 por cento de amarelo de alizarina (em dimetilformamida) e solução decinormal de metilato de sódio até coloração violeta-acinzentada.

Repita o ensaio, nas mesmas condições, mas sem a adição da acetazolamida.

Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre o número de mililitros da solução decinormal gastos nos dois ensaios por 11,11.

Conserve em frasco rolhado.



Cristais incolores ou pó branco, cristalino, inodoro, sabor amargo; muito solúvel na água, no álcool e no clorofórmio; pouco na acetona, quase insolúvel no éter; fusível a cerca de 200°; dextrogiro; queima-se sem deixar resíduo. A solução, em diluição conveniente, apresenta máximos de extinção em 290 e 313  $m\mu$  (E. 1%, 1 cm, a 313  $m\mu$  = 79 ± 3).

Misture 0,01 g do cloridrato com 1 ml de ácido sulfúrico; desenvolve-se coloração amarelo-esverdeada que, por aquecimento, passa a vermelha e depois a violácea.

Misture 2 ml de solução a 2,5 por cento do cloridrato com 3 ml de álcool, 1 ml de amônia diluída e aqueça até dissolução; por arrefecimento separa-se pp. branco, cristalino, que lavado com água e seco a 105°, funde a cerca de 175°.

Acidule 2 ml de solução a 2,5 por cento do cloridrato com 0,5 ml de ácido azótico e ajunte 1 ml de solução de azotato de prata; forma-se pp. branco, caseoso.

Seco na estufa a 105° não perde menos de 35 nem mais de 7 por cento de peso. Na solução a 2,5 por cento do cloridrato que deve ser límpida, incolor e ter pH não inferior a 3 (*ácidos livres*), faça os ensaios.

- a 5 ml ajunte igual volume de água, 1 ml de ácido clorídrico, 1 ml de solução de cloreto de bário e ferva; não precipita (*sulfatos*);  
 — a 2 ml ajunte 8 ml de água, III gotas de ácido acético e V gotas de solução de sulfureto de sódio; não cora nem precipita (*metais diversos*).

Dissolva 0,2 g do cloridrato, previamente seco a 105°, em 2 ml de clorofórmio; o líquido fica limpido e incolor ou levemente amarelado (*substâncias inorgânicas, cloridrato de morfina*).

Misture 1 ml de solução a 1 por cento do cloridrato com 10 ml de solução a 0,5 por cento de ferricianeto de potássio e ajunte I gota de solução de cloreto férrico, diluída; o líquido não deve azular decorrido 1 minuto (*morfina*).

Deve conter no mínimo 99 por cento de HCl, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>N, doseado pelo seguinte modo:

Dissolva 0,5 do cloridrato, previamente seco a 105°, numa mistura de 10 ml de ácido acético anidro e igual volume de solução de acetato mercúrico; ajunte 20 ml de dioxano V gotas de solução acética de cloreto de metilrosanilina e ácido perclórico decinormal até viragem. Repita o ensaio nas mesmas condições mas sem a adição do cloridrato. Calcule a percentagem multiplicando a diferença entre o número de mililitros da solução decinormal gastos nos dois ensaios por 8,998.

Conserve em frasco rolhado.

### AFERIÇÃO BIOLÓGICA DA CIANOCOBALAMINA

O padrão internacional é constituído por cianocobalamina quimicamente pura.

Meios de cultura e soluções utilizadas:

a) Gelosa com extracto de levedura e digesto de caseína (camada de sementeira)

Peptona (seis grammas) .....	6
Digesto pancreático de caseína (quatro grammas) .....	4
Extracto de levedura (três grammas).....	3
Extracto de carne (um grama e cinco decigramas) .....	1,5
Glicose (um grama) .....	1
Gelosa (vinte grammas) .....	20
Água destilada (mil mililitros) .....	1000

Dissolva com o auxílio do calor; aqueça por 20 minutos, na autoclave, à temperatura de 120°; filtre, ajuste a reacção do meio, ainda quente, a pH 6,5 e aqueça por 15 minutos, na autoclave, à temperatura de 115°.

β) Gelosa com glicose (camada-base)

Glicose (seis grammas) .....	6
Gelosa (vinte grammas) .....	20
Água destilada (mil mililitros) .....	1000

Dissolva com o auxílio do calor, filtre e aqueça por 20 minutos, na autoclave, à temperatura de 115°.

γ) Solução salina

Cloreto de amónio (vinte gramas) .....	20
Nitrato de amónio (quatro gramas) .....	4
Sulfato de sódio (oito gramas) .....	8
Fosfato dipotássico (doze gramas) .....	12
Fosfato monopotássico (quatro gramas) .....	4
Sulfato de magnésio (quatro decigramas) .....	0,4
Água destilada (mil mililitros) .....	1000

Dissolva os sais na água, filtre e aqueça por 20 minutos, na autoclave, à temperatura de 120°.

δ) Solução fosfatada de pH 3

Fosfato monopotássico .....	9,7 g
Solução de ácido fosfórico a 1 por cento .....	q. b.
Água destilada q. b. p. ....	1000 ml

Dissolva, ajustando a pH 3 com a solução ácida.

*Preparação da suspensão bacteriana*

Utilize uma cultura de *Escherichia coli* (1133 ATCC 11105), mantida no meio *a*) do qual se faz uma passagem para 3 tubos com o mesmo meio que se incubam a 37° por 15 horas.

Mantenha um dos tubos em temperatura de 0 a 15° para manutenção da estirpe, suspenda a cultura recente dos outros dois em 5 ml de soro fisiológico e faça a sementeira em superfície num frasco de Roux contendo 300 ml do meio *a*).

Incube durante 24 horas em temperatura de 37°; ajunte 25 ml de soro fisiológico e com o auxílio de pérolas de vidro faça a suspensão.

Esta só deve ser utilizada quando, diluída uma parte com nove partes de soro fisiológico, tiver uma transmissão de cerca de 10 por cento, em 650 m $\mu$ , utilizando o mesmo soro fisiológico como líquido de comparação.

da Ordem dos Farmacêuticos

*Preparação da solução do padrão*

Pese uma certa quantidade do padrão e dissolva em solução fosfatada de pH 3, de modo a obter uma concentração conveniente para ulteriores diluições.

*Preparação da solução da amostra*

Pese uma certa quantidade da amostra e dissolva em solução fosfatada de pH 3 de modo a obter uma concentração de cerca de 1,0  $\mu$ g por mililitro.

*Preparação das placas*

Misture 15 ml do meio  $\beta$ ), previamente fundido e arrefecido a cerca de 48°, com 5 ml de solução  $\gamma$ ) e 0,2 ml da suspensão bacteriana; distribua por cada placa de Petri, coloque-a numa superfície horizontal e aguarde a solidificação.

### Determinação da potência

Prepare as concentrações de 0,4-0,6-0,8-1,0-1,2-1,4 e 1,6  $\mu\text{g}$  por mililitro para estabelecer a curva padrão e utilize a concentração de 1,0  $\mu\text{g}$  para o ensaio. Proceda como em AFERIÇÃO BIOLÓGICA DE ANTIBIÓTICOS, processo b), tendo em atenção que às zonas de inibição correspondem para a cianocobalamina zonas de crescimento e utilizando a temperatura de 37° para a incubação, durante 12 a 16 horas. Meça os diâmetros das zonas de crescimento depois da incubação na estufa e calcule a média dos valores encontrados para o padrão e para a amostra a ensaiar.

Corrigido o valor encontrado para a amostra ( $M_2$ ), tomando como valor de  $M$  o que serviu para a construção da curva-padrão e como  $M_1$  a média obtida no ensaio com o padrão, calcula-se a concentração da amostra por leitura directa na mesma curva. A potência da amostra determina-se a partir da concentração encontrada e da do padrão.

A potência encontrada não deve afastar-se mais de 10 por cento, para mais ou para menos, da declarada no rótulo da amostra a ensaiar e os seus limites fiduciários ( $P = 0,95$ ) devem estar compreendidos entre 80 e 125 por cento.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# BIBLIOGRAFIA

FARMACOPÉE EUROPÉENNE (Vol. I, 1969)

Dirigido à biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana, acaba de ser recebido a edição francesa (existe também uma edição inglesa) da Farmacopeia Europeia, editada pelo Conselho da Europa e elaborada por uma vasta Comissão, presidida pelos Prof. Marini-Bertolo (Itália) e Stainier (Bélgica) e cujo secretário é o Dr. Grainger, antigo membro da secção de Farmácia Hospitalar da F. I. P. e ex-farmacêutico-chefe dum hospital de Londres.

Para se ter uma ideia do elenco responsável deste livro, basta dizer que a Comissão é constituída por mais de 40 membros (titulares e suplentes), a maioria professores universitários dos países do Mercado Comum e assistida por um grupo de especialistas, divididos por 15 sub-comissões, das quais fazem parte igualmente muitos nomes bem conhecidos dos meios farmacêuticos daqueles países.

Tudo isto apoiado por um laboratório privado funcionando em Estrasburgo.

Este primeiro volume, que estamos comentando, tem cerca de 400 páginas das quais 241 dizem respeito às generalidades, métodos analíticos e reagentes. Menos de metade do livro é ocupado pelas monografias dos fármacos, os quais na sua maior parte são produtos de uso corrente, há muito incluídos noutras Farmacopeias.

Cada monografia apresenta uma uniformidade e aspecto gráfico digno de salientar, sendo dividida nos seguintes capítulos: caracteres, identificação, ensaio de pureza, doseamento e conservação.

Digno de nota o facto de nestas monografias (e ao contrário das Farmacopeias Americana e Inglesa) aparecerem raras técnicas espectrofotométricas (no UV. e

IV.), mas vários ensaios de cromatografia em camada fina (especialmente em drogas vegetais).

Neste volume não aparecem também quaisquer monografias de preparados galénicos específicos, nem monografias gerais das formas farmacêuticas, facto que deve resultar não de orientação nesse sentido, mas resultante do andamento dos trabalhos no momento em que se resolveu publicar este 1.º volume.

Ao terminar este comentário crítico, queremos salientar o cuidado especial e rigorosidade de descrição dos métodos físico-químicos gerais, que ocupam cerca de 70 páginas; neste capítulo notamos, contudo, a falta de vários ensaios correntemente utilizados na análise de óleos, gorduras e essências (como os índices de peróxido, de hidróxilo, saponificação, etc.), possivelmente pelo facto de, neste 1.º volume, não haver sido incluídas monografias de fármacos destes grupos.

A. J. Marques Leal

ACTUALITÉS PHARMACOLOGIQUES, 22.ª série, 1 vol. br., 347 págs., ed. por Manon et Cie., Paris.

As «Actualités Pharmacologiques» foram fundadas por R. Hazard e têm sido publicadas, com periodicidade sensivelmente de um ano, sob a direcção de J. Cheymol, R. Boinier e P. Lechat sendo todos eles professores da Faculdade de Medicina de Paris.

A 22.ª série desta obra aparece-nos agora, com o mesmo aspecto gráfico das anteriores, incluindo cada capítulo grande número de referências bibliográficas. Os temas tratados estiveram a cargo de especialistas na matéria, professores qua-

lificados de Universidades de diferentes países.

Os assuntos distribuem-se por nove capítulos pela ordem seguinte:

1.º — Estudo comparativo de dois medicamentos e dum placebo num esquiso-frénico crónico.

2.º — Bases farmacológicas de tratamento de choque.

3.º — Movimentos dos iões e mecanismo de acção em farmacologia.

4.º — Estudos metabólicos dos peptidos neuro-hipofisários.

5.º — Inibidores da mobilização dos ácidos gordos livres.

6.º — Fisiologia e farmacologia da sede.

7.º — Possibilidades novas da radioprotecção química.

8.º — Teorias sobre os receptores e relações entre estrutura e actividade no domínio das substâncias colinérgicas e anticolinérgicas.

9.º — Alguns aspectos da farmacologia das sinapses colinérgicas e sua significação central.

Os temas enumerados são de molde a patentear o interesse que este volume pode ter para quem necessite de actualizar os seus conhecimentos no campo da Farmacologia.

M. M. Luz Clara



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# Vigorvil

complexo  
tónico  
multivitaminado



para a pronta recuperação da energia



INSTITUTO LUSO-FÁRMACO · LISBOA · MILÃO

*Um fármaco moderno  
que já se tornou clássico*

# BIALZEPAM

7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-  
-benzodiazepina-2(1H)-ona

**Bial**

**INJECTÁVEL**  
10 mg/2ml

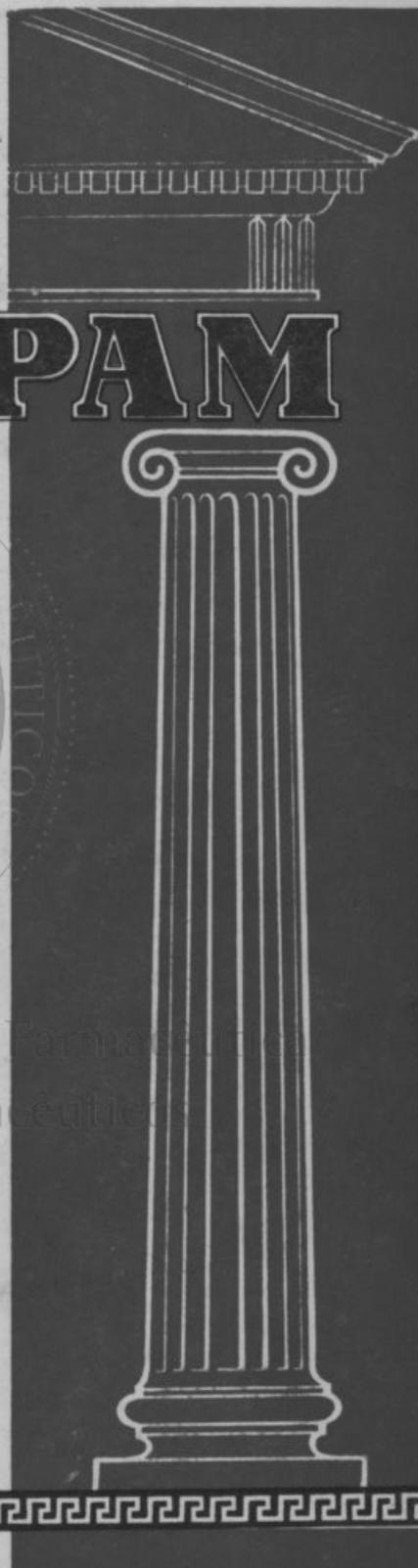
**CÁPSULAS**  
3 mg • 6 mg

**SUPOSITÓRIOS**  
5 mg • 10 mg



Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

**PSICOLÉPTICO**  
**MIORRELAXANTE**  
**ANTICONVULSIVO**



# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

VOL. XX

• 1970 •

ABRIL - JUNHO

• N.º 2



## SUMÁRIO

### TRABALHOS ORIGINAIS

- ★ *Ensaio sobre a toxicidade do Ácido Ascórbico,*  
por ALBUQUERQUE (A.) e HENRIQUES (M. ARMANDA) 41/46

### REVISÕES DE CONJUNTO

- ★ *Toxicomanias — um caso de Higiene Moral,* por  
SILVA GOMES (DÂMASO JOSÉ) ..... 47/81

- BIBLIOGRAFIA ..... 82

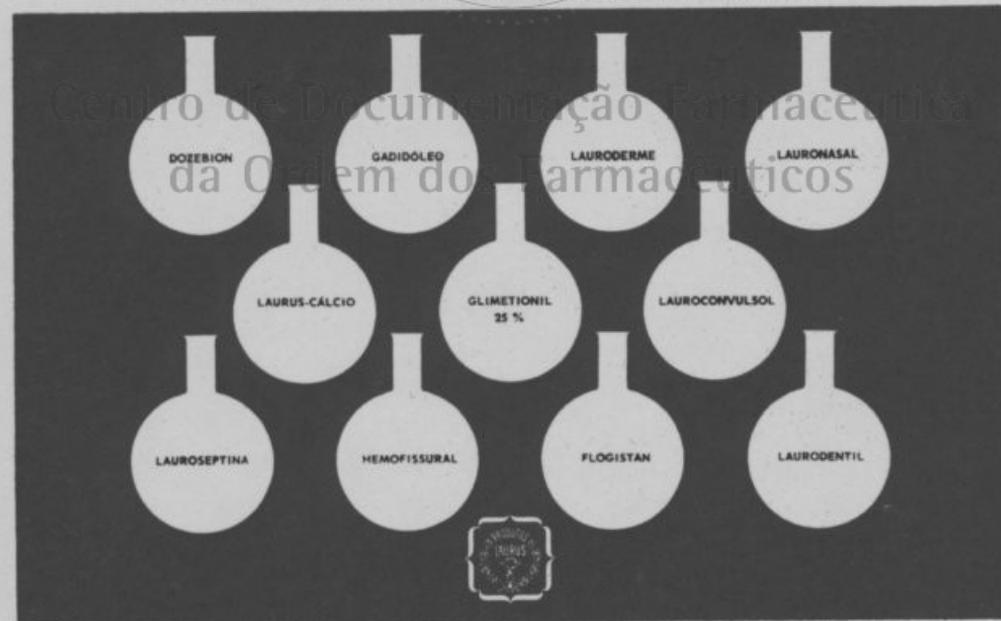
- ADENDA DA FARMACOPEIA ..... 83/85

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

FARMOQUÍMICA BALDACCI, S.A.R.L.  
(FARBASA)



RUA DUARTE GALVÃO, 44 LISBOA 4 TELEF. 783031 780719



ACTIVADOR DO METABOLISMO CEREBRAL

# DINERFENE<sup>®</sup>

PIRITIOXINA AZEVEDOS

JARRO «SPRAY»

NOVA APRESENTAÇÃO

## DINERFENE, SUSPENSÃO ORAL

A forma ideal para administração e crianças

INDICAÇÕES TERAPEUTICAS

Esgotamentos nervosos e estados de incapacidade na idade involutiva. Síndrome neurasténico de fundo constitucional. Fadiga mental. Situações consecutivas a traumatismos crâneoencefálicos, apoplexias, encefalites, intoxicações. Atrofia cerebral. Atrasos de desenvolvimento psíquico e intelectual na infância.

da Ordem dos Farmacêuticos

APRESENTAÇÃO

Drageias — Frascos de 20×100 mg . . . . 75\$00

Frascos de 50×100 mg . . . . 175\$00

Frascos de 100×100 mg . . . . 340\$00

Susp. Oral — Frascos de 100 ml×100 mg×5 ml 85\$00

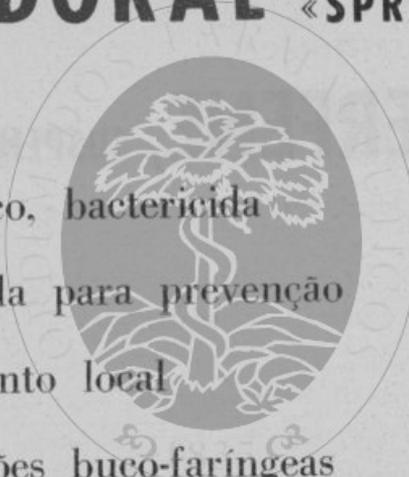
LABORATÓRIOS AZEVEDOS

MEDICAMENTOS DESDE 1775

Nova apresentação  
prática e moderna

**BRADORAL<sup>R</sup> «SPRAY» ORAL**

Anti-séptico, bactericida  
e fungicida para prevenção  
e tratamento local  
das afecções buco-faríngeas



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Além desta nova forma, mantemos ainda as já conhecidas  
apresentações do Bradoral, em «drageias» e «gargarejo»

**C I B A**

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Laboratoire  
Lyocentre

## Pela primeira vez

fermentos lácticos vivos, liofilizados,  
resistentes às concentrações mais  
elevadas de antibióticos que se  
encontrem no aparelho digestivo,  
nomeadamente de

*penicilina, estreptomina, neomicina,  
cloranfenicol, tetraciclina, bacitracina  
e eritromicina*

Prevenção e tratamento dos  
acidentes da antibioterapia



**antibiophilus**

Caixa de 10 ampolas com 1,50 g de pó,  
para solução bebível, titulando  
um bilião de germes por grama

Registo N.º 786 na Direcção-Geral de Saúde  
(Decreto N.º 41 448)

CENTRO DE LIOFILIZAÇÃO  
FARMACÊUTICA

MALAKOFF (FRANÇA)

REPRESENTANTES:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª

Av. dos Estados Unidos da América, 10

LISBOA-5



Especialidades Farmacêuticas

# «BOEHRINGER-INGELHEIM»

## ADUMBRAN

Estabilizador psicovegetativo

## ALEUDRIN

Broncodilatador e

Ritmizante cardíaco

## ALUPENT

Broncodilatador com efeito duradouro e

Ritmizante cardíaco

## BISOLVON

Antidiscrínico brônquico

## BUSCOPAN

Espasmolítico selectivo

## BUSCOPAN COMPOSITUM

Espasmo-analgésico potente e selectivo

## CHOLIPIN

Colepéptico e espasmolítico

## COHORTAN

Pomada corticoide-bacterio-micostática

## DULCOLAX

Laxante por contacto

## EFFORTIL

Analéptico cardiovascular de acção intensa

## FINALGON

Hiperemiante cutâneo

## PERSANTIN PERSANTIN 75

Metabolizante do miocárdio e  
Activador da rede colateral coronária

## PRELUDIN

Moderador do apetite

## RHINOSPRAY

Descongestionante nasal

## SILOMAT

Antiflússico específico

## SYMPATOL

Analéptico periférico normotensor

## VASCULAT

Angiolítico cerebral e periférico geral

## VILESCON

Psico-estimulante

## VISADRON

Colírio descongestionante

# UNILFARMA

Laboratório — Zona Industrial dos Olivais — Lisboa

Administração — Avenida António Augusto de Aguiar, 104, 1.º — Lisboa

Delegação no Porto — Rua João das Regras, 120

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

Director: A. A. PALLA CARREIRO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÉUTICOS - SOCIEDADE FARMACÉUTICA LUSITANA  
(MEMBRO EFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÉUTICA, 18 — Tel. 4 14 33 — LISBOA-1  
Composto e impresso na EDITORA GRÁFICA PORTUGUESA, LDA. - Rua Nova do Loureiro, 26 - LISBOA

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. XX ★ 1970

ABRIL-JUNHO ★ N.º 2

## TRABALHOS ORIGINAIS

### ENSAIOS SOBRE A TOXICIDADE DO ÁCIDO ASCÓRBICO (\*)

A. DE ALBUQUERQUE e M. ARMANDA HENRIQUES

No decurso de ensaios de tumefacção de mitocóndrias de fígado de rato segundo técnica descrita por Carvalho Guerra <sup>(1)</sup>, associando o estudo polarográfico do processo respiratório com o eléctrodo de Clark <sup>(2)</sup>, a nossa atenção foi chamada para a possibilidade de se verificarem alterações no animal vivo que pudessem ser imputadas a um efeito tóxico do ácido ascórbico.

A observação, no microscópio electrónico, de fragmentos de fígado e supra-renal de ratos alimentados com doses elevadas de Vitamina C, ou injectados com fortes proporções do fármaco, mostrou alterações que parecem justificar uma interessante linha de trabalho. Foi precisamente o primeiro tipo de ensaios que, ao revelar perturbações do comportamento e do desenvolvimento dos animais, deu lugar à apresentação desta nota.

É raro encontrar na literatura referências a ensaios de toxicidade do ácido ascórbico; se aquela é pródiga na descrição de fenómenos de carência, outrotanto não acontece quando se trata de consequências de hiperdosagem. Na realidade, esta vitamina pode considerar-se como não tóxica. Dentro das poucas observações que a este respeito encontramos podemos referir as de STEPP <sup>(3)</sup>, e de VELASQUEZ <sup>(4)</sup>. Este último autor descreve síndromes de hiperdosagem e cita ARMIJO que estabeleceu, no ratinho, uma dose letal de cerca de 3,7 mg por grama de ani-

(\*) Trabalho apresentado às VII Jornadas Farmacêuticas.

mal, ocorrendo a morte por paralisia respiratória e cardíaca. Pela nossa parte injectamos, no rato, por via intravenosa, doses superiores a 4 mg por grama sem consequências fatais.

Os resultados da administração de Vitamina C por via oral encontram-se distribuídos nos quadros III, IV, V, VI e VII. Nos quadros I e II inscrevemos a evolução de animais alimentados normalmente, com a particularidade de uma série ter recebido o alimento pulverizado. Esta atitude justifica-se na medida em que sempre que se adicionaram fármacos aos alimentos, estes foram previamente reduzidos a pó para assegurar uma boa distribuição. Admitindo, por outro lado, a possibilidade de os efeitos que verificamos terem por base fenómenos de acidez, submetemos um lote de animais a uma dieta enriquecida em ácido cítrico (quadro VIII) e em duas séries com ácido ascórbico adicionamos bicarbonato de sódio à água. Como alimentação básica utilizamos uma dieta composta 41-B Inecil e água, sem restrições.

Não consideramos os resultados dos presentes ensaios suficientes para se poderem tirar conclusões causais. Entretanto, permitem algumas observações curiosas:

— os animais alimentados com as «rolhas» reduzidas a pó acusam um desenvolvimento inferior aos que receberam o produto em fragmentos volumosos. Uma vez que a constituição da dieta não variou em consequência da pulverização, só encontramos como explicação para o fenómeno a maior dificuldade que os ratos encontrem em tomar o alimento;

— pequenas doses de ácido ascórbico (da ordem do 1%) não tem efeitos desfavoráveis sobre o desenvolvimento dos ratos; com 5% o peso cai inicialmente, mas mostra, depois, tendência para a recuperação e com 10% os animais sofrem uma deterioração física notória que os pode levar à morte ao fim de poucos dias. Deve assinalar-se que não houve quebra de apetite, pelo menos enquanto o estado físico não ficou seriamente perturbado; pelo contrário, estes animais ingeriram, em média, quantidades de alimento superiores aos animais normais;

— a administração simultânea de bicarbonato de sódio aos animais tratados com ácido ascórbico teve, nas dosagens utilizadas, um efeito marcadamente prejudicial;

— a adição de 2,5% de ácido cítrico aos alimentos levou a uma estagnação, ou mesmo quebra, de peso dos ratos nos primeiros dias. Ao fim de uma semana de tratamento e mantendo-se as mesmas condições alimentares, os animais mostraram tendência para normalizar o desenvolvimento. Conclusão semelhante se pode tirar dos animais alimentados com 5% de ácido ascórbico.

A autópsia não mostrou, em qualquer grupo de animais, sinais de lesão visceral macroscopicamente visível. Há, entretanto, nos animais tratados com doses elevadas de ácido ascórbico, e sobretudo nos que receberam simultaneamente bicarbonato de sódio, liquefacção do conteúdo cólico acompanhada de distensão gasosa. Este achado concorda com a tendência para a dejeccção de fezes líquidas que se verifica nestes animais. Um efeito laxativo e perturbações da absorção dos alimentos poderiam, de resto, estar na base dos fenómenos de alteração de desenvolvimento descritos. É uma hipótese que tencionamos esclarecer.

## QUADRO I

Evolução do peso de ratos alimentados com dieta normal

Rato	1	2	3	4	5	6
Peso g						
Inicial	72	70	80	65	70	65
Aos 3 dias	90	85	87	88	100	83
Aos 6 dias	100	100	104	100	117	100

## QUADRO II

Evolução do peso de ratos alimentados com dieta normal, pulverizada

Rato	1	2	3	4	5	6
Peso g						
Inicial	65	75	65	85	70	90
Aos 3 dias	70	70	70	80	70	90
Aos 6 dias	70	67	70	80	75	95
Aos 9 dias	70	68	80	82	80	105

## QUADRO III

Evolução do peso de ratos alimentados com dieta com 1% de ácido ascórbico

Rato	1	2	3	4	5	5
Peso g						
Inicial	80	80	80	80	80	80
Aos 3 dias	80	85	78	80	80	78
Aos 6 dias	85	85	87	85	83	87
Aos 9 dias	90	90	90	90	95	95

## QUADRO IV

Evolução do peso de ratos alimentados com dieta com 5% de ácido ascórbico

Rato	1	2	3	4	5	6
Peso g						
Inicial	85	75	85	75	85	55
Aos 3 dias	80	75	82	70	80	55
Aos 6 dias	75	75	90	70	80	55
Aos 9 dias	85	80	100	68	84	61

QUADRO V

Evolução do peso de ratos alimentados com dieta com 10 % de ácido ascórbico

Rato Peso g	1	2	3	4	5	6
Inicial	60	65	68	65	65	80
Aos 3 dias	52	64	68	52	64	80
Aos 6 dias	Morreu	69	67	Morreu	57	69

QUADRO VI

Evolução do peso de ratos alimentados com dieta com 5 % de ácido ascórbico e 5 % de bicarbonato de sódio

Rato Peso g	1	2	3	4	5	6
Inicial	98	75	80	75	80	65
Aos 2 dias	80	60	62	60	65	55
Aos 4 dias	65	53	55	—	57	45
Aos 6 dias	57	45	45	52	Morreu	Morreu
Aos 8 dias	Morreu	Morreu	Morreu	Morreu	—	—

## QUADRO VII

Evolução do peso de ratos alimentados com dieta com 10 % de ácido ascórbico e 10 % de bicarbonato de sódio

Rato	1	2	3	4	5	6
Peso g						
Inicial	109	65	73	80	55 *	67
Aos 3 dias	87	54	61	66	48	59
Aos 6 dias	85	Morreu	60	52	Morreu	55

## QUADRO VIII

Evolução do peso de ratos alimentados com dieta com 2,5 % de ácido cítrico

Rato	1	2	3	4	5	6
Peso g						
Inicial	75	80	70	80	60	70
Aos 3 dias	65	72	60	75	55	70
Aos 6 dias	70	80	60	75	55	72
Aos 9 dias	80	90	70	85	65	86

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) CARVALHO GUERRA, F. J. A.: Tumefacção Mitocondrial, Tese Dout. Farm., Porto 1964.
- (<sup>2</sup>) CHAPPEL, J. B.: Integrated Oxidations in Isolated Mitochondria — Biological Structure and Function. Vol. II, Ed. Academic Press 1961.
- (<sup>3</sup>) STEPP; KÜHNAU e SCHROEDER: As Vitaminas e Seu Emprego Terapêutico. — Ed. Melhoramentos, São Paulo.
- (<sup>4</sup>) VELÁZQUEZ, B. LORENZO: Terapêutica con sus fundamentos de Farmacologia Experimental. 7.ª Ed., Ed. Científico-Médica, Barcelona.

(Trabalho realizado no Centro de Estudos de Bioquímica da Faculdade de Farmácia do Porto)

# REVISÕES DE CONJUNTO

## TOXICOMANIAS — UM CASO DE HIGIENE MORAL (\*)

DÂMASO JOSÉ DA SILVA GOMES

Licenciado em C.<sup>as</sup> Físico-Químicas e em Farmácia  
Prof. do 2.º Grupo de Cadeiras da Escola Naval

Flagelo social em evolução constante, a Toxicomania evolui ao longo dos tempos adaptando-se às condições sociais e beneficiando dos progressos da ciência, que, sempre que pode, desvia a seu favor.

Utilizando de início como agente as plantas produtoras de alcaloides, acompanhou o desenvolvimento da Química e passou a servir-se da morfina ou da heroína que os laboratórios delas isolaram, ou da cocaína de síntese, ainda de tão largo uso e de tão funestos resultados.

Permanente insatisfeita, quando a Ciência conquista um novo agente para o seu arsenal, o LSD 25, logo a Toxicomania o coloca ao alcance de uma geração de desequilibrados que o consome com sofreguidão promovendo o aniquilamento da potencialidade espiritual de uma juventude rebelde e indisciplinada, ou saturada de uma vida que não viveu, e para quem o negativismo e o nirvanismo «beatnik» parecem ter-se transformado numa razão de ser e num padrão de comportamento.

Em todo o mundo são hoje por milhares os jovens que se intoxicam com esta nova droga, que os sábios descobriram e estudaram com o fim de aliviar os sofrimentos da humanidade, e não há certamente alma bem formada que não sinta a revolta de ver como uma adolescência que poderia ser nobre e viril se abandona à sua posse, aviltando-se espiritualmente e destruindo a saúde física e moral em troca dos momentos aleatórios de excitação anormal que o uso lhes proporciona.

O problema das *Toxicomanias*, verdadeiro caso de *Higiene Moral*, preocupou as entidades responsáveis em todos os tempos, mas, na actualidade, quando a Grande América abriu as portas do New York Museum (Life International, October 3, 1966) aos quadros da «arte psíquedélica», isto é, pintados por drogados com alucinogénicos, e porque tal facto constitue de certo modo uma consagração pública do uso da droga por parte das autoridades daquele país, que, ademais, já tolera o proselitismo público do Dr. THIMOTHY LEARY (ex-professor da Universidade de Harvard, sacerdote magno da religião do LSD 25 e editor de «The psychedellic review») não é demasiado quanto na Europa, e num certo sector, se vem fazendo para combater esta prática degradante.

---

(\*) Trabalho apresentado às VII Jornadas Farmacêuticas.

Se atentarmos em como o uso dos toxicomanígenos leva os seus consumidores a uma ruína progressiva, parece-nos que nunca será excessivo o esforço de chamar a atenção para os perigos de eclipse psíquico, moral e intelectual que se escondem por detrás da sua prática, nem será demasiado frisar os horrores de que se abeiraram quantos se deixam embalar por leituras de sensação, ou pelas palavras aliantes com que os incitam a uma experiência que pode ser o início de um declínio para a degradação, o aviltamento ou o crime.

Em todos os tempos os possuídos do vício desenvolveram pela palavra, pelo exemplo ou pela escrita uma acção apologetica com vista a criar novos adeptos.

O facto repete-se na actualidade, e, aos responsáveis pela educação da juventude, como pelo seu destino futuro, incumbe sem dúvida alguma a obrigação de uma vigilância aturada e de uma repressão activa dos agentes que podem conduzir ao seu dessoramento espiritual.

Este trabalho não foi elaborado com essa intenção especifica, mas julgamos que possa ser uma achega à luta contra a degradação por esta via, e que poderá constituir um grito de alerta para os perigos do consumo dos toxicomanígenos sob qualquer das suas formas.

1. A importância social do uso e comércio de estupefacientes tem vindo, num crescendo, a perturbar a vida dos Povos, de tal forma que, considerado verdadeiro flagelo, determinou em diversos países a criação de corpos de Polícia especializados na luta contra o vício do seu consumo, contra os que o fomentam e contra a sua importação ilícita, que os traficantes tentam e realizam por todos os modos imagináveis.

O contrabando de estupefacientes tem usado extrema variedade de processos, e a engenhosidade dos que o exercem não conhece limitações, tendo-se verificado a sua prática por pessoas das mais diversas condições sociais, desde um bem conhecido locutor de rádio e animador de programas da TV francesa, actualmente a cumprir pena de prisão em estabelecimento penal norte-americano, até membros do Corpo Diplomático que, ao abrigo das suas imunidades, se dedicam ao rendoso comércio, como foram os casos do embaixador da Guatemala em Bruxelas MAURÍCIO ROSAL (1960), do embaixador do México na Bolívia PARDO BOLLAND, e do diplomata uruguaio CARLOS ARITZI (1964), como refere o «Diário de Notícias», de 16 de Maio de 1965.

Estes são, não obstante, casos de contrabando ocasional, só descoberto por acidente, ou devido à acção de informadores que actuam nos locais de origem, em colaboração com a Interpol, a Repartição de Narcóticos Estadunidense, a Scotland Yard e as polícias de países, nomeadamente França, Itália e Turquia, verificados como manufactores ou produtores da droga.

Sendo as vias marítima e aérea, meios indispensáveis para a introdução nos Estados Unidos, seu principal mercado, os portos de mar e os aeródromos de grande movimento, são campo de acção de sindicatos criminosos locais, trabalhando como elos da cadeia que assegura os fornecimentos a Nova York, e, atentas as passagens sucessivas de detentor que a droga sofre, desde a zona de cultura, até ao viciado que a consome, seria incompreensível que o segredo da rota fosse mantido, se não fora saber-se que o comércio mundial ilícito de estupefacientes é controlado pelas grandes organizações criminais americanas, e dirigido, como no-lo demonstrou o famoso Relatório KEFAUVER, por indivíduos tão altamente cotados no mundo do crime como AL CAPONE, FRANK COSTELLO, ED e JACK DIAMOND, LUCKY LUCIANO e seus apaniguados, ou pelos sindicatos corso e siciliano na Europa, a que se associam nomes como o de CAMBRONE, durante cerca de 20 anos chefe onipotente do mundo criminoso francês, ou da *Máfia*, toda poderosa e milenária fraternidade criminal siciliana.

O suborno de juizes, políticos e elementos de toda a hierarquia policial, é de uso corrente para garantir a necessária liberdade de acção, e, aos que se não deixam subornar, encarrega-se o sindicato MURDER INC. de os eliminar, fazendo desaparecer o obstáculo que representam.

O ciclo de expansão dos estupefacientes mais usados inicia-se nos campos de cultura do Próximo Oriente, com escala por Beirute e Argel, de onde a droga em bruto é conduzida a Génova, Roma (Aeródromo de Ciampino), Milão, Paris ou Marselha, e é depois distribuída por pequenos laboratórios clandestinos, localizados na Sicília e nos arredores de Marselha e Milão, para ser transformada, e, por acréscimo da pureza do produto e aumento da actividade, reduzida a um menor volume total.

Ainda que na Europa, sobretudo na Inglaterra, Alemanha, França e Itália, se encontrem os principais centros de viciados e aí se encontre concentrado o grosso do comércio, parece que, com o afluxo de refugiados das últimas guerras, certas cidades de países onde o fenómeno era quase desconhecido, como Barcelona e Madrid, se viram invadidas por traficantes que, pouco a pouco, foram criando uma clientela de consumidores.

2. O desenvolvimento da Toxicomania na Europa deu-se a partir do último quartel do século passado, mercê da contribuição de escritores e artistas, dominados pelo vício, ou simples diletantes e exibicionistas, que impudicamente enalteceram os seus efeitos, como THOMAS DE QUINCEY, que se denominou a si próprio o *papa do ópio*, autor de *Confessions of an English Opium Eater*, a quem se deve a famosa invocação, que citamos na tradução de BAUDELAIRE:

«O JUSTE, subtil et puissant opium! Toi qui, au coeur du pauvre comme du riche, pour les blessures qui ne se cicatrissent jamais et pour les angoisses qui induisent l'esprit en rébellion, apportes un baume adoucissant; éloquent opium! Toi qui, par ta puissante rhétorique, désarmes les résolutions de la rage, et qui, pour une nuit, rends à l'homme coupable les espérances de sa jeunesse et ses anciennes mains pures de sang; qui, à l'homme orgueilleux, donnes un oubli passager

Centro de Documentação Farmacêutica

de Ordem dos Farmacêuticos

DES TORTS NON REDRESSÉS ET DES INSULTES NON VENGEES

qui cites les faux témoins au tribunal des rêves, pour le triomphe de l'innocence immolée; qui confonds le parjure; qui annules les sentences des juges iniques; — tu bâtis sur le sein des ténèbres, avec les matériaux imaginaires du cerveau, avec un art plus profond que celui de Phidias et de Praxitèle, des cités et des temples qui dépassent en splendeur Babylone et Hékatompylos; et du chaos d'un sommeil plein de songes tu évoques à la lumière du soleil les visages des beautés depuis longtemps ensevelies, et les physionomies familières et bénies, nettoyées des outrages de la tombe. Toi seul, tu donnes à l'homme ces trésors, et tu possèdes les clefs du paradis, ô juste, subtil et puissant opium!»

como ainda THEOPHILE GAUTHIER, autor dos folhetins *La pipe d'opium* e *Le Hachiche*, publicados em *La Presse*, e *Le Club des Hachichins*, publicado em *Revue des Deux Mondes*, em que, a par da descrição do ritual seguido nas reuniões pelos ini-

ciados ao vício, se descrevem as alucinações e transportes de euforia que sentiu e a que tece largos encómios, e CHARLES DE BAUDELAIRE autor de *Les Paradis artificiels*, de *Du vin et du hachish* e de certas poesias como *Le Poison*:

.....

L'opium agrandit ce qui n'a pas de bornes  
Allonge l'imité,  
Approfondit le temps, creuse la volupté  
Et de plaisirs noirs et mornes  
Remplit l'âme au delà de sa capacité

.....

*La Fontaine de Sang* e *La Vie antérieure*, a primeira das quais é um panegírico do ópio, a segunda, um dos poemas mais obscuros de *Le Fleurs du Mal*, ressentente a embriaguês mecónica e a terceira traduz o estado alucinatório característico da embriaguês canábica, na opinião abalisada do seu comentador e apresentador CLAUDE PICHOS.

3. O uso de substâncias capazes de despertar estados eufóricos ou alucinatórios pode ser referenciado desde tempos remotos, e o conhecimento das virtudes de certas plantas de acção divinatória remonta à Antiguidade Oriental.

Os Egípcios conheciam a dormideira, e já a cultivavam, presumindo-se que o ópio, provavelmente misturado ao estramónio, era parte integrante da beberragem *nepentes*, que, segundo refere HOMERO na Odisseia, HELENA, filha de ZEUS e esposa de MENELAU, deu a beber aos gregos reunidos num festim, para lhes dissipar a cólera e a tristeza.

O haxixe, originário das regiões planálticas da Índia e de aí disseminado, já era conhecido de HERÓDOTO e de PLÍNIO, encontrando-se-lhe referências em várias obras em sânscrito, tendo dado o nome de Haxixines à tribu chefiada pelo Cheikh-el Djabal, HASSAN-BEN-HASSAN dito «O Velho da Montanha», que o ministrava aos seus sectários, antes de os encaminhar à prática dos assassínios que ordenava, julgando-se mesmo que a palavra *assassino*, tenha origem na denominação da tribu referida.

Na Índia foi usado para provocar a exaltação dionisíaca em cerimónias religiosas, e o seu uso, mantido durante muito tempo como segredo dos sacerdotes, acabou por se vulgarizar, difundido-se primeiro na Índia, depois no Próximo Oriente, Africa do Norte e finalmente na América que constituiu a sua última conquista. Conhecido aí sob o nome de *marihuana*, a canção La Cucaracha dos guerrilheiros mexicanos de PANCHO VILA faz-lhe alusão nas suas coplas.

Encontram-se-lhe referências em vários contos das Mil e Uma Noites e parece poder afirmar-se que os negros que desencadearam os ataques ao Norte de Angola, como os que provocaram sérios distúrbios no Congo ex-Belga, procederam sob a sua acção excitante e alucinatória, numa prática a que foram conduzidos pelos argelinos, seus orientadores e mentores espirituais, que fazem desta droga largo consumo.

4. Pondo de lado o uso das bebidas fermentadas, conhecido de quase todos os povos primitivos — os egípcios, galos e romanos fabricavam a *cerveja*, os polinésios embriagam-se com *kawa*, os índios com *arak*, os samoiedos com a infusão de *Amanita muscaria*, os chineses com *mandurig* e *font-tson*, os tibetanos com *cheng*, os russos com o *kefir* e o *konmys* — encontramos outras formas menos correntes de toxicomania entre os orientais que mascam o *betel* e os indígenas da América do Sul que mascam folhas de *coca* para minorarem as sensações de fome e de cansaço.

Os sírios, segundo GIACOMINI, buscavam na *beladonna* uma embriaguês afrodisíaca e a dissipação da tristeza, e HERÓDOTO refere que os escribas se embriagavam respirando o fumo de uma espécie de *cânhamo* cujas sementes queimavam sobre pedras aquecidas ao rubro.

PLÍNIO, conta na sua História Natural que a maceração em vinho, das raízes de certa planta, produz uma bebida que determina alucinações intensas durante o sonho, e KRACHINIKOFF descreve um fungo, espontâneo na Sibéria, cuja ingestão, sob a forma de infuso, desperta uma coragem cega e temerária.

O *estramónio*, chamado erva dos bruxos ou erva do diabo, foi usado pelos indianos, que consumiam um macerado das suas sementes em licores o qual os mergulhava numa embriaguês com duração de 24 horas, estado de torpor, acessos contínuos de riso delirante, inconsciência e por vezes alucinações e delírio.

Os filtros de amor de que falam APULEYO, CÉLIO, VIRGÍLIO e ARISTÓTELES parecem de considerar como uma toxicomania primitiva, sendo de supor que na sua constituição se encontrassem substâncias afrodisíacas como as cantáridas e o suco de *Licopodium selega*, cuja acção produz embriaguês com perturbações psíquicas e excitações sexuais, e igualmente os *elixires da juventude*, muito referidos pelos escritores da Idade Média, e usados para produzir uma falsa sensação de vigor físico e mental, não podem deixar de ser considerados como do domínio das toxicomanias.

AVILLA MATA, põe a hipótese de que a morte de FERNANDO, o CATÓLICO, tenha tido por causa uma nefrite derivada do uso de excitantes sexuais da natureza dos que vimos referindo, e LAFUENTE, na sua «História de España», confronta o quadro clínico que levou este rei à morte, com as descrições dos últimos tempos de vida do rei de Aragão DON MARTIN, o HUMANO, para concluir que, neste caso, ocorrido cerca de 100 anos antes, as causas do falecimento devem ter sido as mesmas.

As *Agua de Letis* que produziam embriaguês volúptica, elevando os desesperados e abúlicos a um mundo melhor, com produção de alucinações ópticas e acústicas, eram ainda, indubitavelmente, uma forma de toxicomania.

Famosos casos de bruxaria da Idade Média, é de presumir que foram resultado da exaltação produzida por certas formas de toxicomanias e é voz corrente que mesmo entre nós, na actualidade, e em certas reuniões de «Gente Bem», é de bom tom adicionar um toque de cocaína ao champanhe ou a outras bebidas, para lhes aumentar o poder inebriante e euforístico.

5. A Antiguidade Oriental e Clássica apresenta-nos um outro aspecto da Toxicomania, relacionado com a mediumidade, sendo de crer que os Oráculos de Delfos, Dele, Abe e Tegiro ao cercarem-se de uma atmosfera de fumo de louro-cereje e de emanações gasosas de natureza secreta, buscavam uma exaltação que aproveitavam para impressionar os espíritos de quantos se lhes acercavam na solicitação dos seus serviços. Esta hipótese é reforçada pelo facto de que as pitonisas da Grécia se preparavam para os officios mascando folhas de árvores consagradas aos deuses, e pelas opiniões de PLATÃO, que supõe serem os transportes de espírito das práticas religiosas, devidos, ou a uma afecção mental, ou a uma loucura produzida pela ingestão de drogas excitantes.

LOMBROSO afirma, em *Investigação acerca dos fenómenos hipnóticos e espirítistas*, que a produção artificial de médiums e de bruxos se pode conseguir com o auxílio de ervas e de drogas, documentando-se com o facto de que os índios de Gamina que pretendem ser iniciados na feitiçaria têm que se alimentar durante 3 meses com determinadas folhas, e viver solitários num bosque até lhes aparecer um fantasma.

Os índios mexicanos associam o consumo do *cacto mescalero* ou *peyote*, e ainda de certos cogumelos, às cerimónias religiosas, obtendo pela sua ingestão uma embriaguês com estados alucinatórios e dissociação da personalidade, e certas tribus consideram as plantas citadas como deuses do fogo e da luz, dedicando-lhes veneração e celebrando em sua honra festas e aparatosas cerimónias que duram meses inteiros.

6. O Prof. ANTOINE POROT define *Toxicomania* como a apetência anormal e prolongada manifestada por certos indivíduos em relação a substâncias tóxicas ou a drogas de que conheceram acidentalmente, ou procuraram voluntariamente, o efeito analgésico, eufórico ou dinâmico, apetência que se torna rapidamente um hábito tirânico, e que arrasta quase inevitavelmente o aumento progressivo das doses.

Esta definição tem sido retomada e remanejada por diversos autores, e a O. M. S. (1949) deu como definição de *Toxicomania*, que podemos considerar oficial, a seguinte:

«*Toxicomania* é um estado de intoxicação periódico ou crónico, nocivo ao indivíduo ou à sociedade, produzido pelo consumo repetido de uma droga natural ou sintética, com as seguintes características:

- a) Um desejo invencível, ou uma necessidade de continuar a consumir a droga e de a procurar por todos os meios;
- b) Uma tendência para aumentar as doses;
- c) Uma dependência de ordem psíquica, e por vezes física, relativamente aos efeitos da droga.

A definição da O. M. S. elaborada para proporcionar uma noção unívoca, e capaz de ser utilizada sem ambiguidades nas relações oficiais e diplomáticas, não conseguiu plenamente o seu fim, pela dificuldade de abranger simultaneamente a grande diversidade de drogas nocivas consideradas nas Convenções Internacionais, e pela diferença dos seus caracteres.

## da Ordem dos Farmacêuticos

7. Têm-se tentado diversas classificações das toxicomanias, sendo das mais vulgarizadas a de LEWIN, que as classifica em:

- 1.º) Causadas pelos tóxicos sedativos do espírito (*euphorica*): ópio e os seus alcalóides, cocaína, etc.
- 2.º) Causadas pelos tóxicos embriagantes (*inebriantia*): álcool, éter e similares.
- 3.º) Causadas pelos tóxicos alucinogénicos (*phantastica*): haxixe, mesalina, cravagem do centeio, etc.
- 4.º) Causadas pelos tóxicos excitantes (*excitantia*): cafeína, teína e tabaco.

Esta classificação, baseada nos efeitos fisiológicos, carece de rigor, uma vez que alguns tóxicos actuam sucessivamente e por fases, de diversos modos, como o haxixe, que produz excitação, embriaguês e por fim prostração, e não é

completa, pela necessidade de considerar as formas de toxicomania, hoje relativamente frequentes, resultantes do abuso de barbitúricos, tranquilisantes (meprobamato, clorpromazina e outros), hipnóticos, e psicotónicos (anfetaminas).

Parece-nos que, sob o ponto de vista prático, as diferentes toxicomanias consideradas não têm todas a mesma importância e gravidade, sendo de considerar fundamentalmente dois grupos:

- a) *Toxicomanias maiores*, causadas pelo ópio, cânhamo indiano, cocaína, e produtos derivados, ou sintéticos.
- b) *Toxicomanias menores*, ou pequenas servitudes, como as do tabaco, chá e café, que alguns autores consideram como hábitos e não como toxicomanias propriamente ditas, uma vez que não conduzem a um estado de necessidade imperiosa, nem provocam acidentes fisiológicos ou psicológicos graves pela sua supressão.

8. De entre os tóxicos, eufóricos segundo a classificação de LEWIN, o ópio e os seus derivados ocupam lugar de primazia, já pela sua importância no quadro das Toxicomanias maiores, já por serem aqueles cujas acções são conhecidas desde mais longa data.

O ópio, que é o sumo concreto, recolhido por incisão nas cápsulas verdes de *Papaver somniferum album*, ou papoula dormideira, largamente cultivada nos países do Próximo Oriente e na Índia, China e Pérsia, parece ser originário da Mesopotâmia, e a cultura desta planta era conhecida dos antigos Persas e Egípcios, porquanto o Papiro de Ebers (1550 a. C.) inclui o ópio entre cerca de quinhentos remédios que enumera, dizendo que *impede as crianças de gritar muito alto*.

O Egipto, como origem do ópio, parece sem dúvidas, e os habitantes das margens do Nilo deram o nome de Mékon ou cidade das dormideiras ao centro da sua cultura e comércio, aceitando-se que a denominação de *meconio* que o ópio recebeu tenha essa origem.

Do Egipto difundiu-se na Ásia Menor e depois na Europa, e, nos Séculos vi e vii, a par de autores que nitidamente combatem o seu uso, referindo-lhe as *qualidades perigosas* são de citar HIPÓCRATES que recomenda a sua utilização no tratamento de diversas afecções, e DIOSCÓRIDES, para quem *meconio* é o suco da planta total e ópio o suco das cápsulas, que descreve um xarope à base de ópio — o xarope diacódio — ainda em uso na actualidade.

PLÍNIO, CELSO, VIRGÍLIO e GALENO encarecem as virtudes dos preparados opíacos, e é de presumir que MARCO AURÉLIO, de quem GALENO foi médico, tenha sido um dos primeiros toxicómanos do ópio que tomava diariamente sob a forma de teriaga.

Através dos tempos a expansão do ópio acompanhou a expansão muçulmana, encontrando no Oriente, principalmente na Índia e na China o seu melhor acolhimento.

Os chineses conheceram-no no século viii apenas sob a forma de remédio, datando do século xvii o hábito de o fumar, e de aí se espalhou o seu uso a todo o Oriente sob diversas formas, fazendo, por exemplo os Javaneses, largo consumo de um tabaco banhado em solução de ópio, que adquirem aos chineses.

O *amok*, fúria homicida dos nativos da Malásia, parece ser uma consequência deste vício, que atinge os grandes toxicómanos na fase mais adiantada da sua perversão psíquica.

Na Índia, o ópio é consumido sob a forma de decoctos, ou ingerido em pequenas bolas a partir do século xvi, e somente no século xix aparece o hábito do cachimbo, mas entre os Turcos, segundo BELON, já no século xvi se encontra a paixão do ópio.

Na Europa a utilização do ópio como matéria médica — xarope de diacódio já referido, o *diascordium* de FRASCATOR e o Laudano de SYDENHAM — foi seguida do uso da morfina e dos seus outros alcalóides obtidos por refinação do produto bruto.

9. Como mal maior da humanidade o uso do ópio irradiou do Oriente para a Europa e sobretudo para os Estados Unidos onde constitue um flagelo que as autoridades têm combatido e, em vão, tentado debelar.

A Inglaterra foi um dos primeiros países a ser contaminado pela opiomania que acompanhou o retorno dos coloniais que serviram nas Indias, tendo, no século XIX, sido de venda livre as pílulas de ópio.

QUINCEY, que já referimos, afirma que, em Manchester, aos sábados, os balcões dos droguistas se enchiam de pílulas preparadas na previsão dos pedidos da tarde.

Segundo CLAUDE PICHois existem poucos capítulos da história literária da França que não tenham sentido a acção dos excitantes: LATOUCHE, MUSSET, ALPHONSE KARR, BALZAC, DUMAS, GAUTHIER, NERVAL, BAUDELAIRE, MÉRIMÉE, consumiram haxixe ou ópio, ou falam pelo menos destas drogas, umas vezes para as exaltar, outras para as condenar, mas sempre para transformar o *damawesk* ou o fumo do ópio em tema literário.

CONAN DOYLE, o criador de SHERLOCK HOLMES, refere-se com relativa frequência a este vício dos ex-coloniais, nos seus famosos contos, e foram os ingleses, pela sua desmedida ganância, os grandes impulsionadores da opiomania no Celeste Império onde, aliás, já se encontrava instalada.

A partir de 1729 os Imperadores da China tentaram opor-se ao comércio do ópio cuja acção nefasta vinha sendo observada, publicando éditos que proibiam o seu uso sob as penas mais severas, mas sem successo, porquanto o comércio do ópio progredia constantemente, fomentado sobretudo pelos ingleses, a cujo governo proporcionalava excelentes receitas.

Quando em 1837 expirou a licença da Companhia Britânica das Indias o governo chinês renovou a proibição de importação do ópio, sem, não obstante, conseguir ser obedecido, e, em 1839, foram metidos a pique, no porto de Cantão, 2 barcos contrabandistas ingleses com cerca de 20 000 caixas de ópio proveniente da Índia, o que representou perda extremamente elevada.

A Inglaterra usando como argumento os canhões da sua esquadra, tomou a defesa dos contrabandistas ofendidos, e forçou a China a uma guerra, conhecida por *Guerra do Ópio*, que teve o seu epilogo com o tratado de Nankin de 1842.

Nos termos desumanos deste tratado a *China foi obrigada a envenenar-se* como diz o Prof. POROT, pois foi forçada a consentir a livre importação do ópio sem quaisquer condicionamentos além do pagamento de direitos alfandegários, reduzidos por imposição do tratado, e ainda a abrir cinco portos francos ao comércio inglês (Cantão, Amoy, Fout-tcheou, Ning-po e Chang-hai), e a entregar à Inglaterra a ilha estratégica de Hong-Kong, onde se estabeleceu um depósito geral do ópio indiano.

Como resultado, o volume das importações aumentou, passando de 40 000 caixas em 1840 para 180 000 em 1886, no valor de 130 milhões de libras esterlinas, ao mesmo tempo que o número de fumadores passou de 2 milhões em 1858 a 120 milhões em 1878.

Esta fuga de divisas a que Pequim se não podia opor, levou o governo, para defesa da ruína económica que ameaçava o país, a produzir o ópio que consumia: *a cupidez de alguns, fez de um povo, em menos de uma geração, a vítima de um dos maiores flagelos que o assolaram desde todos os tempos.*

Em 1906, após repetidas instâncias do Governo Chinês, a Câmara dos Comuns solicitou do Governo Inglês que suprimisse o tráfico do ópio, que considerava *moralmente injustificável*.

Simultaneamente o imperador da China determinou a extinção da cultura da dormideira e a proibição do uso do ópio, dentro de 10 anos, mas as medidas não foram executadas em todo o território e as concessões internacionais, livres da autoridade do imperador, desenvolveram ainda mais o seu tráfico, nada se conseguindo; a revolução de 1912 tentou de novo com medidas drásticas o que até então não tinha sido conseguido, e, uma vez mais, não foram obtidos resultados favoráveis: o contrabando dirigido das concessões internacionais fazia gorar as boas intenções do governo.

CHIANG-KAI-CHECK, em 1932, ataca de novo o problema, promulgando leis com sanções violentas que iam até à pena de morte, aplicada em 1934 a 263 casos, para os cultivadores e fumadores de ópio, e cria hospitais para tratamento de opiomanos: diminuiu com isso o número de viciados, mas a invasão japonesa trouxe consigo um recrudescimento do flagelo, porquanto, com o intuito de promover a desagregação moral nas regiões conquistadas, os japoneses fomentaram o vício, e, durante os 7 primeiros meses de 1937 foram recolhidos nas ruas de Kharbine 1793 cadáveres, dos quais 1485 eram de toxicómanos, estimando-se em 6 milhões o número de vítimas do ópio na Manchúria em 1936.

Depois do advento do regime comunista, não existem informações seguras sobre a situação, mas consta que MAO-TSÉ-TUNG foi mais bem sucedido do que os seus antecessores, pela fiscalização dos campos de cultivo e sua produção, exercida através da orgânica do partido.

Antes da guerra, a China produzia anualmente cerca de 20 milhões de quilogramas de ópio, a Pérsia 12 milhões e a Índia 6 milhões, e em 1950, segundo um relatório da O. N. U., a China comunista ofereceu à venda em Hong-Kong 600 toneladas de ópio, quantidade que representa, só por si, o consumo anual mundial lícito de ópio.

10. São principalmente as espécies *Papaver somniferum album* da Índia e da China, *Papaver somniferum glabrum* da Pérsia, Egípto e Ásia Menor e *Papaver somniferum setigerum* da Grécia e Chipre as principais origens da matéria-prima que serve para a preparação do ópio de consumo, ou para a extracção dos seus alcalóides.

As variedades mais apreciadas de ópio bruto, são as da Turquia, denominada Ópio de Esmirna, e a da Pérsia, denominada Ópio de Trebizonda, as quais, antes da última guerra, se concorrenciavam em partes iguais no mercado chinês.

O ópio bruto sofre um tratamento prévio que o transforma no produto denominado *chandoô*, e se realiza em fábricas instaladas em Saigão (Indo-China) em Behar e Benarés (Índia), em Yunnan e Cantão (China) e ainda na Pérsia, Índias Holandesas, Sião, Malaca e Birmânia.

JEANSELME descreve em «Fumeurs et mangeurs d'opium» o complicado processo de preparação do chandoô, usado em Saigão, que, por ser realizado segundo a técnica das fábricas de Cantão, é denominado *processo cantonês*.

As fases descritas por este autor, que indicamos a título de curiosidade, são as seguintes:

- a) — Descorticação dos pães de ópio, e coação das folhas, pétalas ou papel que serviram para os envolver;
- b) — Reunião à massa de ópio dos extractos assim obtidos;
- c) — Cocção da mistura em grandes recipientes de cobre de fundo duplo, aquecidos por corrente de vapor de água, até à consistência da massa de pão, durante cerca de hora e meia;

- d) — Retirada a vasilha do fogo, remexe-se a massa com uma espátula a fim de esfriar lentamente e lhe conferir homogeneidade, após o que se espalha em camada uniforme sobre o fundo de uma bandeja, deixando cair um fio de água entre o recipiente e o revestimento de ópio, para impedir a aderência;
- e) — Cada bandeja é colocada sobre um braseiro coberto de cinzas. Depois de alguns instantes sob a acção do calor, libertam-se abundantes fumos brancos, e retira-se o disco tostado que tem a forma de tortilha delgada.  
Esta é a fase mais delicada do processo, e requiere um operador hábil, pois o momento preciso de retirar o disco de ópio é reconhecido pelos técnicos pelo cheiro especial.
- f) — Os discos de ópio são empilhados uns sobre os outros e macerados em água fria durante 18 a 20 horas. O líquido obtido é decantado, filtrado e submetido a cocção, até à consistência xaroposa, após o que é homogeneisadado num batedor de pás.
- g) — Finalmente o ópio, abandonado a si próprio, entra em fermentação, aumenta de volume e cobre-se de espuma; à superfície desenvolve-se uma camada de fungos cuja espessura pode atingir alguns centímetros, parecendo que se produzem a partir de então duas fermentações sucessivas: uma, curta e rápida, e, a partir do terceiro dia, outra mais lenta, de duração quase indefinida, cuja acção confere ao chandoó o aroma apreciado pelos fumadores.
- h) — Para terminar coloca-se o ópio em caixas e aquece-se a 90° para impedir fermentações ulteriores, que iriam alterar o aspecto, ou as propriedades do produto obtido.

Ao longo da manipulação o ópio bruto vai perdendo peso, de forma que 400 kg de ópio bruto de Benarés, produzem 191 kg de chandoó, o qual, quando fresco, exala cheiro desagradável. O efeito sobre os fumadores, como o aroma, são variáveis com a proveniência, mas um fumador experimentado distingue facilmente a origem do produto que consome.

A O. N. U. e a O. M. S. com recurso às modernas técnicas de análise, têm estudado processos de reconhecimento laboratorial da origem do ópio encontrado no mercado lícito, ou ilícito, sendo de presumir resultados favoráveis, por se admitir que as diferenças observadas pelos fumadores correspondam a diferenças específicas na constituição.

11. Os toxicómanos adquirem o vício, no dizer de BALL, pela porta da dor, pela voluptuosidade ou pela desgraça.

Por vezes, uma afecção grave, particularmente dolorosa, determina o emprego frequente de analgésicos do tipo morfínico.

O doente habitua-se e cria o estado de necessidade característico da toxicomania, que o próprio médico, em casos graves, tem de alimentar.

Se a causa desaparece, o efeito mantém-se, e estamos perante um toxicómano por força do tratamento a que foi submetido; cuidados médicos adequados, podem libertá-lo da servitude, uma vez que esta nem traduz aberração, nem é consequência de degradação moral ou psíquica.

Não obstante, os traficantes de drogas são os maiores sustentáculos e fomentadores da toxicomania, pelo proselitismo a que obrigam os seus agentes, e procura constante de novos clientes.

O ópio é fumado ou ingerido conforme os tipos de toxicómanos, e parece que as consequências são menos nefastas para o fumador do que para o opiofágo, uma vez que a maior parte da morfina fica como resíduo no cachimbo, constituindo o



# PROPAX

**NORMALIZADOR EMOCIONAL**

*agora apresentado em*

**COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS**

**DE 10**

**15**

**50 mg**



# FERRAZ, LYNCE, LDA.

RUA ROSA ARAÚJO, 27-31 — LISBOA

Tem o prazer de comunicar à Ex.<sup>ma</sup> Classe  
Farmacêutica a introdução no mercado do produto

## STUGERON

inibidor da hiper-reactividade vascular e anti-vertiginoso, produzido em Portugal no Laboratório Iberfar sob licença do nosso representante Janssen Pharmaceutica Beërse - Bélgica, e cujo preço de venda ao público de:

50 cápsulas doseadas a 0,25 g de cinarizina  
é de 75\$00

*dross*, que é utilizado posteriormente pelas classes pobres, e é de efeitos mais nefastos pelo seu maior teor em morfina.

Ainda que com menor gravidade, o fumador fica da mesma forma submetido à servitude da droga com todas as suas tiranias e exigências; a sua moral degrada-se, notadamente se o abastecimento se torna difícil, e o fumador de ópio é sempre um morfímano ou heroínmano em potencialidade.

A opiofagia precessora na China do aparecimento do cachimbo, é ainda forma corrente de utilização em várias regiões, sendo muito comum na Ásia Menor.

Prática referenciada largamente, é a da absorção de laudano, de que certos intoxicados chegam a tomar 200 a 300 gramas por dia, e citam-se casos, como o de um toxicómano, que adquiria ampolas de codeína por receita médica, e, no próprio local onde as adquiria, ingeria o seu conteúdo.

12. Segundo os fumadores de ópio, os primeiros cachimbos apenas deixam sensações agradáveis, notadamente se o fumador se abandona à imobilidade durante pelo menos um dia, mas, se pretende levantar-se e ocupar-se do seu trabalho habitual, sobremal estar, náuseas e vômitos.

A adaptação faz-se rapidamente, e, em breve, desde que o faça moderadamente, pode disfrutar da euforia, caracterizada por uma alegria passiva, beata e contemplativa, que escritores e poetas têm encarecido, com exaltação da imaginação, dos gostos e das tendências, em função da cultura e das capacidades intelectuais do fumador.

JEAN COCTEAU, que foi um viciado do ópio, analisando as sensações sofridas diz em *Opium Journal d'une désintoxication*, que, sob a acção do ópio

«La substance grise du cerveau et la substance brune font les plus beaux accords».

Um outro opiómano, LOUIS LALOV, exprime as suas sensações em *Le livre de la fumée* da forma seguinte:

«C'est d'abord à partir de la troisième ou quatrième pipe un bien-être pacifique, tout au profit de l'activité cérébrale. L'opium élève d'invisibles barrières contre les influences extérieures; non que la finesse des sens soit diminuée; mais si les perceptions intéressent, elles ne tombent pas; on les contemple depuis un calme observatoire. Et de même, les soucis matériels ou les préoccupations de l'amour-propre ne sont pas oubliés, mais pacifiés... L'Opium ne donne pas de vision, sinon à l'homme d'imagination, ni d'émotions poétiques, sinon au poète, ni d'espérances enchanteresses à qui n'escompte pas l'avenir, ni de terreurs à l'innocent. Mais chacun, grâce à lui, trouve ses pensées allégées, de telle sorte qu'il en joue sans effort; de là des combinaisons plus habiles, de plus lointaines déductions, des conclusions inattendues»

e diz que, quando o número de cachimbos aumenta:

«Tout disparaît, la conscience n'est pas abolie, mais, pareille à un oeil ouvert dans les ténèbres, elle ne perçoit que l'absence de perception».

São de encarar com desconfiança os encómios dos opiómanos em relação aos efeitos da droga, já que a sua servitude influe no julgamento de modo a diminuir-lhes por um lado a acuidade do senso crítico e a criar-lhes por outro um estado de espírito tendente, não só a justificar a sua submissão, mas ainda a fazer realçar como virtude quanto os outros lhes possam censurar.

Por outro lado, a observação de muitos casos de indivíduos que se entregam ao vício, mostra que, com o decorrer do tempo, o estado de necessidade se torna mais imperioso, o olhar do viciado se torna átono, a cor da tez adquire a tonalidade do pergaminho, advém uma apatia física, a actividade torna-se progressivamente mais lenta, sobrevindo, com o aumento das doses, aparecimento de caquexia e finalmente a morte.

As intoxicações mais graves aparecem nas camadas populares ou de baixo nível económico, que consomem o *dross*, muito mais barato que o chandêo, mas muito mais nefasto.

13. Um dos derivados do ópio, a *morfina*, constitue desde há muitos anos, a forma mais corrente de que lançaram mão os toxicómanos europeus e americanos, e o favor de que goza, advém principalmente da possibilidade de ser usada por via parentérica, tendo-se desenvolvido o seu uso a partir de 1855 quando o médico escocês WOOD a preconizou no tratamento sistemático das nevralgias.

Os indivíduos sujeitos a tratamento acabaram por se viciar, e, ainda hoje, muitos dos morfinómanos adquiriram o vício por consequência do seu uso no tratamento de reumatismos, cólicas hepáticas, cólicas nefríticas, nevralgias, etc.

Os primeiros casos de acostumância verificaram-se cerca de 1875 na Alemanha, mas foi nos fins do século que a toxicomania pela morfina se tornou verdadeiro problema, tendo a sua expansão sido favorecida, se não impulsionada, pela literatura de sensação que então frutificou, com obras como *Nóris* de CLARETIE, *Morphine* de DUBUT DE LAFORÊT, *La Comtesse Morphine* de MALLAT ou *Les Possédés de la Morphine* de TALMEYR.

Da Europa, o vício transportou-se à América do Norte, onde encontrou o seu climax de eleição, e, se na Europa se havia verificado uma morfinomania a que podemos chamar mundana, praticada na «alta roda», no esplendor dos salões da Belle Époque, com clubes e material de luxo, na América, sobretudo durante o império dos grandes *gangs* do crime, invadiu todas as classes sociais, tornando-se num flagelo de primeira grandeza.

São aderentes potenciais ao vício, os vencidos, os fracassados, os que, esgotados por trabalho intelectual intenso necessitam um excitante, os mundanos, os que vivem uma vida de agitação contínua e todos eles, uma vez dominados, se tornam em escravos da droga a que tudo sacrificam: para o morfinómano a necessidade de nova dose torna-se cada vez mais imperiosa, no ansio constante da picada que lhe devolva a placidez e a euforia, e quando o efeito se extingue, o olhar turva-se, a atenção torna-se difusa e incapaz de se fixar, sobrevindo a breve trecho a ruína física e moral.

A abstinência prolongada produz transtornos altamente perigosos; o morfinómano torna-se presa de grande inquietação, recorre a tudo para alcançar o tóxico a que o organismo se habituou, e, sob o ponto de vista moral, fica à mercê das acções do meio: o banditismo ou a prostituição esperam-no quase sempre por intermédio de agentes aliciadores.

O roubo e falsificação de receitas pelos morfinómanos são, mesmo entre nós onde o vício é pouco divulgado, técnica usual para a obtenção da droga.

14. Em 1898 foi introduzido em terapêutica um derivado da morfina conhecido por diacetil-morfina ou *heroína*, que forma um cloridrato muito solúvel em água e cinco vezes mais tóxico, menos hipnótico e de acção muito mais violenta do que a morfina.

O uso da heroína espalhou-se rapidamente nos Estados Unidos, fomentado, como sempre, pelos sindicatos internacionais do crime.

A droga é fabricada em oficinas clandestinas, e o seu tráfico ilícito constitui o mais considerável de quantos se encontram sob a tutela dos seus exploradores.

Fácil de administrar por via oral, tornou-se por efeito desta comodidade a forma mais procurada pelos viciados que, uma vez habituados ao seu uso, e porque a sua acção é muito mais violenta e brutal, não aceitam outro substituto, rejeitando em absoluto outros agentes de intoxicação como o ópio, a morfina ou a cocaína.

Os efeitos da heroína são mais perniciosos que os da morfina, e diversos países proibiram o seu fabrico e outros o seu uso, mesmo terapêutico, contando-se Portugal entre os dois grupos, conquanto a opinião médica não seja unânime sobre a conveniência de a eliminar: apesar dos perigos que apresenta, várias Academias de Medicina, como a Academia Francesa, pronunciaram-se a favor da sua manutenção e utilização.

É de prever, entretanto, que a descoberta de novos anestésicos de síntese torne a heroína desnecessária, e que, como consequência, o vício do seu consumo decaia grandemente.

15. Preparada com frequência a partir da morfina, a *codeína* é um medicamento de uso corrente e altamente eficaz no tratamento das afecções das vias respiratórias, por exercer uma acção sedante notável sobre as tosses e as afecções espasmódicas como a asma, empregando-se geralmente como constituinte de xaropes, em pós, ou em soluções injectáveis.

Tal como a morfina, provoca acostumância, embora com aspecto muito menos tirânico. São conhecidos na literatura médica diversos casos de codeínomania, forma menos grave das toxicomanias maiores, que durante a última guerra se desenvolveu pela dificuldade de abastecimento em morfina ou heroína. Têm sido usados na prática, para a sua administração, medicamentos como o Eucodal (dihidro-oxi-codeína) em supositórios ou soluções injectáveis, acontecendo segundo DEROBIERT, que houve intoxicados que chegaram a administrar até 30 supositórios por dia.

A norcodeína e derivados da morfina, como a normorfina e a oximorfina, mostraram-se susceptíveis de gerar toxicomanias, e por isso foram incluídos, com a codeína, na lista das drogas toxicomanígenas, passando a sua utilização a ser controlada.

16. O Cânhamo — *Cannabis sativa* — é uma Urticácea dioica originária da Ásia Central, de onde se propagou a outros países.

Planta singular sob o ponto de vista da adaptação às condições mesológicas, existe uma única espécie de cânhamo, mas os seus caracteres modificam-se com extrema facilidade e rapidez sob a acção das variações de clima e de altitude, do que resultou o aparecimento de um grande número de variedades.

Enquanto nos planaltos asiáticos de grande altitude, no Hindustão, na Pérsia, na Grécia e na África do Norte, a planta reage contra a secura do clima, apresentando-se de pequena estatura e pouco vigorosa, experiências de cultura realizadas nos campos férteis do Ribatejo, forneceram plantas com 2 a 4 metros de altura, robustas e de grande valor têxtil, que uma fábrica de Torres Novas tem utilizado no fabrico de tecidos e de cordoaria.

Os exemplares originários de regiões secas e climas pouco benignos, segregam pelas sumidades floridas da planta feminina, quando sob a acção de excitação exterior, uma resina a que se reconheceram propriedades fisiológicas activas e notáveis, sendo conhecida desde a mais remota antiguidade a sua capacidade para gerar uma embriaguês tímica.

Esta variedade de adaptação foi denominada *Cannabis indica* ou cânhamo indiano, e é ela que fornece os produtos utilizados pelos toxicómanos.

É curioso notar a propósito que, conquanto os consumidores de haxixe tenham tentado nos fins do século passado a utilização do cânhamo cultivado em França para os seus propósitos, sem lhe reconhecerem, no entanto, as virtudes que procuravam, foi descoberta há poucos anos, numa região montanhosa daquele país, uma cultura secreta de cerca de 1 hectare, que servia ao aprovisionamento dos norte-africanos instalados em França, os quais, conhecedores das condições climáticas em que a planta produz a droga, procederam ao seu cultivo, e dela se abasteciam, na ânsia que argelinos e marroquinos manifestam por todas as formas de toxicomania.

Os sacerdotes indianos utilizaram-na sob a forma de bebidas para exaltar as jovens sacerdotizas durante as cerimónias religiosas, e impressionar mais fortemente os fiéis, mantendo muito embora em segredo a sua composição.

O cânhamo indiano é consumido sob duas formas diferentes:

- a) A resina segregada, conhecida por *charas* na Ásia, *haxixe* no Próximo Oriente e *chira* na África do Norte, recolhida por processos especiais e diferentes conforme a região produtora.
- b) As folhas e sumidades floridas secas das plantas femininas, que se fumam simples, ou misturadas com tabaco, e são designadas diversamente (*bag* e *ganjah* na Índia, *kif* na Argélia e Marrocos, *djomba*, *liamba*, no Brasil, *marihuana* ou *marijuana*, no México).

A resina, muito mais nociva, contém cerca de 40 % de substância activa, ao passo que a planta contém apenas de 6 % a 12 %.

Certos países como a Tunísia e Marrocos, que instituíram um monopólio de venda do cânhamo, só, ou em mistura com o tabaco, esforçam-se por conseguir um produto cujo teor em princípio activo não ultrapasse 5 % a fim de minimizar os seus efeitos.

17. O vício do haxixe desenvolveu-se muito rapidamente na Europa, facto a que esteve associada certa literatura de sensação e a descrição dos efeitos da embriaguês canábica feita em publicações de grande circulação como *La Presse*, *Revue des Deux Mondes* e *Le Messager de l'Assemblée* que, no último quartel do século passado, gozaram de grande popularidade nas camadas mais cultas da França.

THÉOPHILE GAUTHIER, em *Le Hachiche* descreve encomiasticamente as sensações de um consumidor de haxixe, e BAUDELAIRE, espirito mais requintado e de natureza poética, dá, em *Le Poème du haschische*, uma descrição pormenorizada, com atraente e largo colorido, das emoções sentidas por um iniciado ao vício, através da descrição cheia de encanto, feita sob a forma de carta, por uma suposta senhora iniciada à prática do consumo de haxixe.

A narrativa, de uma viveza impressionante, e de um brilho de linguagem extraordinário, constitui, pelo seu conteúdo, um incitamento a esta prática, trazendo, como tudo leva a crer, os resultados das experiências do seu autor.

Reclamos da natureza dos que vimos de citar, actuaram, como seria lógico, fomentando o vício, e os haxixómanos, tornados muito numerosos, agremiaram-se e fundaram, segundo parece, um clube, *Le Club des Hachichins*, a que THÉOPHILE GAUTHIER se refere num dos seus folhetins.

Indivíduos das mais diversas condições foram aliciados, e BAUDELAIRE, a propósito do Salon de 1859, e reportando-se ao pintor impressionista DELACROIX e à sua arte diz:

«C'est l'infini dans le fini. C'est le rêve et je n'entends pas par ce mot les capharnaüms de la nuit, mais la vision produite par une intense méditation, ou, dans les cerveaux moins fertiles, par un excitant artificiel».

Considerando que o próprio BAUDELAIRE não desdenhou o recurso dos excitantes, como afirma CLAUDE PICHOS na introdução de *Les Paradis Artificiels* (Paris, Gallimard, 1964) e que conhecia muito bem os efeitos do haxixe, como se infere da descrição que nos proporciona em *Le Poème du haschische*, parece legítimo inferir dos seus escritos que o consumo de drogas deste tipo esteja associado ao aparecimento das Escolas modernistas e impressionistas da pintura, e não deixa de ser curioso notar que, numa carta de BAUDELAIRE a WAGNER a propósito do aspecto típico da música Wagneriana, o poeta escreve:

«Généralement ces profondes harmonies me paraissaient ressembler a ces excitants qui accélèrent le pouls de l'imagination»

ou ainda que num estudo sobre WAGNER e a Tannhäuser (1861) nos diga:

«Il semble parfois en écoutant cette musique ardente et despotique, qu'on retrouve peintes sur le fond des ténèbres, déchiré par la rêverie, les vertigineuses conceptions de l'opium».

18. Já referimos as descrições de GAUTHIER e BAUDELAIRE acerca dos estados de espírito que se sucedem num possuído pela embriaguês canábica.

Vários fisiologistas se dedicaram ao estudo deste assunto, contribuindo decisivamente para o seu conhecimento, sendo de citar RENÉ MOREAU que considera na embriaguês canábica quatro fases:

a) *Fase de excitação eufórica*: — Uma ou duas horas após a ingestão, manifesta-se uma sensação de bem estar físico e moral, satisfação interior e alegria íntima indescritíveis. Esta alegria, expansiva e comunicativa, é acompanhada da necessidade intensa de movimento, que se contém para não perturbar a felicidade. O julgamento é ainda criterioso, mas os actos começam a escapar à acção da vontade.

b) *Fase de exaltação sensorial e afectiva*: — A esta fase segue-se outra de desorientação, acompanhada de uma hiperestésia sensorial anormal, com acuidade aumentada das percepções: o mínimo ruído, o mínimo som, adquirem ressonâncias fantasmagóricas, gerando ilusões e alucinações.

Nesta fase aumenta particularmente a emotividade do indivíduo que se torna em extremo sugestionável, e, ou transborda de uma ternura comunicativa, ou se torna rapidamente agressivo e tomado de fúrias homicidas.

O espírito mergulha no irreal e no fantástico, num estado alucinatório que faz contemplar cenas irreais, enquanto simultaneamente as noções de tempo e de espaço são falseadas e perdem o seu significado corrente; os objectos aparecem alongados e deformados e os próprios membros do intoxicado parecem-lhe desmesuradamente grandes.

c) *Fase de êxtase*: — A este caos de ideias e de imagens sucede-se uma sensação de êxtase, de beatitude tranquila, ainda que povoada de quando em quando por visões. A este estado beatífico dão os mulçumanos o nome de *kif*, que significa *repouso beato*, nome que dão também à droga que o determina. O paciente conserva uma certa lucidez, mas encontra-se num estado de impotência total, que BAUDELAIRE descreve:

«Je vous défie de tailler une plume ou un crayon, ce serai un labeur au-dessus de vos forces».

Este estado de abulia com o desdobramento da personalidade que frequentemente determina, é característico da embriaguês canábica.

- d) *Depressão e sono*: — Passadas horas o paciente acaba por adormecer, acordando em regra bem disposto, sem prejuízo de que, ao tentar executar o seu trabalho normal, se sinta cansado, abatido e sem capacidade de acção.

19. Os consumidores de haxixe, consoante o seu gosto ou hábito, utilizam-no sob formas diferentes:

- a) A resina de *Cannabis indica* misturada com ópio ou produtos olorosos e afrodisíacos;
- b) As sumidades floridas do cânhamo misturadas com folhas secas à sombra e com tabaco, fumadas à maneira ordinária como o fazem os norte-africanos.  
A régie marroquina tem, ou teve, no mercado, uma mistura de tabaco e folhas de cânhamo indiano que os naturais apreciam muito, e os *cigarrillos de marihuana* do México e Estados Unidos são feitos de folhas secas de cânhamo.
- c) Licores obtidos misturando xaropes aromatisados ou alcoóis anisados e extractos aquosos de folhas ou sumidades floridas de cânhamo, com pequeno teor em canabinol.
- d) Artigos de doçaria de que se conhecem numerosas receitas que o incluem, existindo composições para todos os gostos e para todas as bolsas: o *manzoul*, o *madjoun*, o *damawesk* a que se refere várias vezes BAUDELAIRE, e o *garonich* são as mais conhecidas.  
Os componentes, além do haxixe, são em regra amêndoas, avelãs, noz moscada, pimenta e canela, associados com frequência ao ópio, noz vómica e cantáridas.

## Centro de Documentação Farmacêutica

Seja qual for a forma de consumo, parece fora de dúvida que, como toxicomania crónica, a haxixomania ou canabismo, é menos tirânica que a do ópio e dos seus derivados, mas, não obstante, a servitude ao uso e os fenómenos que advêm pela sua supressão, são igualmente de temer, conduzindo à desagregação moral, e se a cura de supressão é fácil, o intoxicado regressa quase sempre ao vício imediatamente à saída da casa de saúde.

Um provérbio marroquino: *O kif é como o fogo; pouco, aquece e muito, queima*, dá ideia do conceito em que os seus consumidores o têm.

Os haxixómanos perdem as faculdades de trabalho regular, tornam-se vadios e desordeiros, trabalhadores ocasionais, mas apenas em ocupações que não demandem esforço, como vendedores ambulantes, moços de recados, etc., enquanto não lhes advêm acessos de agitação delirante e uma reacção anti-social e homicida.

20. O problema magno da Argélia antes e após a independência, como o pretendem alguns, foi o de um povo de intoxicados, sugestionado por agitadores políticos, e lançado numa luta homicida, para a qual o seu estado de espírito e impulsividade já de si os impelia.

Presume-se com foros de verdade, que as hordas lançadas em Angola contra os brancos, treinadas por técnicos argelinos, tenham feito largo consumo de kif e procedido, na violência e fúria de extermínio que manifestaram, sob a acção típica da droga.

Esta suposição não é, como poderá supor-se, destituída de fundamento, porquanto a toxicomania se encontra largamente espalhada por toda a África entre as populações nativas, e ainda que a legislação de alguns países imponha ao consumo dos toxicomanígenos penas severas, como sucede no Ghana que para o facto prevê a pena de morte, não basta o rigor das leis para terminar com os hábitos ancestrais de povos cuja moral aceita, e altamente considera por vezes, o seu uso.

As plantações de cânhamo indiano encontram-se largamente difundidas em quase toda a África e as leis são impotentes para o evitar uma vez que os responsáveis pela repressão, agentes da polícia, políticos ou burocratas, são com muita frequência seus consumidores.

Os Mau-Mau do Quênia, os Simbas do Congo e os Homens Leopards, eram grandes consumidores de cânhamo como ainda de outros excitantes que os seus feiticeiros conhecem e lhes proporcionam, estimulando o seu ardor no combate e reforçando perante os aglomerados tribais a crença no seu poder sobrenatural.

É perto de Tanger, na aldeia de *Kétama* que cresce a variedade mais apreciada do cânhamo indiano, acreditando os povos islâmicos que foi o próprio MAOMÉ quem anunciou a um dos seus discípulos a descoberta da droga, dizendo-lhe: *dentro de pouco tempo, os homens descobrirão uma erva que, pelas suas virtudes será disputada.*

Os Heddawa, monges errantes islâmicos, afirmam: *com kif não há furto nem mendicidade; quando não houver kif na terra, encontrar-se-á ainda entre os Heddawa e desprezam os poucos confrades que se não intoxicam e a quem chamam pejorativamente Heddawa de pão e caldo.*

Em Marrocos é considerado como gesto de cortesia a oferta do cachimbo de kif, e os fumadores de tabaco vulgar são considerados indivíduos inferiores e de gostos não cultivados, dizendo um provérbio marroquino que *o fumador de kif é sultão e o de tabaco o seu vizir.*

O Egipto é um dos grandes consumidores, avaliando-se em 70 toneladas de cânhamo a quantidade ali introduzida anualmente em contrabando. Uma rusga recente levou à prisão pela polícia Egípcia de cerca de duas mil pessoas implicadas no tráfico da droga, reputando-se em 3 milhões, o número de fumadores de haxixe naquele país.

Na Etiópia sul-oriental, em especial na região de Harar faz-se correntemente consumo de outra planta toxicomanígena — o *Chat *celastrus edulis** — que é vendida livremente nos mercados e de que o Estado mantém monopólio, procedendo à sua exportação para Djibuti, Aden e restantes países da Península Arábica, onde o tão apreciado *chat* não se desenvolve, pois ao contrário do cânhamo indiano necessita da terra fértil e temperatura fresca dos planaltos.

A alfândega de Dire Dana recebe diariamente pela exportação do *chat* quantia superior a 12 000 dólares etíopes.

O governo inglês proibiu em 1957 a importação do *chat* para Aden, mas não o fez por considerações de ordem moral, ou para defender a saúde dos indígenas. A proibição foi motivada por o monopólio etíope não ter permitido que os aviões ingleses fizessem o transporte e, subsequentemente, que a Inglaterra pudesse arrecadar a sua parte no chorudo negócio.

Aden continua apesar disso a ser grande consumidor do *chat* de Harar.

No Gabão é um alucinogénico de efeitos semelhantes aos do LSD, o *iboga*, que goza dos favores dos indígenas, estando o seu uso em relação com os rituais da religião aí professada. A casca da planta *Tabernanthe iboga* é infundida e a infusão bebida pelos adeptos provoca-lhes uma espécie de delírio que lhes propor-

ciona visões e, como dizem os feiticeiros, dão aos praticantes a *grande honra de compreenderem como vão as coisas desta Terra*.

Nas florestas africanas encontram-se por toda a parte plantas, só conhecidas dos feiticeiros, de efeitos excitantes, despersonalisantes ou hipnóticos e afiliadas aos diferentes grupos dos toxicomanígenos, a maior parte das quais são ainda desconhecidas da ciência, mas de que os nativos fazem largo consumo.

Dos países europeus parece ser a Grécia, onde o cânhamo indiano é muito cultivado, o mais atacado pelo vício do haxixe, consumido sob a forma de resina, a mais tóxica de todas aquelas sob as quais é utilizado.

A relação entre o canabismo e a criminalidade foi posta em evidência por estudos criteriosos, sendo que WOLFF estima em 50 a 80 % a percentagem de haxi-xômanos que tombam na criminalidade.

21. Com o nome de *coca* são designadas as espécies do género *Erythroxyton*, mas mais especialmente as folhas da espécie *Erythroxyton coca*, originária da América do Sul e expontânea no Perú, Brasil, Bolívia, Argentina e Equador, de onde foi transplantada para a Jamaica, Zanzibar, Austrália e Java, que se tornou o grande produtor.

As folhas de *coca*, *cuca* ou *ipadu* e as suas virtudes, são conhecidas no Perú e Bolívia desde tempos remotos, tendo sido encontrados em antigas sepulturas da América do Sul, cestos cheios de folhas desta planta, a que os incas chamaram *khoka* cujo significado em peruano é *árvore*, e consideram de origem divina.

As plantações de coca eram locais sagrados, só aí se entrava de joelhos, e os sacerdotes incas dispersavam folhas de coca aos 4 pontos cardiais durante as festas religiosas, ao mesmo tempo que impetravam a protecção dos deuses.

Os peruanos empregavam as suas folhas como moeda, consagraram-na ao Sol, e inscreveram a sua flor em lugar proeminente no escudo da dinastia governante.

As primeiras notícias referentes à acção da coca foram trazidas à Europa em 1499 pelo religioso TOMAZ ORTIZ.

PEDRO CIERZA DE LÉON, que fez larga estadia no Perú refere-se à coca com pormenor na *Crónica do Perú*.

Os efeitos produzidos pela mastigação das folhas de coca, foram descritas por BAZONI em meados do século XVI e desde essa data encontram-se-lhe referências nas obras de muitos exploradores como TSCHUDI e MANTEGAZZA, que se ocupou do estudo da sua acção, num trabalho muito bem elaborado e documentado, com data de 1850.

Os índios mastigavam folhas de coca, consumindo, em média 50 a 500 gramas por dia, para acalmar a fome, e, com uma «cocada», como designavam a ingestão de 6 a 8 bagas de coca, tornavam-se extremamente resistentes ao cansaço, sendo capazes de notáveis esforços físicos, como escalar montanhas de grande pendor, ou realizar longas caminhadas transportando cargas excessivas.

Em 1859 PERRY pôs em evidência as propriedades da coca, e, em 1869, FAUVEL empregou-a sob a forma de tintura no tratamento das afecções dolorosas da garganta.

NIEMANN e LOSSEN evidenciaram a faculdade de um dos seus alcalóides, a *cocaina*, insensibilizar as mucosas com que se põe em contacto, e NAUREP e KOLIER comprovaram as suas propriedades medicinais, tendo sido empregada com sucesso em oftalmologia.

A partir de 1948 o uso das folhas de coca pelos peruanos foi condenado pela Comissão de Estupefacientes da O. N. U. e a Comissão de Peritos das Drogas Toxicomanígenas informava no seu relatório de 1958 que esse uso ia decaindo: a campanha de educação popular e a diminuição das plantações da árvore da coca parece que conduziram gradualmente ao resultado desejado.

22. A gravidade da cocaínomania apareceu pela primeira vez em 1878, quando BENTLEY ensaiou o uso da cocaína nas curas por supressão dos morfínomanos, e verificou que apenas conseguia substituir uma toxicomania por outra mais delirante.

Em 1885 SHAW, de Saint-Louis, descreve uma cocaínomania de habituação, e em 1887 o médico americano RING descreve em pormenor, numa autobiografia, as sensações específicas do cocainizado.

Até 1910 apenas se observaram casos esporádicos de toxicomania pela cocaína, a maior parte por injeção, e alguns por via nasal, subsequentes a tratamento de rinites ou de nevralgias faciais, mas a partir dessa data as fábricas alemãs inundaram de cocaína, primeiro a Europa e depois a América e o Extremo-Oriente, vulgarizando o seu uso e popularizando esta nova forma de toxicomania.

Denominada na gíria dos viciados *coco* ou *neve* é um dos tóxicos mais perniciosos, e tem sido denominada *peste branca*, por alusão simbólica aos malefícios que produz, tendo-se o seu uso desenvolvido em certas camadas sociais, mercê de um snobismo, ou mundanismo condenável, e da facilidade com que se toma, pois basta aspirá-la pelas fossas nasais.

O seu campo de acção favorito é a América do Norte e os seus clientes recrutam-se com muita frequência entre o sexo feminino, sobretudo entre mulheres de moral duvidosa.

A cocaínomania raras vezes tem início em casos de ordem terapêutica e os seus praticantes são aliciados, ou por agentes das organizações que exploram o vício, ou por perversão moral.

A designação de *neve* dada à cocaína, deve-se ao facto de a sua administração provocar uma sensação de frio; a esta sensação sucede-se um estado de embriaguês, seguido de grande loquacidade e actividade, determinadas pela necessidade que advém para o intoxicado de se mover e falar, elevando a voz e rindo numa euforia alacre.

COURTOIS-SUFFIT e GIROUX relacionam a cocaínomania com o aparecimento de certas escolas de pintura como a cubista, a futurista e a dadaísta, e com certas expressões pictóricas e refugências da cor, que consideram dependentes de alucinação com perturbações ópticas e realce da visão de certos coloridos, produzidos pela intoxicação cocaínica.

Com o aparecimento da heroína a cocaína perdeu muitos dos seus adeptos.

## Centro de Documentação Farmacêutica

23. De todas as intoxicações, é a cocaínica a mais fértil em acidentes e desordens, particularmente no aspecto mental. No início, a cocaína produz uma euforia e necessidade de movimento e extroversão, opostos à passividade beatífica determinada pelo ópio. O indivíduo torna-se mais activo, optimista, mais desembaraçado, a sua produção literária ou artística pode ser momentaneamente aumentada e, no dizer de VERNECK, *la cocaine ne fait pas travailler mieux, elle fait travailler plus vite*.

A este período de excitação sucede-se um período de depressão com apatia e indiferença, num estado de que o cocainómano se tenta libertar por novas tomadas do excitante.

A intoxicação progride, e em breve sobrevém uma fase em que se manifestam visões e sensações alucinatórias acompanhadas de falhas de percepção e de julgamento, com aparecimento de ilusões animadas: os quadros das paredes parecem mover-se, as cores ganham mais brilho e realce, os grãos de pó cintilam sob a luz do Sol com irrisação e fulgor irrealis, os contornos dos objectos deformam-se e os desenhos e pinturas dissociam-se, chegando o cocainómano a observar, projectadas nas paredes, ou na superfície de espelhos, as suas ilusões alucinatórias, como se fossem realidades.

Com o progresso do vício, advém um aviltamento físico e psíquico, uma indiferença pelo respeito alheio e um temor e desconfiança de tudo e de todos.

A delinquência aparece frequentemente a par com a degradação moral que conduz à prostituição ou à homossexualidade.

A decadência intelectual e a perda da personalidade são mais acusadas nos cocaínómanos que nas vítimas das outras toxicomanias, o que leva a considerar a cocaínomania como a mais nefasta das toxicomanias maiores.

24. A pesquisa de novos analgésicos levou à descoberta de substâncias como o *cloridrato de petidina*, ou cloridrato do ester etílico do ácido metil-fenil-piperidino-carbónico que se encontra especializado no mercado sob os nomes de *Dolosal*, *Demerina*, *Dolantina*, etc., e ainda de outras do tipo do *morfinano*, ou da *metadona*, que se revelaram, com o uso, possuidores de propriedades estupefacientes.

A liberdade de circulação destas drogas foi restringida, mas, não obstante, o aumento do consumo destes produtos sintéticos, em detrimento do consumo dos alcalóides do ópio, é um facto verificado, contando-se como seus grandes consumidores os Estados Unidos, a Inglaterra e a França.

25. A prática do uso de hipnóticos conduziu a nova toxicomania, a *narcomania*, de que os derivados da malonil-ureia, ou *barbitúricos*, são os principais agentes.

Substâncias de grande valor clínico como hipnóticos, os barbitúricos caíram nas graças de quantos anseiam pelo sono como forma de esquecimento, mas o seu consumo repetido e injustificado conduz a uma toxicomania fomentada pela sensação de bem-estar de que beneficia, ao acordar, quem adormece sob a sua acção.

Recentemente desenvolve-se, irradiando dos Estados Uniões, uma vaga de interesse pelos tranquilizantes, como o *meprobamato*, a *benactizina*, a *hidroxizina*, a *covatina* e outros, cuja acção fisiológica se traduz por um efeito sedativo sobre o sistema neuro-vegetativo, criando confiança e restituindo a serenidade, pelo que, nos E. U. A., foram cognominados de *pílulas da felicidade*.

O número dos medicamentos do grupo dos tranquilizantes aumenta constantemente e a sua venda nos Estados Unidos atingiu em 1957 um total de 300 milhões de dólares, tendo-se tornado o seu consumo um dos mitos da apelidada *civilização americana*.

Um tratamento por tranquilizantes não deve exceder 1 mês segundo autores abalizados, a fim de não produzir toxicomania e a supressão deverá fazer-se gradualmente num espaço de 3 a 4 dias.

A Comissão de Peritos de Drogas Toxicomanígenas da O. M. S. ocupou-se do problema dos tranquilizantes, chamando especialmente a atenção para o aumento do seu consumo e para os perigos da sua tendência de produzir acostumância.

26. Sobretudo desde a última guerra, utilizam-se em terapêutica medicamentos sintéticos novos, cuja acção sobre o tonus nervoso é absolutamente notável, criando resistência à fadiga quer física quer intelectual.

A sua acção é caracterizada pelo aumento da actividade neuromuscular, elevação da pressão arterial, da amplitude respiratória e supressão do sono, ao mesmo tempo que exalta a actividade intelectual, torna o espírito mais vivo e mais alerta, a palavra mais fácil, e dilata os limites da fadiga, permitindo maior esforço, com o que conduzem à sensação de energia acrescida, aumento da capacidade de concentração e possibilidade de realizar mais e melhor trabalho.

Estas substâncias são as *anfetaminas*, *aminas psicotónicas* ou *psicaminas*, e têm como tipo a *Benzidrina* ou  $\beta$ -fenil-isopropilamina, especializada entre nós,

por exemplo, com o nome de *profamina*, e bem conhecida dos leitores das obras de IAN FLEMING, cujo herói JAMES BOND faz dela consumo frequente.

Estes medicamentos, largamente usados pelos aviadores quer de um, quer do outro campo, durante a última guerra, pelo aumento da resistência física e psíquica que conferem, conquistaram os favores de um público a quem a trepidação da vida moderna e a fadiga nervosa ou outra, levou a procurar antídoto para um estado de espírito depressivo.

Homens de negócio, intelectuais, políticos, artistas, escritores, estudantes, desportistas, são seus consumidores, socorrendo-se a miúdo dos seus efeitos, sobretudo em períodos de trabalho ou esforço mais intenso.

Os efeitos benéficos destes medicamentos que, ademais, suprimem a sensação de fome, o que permite o seu emprego nos tratamentos da obesidade, são de natureza a levar quem os utiliza a deixar-se dominar por eles, com os subsequentes fenómenos de acostumância e o perigo de gerar uma nova forma de toxicomania por aumento sucessivo das doses e criação do estado de necessidade.

A prática do uso das anfetaminas, exercida no âmbito do *doping*, tem-se vulgarizado entre os desportistas, levantando nos últimos tempos uma vaga de protestos. A luta contra esta prática, considerada desleal, levou a Amateur Athletic Association a insistir no facto de que *não podem usar-se drogas com o fim de obter melhores actuações atléticas, sem que contudo se tenha ainda podido definir claramente o que deva considerar-se como doping* e que a British Association of Sport and Medicine, tenha deparado com sérias dificuldades para destringir entre o que se deve entender por uso *legítimo* e por *aplicação repreensível* de drogas.

O uso da benzidrina e seus derivados, como o dos factores hormonais, são no entanto uniformemente condenados e considerados como *doping*.

Relacionada com as anfetaminas, encontra-se a *preludina* que, utilizada como adjuvante nas curas de emagrecimento, possui um poder euforizante notável, mas apresenta o perigo de produzir acostumância, com perturbações psíquicas, ilusões e alucinações, sem obscurecimento da consciência.

O Comité de Peritos das Drogas Toxicomanígenas da O. N. U. recomendou que se tomassem medidas de fiscalização do consumo das anfetaminas a fim de evitar o seu uso abusivo.

27. As toxicomanias menores, se não constituem entre nós problema, revestem porém aspectos graves em certos países, onde tomam o aspecto de verdadeiros flagelos sociais.

O café, o chá e o tabaco, largamente consumidos mas sem consequências notáveis sob o ponto de vista que nos ocupa, podem ser olhados como servitudes benignas e a sua supressão, raramente, pelo menos com nosso conhecimento, tem causado acidentes psíquicos ou fisiológicos de importância.

O mesmo não podemos dizer de outros, que em maior ou menor escala, têm constituído em diversos países problemas de relevante gravidade como é o caso da *eteromania*, hoje quase a entrar no domínio da história, mas que constituiu no século passado motivo de preocupações em diversos países, dos quais é de salientar a Irlanda, onde o vício atingiu proporções inusitadas, ou o caso da *alcoómania* que em diversos países constitui ainda hoje um problema cuja gravidade não é de menosprezar.

O alcoómano perde gradualmente o senso moral, é atingido por doenças como a *cirrose de fígado* e o *delirium tremens*, e torna-se um pesado encargo para os seus e para a sociedade.

Porque os malefícios do álcool são largamente conhecidos, não nos deteremos sobre eles, mas não deixaremos de notar que, apesar de ser Portugal um grande produtor de vinho, e de a venda do álcool ser livre, a alcoómania não tem entre nós o seu campo de eleição, que, na geografia da Europa, se situa preferencialmente entre os povos nórdicos, ditos supercivilizados.

28. Desde o século XVI que viajantes espanhóis referiram, entre os índios do México meridional, a prática do consumo de certos cogumelos e cactos espontâneos nessa região, em associação com cerimónias rituais e cenas divinatórias.

SAHAGÚN, HERNANDEZ e LA CERNA assinalaram o poder embriagante e narcótico destas plantas quando consumidas cruas e as alucinações estranhas, sonhos coloridos, acompanhados de hilariedade, excitação e, por vezes, visões demoníacas, ou ao contrário, torpor e sensação de bem-estar, que se sucediam à sua ingestão, sem lhes escapar o partido que curandeiros e sacerdotes obtinham durante estas cerimónias e a forma como actuavam sobre o espírito das multidões.

DIEGO DURAN na *História de los Indios de Nueva Espanha*, refere esta prática durante as cerimónias da sagração de MONTEZUMA:

«... Aos estrangeiros deu-se a comer cogumelos silvestres, para que se embriagassem, após o que entraram na dança. Terminado o sacrifício, deixando os degraus do templo e o pátio banhados de sangue humano, foram todos comer cogumelos crus, alimento que lhes fez perder a todos a razão, e os deixou num estado pior do que se tivessem bebido muito vinho; estavam de tal modo embriagados e fora de si, que muitos se suicidaram, e pelo efeito destes cogumelos, tinham visões, e era-lhes revelado o futuro, falando-lhes o diabo enquanto se mantinham em estado de embriaguês».

Estes cogumelos receberam dos Aztecas o nome de *teonanácatl* que significa no dizer de MOTILÍNA, *carne de deus* e os índios mexicanos presupõem receber o seu deus em comunhão quando os ingerem.

R. GORDON WASSON e sua esposa VALENTINA PAVLONA WASSON, encontraram em 1953 provas desse culto antigo, conseguindo em 1955 ser admitidos à prática das cerimónias religiosas que ainda se realizam, numa mistura de cultos arcaicos, herdados das religiões Incas e Aztecas com certos aspectos do cerimonial católico introduzidos nas práticas rituais com o decorrer do tempo.

O casal WASSON experimentou as alucinações de que forneceram os primeiros relatos actuais dizendo como, sob a acção da droga, observaram «formas geométricas ricamente coloridas, colunatas, pátios de esplendor real, edifícios de cores brilhantes, visões sucedendo-se sem fim, nascendo uma na outra, emergindo cada uma do centro da precedente. A noção de tempo é falseada e perde significado, e todas as impressões visuais e auditivas ficam gravadas na memória como se o fossem ao buril».

Repetindo mais tarde a experiência na sua casa de Nova York, dizia WASSON, impressionado pelo colorido observado durante o estado de embriaguês: *vi os céus de Grecco girar por cima de Nova York*.

Outro experimentador traduz as sensações sentidas dizendo que sob a acção dos agários mexicanos alucinogénicos, o paciente *fica em estado de poder compreender a arte moderna*, e foi verificado que a perturbação intelectual provocada por estas plantas não é acompanhada do estado de inconsciência, mas provoca libertação e activação do sub-consciente, sendo particularmente interessante observar como a representação pictórica dos objectos muda no decurso da embriaguês que determinou: o tipo de representação é realista no início da experiência modificando-se gradualmente, para terminar com aspectos em que as formas desaparecem e as representações obtidas são do tipo das da arte abstracta.

ROGER HEIM recebeu exemplares dos cogumelos utilizados nas experiências, os quais classificou como *Psilocyba mexicana*, Heim e *Psilocyba Zapotecorum*, e em 1954 empreendeu, juntamente com o casal WASSON, uma excursão de estudo ao México, à região dos cogumelos alucinogénicos, reconhecendo novas espécies afins e dedicando-se posteriormente, em Paris, e com sucesso, à sua cultura laboratorial.

A análise química dos agáricos, empreendida a pedido de ROGER HEIM por ALBERT HOFMANN, de Sandoz S. A., levou ao isolamento dos seus princípios activos, denominados *psilocibina* e *psilocina* que verificou serem quimicamente aparentados com a dietilamida do ácido lisérgico ou LSD 25 (LSD = Lyserg Säure Diethylamid — dietilamida do ácido lisérgico, em alemão, língua do investigador A. HOFMANN — e «25» por se tratar do 25.º derivado de uma série de 27 compostos análogos sintetizados nos Laboratórios Sandoz) e com certos alcalóides da cravagem do centeio.

O Prof. CERLETTI, e colaboradores, estudaram a acção farmacológica da psilocibina e o Laboratório Sandoz interessou-se vivamente por este estudo, concluindo que o produto isolado produzia sensações idênticas, por um lado às da planta crua, e por outro às do *peyote*.

A psilocibina foi especializada por Sandoz S. A. sob a denominação de *Indocybina* e o princípio activo de uma outra planta mágica mexicana, o *ololiuqui*, foi identificado mais recentemente (1960), como sendo a dietilamida do ácido D-lisérgico, especializado com a denominação de *Délysine* e considerado o psicodislético mais potente que hoje se conhece.

O *ololiuqui* gozava um papel muito importante nas antigas civilizações precolômbianas da América Central, como se deduz de referências que lhe são feitas em textos do século XVI.

A planta é citada pela primeira vez em *Recum medicarum Novae Hispaniae thesaurus* do médico espanhol FRANCISCO HERNANDEZ, que, a mandado de FILIPE II de Espanha estabeleceu de 1570 a 1575 um repertório da fauna e da flora do Novo Mundo, referindo-se-lhe desta forma:

«Oliuqui, que outros denominaram coa-xihuitl ou erva das serpentes, é uma campainha de folhas verdes e delgadas em forma de coração. Quando os sacerdotes índios entram em comunicação com os deuses e enquanto aguardam resposta, comem esta planta até atingirem o estado de embriaguês. Então aparecem-lhes milhares de fantasmas e de demónios».

Anteriormente a este estudo havia sido analisado o cacto mexicano denominado *peyote* ou *mescalero*, já referido, de que certas tribus fazem tão grande consumo que foram denominadas *índios mescaleros*, verificando-se que o seu princípio activo é uma substância aparentada também com o ácido lisérgico, denominada *mescalina*.

Relacionado com o consumo do *peyote* desenvolveu-se entre os Apaches mescaleros, Comanches e Kiowas, uma religião denominada *peyotismo* cujos princípios resultam da sobreposição das religiões primitivas com certos aspectos dos ritos católicos.

Para os adeptos do peyotismo, deus é o grande espírito que controla o Universo e concede algum do seu poder ao *peyote*, dado aos homens por Jesus Cristo, para que pudessem, através dele, elevar-se à presença divina.

O peyotismo conheceu no primeiro quartel deste século grande expansão resultante da fusão de várias igrejas peyotes para formar a Igreja Nativa Americana que reuniu 225 000 membros entre as tribus do Nevada e da costa americana do Pacífico.

Os sacerdotes peyotes pregavam o amor do próximo, a devoção à família e a abstinência do álcool, e as suas reuniões, efectuadas aos sábados à noite, começavam invariavelmente pela ingestão do *peyote* sacramental, passando-se a noite em cânticos rituais e na contemplação introspectiva.

G. WASSON e ROGER HEIM que foram admitidos a tomar parte em cerimónias desta natureza, puderam fotografar vários dos seus aspectos em que as expressões dos participantes são, pelo êxtase em que parecem mergulhados, impressionante documento dos efeitos produzidos pelas plantas mágicas mexicanas, sobre os consumidores.

Os missionários das outras religiões conseguiram fazer condenar o uso do peyote e colocar com isso as igrejas deste rito fora da lei, o que levou ao seu desaparecimento progressivo, mas não a acabar com a prática do consumo das 3 plantas: peyote, teonanácatl e ololiuqui.

Largamente consumidas pelos *hipies*, as drogas deste tipo começam a tornar-se um problema para as autoridades de diversos países que afinadamente se dedicam a combater a expansão do pernicioso vício.

O estudo dos alucinogénicos mexicanos constitui desde há alguns anos uma das preocupações maiores da psicofarmacologia e apaixonou vivamente, entre outros, ALDOUS HUXLEY que se sujeitou voluntariamente à acção da mescalina na tentativa de deslindar o mecanismo psíquico do fenómeno da percepção e nos deu nos ensaios *As portas da percepção* e *O céu e o inferno*, estudos magistrais das sensações ressentidas por um comedor de peyote.

Os princípios activos extraídos destas drogas foram experimentados como agentes psicolíticos no estudo das causas de afecções mentais (Indocybina e Délyside) mas até hoje, ao que parece, sem os resultados que delas se esperava, muito embora a sua acção sobre o subconsciente, traduzida por resurgências e revivências, lhes confira, pelo menos potencialmente, interesse como adjuvantes da psicoterapia.

Psicoses experimentais desta natureza foram produzidas em voluntários e estudadas recentemente entre nós pelo Dr. EMILIO GUERRA SALGUEIRO.

29. As drogas capazes de provocar alterações psíquicas, recebem a denominação genérica de «drogas psicotrópicas».

Têm-se realizado tentativas da sua classificação, parecendo-nos que do confronto das várias classificações propostas, poderemos reter a do quadro anexo, que acompanhamos de exemplos de substâncias pertencentes a cada um dos grupos formados.

Todas as drogas psicotrópicas têm de comum a possibilidade de causar acostumância, podendo ser consideradas como toxicomanígenas e merecedoras de especial atenção pelos perigos sociais que advêm do seu consumo imoderado.

Estas drogas têm o seu maior mercado nos Estados Unidos, mercê de circunstâncias que nos não propomos analisar, consumindo os viciados deste país cerca de 90 % dos produtos lançados no comércio mundial ilícito de estupefacientes.

Desde os fins da Lei Seca o fenómeno desenvolveu-se com tal intensidade e variedade de aspectos que os E. U. A. passaram a ser o paraíso dos traficantes; todas as formas de toxicomania ali se encontram em profusão, e o número dos seus possuídos cresce de forma assustadora sem que o Federal Narcotics Bureau consiga liquidar o flagelo, apesar da acção brilhante que tem desenvolvido na luta contra o contrabando e o vício.

Para que se possa bem avaliar a importância que apesar de todas as medidas repressivas, a toxicomania disfruta, transcrevemos do «Diário Popular», de 21 de Outubro de 1965 o seguinte telegrama da Reuter:

«Segundo um relatório apresentado na O. N. U. totalizam várias centenas de milhar os viciados com estupefacientes, existentes em todo o Mundo.

Respostas de Estados membros a inquéritos sobre o uso de Marijuana, Heroína, Haxixe, Cocaína e outros estupefacientes, revelaram que a Alemanha Ocidental tem 4357 viciados, a Espanha 1588, a Grã-Bretanha 753 e os Estados Unidos 48 535. Outros números para Estados europeus incluíam a Holanda 410, a Polónia 315, a Itália 210, a Finlândia 200, a

Dinamarca 148 e a Áustria 63. Em França não existe registo obrigatório de viciados mas em 1963 havia 30.

A Rússia não forneceu números. Segundo informações da Nova Zelândia, as donas de casa constituem o maior número de viciados naquele país».

Drogas psicotrópicas	Psicolépticas	Neurolépticas	Clorpromazina Reserpina Derivados da fenotiazina
		Sedantes e Tranquilizantes	Meprobamato Prometazina Benactizina
		Hipnóticas	Barbituratos Hidantoína Hidrato de cloral
	Psicoanalépticas	Psicotónicas	Anfetamina Cafeína Vitaminas e Hormonas
		Analgésicas e Euforizantes	Ópio e derivados Cocaína Petidina e análogos
		Intoxicantes	Álcool Éter Clorofórmio
	Psicodislépticas	Alucinogénicas	Mescalina Haxixe
		Despersonalizantes	LSD Psilocina Psilocibina

30. Verificados os perigos da Toxicomania sob o ponto de vista social, e fixada sobre eles a atenção das pessoas responsáveis, iniciou-se um movimento no sentido de levar à sua repressão e, simultaneamente, à restrição e eliminação do comércio ilícito que se encontra na base do flagelo.

Considerado, porém, que a exploração das espécies vegetais a partir das quais se obtêm estas drogas, representa elemento de grande vulto na economia dos países produtores, facilmente se compreende que, ao tentar estabelecer acordos internacionais sobre a limitação, fiscalização ou condicionamento das culturas, se deparou sempre com atitudes reticentes ou pouco animadoras por parte dos governos desses países, que encontram neste campo uma das suas mais apreciáveis fontes de receita.

Por outro lado, a incontestável actividade terapêutica de certas drogas toxicomanígenas, e até por vezes a impossibilidade de as substituir por outras que o não sejam, torna difícil eliminar a cultura e a produção das drogas deste tipo,

isto é, não se pode fazer desaparecer o mercado lícito de estupefacientes, e, à sombra desta impossibilidade, vive e desenvolve-se o mercado ilícito, tentador pelos elevadíssimos lucros que proporciona.

Com a finalidade de pôr ordem no assunto, reuniu em 1909, em Xangai, o 1.º Congresso Internacional de Luta Contra os Estupefacientes que não conseguiu quaisquer resultados positivos, além de agitar em torno do problema a opinião mundial e de formular como conclusões, uma série de votos, mais ou menos platónicos.

Em 1921, reuniu um novo Congresso, conhecido por Conferência Internacional da Haia, que produziu a primeira Convenção Internacional do Ópio, actualmente subscreta por cerca de 60 países, a qual obriga cada governo contractante a assegurar no seu país a fiscalização da produção, da importação e do consumo de ópio bruto.

Quando, após a guerra de 1914-1918, se fundou a Sociedade das Nações, ficou a seu cargo, através da Comissão Consultiva do Ópio e Drogas Nocivas, a organização do Combate Mundial à Toxicomania e agentes da sua propagação.

Sob a orientação desta Comissão Consultiva realizaram-se:

— A Convenção Internacional de Genebra de 1925 que impôs aos países signatários obrigações especificadas e rigorosas de fiscalização interna e da organização de estatísticas relativas à produção, consumo, armazenagem, importação e exportação de drogas toxicomanígenas.

— A Convenção Internacional de Genebra de 1931 que estabeleceu o princípio da avaliação das necessidades em drogas e matérias-primas por um organismo central.

— A Convenção de Bangkok de 1931, em que a Inglaterra, a França, a Holanda, Portugal e o Sião assinaram acordo sobre a supressão do fumo do ópio nos respectivos territórios.

— A Convenção de Genebra de 1936 que tratou do tráfico ilícito e dos meios de acção para o combater.

A Comissão Consultiva do Ópio continuou a sua acção até que em 11 de Dezembro de 1946, um protocolo transferiu para a O. N. U. as obrigações que até aí eram da competência da S. D. N., e, como consequência, a Comissão de Estupefacientes sucedeu à Comissão Consultiva do Ópio de que prosseguiu a acção, com a colaboração da O. M. S.

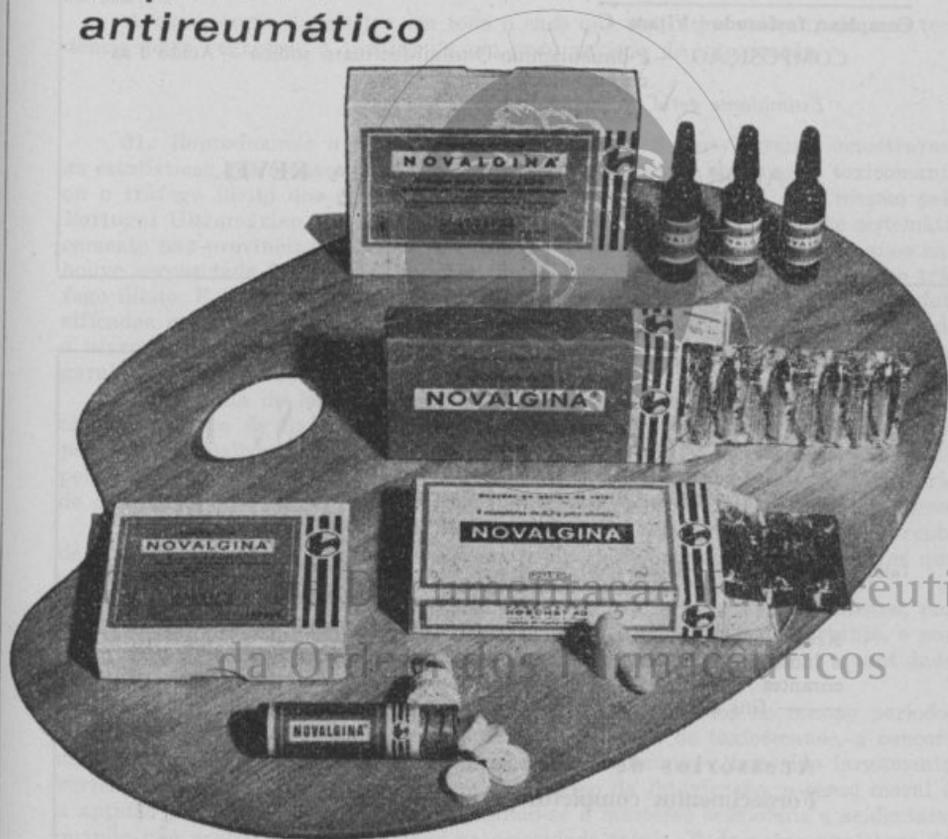
A Comissão de Estupefacientes reúne anualmente, tendo já elaborado entre outros trabalhos de vulto, o Protocolo de 1948 relativo à fiscalização de estupefacientes sintéticos, em virtude do qual se criou na O. M. S. uma Comissão de Peritos das drogas toxicomanígenas que entrou em vigor a 1 de Dezembro de 1949.

Como consequência dos esforços realizados sob a égide da O. N. U., 19 países membros da organização aceitaram um protocolo que prevê a redução de 2000 para 500 toneladas na produção anual internacional de ópio, podendo apenas 7 países proceder à sua exportação em conformidade com as necessidades científicas e médicas. De entre os países produtores, a Grécia, a Índia e a Jugoslávia aceitaram esta decisão. Os restantes 16 países anunciaram a sua intenção de estudar o pacto e se lhe conformar se o considerarem útil. Apesar deste acordo nenhuma luta contra o tráfico ilícito do ópio poderá ser eficaz enquanto se não realizar uma fiscalização total da cultura da dormideira, o que de momento é impossível, por ser a China de MAO-TSÉ-TUNG, não membro da O. N. U., que possui a quarta parte da cultura mundial e porque, por outro lado, a U. R. S. S., membro da O. N. U. que poderia na época ter exercido acção de medianeira no assunto, se ter recusado a isso sob o pretexto de que considera o acordo destituído de interesse, uma vez que não é exportador de ópio.

Entretanto a luta tem prosseguido, sem que as boas intenções consigam terminar com o comércio ilícito, como não tem conseguido debelar a Toxicomania, a

# NOVALGINA®

analgésico  
antipirético  
antireumático



**HOECHST PORTUGUESA, S.A.R.L.**

## **COLEOCLINOL — GRANULADO**

### **Estimulante Hepato-Biliar**

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas da kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametenatetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.  
*Colecistoquinético — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA — PÓ**

### **Hipercloridria — Gastralgias**

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladona.  
*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM — INJECTAVEL**

### **Complexo fosforado + Vitam. C**

COMPOSIÇÃO: — P-dimetilamino-O-toluil-fosfinato sódico — Ácido I-as-córbico puro.  
*Estimulante geral do metabolismo*

LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA KEVEL  
EDUARDO DE ALMEIDA & C.  
PORTO

# **PESTANA & FERNANDES, LDA.**

**Drogas, Produtos Químicos e Especialidades Farmacêuticas**

Telefones : 36 61-71 (PPC - 5 linhas)

Telegramas : PEBRANDES

Reagentes puros, «pro-analysis», e para microanálises / Indicadores e indicadores de PH / Matérias corantes e soluções de matérias corantes / Preparações diversas para microscopia / Preparados para fins científicos / Papéis reagentes e papéis de filtro

**Acessórios de Farmácia e de Laboratório**  
**Fornecimentos completos para Farmácias e Drogarias**

Fornecedores dos Hospitais • Laboratórios oficiais

Rua dos Sapateiros, 39 (Armazéns Gerais • Escritório)

Rua da Prata, 153 (Representações)

Rua da Madalena, 179 (Químicos)

LISBOA

qual, sobretudo nos Estados Unidos, se instalou criando raízes que não tem sido possível destruir.

A completar a acção policial repressiva do uso e comércio ilícito de estupeficientes, têm sido instaladas clínicas para tratamento de intoxicados, onde estes são internados e acompanhados na evolução da cura, até que esta seja dada como definitiva.

JEAN COCTEAU, que foi um grande viciado, descreve de forma vivida em *Opium Journal d'une désintoxication* as torturas físicas e mentais que sofre um toxicómano no decorrer da cura de supressão.

Durante tempo experimentou-se a cura por substituição, tendo a experiência demonstrado que o processo não resultava. Actualmente opta-se pela cura por supressão acompanhada de sono forçado, ou, mais modernamente ainda, com a administração simultânea de *largaetil*, que mergulha o paciente numa acalmia psíquica favorável.

A experiência demonstra em todo o caso que um intoxicado curado tem tendência para regressar à prática de um novo período de intoxicação.

31. Reproduzindo a autorizada opinião do DR. SOUTO TEIXEIRA, «mostraram as estatísticas que o nosso País se conta entre os primeiros nos quais a toxicomania ou o tráfico ilícito dos estupeficientes não constitue problema. E o mesmo pelo Portugal Ultramarino. Deixou de se fumar o ópio em Macau, destrói-se sistemáticamente nas províncias africanas o cânhamo espontâneo. Nos últimos 10 anos não houve necessidade de se proceder a qualquer apreensão de estupeficientes no tráfico ilícito. E se um ou outro toxicómano aparece nas farmácias com receitas falsificadas ou sem elas, é pelos farmacêuticos facilmente detectado e por eles dado o alarme aos organismos oficiais de repressão para procedimento imediato. Em geral trata-se de toxicómanos de origem terapêutica».

A província de Macau parece ser, pela sua vizinhança com a China, e pelo elevado número de naturais de raça chinesa, o único território português onde, por vezes, a toxicomania ainda se apresenta. A luta contra a opiomania é dirigida pelo Centro de Combate à Toxicomania, que publica trimestralmente um relatório de que constam os elementos necessários ao conhecimento da evolução do fenómeno.

Compulsando os números dessa publicação que cobrem o período decorrente de 1 de Janeiro de 1962 a 30 de Dezembro de 1968, organizamos os quadros que apresentamos e dão uma ideia do modo como o fenómeno ali tem evoluído.

O quadro relativo aos estupeficientes apreendidos pela Polícia, mostra, por um lado, que a heroína e a morfina desempenham o papel mais importante, e por outro, que de 1962 a 1968 se verificou uma diminuição acentuada na quantidade de droga confiscada.

O quadro relativo aos casos de Toxicomania verificados no mesmo período, mostra a par de uma diminuição acentuada do número de toxicómanos, a concordância com um facto que enunciámos em tempo oportuno, e tem sido largamente verificado: «o toxicómano perde, com o progresso da intoxicação, o senso moral e a aptidão para o trabalho regular dedicando-se a mesteres ocasionais e acidentais, quando não acaba mesmo por viver na ociosidade total». É de notar que cerca de 70 % do número total de casos verificados se distribuem por condutores de riquexô, desempregados e vendilhões, isto é, por ociosos totais, a que a estatística dá a denominação de desempregados, e por trabalhadores que se entregam a um trabalho sem regularidade nem continuidade, conclusão reforçada ainda pelo exame do quadro onde se relacionam as incidências com as causas do vício.

Os quadros subsequentes não nos parece que permitam, qualquer conclusão válida.

Diz-se que, sob a garra de MAO-TSÉ-TUNG a toxicomania decresceu bastante na China, encontrando-se o flagelo quase dominado, e é de presumir que o sucesso

## QUADRO I

Estupefacientes apreendidos em Macau (quantidade em gramas) no período decorrido entre 1 de Janeiro de 1962 e 30 de Setembro de 1968

	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	Totais
Heroína	2304,15	879,00	189,30	70,475	22,018	10,413	9,822	3485,448
Morfina	11952,58	281,11	—	119,557	65,932	1,570	0,812	12421,561
Tebaína	—	—	—	0,753	—	—	—	0,753
Ópio crú	—	—	20,00	—	465,00	240,758	21,000	746,758
Ópio preparado	330,28	149,20	70,00	—	—	—	—	549,48
Resíduos de ópio	440,45	110,00	—	—	34,400	—	—	584,85
Morfínicos	—	—	—	14,672	—	—	—	14,672
Água opiada	3530,00	239,00	—	—	515,500	3252,549	100,000	7637,149
Vinho opiado	—	195,00	—	—	—	—	—	195,00
Misturas	—	—	—	—	123,738	739,159	92,684	955,581
Narceína	—	—	—	—	0,770	—	17,560	18,330

## QUADRO II

Classificação por profissões dos casos de Toxicomania verificados em Macau de 1 de Janeiro de 1962 a 30 de Setembro de 1968

	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	Totais
Adelo	12	5	—	—	—	3	4	24
Agricultor	9	7	1	1	1	1	—	20
Barbeiro	12	6	3	1	1	3	2	28
Carregador	9	2	—	—	—	—	—	11
Comerciante	9	2	1	1	—	—	—	13
Condutor de riquexô	186	136	59	58	38	58	50	585
Corrector	5	1	—	1	—	4	2	13
Cozinheiro	4	8	1	1	2	2	4	115
Criado de servir	15	3	7	1	5	2	—	264
Cúle	61	30	7	3	2	12	—	34
Desempregado	127	76	24	9	4	20	4	51
Doméstica	11	10	4	4	1	3	1	31
Empregado no comércio	8	6	8	7	—	16	6	57
Engraxador	11	7	3	2	1	4	3	43
Estivador	7	2	18	11	5	3	11	6
Marítimo	18	10	8	1	1	3	2	9
Massagista	1	1	2	1	1	—	—	9
Motorista	1	—	1	4	1	—	2	32
Músico	2	4	—	1	—	2	—	22
Operário	85	55	47	29	26	39	35	316
Padeiro	2	1	1	1	2	—	—	7
Peixeiro	6	3	—	2	1	—	2	14
Pescador	6	2	2	4	—	—	1	15
Vendedor de jornais	2	6	—	—	—	—	1	9
Vendilhão ambulante	24	8	10	4	7	7	6	66
Profissões diversas (*)	22	15	7	5	6	7	12	74
<b>Totais</b>	<b>655</b>	<b>406</b>	<b>214</b>	<b>152</b>	<b>105</b>	<b>189</b>	<b>148</b>	<b>1869</b>

(\*) Englobam-se nesta rubrica 24 profissões diferentes para os quais a incidência é inferior a 1 caso por ano.

da campanha que as nossas autoridades desenvolvem em Macau seja em parte reflexo da situação geral no Oriente.

Na Metrópole, como o afirma o Dr. SOUTO TEIXEIRA, bem colocado para se pronunciar, o problema não existe, e podemos dizer, sem receio de errar, que Portugal é um país onde a Toxicomania, sob qualquer das formas maiores ou menores, não tem ambiente e é praticamente inexistente.

Notável, e mais uma vez o queremos frisar, é que, muito embora Portugal seja um grande produtor de vinho, nem mesmo o alcoolismo, ao contrário do que se poderia presumir, assume entre nós um aspecto comparável, de perto ou de longe, com as proporções que atinge na Inglaterra e nos países escandinavicos, onde se tornou necessária uma legislação especial para limitar a devastação social que produz.

### QUADRO III

Causas do vício nos casos de Toxicomania verificados em Macau de 1 de Janeiro de 1962 a 30 de Setembro de 1968

	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	Totais
Desemprego, curiosidade ou imitação	205	181	118	44	48	60	38	594
Dor física ou doença	296	132	58	70	39	124	80	799
Insónia	30	26	16	15	2	7	—	96
Preocupação	10	12	2	4	7	25	17	77
Desgosto	52	15	4	8	5	11	13	108
Fins sexuais	62	40	16	11	4	21	14	168
<i>Totais</i>	655	406	214	152	105	248	162	1942

### Centro de Documentação Farmacêutica

### QUADRO IV

Classificação por motivos dos casos de Toxicomania verificados em Macau de 1 de Janeiro de 1962 a 30 de Setembro de 1968

	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	Totais
Fumar	148	50	11	34	31	155	99	528
Injectar	17	20	5	18	9	—	9	78
Possuir	480	313	198	92	64	21	18	1166
Vender	21	23	—	8	1	13	22	88
Manipular	9	—	—	—	—	—	—	9
<i>Totais</i>	655	406	214	152	105	189	148	1869

## QUADRO V

Classificação por idades dos infraactores caídos sob a alçada da repressão à Toxicomania em Macau de 1 de Janeiro de 1962 a 30 de Setembro de 1968

	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	Totais
16 a 20 anos	3	4	2	2	—	8	12	31
21 a 25 anos	13	7	5	4	—	7	8	44
26 a 30 anos	55	22	10	15	7	6	5	120
31 a 35 anos	77	72	31	22	12	24	15	253
36 a 40 anos	144	86	40	32	19	36	28	355
41 a 45 anos	106	50	42	30	16	33	20	297
46 a 50 anos	102	72	34	21	22	18	21	290
51 a 55 anos	96	51	29	14	15	26	21	252
56 a 60 anos	52	25	14	8	12	18	13	142
61 a 65 anos	24	10	5	4	1	9	4	57
66 a 70 anos	11	6	1	—	1	4	1	24
71 a 75 anos	2	1	1	—	—	—	—	4
<i>Totais</i>	655	406	214	152	105	189	148	1869

32. Apesar de o fenómeno ser raro entre nós, e até mesmo por isso, não queremos terminar sem referir três casos de toxicomania a bem dizer famosos e particularmente dignos de nota.

O primeiro é o do escritor MÁRIO DE SA-CARNEIRO, cuja influência foi bem marcante na Literatura Portuguesa do primeiro quartel deste século, autor de *Confissão de Lúcio* e *Céu em fogo* onde se patenteia uma imaginação em fuga patológica à realidade, e dos livros de versos *Dispersão* e *Indícios de ouro*, onde, no dizer da História da Literatura Portuguesa dos séculos XIX e XX, a par de composições impressionantes de emoção poética e admiráveis de eficiência expressiva, não faltam as visões que patenteiam um espírito que cultivava, nos *paraísos artificiais* de Paris, a própria gradual decomposição, rematada no suicídio por ele mesmo previsto.

O segundo é o do conhecido jornalista e escritor REINALDO FERREIRA, o *Repórter X*, cuja imaginação e audácia fizeram dele quase um mito nos começos do segundo quartel deste século. Culto, trabalhador e activo, corre que recebia da morfina o dinamismo que as suas crónicas, os seus artigos de jornal e as suas reportagens traduziam e de que a revista «Repórter X», que dirigiu e fundou, foi uma clara amostra.

Várias das suas novelas dão testemunho do seu alto poder inventivo, a que por vezes emprestava um toque de exotismo bem característico, num estilo que lhe era próprio, e dava à sua prosa um sabor peculiar, muito do agrado do público, e que nós próprios recordamos com o sentimento que resulta de se encontrar associado ao período da nossa adolescência.

O terceiro, personalidade a todos os títulos notável das letras portuguesas, foi o poeta CAMILO PESSANHA, de quem recentemente se celebrou o Centenário do nascimento, autor de «Clepsidra», que passou em Macau grande parte da sua

vida. Possuidor de uma apurada sensibilidade e de temperamento em extremo requintado, deixou-se dominar pelo meio em que viveu, e tornou-se vítima da opiomania que praticamente o conduziu à morte.

SEBASTIÃO DA COSTA dá, na Seara Nova, de 29 de Abril de 1926, uma imagem do que foram os últimos tempos da vida do poeta e não resistimos a transcrever do livro «Camilo Pessanha» do nosso particular amigo Dr. ANTÓNIO DIAS MIGUEL fragmentos desse texto e dos comentários de que o faz acompanhar, pelo realismo com que descreve o ambiente social e a vida íntima de um grande intoxicado.

«Eis a casa do Poeta: uma grade verde diante dum edificio escuro e recolhido ao lado de um chafariz onde os chinas conversam, enquanto se abastecem de água. Uma placa dourada indica o nome em caracteres chineses do advogado que ali habita: «Camilo Pessanha».

Não era preciso bater, levantava-se a tramela e eis o pátio largo que poderia ser de casa minhota, com escada para o primeiro andar e alpendre ao cimo. Lá dentro rompiam ladridos mil dos guardas da habitação, e à varanda acudiam três ou quatro cachorretes em volta das minhas pernas e, após eles, o rosto sorridente da donzela chinesa, luzindo no marfim e oiro dos seus dentes».

«Aberta a porta, atravessava as duas salas museu, dobrando em ângulo recto para chegar ao quarto. Levantava o reposteiro e via, através das grades amarelas, as barbas ainda negras e aqueles olhos pequenos e luminosos do sonhador.

Do clima chinês do quarto destoava a cama de metal, larga e brilhante, estilo europeu, e os livros empilhados sobre cadeiras ou amontoados num armário. Pelo chão, por sobre os armários, enchendo uma cómoda estilo Império, atravancando os cantos, quase impedindo os nossos movimentos, uma infinidade de bonecos, jarras, vasos, porcelanas e bronzes chineses de variada forma, beleza e valor. Ao lado da cama grande, outra pequena, fora de uso, e mal coberta por um biombo baixo, obra de fançaria. Por detrás daquele um cabide alto e desengonçado, sobre o qual se amontoavam rolos de pintura chinesa. Nas paredes, desenroladas, muitas outras apodrecendo no contacto da alvenaria humidíssima, naquela China de atmosfera saturada muitos dias do ano. Por sobre o móvel Império, uma bela pintura em seda, um acafate de flores cheio de vida, rico de cor».

«Chegava a cadeira para junto dele, e os cães que me tinham seguido, saltavam agora para cima e para baixo do leito em palhaçadas doidas. Mas sempre Arminho, o preferido, acabava por expulsar os demais e instalar-se no seu domínio incontestado, junto ao dono, muito chegado, sobre as pernas, sobre a cabeça reclinada do poeta, lambendo-lhe o cabelo. Assim dormia as noites».

«Penetrando ainda mais na sua intimidade, diante de nós vai ganhando relevo o vulto cadavérico, tronco bailando quase numa camisola curta, pernas magríssimas adivinhando-se por debaixo do lençol já esburacado pelo morrão do cigarro. Sobre a mesa de cabeceira a condizer com o resto da mobília os apetrechos indispensáveis do fumador de ópio: a lata da droga, a lâmpada e o cachimbo.

Da cabeceira da cama, cujo dossel era encimado por uma coroa ducal, pendia o velho rosário que a piedade de sua mãe lhe havia deixado.

PESSEANHA falava com vivacidade, quase sem conceder ao seu interlocutor uma observação, um juízo, entrecortava a dicção de inúmeros *heim!* *heim!* agudos, e risinhos curtos, escancarando a boca negra de fumador de ópio, abismo cavernoso e hediondo».

«A medida que a tarde ia caindo a tensão vital do poeta diminuia, amortecia-lhe o olhar: faltava-lhe alguma coisa, o excitante já agora indispensável da sua vida. Das primeiras vezes ainda fez cerimónia, depois, pediu desculpa, tocou a campainha a chamar a concubina chinesa e mandou preparar o ópio. A bolinha cor de mel três vezes inchava ao fogo da lâmpada: três cachimbadas. Cada uma sorvia o Poeta em dois ou três haustos, e não num único como os adestrados fumadores chineses.

Falava quase sempre animadamente em chinês com a companheira durante a operação, em seguida retomava o fio da conversa. O perfil junqueiresco, pergaminhado e terroso, pelo clima e pelo ópio, os olhos um pouco vesgos, o olhar estranho e louco, davam-lhe o semblante de aedo redivivo que nos viesse contar as lendas do seu tempo».

Este vício de CAMILO PESSANHA foi revelado pela primeira vez por ALBERTO OSÓRIO DE CASTRO numa entrevista que, no último trimestre de 1915 concedeu ao jornal «A Capital» e depois disso foi referida por ANTÓNIO DE ALBUQUERQUE numa crónica publicada em 1926 no «Diário de Lisboa», sendo ainda em Abril desse mesmo ano, que SEBASTIÃO DA COSTA publicou na «Seara Nova» o artigo a que fizemos referência e de que transcrevemos fragmentos com base no trabalho do Dr. DIAS MIGUEL.

Quando o Leal Senado de Macau rendeu homenagem a CAMILO PESSANHA em 3 de Março de 1926 ficaram exaradas na acta as palavras seguintes:

*«Clepsidra» poema que foi com certeza idealizado num daqueles momentos de êxtase em que o espírito de Pessanha se evolava às mais belas regiões do sonho, envolvido pelo fumo do veneno destilado das rubras papoulas»,*

as quais não deixam subsistir dúvidas acerca do facto de CAMILO PESSANHA ser ou não um toxicómano reconhecido, e o próprio poeta, numa carta dirigida a TRINDADE COELHO, e publicada em parte no «Diário de Notícias», também as não deixa subsistir, confessando abertamente o vício:

«... De regresso a casa, deitei-me, segundo o costume, ao comprido — perinde ac cadaver — a remirar-me no bom acabamento da obra feita. Naturalmente, enquanto Águia de Prata ia preparando e dando-me a inspirar o inefável tóxico consolador... produzia-se pouco a pouco em mim esse delírio lúcido, característico, dizem, da intoxicação pelos hypnoticos em que, sem perder a consciência da situação em que se está, se evoca no espírito, com absoluta fidelidade e perfeita nitidez, uma ou outra situação, em outro lugar ou em outro tempo, como se se vivesse simultaneamente duas vidas, muito distantes uma da outra».

CAMILO PESSANHA foi, parece que sem sombra de dúvida, um opiómano inveterado, e de muitas das suas poesias se tem afirmado que foram escritas sob a acção da droga, afirmação não obstante difícil de provar.

Da sua obra poética transcrevemos aquela que deu o título ao volume onde se condensam as suas poesias, e que presumimos ser a mesma a que se refere o relactor da acta do Leal Senado de Macau:

#### POEMA FINAL

Ó cores virtuais que jazeis subterrâneas  
— Fulgurações azuis, vermelhos de hemoptize,  
Represados clarões, cromáticas vesâneas —,  
No limbo onde esperais a luz que vos baptize,

As pálpebras cerrai, ansiosas não veleis.

Abortos que pendeis as frentes cor de cidra,  
Tão graves de cismar, nos bocais dos museus,  
E escutando o correr da água na clepsidra,  
Vagamente sorris, resignados e ateus,

Cessai de cogitar, o abismo não sondeis.

Gembundo arrolhar dos sonhos não sonhados,  
Que toda a noite errais, doces almas penando,  
E as asas lacerais na aresta dos telhados,  
E no vento expirais em um queixume brando,

Adormecei. Não suspireis. Não respireis.

Como se vê, o contexto da poesia, a falta de coerência e a complexidade abstrusa do tema, permitem a suposição legítima de que tenha sido escrita em estado de embriaguês mecónica, como o pretende a opinião dos membros do Senado macaense.

E deste famoso poeta, hoje tão apreciado, ao comparar as produções da última época da sua vida com as da época de Coimbra, ao verificar que durante o tempo em que no Oriente se deixou vencer pelo ópio, nada ou quase nada produziu, não podemos deixar de pensar que a toxicomania roubou a Portugal o espírito de quem podia ter sido no campo da Poesia, um dos mais notáveis valores da primeira metade deste século.

#### BIBLIOGRAFIA

- BAUDELAIRE, C.: *Du vin et du Haschich*, Le messenger de l'Assemblée, Paris, 1851.
- BAUDELAIRE, C.: *Les Fleurs du Mal*, Paris, Ed. Gallimard, 1965.
- BAUDELAIRE, C.: *Les Paradis Artificiels*, Paris, Ed. Gallimard, 1964.
- BARRON, F., et al.: *The Hallucinogenic drugs*, Scientific American, **210**, 29 (1964).
- AVILA, M.: *Tóxicos y Toxicomanias*, Granada, Ed. del autor, 1932.
- BÉQUET, P.: *Contrebande et Contrebandiers*, Paris, Presses Universitaires de France, 1959.
- Boston Psychopathic Hospital: *Experimental Psicoses*, Scientific American, **192**, 31 (1955).
- Centro de Combate à Toxicologia da Província de Macau: *Relatórios*, Jan. de 1962 a Setembro de 1968.
- CERLETTI, A.: *Teonanácatl y psilocibina*, Analecta Sandoz, Basileira, 1961.
- Crapouillot: N.º 71, 1966.
- FANCHAMPS, A.: *La psychopharmacologie moderne et les drogues magiques mexicaines*, Revue Médicale de la Suisse Romande, n.º LXXXII année, 1962.
- GAUTHIER, T.: *La pipe d'opium*, La Presse, Paris, 1840.
- GAUTHIER, T.: *Le Club des Hachichines*, Revue des Deux Mondes, Paris, 1840.
- GAUTHIER, T.: *Le Hachich*, La Presse, Paris.
- GILG-BRANDT y SCHURHOFF: *Farmacognosia*, Madrid, Labor, 1942.
- Groupe d'Étude: *Les Ataraxiques et les hallucinogènes en psychiatrie*, Org. Mond. Santé, Sér. Techic. 152, 1958.
- HEIM, R. et WASSON: *Les Champignons hallucinogéniques du Mexique*, Ed. du Musée d'Histoire Naturelle, Paris, 1958.
- HOFMANN, A.: *The active principles of the seeds of rivea corymbosa and ipomoea violacea*, Botanical Museum Leaflets, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, **20**, 194 (1963).

- HUXLEY, A.: *Le Ciel et l'Enfer*, Ed. du Rocher, Mónaco, 1956.
- HUXLEY, A.: *Les portes de la perception*, Ed. du Rocher, Mónaco, 1954.
- JACOBSEN, E.: *The comparative pharmacology of some psychotropic drugs*, Bull. Wld. Hlth. Org. **21**, 411 (1959).
- JEANSELME: *Fumeurs et mangeurs d'opium*, Paris, 1909.
- KRAINIK: *Les toxicomanies*, Paris, G. Doin & C.<sup>a</sup>, 1939.
- LAFUENTE: *História de Espanha*, Madrid, 1857.
- LAIGNEL-LAVASTINE: *Histoire Générale de la Médecine*, Paris, A. Michel, 1938.
- LEMONS, E.: *A clepsidra de Camilo Pessanha*, Porto, Tavares Martins, 1956.
- Life International: Vol. 41, N.º 7, p. 45, October 3, 1966.
- MIGUEL, A. D.: *Camilo Pessanha*, Lisboa, Ocidente, 1956.
- PESSANHA, C.: *Clepsidra*, Lisboa, Ática, 1956.
- PLANCHON et BRETIN: *Précis de Matière Médicale*, Paris, Maloine, 1946.
- POROT, A.: *Les Toxicomanies*, Alger, Ferraris, 1945.
- QUINCEY, T.: *Confessions of an English Opium Eater*, Adapté par Baudelaire, Revue Contemporaine, 1860.
- SAMPAIO, A. F.: *História da Literatura Portuguesa ilustrada dos séculos XIX e XX*, Porto, Fernando Machado, 1942.
- SANDOZ, 75 ans de activité — Sandoz S. A.: Bâle, Suisse.
- SILVA, A. C. da: *Lições de Farmacodinamia ao curso de 1963-64*.
- SOLER y BATLE: *Medicamenta*, Madrid, Labor, 1954.
- SONDERN, Jnr.: *Máfia, Irmandade do Mal*, Lisboa, *Diário de Notícias*, 1964.
- TEIXEIRA, J. S.: *Toxicomania, Flagelo Social*, Rev. Port. de Farm., **12**, 310 (1962).
- THORPE: *Enciclopédia de Química Industrial*, Barcelona, 1921.
- VALETTE, G.: *Précis de Pharmacodynamie*, Paris, Masson & C.<sup>a</sup>, 1964.
- VELASQUEZ, L.: *Terapeutica com sus fundamentos de farmacologia experimental*, Madrid, Científico-Médico 1963.
- WASSON, R.: *Notes on the present status of ololiuhqui and other hallucinogens of México*, Botanical Museum Leaflets, Harvard University Cambridge, Massachusetts, **20**, 161 (1963).
- WEYLER: *Estudios sobre la mediumnidad*, Revista de Estudios Metapsíquicos, Madrid, n.º 3.
- YOUNGKEN: *Tratado de Farmacognosia*, México D. F., Atlante, 1951.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# BIBLIOGRAFIA

IONENAUSTAUSCHER por K. DORFNER (3.ª edição — 1970), W. de Grunter e Co., Berlin, 58 D. M.

Embora escrito em alemão, e portanto em língua pouco acessível a grande número de universitários portugueses, esta nova edição do livro de Dorfner, publicado já em 1962, constitui uma óptima documentação sobre «Permutadores de iões».

Com cerca de 300 páginas, o livro que comentamos e que o editor acaba de oferecer à Biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana, inclui os seguintes capítulos:

- Introdução;
- Tipos de permutadores de iões;
- Os permutadores em química preparativa;
- Aplicações tecnológicas;
- Os permutadores em química analítica;
- Aplicações médicas e farmacêuticas;
- Teoria da permutação iónica.

As últimas páginas incluem tabelas com as características físico-químicas (granulometria, grupos activos, humidade, etc.) de cada um dos diferentes tipos das principais marcas comerciais (Amberlit, Lewatit, Diaion, Wofatit, Dowex, Kationite, Anionite, Bio-rad, Celulose, Imac).

O capítulo dedicado ao estudo dos tipos de permutadores (mais ou menos 100 pg.), ocupa-se inicialmente de algumas das suas características (constituição química, humidade, densidade, porosidade, granulometria, grupos activos, estabilidade, etc); depois referem-se pormenorizadamente alguns tipos principais e suas aplicações (ambelites, permutadores inorgânicos, permutadores celulósicos, sep'adex, membranas permutadoras e permutadores líquidos).

A aplicação dos permutadores iónicos à química preparativa ocupa cerca de 20 páginas.

O capítulo sobre aplicações tecnológicas (mais ou menos 80 pg.) é dedicado especialmente à purificação da água por permutação iónica.

A aplicação à química analítica (mais ou menos 45 pg.) trata especialmente da cromatografia em coluna, quer de produtos inorgânicos quer de substâncias orgânicas, referindo, em quadros, as resinas aconselhadas, os eluentes e as referências bibliográficas.

As aplicações médicas e farmacêuticas e a teoria da permutação iónica são tratadas, resumidamente, em cerca de 30 pg.

*A. Marques Leal*

# ADENDA DA FARMACOPEIA

## SUPOSITÓRIOS

### *Supositoria*

São preparações farmacêuticas sólidas, de tamanho e forma convenientes, destinadas a serem introduzidas no recto onde se devem fundir, dissolver ou emulsinar ou, por qualquer processo, desagregar. Normalmente, devem ter a forma cônica ou ovóide e o peso aproximado de 2,5 g para adultos, 1,5 g para crianças e 1 g para lactentes.

Preparam-se com excipientes *lipossolúveis*, como o óleo de cacau e sucedâneos (gorduras hidrogenadas, massa estearínica, misturas de glicéridos de ácidos gordos saturados e outros), ou *hidrossolúveis*, como a glicerina gelatinada, polietilenoglicóis de peso molecular elevado e derivados dos sorbitanos.

A escolha do excipiente deve ser condicionada pela natureza dos componentes activos e pela acção pretendida.

Para corrigir o ponto de fusão e a consistência podem utilizar-se *correctores do ponto de fusão* (como a cera, espermacete, ácido esteárico). Para facilitar a incorporação de líquidos aquosos nos excipientes lipossolúveis, ou para favorecer a acção local, ou a absorção das substâncias medicamentosas, pode fazer-se uso de *agentes emulsivos* do tipo água em óleo (suarda, colesterol, álcool cetílico e outros) ou do tipo óleo em água (como lecitina, sabões alcalinos, sabões de etanolaminas). Em certos casos, para assegurar a estabilização, pode justificar-se a inclusão de *conservantes* (p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo) ou *antioxidantes* (tocoferóis, ácido ascórbico, ácido gálico e galatos de alquilo, ácido nor-di-hidroguaiarético).

No cálculo da quantidade de excipiente a empregar deve atender-se à diferença de densidade entre as substâncias medicamentosas e o excipiente utilizado.

Para a obtenção de supositórios pode usar-se um dos métodos seguintes:

α) Fundir o excipiente a banho de água, incorporar as substâncias medicamentosas, finamente pulverizadas quando insolúveis no excipiente, imediatamente antes da solidificação e verter a mistura em moldes previamente lubrificadas, se necessário, com parafina líquida ou outra substância apropriada.

β) Misturar as substâncias medicamentosas com o excipiente por trituração ou fusão e comprimir a massa sólida em aparelho especial.

*Devem satisfazer aos seguintes ensaios:*

a) Pese vinte supositórios um por um e calcule o peso médio; não mais de dois devem diferir desse peso, de uma percentagem superior a dez por cento, e em nenhum deles a diferença deve exceder o dobro dessa percentagem.

β) Suspenda um copo de 100 ml, que contenha cerca de 50 ml de água, dentro de outro, vazio, de 250 ml e coloque este numa cápsula com água; mergulhe um termómetro (de preferência graduado em meios graus) no líquido contido no copo e aqueça a cápsula a calor brando de modo que a temperatura se eleve gradualmente até 36°. Introduza 3 supositórios no líquido aquecido e mantenha-o entre 36 e 37°, agitando frequentes vezes; os supositórios devem fundir completamente dentro de 15

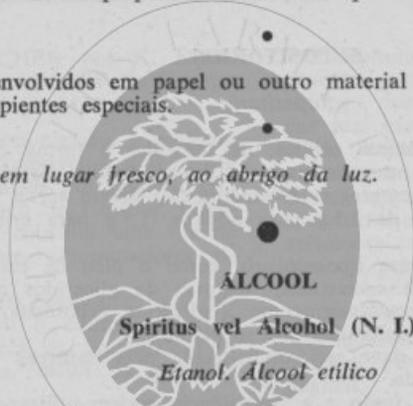
minutos (quando preparados com excipiente lipossolúvel) ou dissolver-se no espaço de 60 minutos (quando preparados com excipiente hidrossolúvel).

Desde que não haja qualquer indicação especial, o doseamento da substância, ou substâncias, activas existentes nos supositórios deve efectuar-se sobre uma amostra de, pelo menos, dez, admitindo-se uma variação de 10 por cento, para mais ou para menos, em relação à quantidade indicada.

Os supositórios de fármacos inscritos nesta Farmacopeia que contenham um único princípio activo devem preparar-se de acordo com as normas gerais acima estabelecidas; os de um único princípio activo mas de dosagem diferente da dos supositórios inscritos, devem ser preparados e ensaiados por técnica análoga.

Devem ser envolvidos em papel ou outro material apropriado ou ainda acondicionados em recipientes especiais.

*Conserve-os em lugar fresco, ao abrigo da luz.*



Composto obtido por destilação de líquidos sacarinos fermentados.

Líquido límpido, incolor, móvel, volátil; cheiro penetrante, privativo, sabor ardente. Miscível em todas as proporções com a água, com o éter, com o clorofórmio e com a glicerina. Misturado com a água produz aumento de temperatura e contração de volume. Arde com chama azulada e pouco iluminante. Ferve a cerca de 78°.

α) ALCOOL DE 95° — *Spiritus fortis* — Deve conter no mínimo 95 por cento, em volume, de  $C_2H_5OH$ , o que corresponde a 92,43 por cento em peso. Densidade: 0,8165 a 0,8125.

## da Ordem dos Farmacêuticos

Aqueça uma mistura de 1 ml do álcool com 1 ml de ácido sulfúrico e 0,5 g de acetato de sódio; desenvolve-se acetato de etilo reconhecível pelo cheiro.

Misture 0,5 ml do álcool com 4,5 ml de água, adicione 1 ml de solução normal de hidróxido de sódio e, vagarosamente, 2 ml de solução iodo-iodetada; produz-se precipitado amarelo de iodofórmio, reconhecível pelo cheiro.

Evapore 100 ml do álcool em cápsula de platina tarada e seque na estufa a 100° por 2 horas; o residuo não deve exceder 0,0015 g.

Misture 40 ml do álcool com 80 ml de água aquecida a 80°; a mistura deve ficar límpida, mesmo depois de fria e não deve ter sabor nem cheiro estranhos (*álcool mal rectificado*).

Agite 20 ml do álcool, a uma temperatura de cerca de 15°, com 0,1 ml de solução decinormal de permanganato de potássio, em proveta de vidro rolhada; a coloração rósea não deve desaparecer totalmente ao fim de 5 minutos (*aldeídos e substâncias orgânicas estranhas*).

Misture 5 ml do álcool com igual volume de água, 0,5 ml de anilina e 1 ml de ácido acético: decorridos 7 minutos não deve observar-se coloração rosada (*furfural*).

Misture 50 ml do álcool com igual volume de água recentemente fervida e resfriada, ajunte-lhe III gotas de solução de fenoltaleína e solução decinormal de hidróxido de sódio até que o líquido adquira coloração rósea persistente. O volume de solução alcalina gasto não deve exceder 0,15 ml (*limite de ácidos livres*). Ajunte ao líquido resultante 5 ml de solução decinormal de hidróxido de sódio, ligue o matrás a um refrigerante de refluxo e aqueça-o em banho de água durante 1 hora; adicione, depois de frio, 5 ml de ácido sulfúrico decinormal e em seguida solução decinormal de hidróxido de sódio até que se produza coloração rósea persistente. O volume da solução alcalina gasto não deve exceder 0,30 ml (*limite de ésteres*).

Dilua 50 ml do álcool com igual volume de água e ajunte 10 ml de solução de bissulfito de sódio a 0,25 por cento; agite repetidas vezes durante 30 minutos, ajunte 10 ml de solução vigesimal de iodo e solução vigesimal de hipossulfito de sódio até desaparecimento da cor amarela. Repita o ensaio scm a adição do álcool. A diferença entre o número de mililitros de solução viseginormal de hipossulfito gastos nos dois ensaios não deve exceder 0,4 (*aldeídos*).

Misture 1 ml do álcool com 4 ml de água e 10 ml de solução de sulfato mercúrico e aqueça a banho de água por 3 minutos; não precipita imediatamente (*acetona*).

Dilua 0,5 ml do álcool com 4,5 ml de água; ajunte 2 ml de solução a 3 por cento de permanganato de potássio (em ácido fosfórico diluído a 15 por cento); agite e deixe em repouso por 10 minutos; adicione 2,5 ml de solução a 5 por cento de ácido oxálico (numa mistura de volumes iguais de ácido sulfúrico e água); agite e ao líquido incolor ajunte 5 ml de solução de fucsina bissulfitada; decorridos 30 minutos, o líquido fica incolor ou não deve apresentar coloração violácea mais intensa do que a obtida com 0,50 ml de solução a 0,35 por cento de álcool metílico tratado pelo modo indicado (*limite de álcool metílico*).

Em matrás de 50 ml dilua 1,5 ml do álcool com 6 ml de água; ajunte 2,5 ml de solução de aldeído salicílico e, por meio de pipeta cuja ponta deve ser mantida perto do fundo do matrás, 20 ml de ácido sulfúrico; agite e deixe em repouso durante 60 minutos. Proceda a ensaio idêntico utilizando 1,5 ml duma solução a 0,005 por cento duma mistura (em volume) de 8 partes de álcool amílico e 2 partes de álcool isobutilico em álcool etílico isento de alcoóis superiores. A primeira mistura não deve ficar mais corada do que a segunda (*limite de alcoóis superiores*).

Dilua 50 ml do álcool com 200 ml de água, ajunte 25 ml de solução normal de hidróxido de sódio e deixe em repouso durante 10 minutos; ajunte 1 ml de ácido sulfúrico, 2 ml de cozimento de amido e 0,1 ml de solução decinormal de iodo; o líquido deve corar de azul (*derivados sulfurados*).

**B) ALCÓOL ABSOLUTO** — *Spiritus absolutus* — Deve satisfazer às condições exigidas para o álcool de 95° e conter no mínimo 99,4 partes em volume, por cento, de  $C_2H_5OH$ , o que corresponde a 99 partes em peso. Densidade: 0,7970 a 0,7940. Ferve entre 78 e 79°.

A mistura de 95 ml de álcool absoluto com 6,9 ml de água tem o volume de 100 ml e a graduação de 95°, à temperatura de 15°.

*Empregue, quando não houver indicação especial, o álcool de 95°.*

*Conserve-os em frasco rolhado.*

## NOTAS DA SECRETARIA

### • Inscrição no Sindicato

A ninguém é permitido exercer a profissão de farmacêutico sem estar inscrito no Sindicato (Artigo 6.º do Estatuto).

### • Participações obrigatórias ao Sindicato

Todos os inscritos no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos devem participar (nos termos do artigo 10.º e 21.º do Estatuto):

- a) A mudança dos locais onde exercem a sua actividade, sempre que isso se verifique;
- b) A instalação ou aquisição de farmácia ou laboratório de sua propriedade;
- c) As mudanças de direcção técnica ou de estrutura social da sua empresa farmacêutica, assim como as transferências do local da mesma;
- d) As suas mudanças de residência;
- e) A sua substituição nos impedimentos, que será feita nos termos da lei;
- f) A sua entrada em função ou abandono de direcção técnica da farmácia ou laboratório;
- g) A mudança ou cessação da sua actividade profissional.

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

PORTUGAL .....	40\$00
Brasil e Espanha .....	50\$00
Demais países .....	60\$00
Preço avulso .....	10\$00

ANÚNCIOS:

1 Pág. ....	600\$00
1/2 » .....	350\$00
1/4 » .....	200\$00
1/8 » .....	100\$00
Na capa : Exterior 900\$00 ; Interior 700\$00 e	600\$00

Há descontos para séries anuais e os preços líquidos são acrescidos de 3 % para o imposto do selo.

*Distribuição gratuita aos Farmacêuticos do Continente, Ilhas e Ultramar (sócios), Laboratórios, Anunciantes, Casas de Saúde, Hospitais Civis e Militares, Faculdades e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, principais Bibliotecas e Universidades de todo o Mundo.*

# Vigorvil

complexo

tónico

multivitaminado



para a pronta recuperação da energia

para a pronta recuperação da energia  
para a pronta recuperação da energia  
para a pronta recuperação da energia



INSTITUTO LUSO-FÁRMACO · LISBOA · MILÃO

*Um fármaco moderno  
que já se tornou clássico*

# BIALZEPAM

7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-  
-benzodiazepina-2(1H)-ona

**Bial**

**INJECTÁVEL**  
10 mg/2ml

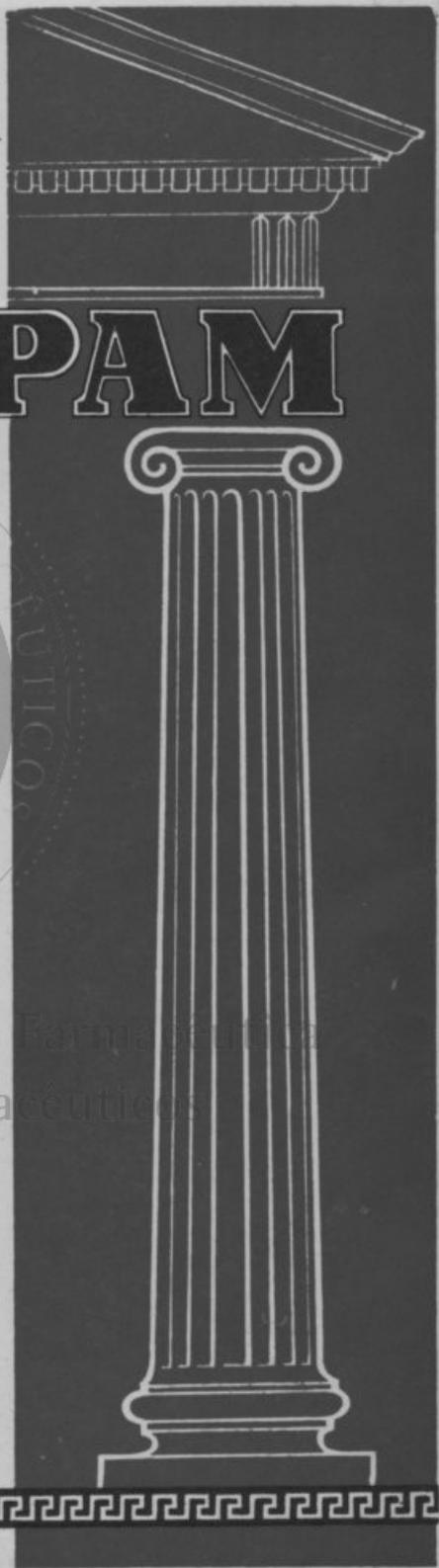
**CÁPSULAS**  
3 mg e 6 mg

**SUPOSITÓRIOS**  
5 mg e 10 mg



Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

**PSICOLÉPTICO**  
**MIORRELAXANTE**  
**ANTICONVULSIVO**



# REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA

VOL. XX

• 1970

• JULHO - SETEMBRO

• N.º 3



## SUMÁRIO

### TRABALHOS ORIGINAIS

- ★ *Contribuição para o estudo analítico da 5-Fenil-2-imino-4-oxazolidona (Pemoline)*, por MATTA (GERARDO) e SIMÕES LOPES (E.) ..... 87/95

### REVISÕES DE CONJUNTO

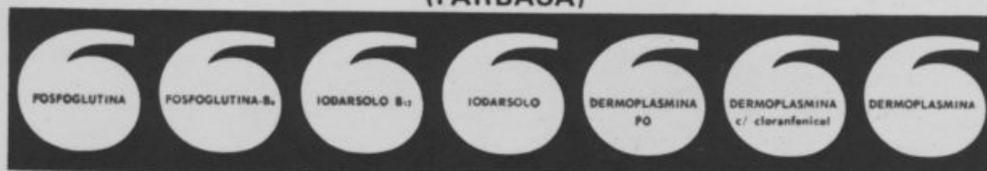
- ★ *Controlo de Preparações Farmêuticas Radioactivas*, por DINIS ROSA (A. DOS SANTOS) ..... 96/116

BIBLIOGRAFIA ..... 117

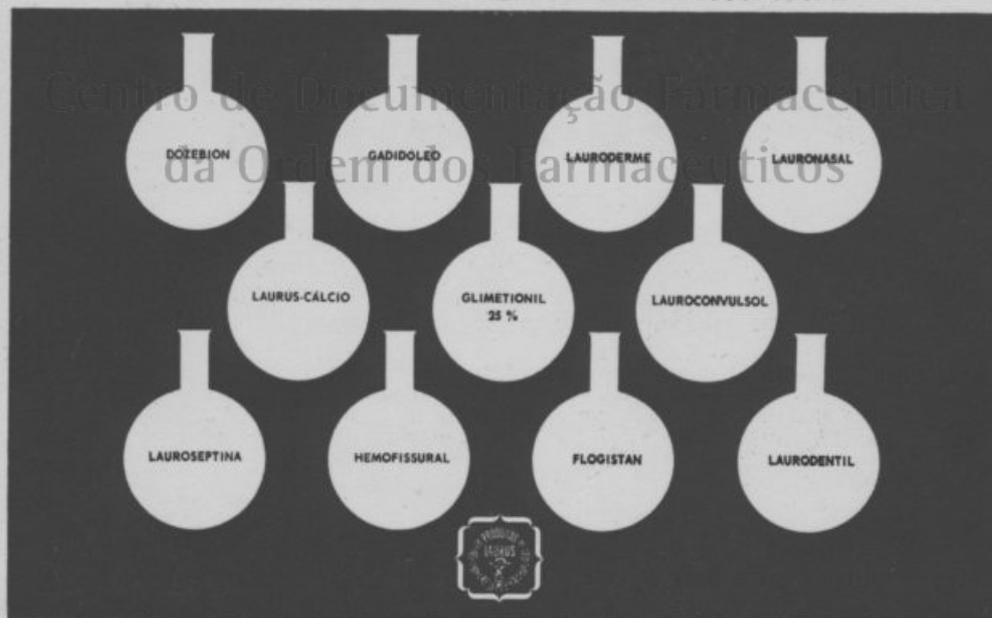
ADENDA DA FARMACOPEIA (*Projectos de Monografias*) ..... 118/119

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

FARMOQUÍMICA BALDACCI, S.A.R.L.  
(FARBASA)



RUA DUARTE GALVÃO, 44 LISBOA 4 · TELEF. 783031 780719



UM ANTIBIÓTICO DE LARGO ESPECTRO  
DE ACTIVIDADE COMPROVADA

# TAO

TRIACETHOLEANDOMICINA

ACÇÃO RÁPIDA E DECISIVA NAS INFECÇÕES BACTERIANAS AGUDAS CAUSADAS POR GERMES GRAM-NEGATIVOS E GRAM-POSITIVOS, INCLUINDO ESTAFILOCOCOS, ESTREPTOCOCOS, PNEUMOCOCOS E GONOCOCOS RESISTENTES A OUTROS ANTIBIÓTICOS. TAMBÉM ACTIVO EM RICKETSIOSES E EM ALGUMAS VIROSES.

## APRESENTAÇÃO

### CAPSULAS:

Frascos de 12 cápsulas de 250 mg ..... 120\$00

### GOTAS PEDIÁTRICAS:

Frascos de 10 ml de solução extemporânea doseada a 100 mg/ml ..... 45\$00

### SUSPENSÃO ORAL:

Frascos de 60 ml doseados a 125 mg/5 ml ..... 60\$00

### INJECTÁVEL INTRAMUSCULAR:

Frascos de 200 mg de fosfato de oleandomicina, com solvente apropriado extemporâneo ..... 22\$50



*Literatura e amostras para ensaio à disposição dos Ex.<sup>mos</sup> Clínicos*



**LABORATÓRIOS AZEVEDOS**

MEDICAMENTOS DESDE 1775

# NOVALGINA®

analgésico  
antipirético  
antireumático



**HOECHST PORTUGUESA, S.A.R.L.**

# Rectofenicol

S U P O S I T Ó R I O S

ADULTOS

INFANTIL

NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO  
DAS COMPLICAÇÕES DOS ESTADOS GRIPAIS



Centro de Documentação Farmacêutica  
Associação de cloranfenicol com acção antibacte-  
riana polivalente, sulfadiazina e canfocarbonato  
de bismuto.

---

LABORATÓRIO ÚNITAS, LDA

C. Correio Velho, 8 — LISBOA

---



Especialidades Farmacêuticas

# «BOEHRINGER-INGELHEIM»

## ADUMBRAN

Estabilizador psicovegetativo

## EFFORTIL

Analéptico cardiovascular de acção intensa

## ALEUDRIN

Broncodilatador e  
Ritmizante cardíaco

## FINALGON

Hiperemiante cutâneo

## ALUPENT

Broncodilatador com efeito duradouro e  
Ritmizante cardíaco

## PERSANTIN PERSANTIN 75

Metabolizante do miocárdio e  
Activador da rede colateral coronária

## BISOLVON

Antidiscrínico brônquico

## PRELUDIN

Moderador do apetite

## BUSCOPAN

Espasmolítico selectivo

## RHINOSPRAY

Descongestionante nasal

## BUSCOPAN COMPOSITUM

Espasmo-analgésico potente e selectivo

## SILOMAT

Antitússico específico

## CHOLIPIN

Colepolético e espasmolítico

## SYMPATOL

Analéptico periférico normotensor

## COHORTAN

Pomada corticoide-bactero-micostática

## VASCULAT

Angiolítico cerebral e periférico geral

## DULCOLAX

Laxante por contacto

## VILESCON

Psico-estimulante

## VISADRON

Colírio descongestionante

# UNILFARMA

Laboratório — Zona Industrial dos Olivais — Lisboa  
Administração — Avenida António Augusto de Aguiar, 104, 1.º — Lisboa  
Delegação no Porto — Rue João das Regras, 120

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

Director: A. A. PALLA CARREIRO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

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

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — Tel. 4 14 33 — LISBOA-I  
Composto e impresso na EDITORA GRÁFICA PORTUGUESA, LDA. - Rua Nova do Loureiro, 26 - LISBOA

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.  
IMAGINARIO 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. PAQUÊTE; 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. XX ★ 1970

JULHO-SETEMBRO ★ N.º 3

## TRABALHOS ORIGINAIS

### CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO ANALÍTICO DA 5-FENIL-2-IMINO-4-OXAZOLIDONA (PEMOLINE)

GERARDO MATTA

E. SIMÕES LOPES

Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Já em 1956, num estudo toxicológico e farmacológico preliminar, SCHMIDT havia chamado a atenção para os efeitos estimulantes da 5-fenil-2-imino-4-oxazolidona sobre o S.N.C. (1) e logo a seguir, LIENERI e JANKI publicavam investigações fundamentais acerca da acção excitante da droga sobre o psiquismo, particularmente nítida no homem fatigado em que os seus ligeiros efeitos estimulantes se traduzem por uma melhoria prolongada da capacidade de percepção e da concentração, com posologias bastante fracas, da ordem da dezena de miligramas (2). A ausência de efeitos secundários significativos, particularmente acções acessórias do tipo das verificadas com a cafeína e anfetamina, constituem uma das características mais interessantes observadas pelos Autores. Estes dados experimentais vieram a ser confirmados posteriormente por uma extensa investigação farmacológica e clínica, realizada em diversos países europeus e nos U.S.A., demonstrando a originalidade e o interesse terapêutico deste novo fármaco como medicamento psicótropo, estimulante e «desfatigante», praticamente desprovido de toxicidade e acções secundárias nas posologias indicadas (3 a 10). É de certo modo curiosa esta atoxicidade e ausência de acções acessórias numa droga que,

do ponto de vista químico, está tão intimamente relacionada com a hidantoína e com outros anti-epilépticos oxazolidínicos importantes (tridione e paraldione). Ao contrário destes fármacos anti-convulsivos, a pemoline só exerce efeitos ligeiros no EEG e não tem acção sedativa, não promovendo por exemplo efeitos secundários desfavoráveis no quadro sanguíneo (5 e 6).

Sem ser um neuroléptico nem um psico-analéptico verdadeiro, a pemoline evidenciou uma acção psicotónica particularmente útil no tratamento de certos estados depressivos exógenos tão comuns no mundo moderno. Estes sindromas asténicos reaccionais, designados pelos AA. franceses como «pseudo-nevroses de situação», são estados depressivos benignos dominados por factores exógenos e reaccionais em que estão formalmente contra-indicados os psicotropos maiores (4 a 6). A pemoline exerce aqui a sua acção psico-tónica harmonizante, sem os efeitos depressores da vigília e da atenção, próprios dos neurolépticos, nem a acção hipotensiva ou atropínica induzida pelos psico-analépticos; a ausência de efeitos ansiogénicos ou da acção periférica simpatomimética, característica das aminas psicotónicas (anfetamina), contribui acentuadamente para a eficácia e tolerância notável do medicamento naquelas situações clínicas (6).

Por outro lado, a acção anabolisante da pemoline, comprovada experimentalmente, permite explicar a sua acção favorável numa grande variedade de sindromas involutivos asténicos do foro da Geriatria e da Ginecologia (8, 9, 11 a 13).

Entretanto, durante os últimos anos, interessantes trabalhos bioquímicos devidos a uma equipa de investigadores norte-americanos dirigida por ALVIN GLASKY e LIONEL SIMON criaram um interesse renovado pela pemoline e abriram novas perspectivas terapêuticas à droga ou, mais precisamente, ao complexo resultante da sua reacção química com o hidróxido de magnésio (14 a 20). De acordo com aqueles autores a pemoline-Mg facilitaria a aprendizagem no rato e estimularia os centros da memória por um mecanismo ainda mal conhecido mas que parece poder relacionar-se com a sua acção estimuladora da actividade da ARN-polimerase, enzima que comanda a síntese do ARN pelas células nervosas do tecido cerebral. De facto, ensaios conduzidos «in vitro» sobre preparações enzimáticas de tecido cerebral e ácidos nucleicos, mostraram que a pemoline-Mg promovia uma pronunciada activação da incorporação de ribonucleótidos no ARN, exaltando também a síntese do ADN. Isto permitiu aos AA. sugerir que a droga possa catalisar a síntese do ARN no cérebro através duma activação prévia do sistema ADN. Não existe actualmente qualquer prova da existência duma «molécula da memória» e os AA. não pretendem apresentar a pemoline-Mg nessa óptica, sugerindo apenas que esta substância possa vir a constituir uma ajuda na compreensão duma relação entre ácido nucleico, metabolismo das proteínas e alguns aspectos das funções cerebrais (16, 17). Vem a propósito referir aqui as interessantes pesquisas de Agranoff sobre peixes que parecem mostrar que a memória durável é um processo químico envolvendo a síntese cerebral de proteínas. Todavia, esta correlação bioquímica não está de forma nenhuma bem esclarecida. Existem autores, como DEUTSCH por exemplo, que atribuem papel primordial na diminuição da memória, à taxa de acetilcolina ao nível das sinapses, considerando que a base duma memória durável é o aumento da taxa da acetilcolina nas sinapses durante um determinado período de tempo. De facto, experiências sobre o rato, vieram con-

firmar que a colinesterase era capaz de destruir por completo a memória durável dos animais de experiência durante algum tempo, até que a sua acção enzimática se enfraquecia de forma a permitir que as taxas de acetilcolina atingissem de novo os seus valores normais com reaparecimento da memória nos animais.

Por outro lado, os trabalhos experimentais de PLOTNIKOFF mostraram que os ratos seleccionados tratados com pemoline-Mg aprendem 4 a 5 vezes mais depressa que os ratos testemunhas que não receberam a droga e conservavam a informação retida durante períodos de tempo mais prolongados (15, 16).

Embora estes factos experimentais não permitam por si só concluir que a melhoria aparente da capacidade de aprendizagem e memorização no rato seja devida aos fenómenos bioquímicos descritos por GLASKY e SIMON, não há dúvida que se afigura muito interessante este paralelismo entre a acção estimulante da síntese do ARN cerebral e a melhoria das funções de memorização e aprendizagem dos animais.

De acordo com as observações daqueles autores as anfetaminas e outros medicamentos psicotrópicos não produzem qualquer activação selectiva do sistema do ARN-polimerase pelo que esta acção específica da pemoline-Mg não parece necessariamente relacionada com as propriedades farmacológicas gerais dos medicamentos psicotrópicos (16).

Com base nos dados experimentais acabados de referir, a pemoline-Mg foi submetida posteriormente a ensaios clínicos para avaliar os seus efeitos terapêuticos em pacientes com perdas graves de memória devidas a senilidade e a psicoses prè-senis (17). Os resultados dos ensaios preliminares comunicados pelo Dr. EWEN CAMERON parecem encorajantes e justificam novas investigações clínicas que estão alias em curso em vários países. Apesar dos estudos clínicos do Dr. CAMERON terem sido realizados pela técnica «double blind» parece todavia muito cedo para poderem tirar-se já conclusões acerca da eficácia da pemoline-Mg na melhoria da aprendizagem e memorização em situações de perda grave daquelas funções cerebrais. Por agora, têm de considerar-se apenas as «pseudonevroses de situação» como a única indicação terapêutica realmente adquirida para a pemoline.

## ESTUDO ANALÍTICO

A pemoline é um pó branco, cristalino e inodoro, muito pouco solúvel na água, ligeiramente mais solúvel nos alcoóis, bastante solúvel em dimetilformamida e em soluções de hidróxidos alcalinos. É instável em meio ácido, hidrolisando-se com formação da dicetona correspondente.

É quimicamente a 5-fenil-2-imino-4 oxazolidona correspondendo-lhe a seguinte fórmula de estrutura:

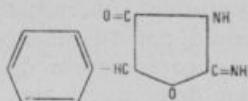


Fig. 1

No nosso laboratório, foi preparada pelo método de Traube e Ascher (21) pondo em presença quantidades equimoleculares de mandelato de etilo e guanidina em solução alcoólica concentrada recentemente preparada a partir do cloreto de guanidina.

A seguinte equação traduz o processo:

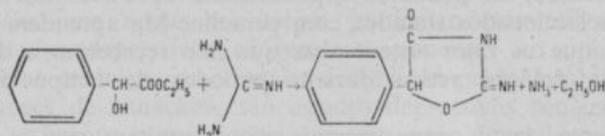


Fig. 2

Os cristais obtidos após 24 horas de contacto, são lavados com álcool e água e recristalizados do ácido acético apresentam P. F.: 251-3 °C.

A pemoline pode ser dosada por métodos volumétricos, descritos na literatura, como por exemplo argentimetria (22), acidimetria em meio não aquoso (23) e alcalimetria em meio não aquoso (4).

Entre os métodos instrumentais descritos, salientam-se um método polarográfico para o derivado nitrado (22) e métodos colorimétricos com o reagente de Sonnenschein (22) e com cloreto cuproso e etilenodiamina (24).

PEREGO e CASTOLDI citam ainda a absorção no U. V. da 5-fenil-2-imino-4-oxazolidona em solução metanólica a  $216 \pm 1$  m $\mu$ .

Entre os métodos qualitativos, salienta-se a identificação por cromatografia em camada delgada descrita por EBERHARDT.

No nosso laboratório, estabelecemos, além de um método polarográfico do derivado nitrado, distinto do de DANEK (22), um método espectrofotométrico no U. V. baseado na absorção da 5-fenil-2,4-oxazolidona, obtida após hidrólise clorídrica, a 257 m $\mu$  e um outro método polarográfico do nitrato de pemoline, composto já descrito por TRAUBE e ASCHEN na síntese original, como um derivado susceptível de ser obtido com elevado grau de pureza.

No presente trabalho, incluímos ainda o espectro I. V. da 5-fenil-2,4-oxazolidona que se nos afigura um método muito específico para a identificação da pemoline em formas farmacêuticas.

## RESULTADOS EXPERIMENTAIS

### a) Polarografia do derivado nitrado da pemoline:

Prepara-se uma curva de calibração a partir da matéria prima submetendo à nitração 10, 15 e 20 mg de 5-fenil-2-imino-4-oxazolidona, dissolvendo em 1 ml de ácido sulfúrico concentrado, juntando 1 ml de ácido azótico concentrado e aquecendo por 10 minutos em banho-maria fervente. Passa-se o produto da reacção para ampola de decantação com auxílio de 15 ml de água e extrai-se por duas vezes com 20 ml de éter de anestesia. As fases etéreas são lavadas com pequenas porções de água, conjugadas e evaporadas à secura.



# PROPAX

**NORMALIZADOR EMOCIONAL**

*agora apresentado em*

**COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS**

**DE 10**

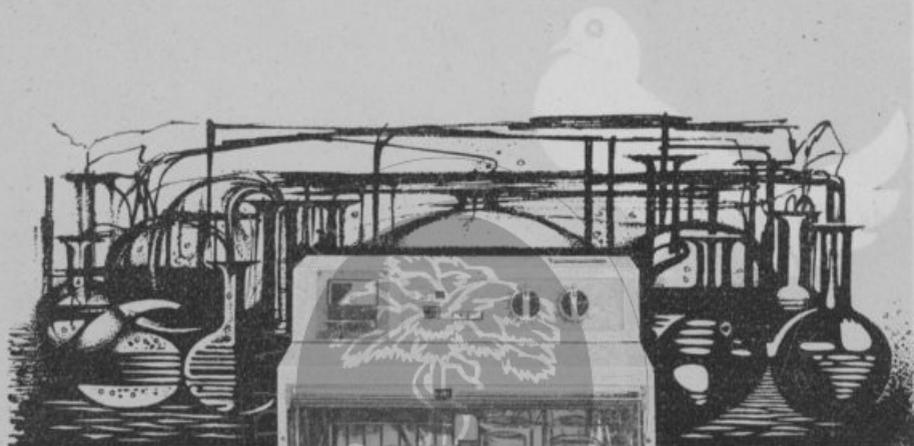
**15**

**50 mg**



# Miele®

máquinas especialmente concebidas para  
laboratórios · hospitais



MARCA 70

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

**G 19 LABOR** Máquina automática para lavagem de vidraria de laboratório. Absoluta eficácia para quaisquer utensílios.

**G 19** Máquina automática para lavagem de biberões. Lava, enxagua, neutraliza e seca 87 biberões de cada vez.

**G 18 TD** Máquina automática para lavagem e desinfecção de louças em clínicas e hospitais.

**G 18 OP** Máquina automática para lavagem de instrumentos cirúrgicos.

Distribuidor  
Exclusivo

**CON  
CESSUS**

**CONCESSUS, S.A.R.L.**

Rua D. Francisco Manuel de Melo, 9, 9-A  
Tel. 65 24 06/7 — LISBOA 1

O resíduo é dissolvido em 15 ml da solução de base, juntam-se 5 gotas de soluto de gelatina a 1% e completa-se 25 ml. Desoxigena-se com azoto e polarografa-se entre  $-0,8$  e  $-1,6$  volts. Paralelamente executa-se um ensaio a branco e desconta-se das alturas das ondas polarográficas a corrente residual assim obtida. Os resultados obedecem à lei de Ilkovic.

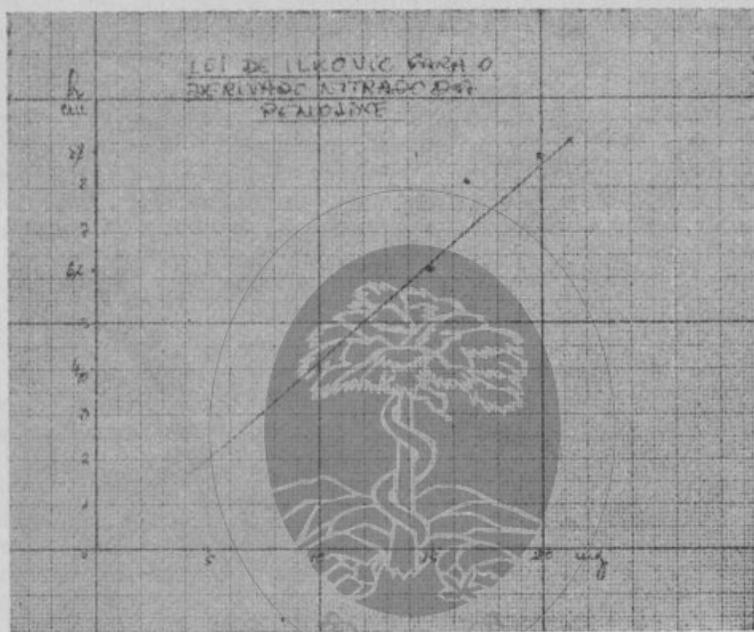


Fig. 3

Este processo polarográfico é bastante específico, evitando nomeadamente a interferência de metais.

Solução de base: Acetato de sódio trihidratado 14,29 g; ácido acético 28,57 ml e completar 2000 ml com água.

#### b) Polarografia do nitrato de pemoline:

Prepare uma curva de calibração tratando, em cápsula, 25, 50 e 75 mg de pemoline com 10 ml de ácido azótico diluído, evapore a banho-maria, junte 10 ml de soluto de ácido ascórbico a 1% e volte a evaporar.

Dissolva o resíduo a quente em fracções de 10 ml da solução de base e complete 50 ml. Dilua a 1:10 com solução de base, desoxigene com azoto e polarografe entre  $-0,8$  e  $-1,6$  volts.

Calcule as alturas de onda, descontando a corrente residual da solução de base. Os resultados obedecem à lei de Ilkovic.

Solução de base: Solução simultaneamente 0,1 N em ClK, 0,01 N em ClH e 0,0002 M em acetato de uranilo.

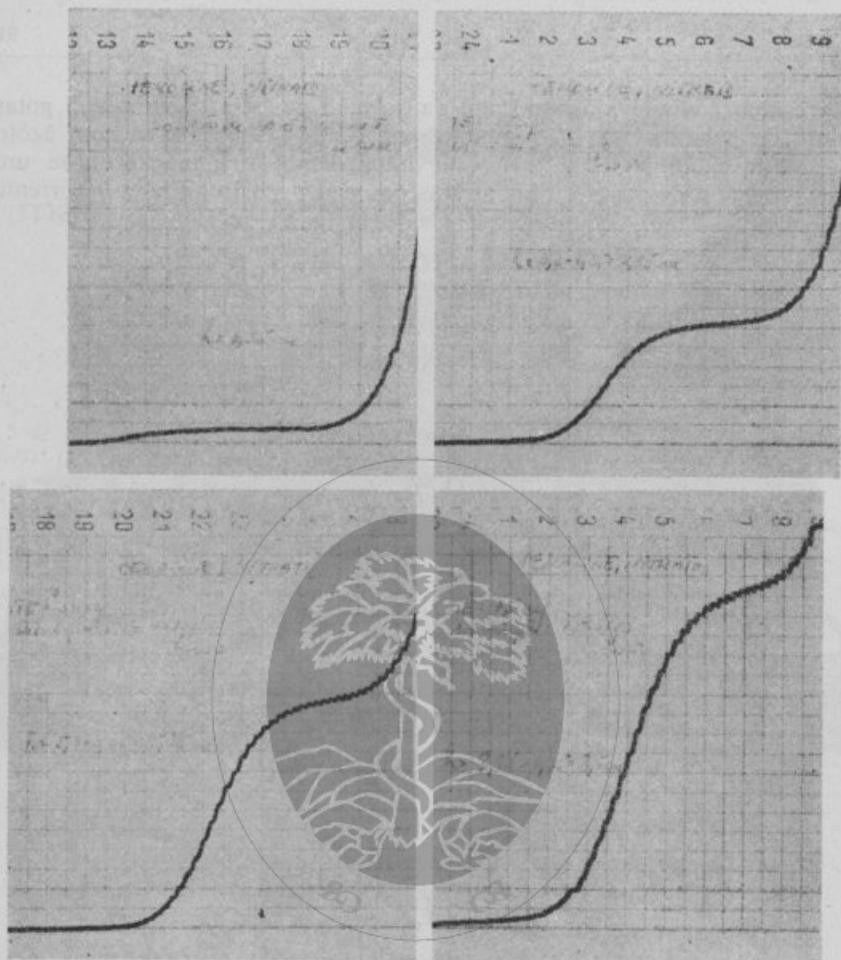


Fig. 4

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

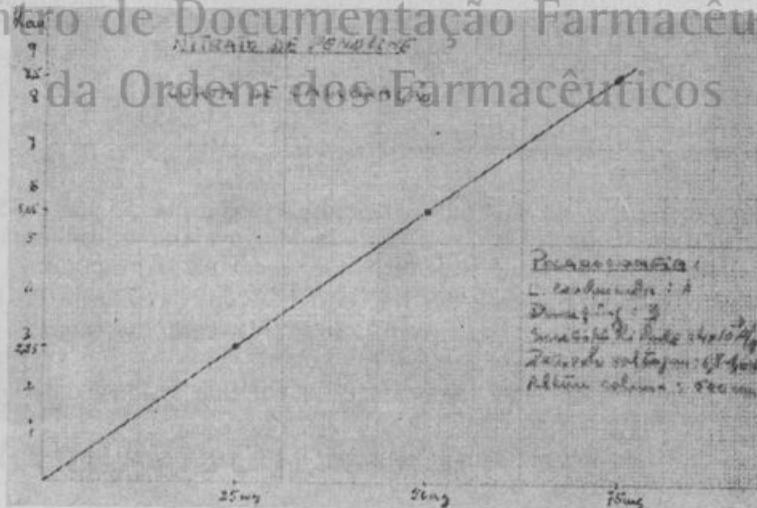


Fig. 5

c) *Epectrofotometria no U.V.:*

A pemoline não apresenta máximos de absorção em soluto N/10 de hidróxido de sódio. Em metanol o máximo fica situado em comprimento de onda tão baixo ( $216\text{ m}\mu$ ) que o seu emprego não é prático. Ao contrário, a 5-fenil-2,4 oxazolidona, que se obtém facilmente por hidrólise clorídrica, já apresenta um máximo de absorção no comprimento de onda de  $257\text{ m}\mu$  susceptível de ser utilizado na análise quantitativa fornecendo um método que é aplicável ao doseamento da pemoline na forma de comprimidos.

Tome para ensaio o peso do pó dos comprimidos correspondente a 26,3 mg de princípio activo e passe quantitativamente para balão de 100 ml com auxílio de 40 ml de água. Junte 10 ml de ClH N e mantenha o balão durante 30 minutos em banho-maria fervente. Arrefeça, complete e filtre. Leia a densidade óptica da solução límpida a  $257\text{ m}\mu$  em espectrofotómetro.

Paralelamente, execute uma curva de calibração a partir da matéria prima.

d) *Identificação por espectrofotometria no I.V.:*

A identificação da pemoline em comprimidos pode fazer-se como segue:

Tomar para ensaio 150 mg de pemoline ou o peso correspondente do pó dos comprimidos e hidrolisar por 15 minutos em banho-maria em presença de 10 ml de ClH N.

Filtrar, rapidamente, por placa porosa a suspensão dos comprimidos e arrefecer os solutos límpidos até cristalização da oxazolidona. Filtrar, lavar e secar no vácuo sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  a  $80^\circ$  e 5 mm de mercúrio.

Preparar «mulls» de nujol a partir das duas amostras e verificar a completa sobreposição dos espectros I.V. assim obtidos.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

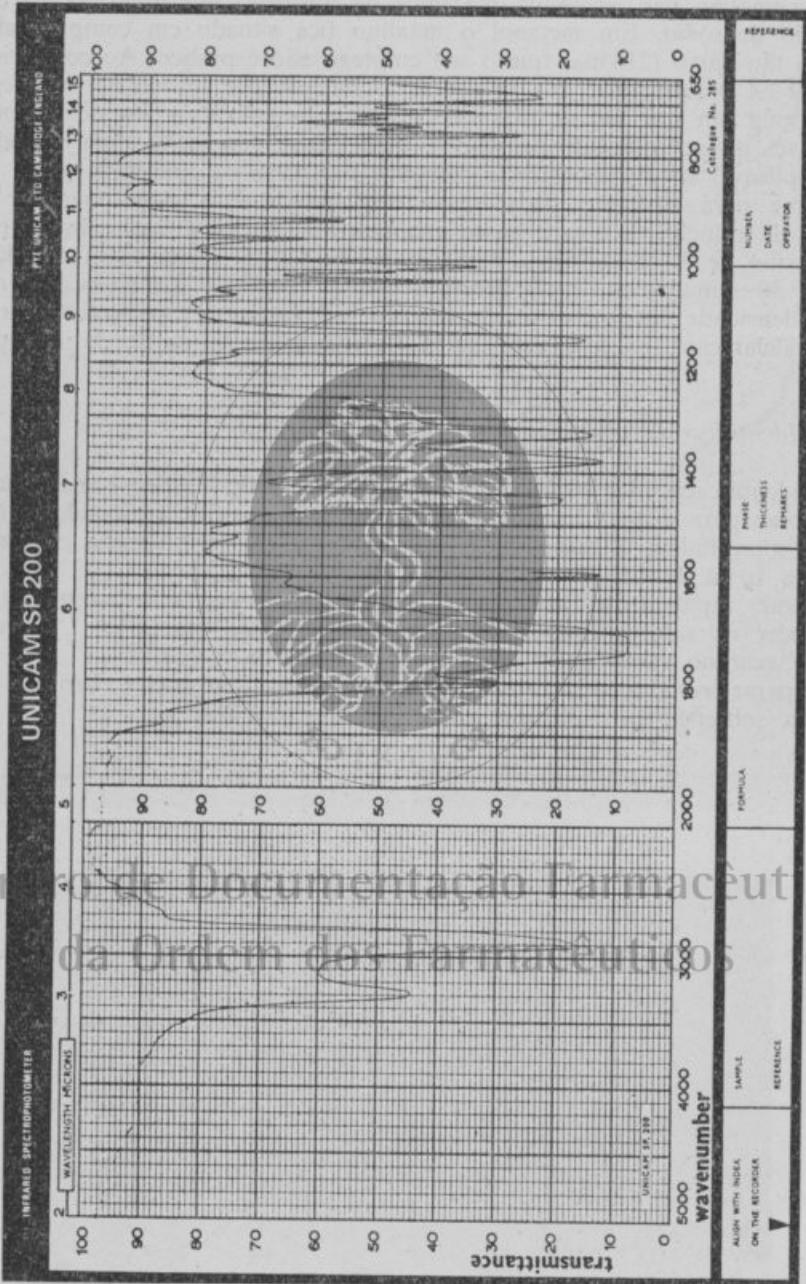


Fig. 6

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## SUMMARY

The pharmacological and biochemical properties of Pemoline are reviewed. Stress is put on its action on the C.N.S. and its effects on the R.N.A. polimerase systems that seem to increase the memorization and apprenticeship by the mouse.

The polarographic essays of the nitrate and nitroderivative of pemoline (2-imino-5-phenyl-oxazolidin-4-one) are described.

The U. V. spectrophotometric essay of pemoline is possible at 257 m $\mu$  after hydrolysis to 5-phenyloxanolidine-2,4-dione.

The I. R. spectrum of this derivative offers also a good method for the identification of pemoline alone or in its galenical formula.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — SCHMIDT, L., *Arzneimittel Forsch.*, 6, 423: 26 (1956).
- 2 — LIENERT, G. A. e JANKE, W., *Arzneimittel Forsch.*, 7, 436-39 (1957).
- 3 — BUGARD, P., *Presse Médicale*, 68, 48, 1785-86 (1968).
- 4 — BUGARD, P., *Ann. Méd. Psych.*, 119, 2, Juin 1962.
- 5 — DUVAL, D. e STERN, J., *Thérapie*, 15, 1256-63 (1960).
- 6 — BUGARD, P., *Thérapie*, 17, 63-73 (1962).
- 7 — MC COLL, J. D. e RICE, W. B., «Fed. Proc. 176», 44th Ann. Meet. Chicago (USA), 1960.
- 8 — FELDMAN, H. S., *Med. Klinik*, 56, 967-61 (1961).
- 9 — FRANKE, E. A., *Med. Klinik*, 46, 2080-82 (1959).
- 10 — DUREMAN, E. I., *J. Clin. Pharmacol. Therap.*, 3, 163 (1962).
- 11 — KNICK, B., *München Mediz. Wochens.*, 102, 2102-05 (1960).
- 12 — LORCE, M., *Praxis*, 49, 1153-55 (1960).
- 13 — BUNKA, H., *Mediz. Klinik*, 22: 1035 (1959).
- 14 — GLASKY, ALVIN J. e SIMON, LIONEL M., *Science*, vol. 151: 702-703 (1966).
- 15 — PLOTNIKOFF, N., *Science*, vol. 151: 703-704 (1966).
- 16 — *J. A. M. A.*, vol. 195, n.º 1, Jan. 3 (1966).
- 17 — *J. A. M. A.*, vol. 196, n.º 12, Jan. 20 (1966).
- 18 — PLOTNIKOFF, N. e HECKMA JR., P., *J. Pharm. Sci.*, vol. 56, n.º 2-290-91 (1967).
- 19 — LANGE, W. E., CONDON B. H. e CHESSIN, M., *Idem*, vol. 51: 477-480 (1968).
- 20 — CESARI, G. e BERTSCHINI P. A., *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 42: 22-1594-96 (1956).
- 21 — TRÄUBE W. e ASCHER R., *Ber.*, 1913, 46: 2081.
- 22 — DIANEK A., MADEI A. e SZTARK W., *Dissnes Pharm. Warsz.*, 17, 329 (1965).
- 23 — PERECO R. e CASTOLDI B., *Il. Farmaco*, Ed. Pr., 23, 98 (1968).
- 24 — SIENKILWICZ J., WESOLOWSKY A., *Chemia Analit.*, 11, 1243 (1966).

# REVISÕES DE CONJUNTO

## CONTROLO DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS RADIOACTIVAS

ARMANDO DOS SANTOS DINIS ROSA (\*)

### 1. INTRODUÇÃO

1.1. O nome de «Preparações Farmacêuticas Radioactivas» surge-nos como o mais apropriado para significar substâncias tornadas activas pela presença dum radionuclido e cuja aplicação em medicina se dispersa pela terapia, diagnose e investigação.

Se tal facto justifica apenas a sua qualificação de substâncias radioactivas, diremos que são preparações farmacêuticas porque se administram sob forma medicamentosa, tem uma formulação, uma posologia, uma acção metabólica, uma validade e, evidentemente, como já referimos, uma aplicação em medicina.

1.2. Tem-se generalizado para este tipo de preparações, especialmente em alguns países latinos, a designação de radiofármacos.

Para todos os que tem presente o significado farmacêutico de «fármaco», a designação acima torna-se demasiado restrita por só enquadrar um pequeno grupo de radionuclidos, dos quais se espera uma determinada acção terapêutica através dos seus «princípios activos», neste caso as suas próprias radiações.

Estamos, por outro lado, em presença de formas farmacêuticas, se bem que simples, tecnicamente evoluídas quanto ao «modus faciendi» e numa forma definitiva de administração, o que, quanto a nós, as afasta extraordinariamente dos fármacos clássicos, ainda que estes fossem, por natureza, radioactivos.

1.3. Justificado assim, apressadamente, o nosso ponto de vista, seja-nos permitido considerá-las, unicamente, preparações farmacêuticas radioactivas.

Como tal o seu controlo, para além dos métodos analíticos diferenciados, que o apoiam, e das técnicas especiais de manipulação que devem seguir-se

(\*) Responsável pelo Sector de Controlo do Serviço de Investigação de Biologia do LFEN.

para não fazer perigar o pessoal, processa-se segundo esquema idêntico ao de qualquer manipulação medicamentosa.

Começa necessariamente pelo estabelecimento de condições de trabalho convenientes, segue na verificação das matérias primas e materiais utilizados, continua na linha de produção até ao momento de expedir e vem a terminar, em amostras retidas, pelo estudo de condições de armazenamento, determinação de validades, detecção de incompatibilidades físicas, químicas e biológicas, etc. (estado de estabilidade).

## 2. CONDIÇÕES DE TRABALHO

2.1. Para os menos avisados, talvez não seja referir, ainda que muito sumariamente, o que é a radioactividade e quais os seus efeitos biológicos.

O fenómeno resulta de um desequilíbrio na estabilidade das partículas constituintes do núcleo atómico.

Essa instabilidade, que pode ser natural ou artificialmente criada, traduz-se, por cedência de energia, ao meio circundante, acompanhada da emissão de radiações ionizantes do tipo alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) ou gama ( $\gamma$ ) \* separadas ou associadas consoante o caso, mas sempre com origem no núcleo.

As radiações alfa ( $\alpha$ ) são partículas iónicas de carga + 2 e número de massa 4, o que as identifica perfeitamente como núcleos de hélio.

As partículas beta ( $\beta$ ), que podem ser positivas — positrões ou negativas — negatrões, são semelhantes, excepto as primeiras, no que respeita à qualidade da sua carga eléctrica, aos electrões das camadas que circulam o núcleo só que tem origem nesse mesmo núcleo.

As radiações gama ( $\gamma$ ), do tipo electromagnético, constituem fotões de alta energia.

As radiações emitidas, crepusculares ou electromagnéticas, quando encontram estruturas atómicas em equilíbrio, e ao cederem parte ou a totalidade da sua energia, promovem a excitação ou a ionização desses alvos de que pode resultar um desvio na sua estabilidade estrutural.

Se o alvo fizer parte duma célula viva, as radiações irão necessariamente afectar a sequência natural das transformações conduzindo a uma desvitalização ou a uma mutação com repercussões na descendência, dependendo a opção da importância da estrutura atingida.

Quando nos referimos aos metozoários, dos quais evidentemente também fazemos parte, e porque estes factos se passam à escala do átomo, os efeitos numa célula não são de detecção imediata e na maioria dos casos, nem mesmo constituem perigo, dado o poder de adaptação do conjunto.

No entanto são efeitos sem regressão, portanto cumulativos, que não permitem qualquer espécie de defesa orgânica nem estabelecem qualquer tipo de habituação, que se vão somando e podem atingir níveis perigosos.

A sua acção continuada, ainda que modestamente nefasta, pode maniarar ou ultrapassar a capacidade regeneradora, sob ponto de vista funcional, do organismo e dar origem a manifestações tardias, traduzidas no aparecimento de lesões mais ou menos graves.

(\* As radiações electromagnéticas só indirectamente são ionizantes.

Os dados científicos, infelizmente são ainda hoje limitado e incertos, pelo que só podemos utilizá-los com muita ponderação e tendo em conta o perigo real das radiações. É uma advertência que se faz, mas que se não teme, pois vivendo-se hoje, como se vive, sob o espectro da guerra atômica, a tendência é para uma objectiva apreciação dos riscos, como corolário indispensável a uma eficaz regulamentação protecção-uso.

Por este motivo, assumem primordial importância no estabelecimento das condições de trabalho, as medidas de protecção contra radiações.

Antes de termos algumas considerações informativas, queremos referir a existência de departamentos altamente especializados no campo da protecção e geralmente a funcionar junto dos centros de Energia Atômica.

Em Portugal existe um departamento deste tipo, geográficamente situado no Laboratório de Física e Engenharia Nucleares (LFEN) mas estendendo a sua acção a todo o país, onde quer que os seus serviços sejam solicitados.

2.2. As medidas de protecção a tomar dependem, como é lógico, de vários factores. Entre outros destacamos pela sua importância:

- a) As características dos radionuclidos a trabalhar;
- b) As actividades radioactivas em jogo;
- c) A frequência com que o trabalho é executado.

a) Os radionuclidos diferem uns dos outros no tipo de radiação que emitem, na energia com que essa radiação é ejectada, na velocidade de decadência radioactiva e ainda na maneira como se processa essa decadência.

Já dissemos alguma coisa sobre o tipo de radiações; convém no entanto esclarecer que as partículas alfa, sendo as mais ionizantes, são as menos penetrantes. O facto de serem altamente ionizantes torna-as especialmente lesivas dos sistemas biológicos. O facto de serem pouco penetrantes permite que se faça contra elas protecção eficiente e de baixo custo.

Seguem-se-lhes as partículas beta de maior poder de penetração, também ionizantes e a requererem, para além de protecção conveniente ao contacto directo, medidas de prevenção contra a sua penetrabilidade, tanto maior for a sua energia.

As radiações electromagnéticas, se bem que menos ionizantes, tem grande poder de penetração, pelo que exigem maiores cuidados de protecção, não só ao contacto directo, como também ao contacto a distância e dado que facilmente se processa através de anteparos.

Quando se manipulam radionuclidos, emissores beta ou gama, em quantidades demasiadamente grandes relativamente ao seu conteúdo radioactivo, faz-se uso de células protegidas por paredes de chumbo, onde a execução do trabalho é assegurada por sistemas mecânicos.

A quantidade de radioactividade pode ser expressa em unidades absolutas (representando o número total de átomos desintegrado por unidade de tempo) ou em unidades relativas (quando as determinações se fazem debaixo de condições específicas).

A unidade básica a soluta é o *curie* (Ci) que corresponde a  $3,7 \times 10^{10}$  átomos desintegrados em cada segundo.

A ionização induzida pelas radiações constitui, para além do perigo de que falámos, a base da sua detecção pelos instrumentos.

# FOSFO - GLUTIRON

Acido glutâmico (sal sódico)

Fósforo orgânico

Complexo vitamínico B



**AMPOLAS:** caixa de 24

**COMPRIMIDOS:** frascos de 100, 250, 500 e 1000

**GRANULADO:** frasco de 100 g.

**LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.**

RUA DE SANTO ANTÓNIO A ESTRELA, 44 — LISBOA

Laboratoire  
Lyocentre

*Pela primeira vez*

fermentos lácticos vivos, liofilizados,  
resistentes às concentrações mais  
elevadas de antibióticos que se  
encontrem no aparelho digestivo,  
nomeadamente de

*penicilina, estreptomina, neomicina,  
cloranfenicol, tetraciclina, bacitracina  
e eritromicina*

Prevenção e tratamento dos  
acidentes da antibioterapia



**antibiophilus**

CENTRO DE LIOFILIZAÇÃO  
FARMACÊUTICA  
MALAKOFF (FRANÇA)

Caixa de 10 ampolas com 1,50 g de pó,  
para solução bebível, titulando  
um bilião de germes por grama

Registo N.º 786 na Direcção-Geral de Saúde  
(Decreto N.º 41 448)

REPRESENTANTES:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª  
Av. dos Estados Unidos de América, 10

LISBOA-5

Os métodos a empregar nessa detecção dependem essencialmente da extensão da energia dissipada e da penetrabilidade das radiações.

Estas podem ser detectadas por instrumentos capazes de colectar pares de iões, medir fluorescências ou efeitos sobre emulsões fotográficas.

Geralmente os aparelhos de medida são constituídos por uma unidade sensível acoplada a um sistema electrónico graduante.

São unidades sensíveis o tubo de Geiger-Muller, usado na detecção de radiações beta e gama, os contadores proporcionais utilizados na detecção de partículas ( $\alpha$  e  $\beta$ ), os detectores de cintilações com o seu cristal ligado a um fototubo mutiplicador, etc.

Dos sistemas electrónicos convém referir os contadores e os integradores, estes permitindo chegar a uma constante muito importante que é a velocidade de desintegração.

A velocidade de decadência segue um curso exponencial cuja representação matemática é feita pela equação:

$$N = N_0 \times e^{-\lambda t}$$

$N$  — número de átomos íntegros ao fim do tempo  $t$

$N_0$  — número de átomos no início da contagem dos tempos ( $t = 0$ )

$\lambda$  — constante de desintegração característica do radionuclido

Desta equação é possível deduzir uma constante com a qual se trabalha frequentemente e que é conhecida por «vida média», «tempo de semi-vida», «período de semi-desintegração» ( $T$ ). Esta constante é definida pelo tempo que medeia entre um determinado valor de actividade e metade desse valor.

Matematicamente diremos que será o valor de  $t$  ( $t = T$ ) para  $N = \frac{1}{2} N_0$

Nestas circunstâncias chegamos a

$$\frac{N_0}{2} = N_0 \times e^{-\lambda T}$$

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

$$\log \frac{1}{2} = -\lambda T \times \log e$$

$$\log \frac{1}{2} = \bar{1},6990$$

$$\log e = 0,4342$$

$$-0,301 = -\lambda T \times 0,4342$$

$$\frac{0,301}{0,434} = \lambda T \quad \text{ou} \quad 0,693 = \lambda T$$

Expressão que relaciona o tempo de vida média com a constante de desintegração.

b) As radiações emitidas por uma determinada fonte, propagam-se em todas as direcções e, a quantidade de radioactividade será tanto maior quanto maior for o número de átomos excitados presentes na amostra.

Não é possível avaliar, pelos métodos usuais, a massa de material radioactivo de uma determinada amostra, porquanto, quantidades infinitamente pequenas podem emitir quantidades muito grandes de radiação. Um exemplo:

$8 \times 10^{-7}$  gramas de  $^{131}\text{I}$  são suficientes para que se desintegram  $3,7 \times 10^{10}$  átomos em cada segundo, nada menos que o correspondente a 0,1 Ci ou sejam 100 mCi.

Tendo presente, neste mesmo exemplo, o esquema de desintegração, isto é, as várias energias das partículas  $\beta^-$  e das radiações  $\gamma$ , através das quais se pode processar a desintegração dum átomo de  $^{131}\text{I}$ , compreendemos como é importante, para além da quantidade, a qualidade energética das radiações.

É por isso que ao referirmos actividades radioactivas em jogo, temos que ter em conta, não só o número de desintegrações por unidade de tempo, mas também a qualidade das próprias radiações, particularmente no que diz respeito às energias de que estão animadas.

Estes factos obrigam a que todo o trabalho se desenvolva sob controlo de energias, especialmente, das radiações que possam vir a ser absorvidas pelo organismo do pessoal sujeito a exposição.

Não vamos concretizar doses, mas apenas referenciar que elas são estimadas, na maioria dos casos, através de dosímetros fotográficos, que os utilizadores colocam sobre o vestuário de trabalho, nas zonas mais expostas.

Estes dosímetros são constituídos por película especial para Raios X, convenientemente protegida da luz, mantendo ainda em vários sectores protecções metálicas de espessura diversa. A penetrabilidade das radiações determina o valor da superfície impressionada, dando indicações sobre as energias que a atingiram.

Não queremos deixar passar o ensejo de fazer referência a algumas unidades e ao que elas representam.

A Comissão Internacional de Unidades e Medidas Radiológicas (I.C.R.U.) deliberou, na sua 19.<sup>a</sup> reunião, em 1956 (Genebra) que o Roentgen (r) deixaria de ser, como até aí, a unidade de dose absorvida, para passar a definir apenas a unidade de dose de exposição, propondo, entretanto, para aquela a denominação de RAD (Radiation Absorbed Dose).

Em 1962 a mesma I. C. R. U. decide substituir as expressões:

«Dose de exposição» por «Exposição» (em Roentgens)  
 «Dose absorvida» por «Dose» (em Rads)

O Roentgen (r) é a quantidade de radiação X ou Gama capaz de, quando totalmente absorvida por  $1 \text{ cm}^3$  de ar seco a PTN, produzir ioni-

zação de que resulte um par de Unidades Electrostáticas de Quantidade de Electricidade de diferente sinal.

O Rad é por definição uma energia por unidade de massa:

1 Rad = 100 ergs/grama o que corresponde aproximadamente a

$$6,247 \times 10^7 \text{ MeV/grama}$$

A correspondência entre «Dose» e «Exposição» só pode determinar-se, havendo conhecimento do meio absorvente, mormente da energia necessária para a formação dum par iónico.

Entretanto uma nova unidade foi introduzida com o fim exclusivo de relacionar actividades absorvidas (doses), quaisquer que fossem as proveniências, com os efeitos biológicos no ser humano.

Essa unidade é o REM (Roentgen Equivalent Man) e está relacionado com o Rad através da eficacidae biológica de cada tipo de radiação, RBE (Relative Biological Effectiveness). Assim:

$$1 \text{ Rem} = 1 \text{ Rad} \times \text{RBE}$$

o que quer dizer, por exemplo, que se o RBE da radiação alfa para um determinado tecido for 10 vezes superior ao RBE da radiação gama para o mesmo tecido, 1 Rad de radiação alfa corresponde a 10 Rads de radiação gama, no que refere aos efeitos biológicos que produzem.

O Rem seria assim a unidade mais eficaz porque nele estão implícitos vários factores que intervêm nos efeitos que produzem as radiações: a quantidade, a localização, o tempo de exposição e o tipo de radiação, simplesmente a sua determinação não é praticável por demasiado falível.

Continua-se, portanto, a fazer uso do Roentgen e do Curie por serem de fácil determinação e porque a partir dessas unidades é possível estabelecer máximos de tolerância.

c) A frequência com que o trabalho é executado determina que medidas preventivas mais apertadas se efectivem, especialmente pelos efeitos cumulativos das radiações.

Deste modo baixam as doses toleradas, aumenta a vigilância e a responsabilidade de quem se expõe.

### 3. CONTROLO DA MATÉRIA PRIMA

3.1. O controlo da matéria prima, em especial a que vai ser submetida a um processo de irradiação, envolve algumas vezes delicados problemas técnicos que só uma pré-irradiação em amostra representativa consegue solucionar.

Esta análise por activação, a ter de efectuar-se, deve ser executada em condições perfeitamente idênticas às que posteriormente serão seguidas na irradiação definitiva.

As impurezas que sempre acompanham as substâncias químicas, terão assim oportunidade de se manifestar através das radiações dos nuclidos que originam quando activadas.

Quando presentes acima de determinados valores, são altamente prejudiciais, não só por poderem transmutar-se em substâncias tóxicas, como por poderem originar uma gama de radionuclidos que falseiem a actividade radioactiva do isótopo principal.

Este um aspecto que consideramos fora do controlo de produtos farmacêuticos, mas a que não queremos deixar de aludir, pela importância que lhe atribuímos.

Por exemplo, o telúrio utilizado na preparação do  $^{131}\text{I}$  traz muitas vezes impurezas de iodo inactivo, que são prejudiciais.

Isso obriga a submetê-lo a um complexo tratamento químico que envolve dissolução em mistura crómo-sulfúrica, redução com ácido oxálico e finalmente destilação por arrastamento em corrente de vapor de água, do iodo libertado. Este pode ser fixado em solução de bissulfito de sódio e doseado por amperometria ou por espectrofotometria. As quantidades detectadas não devem exceder 1 p. p. m.

O cloreto de potássio utilizado na preparação de  $^{35}\text{S}$ , não deve conter sulfatos em quantidade igualmente superior a 1 ppm. Isso obriga a que muitas vezes haja necessidade de o submeter a uma cromatografia de adsorção utilizando como fase fixa a alumina.

Como dissemos, são aspectos que consideramos fora do âmbito do controlo farmacêutico que referimos apenas por curiosidade.

Há evidentemente que exercer controlo sobre as substâncias a utilizar na preparação das fórmulas farmacêuticas, nos compostos destinados a marcação com isótopos radioactivos, nos recipientes a servir de e como embalagem, etc.

Entre as primeiras sobressaem pela sua importância:

- a água, por ser o veículo de eleição para a maioria das formas líquidas;
- as soluções tampão usadas no ajustamento do pH;
- as soluções salinas ou glucosadas utilizadas no ajustamento da isotonia;
- as soluções de gelatina utilizadas na preparação de colóides.

Entre as segundas, todas as substâncias destinadas a marcação que se não encontram já sobre forma farmacêutica — é por exemplo o caso do Rosa de bengala.

Estas, tal como as primeiras, quando se destinam a administração directa nos organismos vivos, devem ser controladas na sua esterilidade, apirogenia e atoxicidade.

Quanto a recipientes, o seu controlo deve fazer-se segundo o que está descrito nos códigos farmacêuticos, porque da sua boa qualidade depende em muitos casos, a estabilidade duma preparação.

É evidente que, quando se destinam a conduzir substâncias às zonas de irradiação, o aspecto qualidade assume outras proporções, o que aliás já referimos a propósito da matéria prima a irradiar.

Também aqui não resistimos à tentação de dar notícia dum trabalho feito na Áustria por H. SORANTIN.

Refere os resultados obtidos com recipientes de quartzo submetidos a um fluxo neutrónico de  $3 \times 10^{13}/\text{cm}^2/\text{seg}$  durante 2 horas.

Ao fim de 56 horas foram detectadas num multicanal, radiações emitidas por vários radionuclidos, entre eles o  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{122}\text{Sb}$ ,  $^{97}\text{Zr}$ ,  $^{56}\text{Mn}$  e  $^{24}\text{Na}$ .

RESULTADOS DA ANÁLISE POR ACTIVAÇÃO NEUTRÓNICA DE RECIPIENTES

DE QUARTZO SUBMETIDOS A UM FLUXO DE  $3 \times 10^{13}$  n/cm<sup>2</sup>.seg.

Tempo de activação - 2 horas

Tempo de arrefecimento - 56 horas

ENERGIAS em MeV	RADIONUCLIDOS	QUANTIDADES % contas
505	$^{64}\text{Cu}$	10,2 %
560	$^{122}\text{Sb}$	15,8 %
660	$^{97}\text{Zr}$	1,0 %
750	$^{97}\text{Zr}$	1,5 %
845	$^{56}\text{Mn}$	1,2 %
1370	$^{24}\text{Na}$	20,4 %
1740	$^{24}\text{Na}$	18,7 %
1810	$^{56}\text{Mn}$	2,0 %
2140	$^{56}\text{Mn}$	2,0 %
2230	$^{24}\text{Na}$	5,6 %
2750	$^{24}\text{Na}$	21,6 %

adaptado dum registo gráfico  
Serrantin R.

Fig. 1

Destacam-se ainda estudos feitos em recipientes de polietileno de alta pressão que demonstram as maiores garantias deste material em relação aos de baixa pressão ou de catálise.

3.2. O controlo da matéria prima radioactiva tem de constituir ponto importante da verificação, quer ao nível da unidade produtora, quer ao nível da unidade transformadora.

Esta, numa grande parte dos casos, faz fé nas indicações que acompanham o isótopo por saber «a priori» que durante as transformações surgem a cada passo possibilidades de verificação.

É uma variante que se aceita para evitar perdas irreparáveis de tempo. Por este motivo — o tempo — somos obrigados a resistir à tentação de executar um controlo completo.

Exigir o óptimo é uma utopia que a experiência não apoia, principalmente pela imprecisão dos métodos analíticos actuais e pelos condicionamentos inerentes a cada isótopo.

As substâncias radioactivas de aplicação em medicina são essencialmente de 2 tipos:

— ou são constituídas por elementos radioactivos para aplicação directa, como fontes de radiação, caso do  $^{60}\text{Co}$ , do  $^{192}\text{Ir}$ , do  $^{137}\text{Cs}$ , etc.;

— ou são constituídas por compostos primários de elementos irradiados, caso do NaI com  $^{131}\text{I}$  ou com  $^{125}\text{I}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  com  $^{24}\text{Na}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  com  $^{42}\text{K}$ ,  $\text{Cr}_2(\text{CO}_3)_3$  com  $^{51}\text{Cr}$ , etc.

No primeiro caso constituem instrumento da radioterapia; no segundo, aquele que nos interessa focar, são compostos intermediários ou mesmo definitivos na manipulação de preparações farmacêuticas.

Deixemos, portanto, as fontes seladas e limitemos as nossas considerações aos compostos ditos primários que utilizamos como substracto deste tipo de preparações farmacêuticas.

É necessário que esta matéria prima satisfaça sob ponto de vista de «qualidade nuclear».

A sua composição isotópica, que depende principalmente da qualidade da substância mãe, deve constituir um dos principais objectivos do controlo.

A identificação do radionuclido ou radionuclidos presentes, baseada nas propriedades físicas das suas radiações, permite estabelecer a *pureza radioactiva*.

Esta, também denominada *pureza radioisotópica* e *pureza radionuclídica*, exprime a percentagem de actividade radioactiva do nuclido principal em relação à actividade total da amostra.

Quando o composto primário ou a sua solução vier a constituir o ponto de partida para uma manipulação, isto é, sem necessidade de síntese posterior, é também necessário fazer a determinação da sua *pureza radioquímica*.

Por ela se estabelece a percentagem de actividade radioactiva do composto marcado em relação à actividade total manifestada pela amostra. Procura detectarem-se na amostra, actividades não integradas no composto, provenientes de nuclidos livres.

Quando estes compostos primários são utilizados na síntese de outros ou na marcação de moléculas, a Pureza radioquímica passará a ser objecto de controlo posterior.

De facto, não importa determinar a pureza em relação ao transportador, mas sim em relação ao composto que vamos utilizar numa determinada manipulação. É nesse que interessa esclarecer que a maior parte do isótopo se encontra na forma desejada.

Exemplifiquemos para que melhor se julgue do nosso propósito.

O cloreto de sódio marcado com  $^{24}\text{Na}$  permite manipular uma solução isotónica, neutra, estéril e apirogénica de aplicação intravenosa.

O carbonato e o bicarbonato de sódio marcados com  $^{24}\text{Na}$  permitem igualmente, após transformação química, manipular a mesma solução injectável.

No primeiro caso, o composto primário é utilizado directamente na preparação e por consequência terá de ser controlado quanto a pureza radioquímica. No segundo caso essa determinação só virá a fazer-se depois da síntese, pois que o composto primário foi apenas um veículo de transporte do isótopo radioactivo.

Propositadamente escolhemos um exemplo que nos obriga a ir mais além das nossas considerações.

Quando se submete uma amostra de cloreto de sódio a um fluxo de neutrões térmicos, o núcleo do cloro apresenta muito maiores probabili-

dades de ser atingido pelos neutrões (em especial o isótopo  $^{35}\text{Cl}$  que constitui cerca de 75,5% do elemento natural) do que o núcleo do sódio ( $^{23}\text{Na}$ ).

Essa probabilidade é cerca de 100 vezes maior para o cloro o que quer dizer, que enquanto um núcleo de  $^{23}\text{Na}$  é transformado em  $^{24}\text{Na}^+$  cem núcleos de  $^{35}\text{Cl}$  serão transformados em  $^{36}\text{Cl}^+$ , isótopo cujo período é extraordinariamente longo ( $3 \times 10^5$  anos).

Acontece, no entanto, que este isótopo radioactivo apresenta uma probabilidade cerca de 227 vezes superior à do  $^{23}\text{Na}$  de ser atingido por neutrões térmicos o que torna possível a sua rápida transformação no isótopo estável  $^{37}\text{Cl}$ .

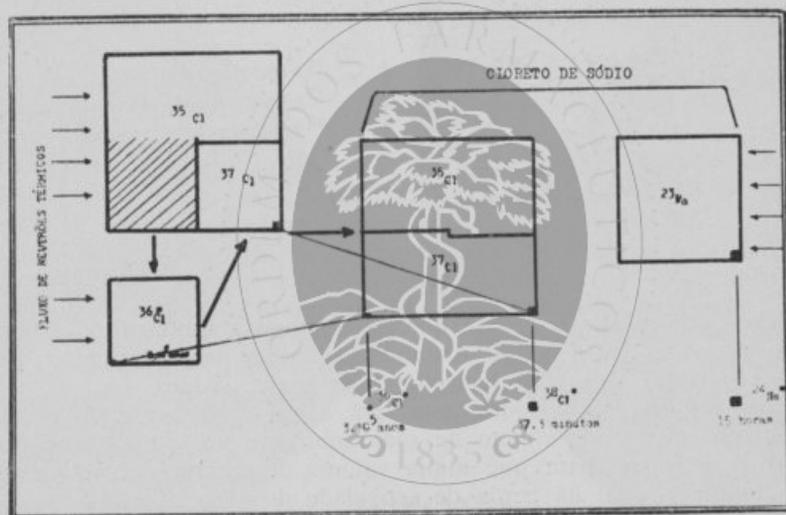
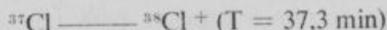


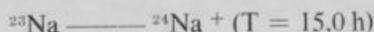
Fig. 2

## Centro de Documentação Farmacêutica

A percentagem inicial deste isótopo (24,5%) irá consequentemente aumentando à medida que decorre a irradiação e em breve se chega à transformação



esta, a par com a transformação



torna-se, após tempo conveniente, a mais provável.

As concentrações finais de um e outro destes isótopos radioactivos, serão aproximadamente idênticas com ligeiro excesso do sódio, pelo facto dos seus progenitores terem idêntica probabilidade de ser atingidos pelas particulas activantes.

Esta probabilidade de que temos vindo a falar, denomina-se *Secção eficaz do isótopo* ( $\tau$ ) e exprime-se em barns (b) — uma unidade de superfície extremamente pequena que corresponde a  $10^{-24}$  cm<sup>2</sup>.

Para tornar mais precisas as considerações que fizemos, talvez não seja descabido referir as secções eficazes dos vários isótopos evocados.

SECÇÕES EFICAZES DE ALGUNS ISÓTOPOS

$^{235}\text{U}$ (75,5 %) = 66 barns		$^{23}\text{Th}$ (100 %) = 0,53 barns
$^{237}\text{U}$ (24,5 %) = 0,43 barns		
$^{238}\text{U}$ (radio.) = 100 barns		

$^{12}\text{C}$ (99,9 %) = 0,0034 barns		$^{16}\text{O}$ (97,77%) = 0,0002 barns
$^{13}\text{C}$ (1,1 %) = 0,0009 barns		$^{17}\text{O}$ (0,03%) = 0,24 barns
		$^{18}\text{O}$ (0,20 %) = 0,0002 barns

Barn - unidade de superfície correspondente a  $10^{-24}$  cm<sup>2</sup>

Fig. 3

Pelas secções eficazes se vê que, se a amostra for contituída por carbonato de sódio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), a rentabilidade pende necessariamente para o isótopo de sódio, dos três elementos, o de maior secção.

Para pequenas actividades, esta será a via mais acessível, porquanto a irradiação directa do cloreto de sódio obriga a um conveniente período de «arrefecimento» (para que atinja valores desprezaveis a actividade do  $^{38}\text{Cl}$ ) durante o qual há perda de actividade do  $^{24}\text{Na}$ .

Lembremos que, quinze horas após a irradiação, a actividade do sódio (24) está reduzida documentalmente a metade enquanto a actividade do cloro (38) atinge nesse período de tempo valores insignificantes.

Após 15 horas

$^{24}\text{Na}$  terá  $5 \times 10^{-1}$  da actividade inicial

$^{38}\text{Cl}$  terá  $1 \times 10^{-23}$  da actividade inicial.

Mais uma vez nos deixámos arrastar para um sector alheio ao nosso propósito, que de momento queremos limitar a unas quantas considerações sobre o controlo da matéria prima radioactiva. Melhor dizendo, ao controlo das soluções primárias radioactivas de que nos servimos na manipulação de produtos farmacêuticos.

Referimos já a determinação da Pureza Radioactiva e Radioquímica. Não vamos entrar em pormenores de técnica, mas não queremos deixar de frisar as dificuldades e o trabalho que a primeira acarreta, pela necessidade do estabelecimento de curvas de absorção para os emissores de partículas ou, a interpretação dos espectros, mesmo no mais moderno dos aparelhos, quando originados por radiações gama de vários nuclidos.

# As 2 vantagens decisivas

Potência  
(da clorpropamida)

Boa tolerância  
(da tolbutamida)

agora  
em 1 só  
comprimido

Euglucon®



mannheim  
boehringer

5 mg

O novo antidiabético oral

5 mg de glibenclamida

30 e 100 comprimidos

Preparado em Portugal (Lab. Iberfar)

## **COLEOCLINOL — GRANULADO**

**Estimulante Hepato-Biliar**

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas da kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametilenatetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.

*Colecistoquinético — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA — PÓ**

**Hipercloridria — Gastralgias**

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladona.

*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM — INJECTÁVEL**

**Complexo fosforado + Vitam. C**

COMPOSIÇÃO: — P-dimetilamino-O-toluil-fosfinato sódico — Ácido I-ascórbico puro.

*Estimulante geral do metabolismo*

LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA KEVEL  
EDUARDO DE ALMEIDA & C.  
PORTO

# **PESTANA & FERNANDES, LDA.**

**Drogas, Produtos Químicos e Especialidades Farmacêuticas**

Telefones: 36 61 71 (PPC-5 linhas)

Telegramas: PEBRANDES

Reagentes puros, «pro-analysis», e para microanálises / Indicadores e indicadores de PH / Matérias corantes e soluções de matérias corantes / Preparações diversas para microscopia / Preparados para fins científicos / Papéis reagentes e papéis de filtro

**Acessórios de Farmácia e de Laboratório**  
**Fornecimentos completos para Farmácias e Drogarias**

Fornecedores dos Hospitais e Laboratórios oficiais

Rua dos Sapateiros, 39 (Armazéns Gerais e Escritório)

Rua da Prata, 153 (Representações)

Rua de Madalena, 179 (Químicos)

LISBOA

Um emissor beta puro, em mistura com um emissor gama, não pode ser detectado pelo cristal cintilador da espectrometria gama.

Da mesma forma uma câmara de ionização não pode discernir radiações gama de várias proveniências.

É ainda improvável que o mais experimentado consiga apreciar num espectro, a mistura de dois emissores gama de energias semelhantes.

Evidentemente que estes e outros problemas não se põem ao controlo na medida em que se exige para a maioria dos isótopos radioactivos, uma pureza isotópica da ordem dos 99 %.

Isso leva à determinação de curvas menos difíceis de interpretação e de espectros de mais fácil leitura.

Mas, como também já tivemos oportunidade de referir, a matéria prima é constituída não pelo isótopo radioactivo mas por um seu composto na maioria das vezes senão sempre em forma de solução aquosa.

Se não há necessidade de transformar esse composto noutra, então põe-se o problema da verificação de que o isótopo se encontra a integrar a molécula referida.

As técnicas cromatográficas e electroforéticas tornam o problema de fácil resolução, não só pelas pequenas quantidades de que se serve, como pela facilidade de execução.

Mantidas que sejam as condições de trabalho, a constância de resultados oferecem suficientes garantias, nestas técnicas.

Algumas vezes, é necessário lançar mão de técnicas de diálise ou de extração por solventes apropriados, nesta exploração de qualidade.

Quase sempre existe um conhecimento de base que permite uma escolha criteriosa do método mais apropriado a pesquisa de impurezas radioactivas presentes em cada composto.

Quando se processa a marcação de moléculas, essas impurezas resultam, fundamentalmente, por duas causas:

- 1 — A presença de composto primário acompanhando o composto marcado sem que tenha havido cedência do isótopo radioactivo.

Por exemplo, a presença de iodeto de sódio nos compostos marcados com iodo.

- 2 — A presença de compostos intermediários do composto a marcar, os quais necessariamente serão também marcados.

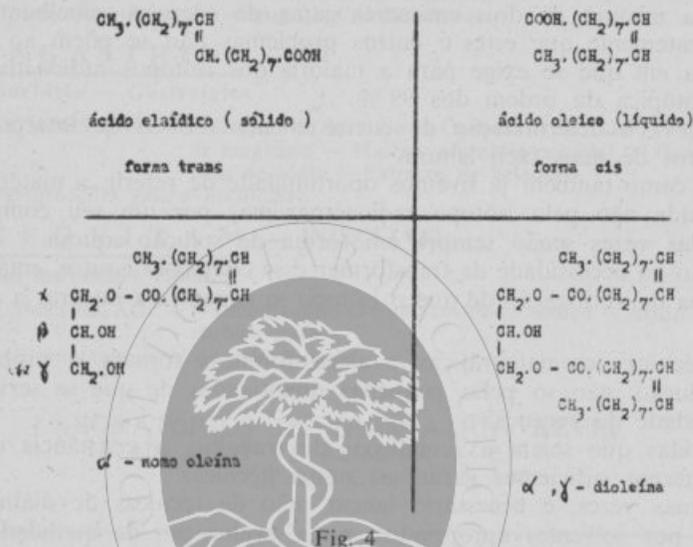
A trioleína é, como todos sabemos, um glicerido resultante da esterificação duma molécula de glicerina por três moléculas de ácido oleico.

Faz parte das gorduras naturais onde é muito mais comum a existência de trigliceridos mistos, isto é gliceridos em que a esterificação dos três oxidrilos alcoólicos é feita por ácidos gordos diferentes.

É evidente que a trioleína pode facilmente ser sintetizada mas não pode existir a plena garantia de que tal substância não venha acompanhada de moléculas de  $\alpha$ ,  $\beta$ -dioleína ou  $\alpha$ ,  $\gamma$ -dioleína ou mesmo de qualquer dos monogliceridos porque passa a sua sintetização.

Ao fazer a marcação da trioleína muito possivelmente far-se-á também a desses compostos intermediários que virão assim a constituir impurezas radioquímicas.

Quando as substâncias irradiadas constituem já matéria prima da manipulação, devem chegar à unidade transformadora controladas na sua pureza radioisotópica, com a garantia duma percentagem máxima do isótopo, bem como na sua pureza química que garanta um máximo do composto designado.



O controlo deve ter neste capítulo apenas a preocupação de verificar a continuidade desse estado de pureza, uma vez que as impurezas podem resultar duma instabilidade química, física, biológica ou de decomposição radioactiva.

A instabilidade química, física e biológica é um problema vulgar das preparações farmacêuticas que obriga a pormenores de técnica e conservação subejamente conhecidos se bem que nem sempre solucionados.

Os ajustamentos de pH, a adição de conservantes ou de estabilizantes, a protecção da luz ou do calor, por outro lado o ajustamento da isotonia, a manutenção da assépsia, etc. são alguns dos problemas de trato mais generalizado.

Por seu turno, a instabilidade radioactiva resulta essencialmente de graneds actividades específicas não vulgarizadas nem necessárias neste tipo de preparações.

Ainda neste capítulo, deixámos propositadamente para o fim aquilo que deve ser a preocupação primeira — a determinação da actividade total da matéria prima radioactiva a trabalhar.

Trata-se duma indicação que deve constar necessariamente da embalagem, bem como o dia em que foi determinada essa actividade.

Através de factores de correcção, podemos «a priori» estimá-la, mas nunca garanti-la. Por isso se impõe a sua determinação e, a partir dela estabelecer, dentro de limites de segurança convenientes, as condições em que devemos trabalhar.

#### 4. CONTROLO DAS PREPARAÇÕES

Temos a impressão de ter deixado a ideia, em alguns casos, de que o controlo da matéria prima constitui uma verificação definitiva e final.

Temos para o facto uma explicação simples.

As preparações radioactivas, no âmbito das preparações estritamente farmacêuticas, pertencem a um pequeno grupo de formas medicamentosas sem problemas porque não envolvem nem formas complexas nem composições anónimas.

Quando dizemos sem problemas, estamos a referir o aspecto constituição pois o mesmo não podemos dizer do «modus faciendi».

Mesmo neste aspecto é justo abrir excepção para, entre outras:

- As soluções coloidais, por serem dispersões estabilizadas pela presença de agentes emulsivos (gelatina). São exemplo disso as soluções coloidais de

$^{108}\text{Au}$ ;  $^{90}\text{Y}$ ; Albumina —  $^{131}\text{I}$

Fosfato de crómio —  $^{32}\text{P}$

- As preparações com isótopos de vida muito curta que envolvam a presença dos seus geradores. Como por exemplo:

$^{68}\text{Ge}$ (T = 280 d)	*	—	$^{68}\text{Ga}$ (T = 68 m)
$^{87}\text{Y}$ (T = 80 h)	*	—	$^{87\text{m}}\text{Sr}$ (T = 2,8 h)
$^{99}\text{Mo}$ (T = 66 h)	*	—	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (T = 6,0 h)

Salvo estes aspectos, a maioria das preparações farmacêuticas radioactivas são soluções aquosas, hidro-alcoólicas ou oleosas para administração oral e parenteral.

Recai sobre elas uma justificada economia no tempo dedicado a controlo em benefício de um aumento de eficiência.

Procura-se por isso, no estabelecimento de condições de trabalho convenientes, no controlo dos adjuvantes das fórmulas, na verificação do material a utilizar e na execução de ensaios prévios de produção, colmatar falhas, afinar métodos, diminuir riscos.

O produto acabado deve, consequentemente, vir precedido duma série de determinações que permitam abreviar a sua retenção no controlo final.

Há, videntemente, aspectos peculiares que só podem ser verificados no final, e outros, cuja confirmação se vem a fazer em amostras retidas desse mesmo produto acabado.

São exemplo do primeiro caso:

- 1 — O valor da actividade e data da sua determinação;
- 2 — A quantidade preparada presente na embalagem (volume);
- 3 — A relação entre actividade e o volume, isto é a Concentração radioactiva;
- 4 — A pureza radioquímica;
- 5 — A confirmação do pH quando ele dependa a estabilidade da fórmula ou conste das características do produto.

São exemplo do segundo aspecto:

- 1 — As determinações biológicas, em especial as microbiológicas de comprovação da esterilidade, que pela sua natureza e morosidade só podem ser executadas em amostras retidas.

Quando se trabalha em condições assépticas convenientes, as contaminações por microorganismos são pouco prováveis e muito menos quando os produtos são submetidos a uma esterilização controlada ou mesmo a uma filtração esterilizante.

Os ensaios de esterilidade servem mais o controlo da estanquicidade dos recipientes, através duma preservação conveniente, do que uma verificação imediata dos seus conteúdos.

Algumas vezes exigem mesmo um tempo de espera adequado para uma conveniente quebra de actividade. Não porque as radiações em jogo sejam eficazmente esterilizantes, mas por poderem atrasar o franco desenvolvimento duma flora microbiana mesmo nos meios nutritivos mais convenientes.

- 2 — Das determinações biológicas, parece-nos de especial interesse a execução de ensaios de tolerância cujos resultados podem ser fornecidos às 24 horas.

Estes ensaios, estão hoje a substituir com certa vantagem os ensaios de toxicidade que exigiam o sacrificio dos animais utilizados na busca da dose tóxica.

Conhecida a dose máxima especifica dum determinado produto, utilizada ou a utilizar no ser humano, faz-se a sua administração, em dose criteriosa e proporcionalmente aumentada, em animais sensíveis e verifica-se às 24 horas a não existência de acidentes mortais.

Este facto, quando aplicado em estudos prévios que não excluem a prática experimental, permite, com larga margem de segurança, garantir a não toxicidade dum determinado produto.

Estes ensaios permitem também avaliar a ausência de quantidades tóxicas de elementos do tipo do As, Pb, Te, etc.

Seria útil e desejável que mesmo após expedição os utentes aguardassem a informação dos resultantes deste ensaio especialmente quando se trate de compostos que pode ter como impurezas elementos tóxicos.

Por exemplo: o ião  $CN^-$  ou a As na marcação do  $^{42}K$ .

Não se trata dum controlo de impurezas tóxicas senão duma confirmação de que a existirem elas são toleradas.

Numa grande parte dos Centros Nucleares, e não referimos todos porque deles não temos notícia, as substâncias são controladas antes de atingirem o sector da produção de produtos medicamentosos.

No caso ainda do potássio-42 é vulgar o doseamento:

- do sódio por activação neutrónica (não deve exceder 200 ppm);
- do arsénico pela sua transformação em arsina ( $AsH_3$ ) absorção em dietil-carbamato de prata e leitura espectrofotométrica a 538  $m\mu$  (as quantidades detectadas devem ser inferiores a 5  $\mu g/g$ );

— do ião cianeto por titulação potenciométrica utilizando um eléctrodo específico de membrana.

3 — Ainda no campo dos ensaios biológicos é de todo o interesse a execução de ensaios de confirmação da electividade das preparações, em especial aquelas que tendo uma função diagnóstica deixam de constituir centro de interesse do investigador cumprida que seja essa função.

Estes ensaios não podem ser considerados de rotina, mas devem fazer parte das verificações que apoiam a produção de cada nova fórmula.

Estão na linha dos ensaios prévios de produção não para controlo de qualidade, mas para controlo de comportamento. Estão igualmente na linha dos ensaios a executar em amostras retidas apenas para confirmação desse comportamento.

Trata-se de determinar a distribuição e afinidade biológica de cada preparação e detectar as modificações que possam vir a manifestar-se com a permanência no organismo ou com a administração de preparações propositadamente retidas em depósito.

Não pode garantir-se a identidade de comportamentos, mas de tal estudo sempre resultam conhecimentos valiosos para uma eficaz aplicação com um mínimo de prejuízo.

O controlo das preparações de que temos vindo a falar, torna-se muitas vezes improficuo pelo tipo de embalagem e forma medicamentosa que para elas se generalizou.

São essencialmente, e como já referimos, formas líquidas, de administração oral ou parenteral, a maior parte das vezes fornecidas em recipientes tipo multidose.

Quando referem formas injectáveis, isso implica a necessidade de passar à seringa o volume desejado, tornado difícil o controlo da posologia radioactiva. Por outro lado, a manutenção da assépsia sai comprometida de tal prática.

Quando referem formas de administração oral, além das dificuldades no estabelecimento duma posologia rigorosa há uma provável contaminação de todo o tubo digestivo até à zona de absorção.

Hoje há uma certa tendência para a utilização de embalagens unidose com posologia determinadas.

Parece-nos não ser descabido presagiar, para um futuro mais ou menos próximo, a utilização de ampolas-seringa na administração de preparações injectáveis radioactivas.

Pensamos ser este o caminho a explorar, uma vez que a eventual passagem do frasco multidose à forma de ampola, não resolve o problema da contaminação do material utilizado na administração.

Da mesma forma se impõe, para a administração oral, a substituição da embalagem multidose por forma farmacêutica mais adequada, que evite erros de posologia e contaminações generalizadas ao longo do tubo.

Têm sido sugeridas as cápsulas gelatinosas por poder suprir as vantagens apontadas nas administrações «per os». Por outro lado, tem-se-lhes atribuído vários inconvenientes, tais como: dissolução incompleta da cápsula com arrastamento do produto radioactivo para além das zonas de

absorção, possível combinação do radioelemento com constituintes da cápsula (gelatina, antisséptico, corante e outros), etc.

De qualquer modo, existem vários tipos de revestimento para formas medicamentosas de administração oral, alguns deles gastro-resistentes.

É o caso, por exemplo, do gluten, queratina, salicilato de fenilo, estearato de butilo e cera de carnaúba, acetoftalato de celulose, etc.

Todos estes revestimentos implicam a ideia de núcleos sólidos a revestir, e a maioria das preparações farmacêuticas radioactivas são formas líquidas.

Não esqueçamos, on entanto, que a técnica farmacêutica contorna tais dificuldades, nas preparações comuns, utilizando excipientes ou melhor adjuvantes inertes de grande poder de absorção capazes de armazenar quantidades de líquido sem mudança de aspecto.

É por exemplo o caulino para líquidos oleosos e a lewilita para líquidos aquosos.

No caso das preparações radioactivas, quase não se põe tal problema porque estamos em presença de soluções extremamente diluídas, onde os solventes podem servir apenas para tornar possível medir volumes.

Reforcemos a ideia com um exemplo: A dose de trioleína marcada com  $^{131}\text{I}$  a administrar «per os» pode ser tão pequena que necessite de ser distribuída num solvente para se tornar mensurável. Se esse solvente for o éter sulfúrico puríssimo podemos depositá-la no interior duma cápsula, evaporar e ficar assim com um residuo com a dose pretendida.

Estamos ainda num campo pouco esclarecido, onde possivelmente podem ser encontradas formas de administração cómodas e eficientes.

## 5. CONTROLO DAS AMOSTRAS RETIDAS (Estudos de estabilidade)

5.1. Dada a natureza das preparações radioactivas, não parece necessário apontar-lhes um prazo de validade.

Tal como nas substâncias extremamente tóxicas, é impossível distinguir numa preparação com isótopos radioactivos, zonas entre máximos eficazes e mínimos prejudiciais.

Os seus gradientes interpenetram-se a tal ponto, que mesmo doses mínimas, por efeito cumulativo das radiações, se podem tornar doses tóxicas. Daí o trabalhar-se exclusivamente no limiar das doses detectáveis.

Este inconveniente, associado ao de serem os isótopos, utilizados nestas preparações, de período de vida extremamente curto, obriga a que as consideremos quase preparações extemporâneas.

Fácilmente se lhes aumenta o período de validade, aumentando-se-lhes a actividade radioactiva.

O suplementar a preparação para lhe garantir uma determinada actividade no momento de emprego é uma forma cómoda de resolver o problema desde que não acarrete perda de estabilidade.

Este facto determina a importância que se dá ao estudo da decomposição, essencialmente dependente das características básicas do isótopo, seus adjuvantes e condições de armazenamento.

É ainda este estudo que provoca a retenção de amostras no controlo para que sejam estabelecidas as condições mais favoráveis de manutenção das características.

As determinações a efectuar são específicas de cada preparação e motivada por várias causas, quer internas quer externas.

Dos factores internos destacaremos pela sua importância:

- a) os fenómenos de radiólise inerentes a cada isótopo;
- b) as incompatibilidades químicas entre constituintes da fórmula, alterados por qualquer processo durante o armazenamento;
- c) as modificações de pH motivadas pela cedência de iões alcalinos dos próprios recipientes;
- d) a presença de microorganismos, até então retidos numa fase de latência pelas próprias radiações.

Dos factores internos destacaremos pela sua importância:

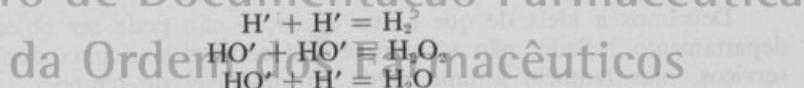
- e) os agentes físicos especialmente a luz e o calor;
- f) as contaminações por agentes microbianos motivadas por deficiente estanquicidade dos recipientes utilizados.

5.2. A radiólise envolve uma série de fenómenos de excitação e ionização das moléculas atingidas por radiações, geralmente com regresso ao equilíbrio químico anterior, passada a causa excitadora.

Nada garante, no entanto, que esse equilíbrio não venha a ser restabelecido de forma diferenciada. O caso, aliás, foi já bem estudado com a água na presença de radiações ionizantes e pôde verificar-se que o restabelecimento do equilíbrio se faz de várias maneiras. Assim:



a combinação dos radicais ou simples átomos excitados pode fazer-se de várias maneiras



o que justifica, durante a radiólise da água, o aparecimento de hidrogénio e de peróxido de hidrogénio.

Os fenómenos de radiólise estão evidentemente dependentes do tipo e da energia das radiações, mas há, certamente, um aumento de probabilidades do fenómeno com o incremento da concentração radioactiva.

Por outro lado a presença de adjuvantes nas preparações, pode, involuntariamente, diferenciar o equilíbrio químico de maneira desfavorável aos propósitos pré-estabelecidos.

5.3. Procurámos dar uma ideia, ainda que muito sumária, da importância que deve ser dada ao estudo da estabilidade e da principal diferença que existe entre a generalidade das preparações e aquelas que são radioactivas.

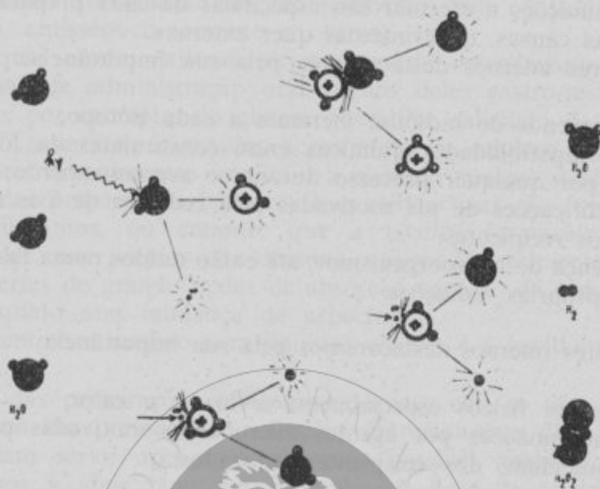


Fig. 5

Deixemos também a ideia de que em ambos os casos existem, algumas vezes, incompatibilidades que se aceitam por de momento serem insolúveis e não constituírem obstáculo aos fins em vista. Mas, o aceitá-las, não presuppõe ignorá-las, nem tão pouco o deixar de referir as condições em que menos sem manifestem.

## 6. CONCLUSÃO

Procurámos referir em síntese o que deve ser o Controlo de Preparações Farmacêuticas Radioactivas.

Deixámos a ideia de que a sua execução não pode ser objecto de um departamento isolado, não só porque isso conduziria a uma duplicação de serviços, mas também a uma perda irre recuperável de tempo.

Deve, evidentemente, existir um Controlo final que coordene os elementos fornecidos pelos departamentos intervenientes, zele pelas condições em que o trabalho se deve desenvolver, executando aí os seus próprios ensaios quando for caso disso.

Lembremos o caso da apirogenia dos veículos, só possível de controlar a partir de determinados volumes. Neste ponto, o controlo é obrigado a ensaios periódicos que levam ao preenchimento de boletins como o da figura 6 e que não sendo de verificação directa nos dão garantias das condições desses mesmos veículos quando transportados para pequenos volumes.

Nesse controlo final, os ensaios são essencialmente biológicos com o propósito de garantir as características farmacológicas inerentes a cada preparação.

# FACTOS E PROBLEMAS DA FARMÁCIA PORTUGUESA

Pelo Prof. A. C. CORREIA DA SILVA

EDIÇÃO DE CONJUNTO NUM ÚNICO VOLUME,  
COM PREFÁCIO DO

Prof. GUILHERME BRAGA DA CRUZ,

DOS SEGUINTEs TRABALHOS :

- A missão actual do Farmacêutico;
- Farmácias e Farmacêuticos;
- Considerações sobre alguns aspectos de uma política do medicamento;
- Análise e comentário a um parecer da Câmara Corporativa sobre propriedade de Farmácia;
- Discurso da sessão inaugural das IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas;
- Entrevista concedida ao «Diário da Manhã» sobre a lei da propriedade de Farmácia;
- A responsabilidade do farmacêutico perante a nova legislação;
- Reparando uma injustiça;
- Os licenciados em Farmácia e a prática das análises químico-biológicas de aplicação à clínica;
- Um boticário na História da Expansão Portuguesa no Mundo;
- Um precursor dos Estudos de Etnógrafia Oriental — o boticário quinhentista português, Tomé Pires;
- Contribuição dos portugueses para o conhecimento das plantas medicinais do Ultramar. Balanço das actividades actuais dos Farmacêuticos neste domínio;
- Grandeza e miséria do medicamento.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

UMA OBRA QUE SE DEVE LER PARA CONHECER OS PROBLEMAS  
DA FARMÁCIA EM PORTUGAL

PREÇO : UM VOLUME DE 270 PÁGINAS . . . . 60\$00

(Para os sócios do Sindicato que o requisitem à Secretaria, é de 45\$00,  
incluindo o porte)

## NOTAS DA SECRETARIA

### • Inscrição no Sindicato

A ninguém é permitido exercer a profissão de farmacêutico sem estar inscrito no Sindicato (Artigo 6.º do Estatuto).

### • Participações obrigatórias ao Sindicato

Todos os inscritos no Sindicato Nacional dos Farmacêuticos devem participar (nos termos do artigo 10.º e 21.º do Estatuto):

- a) A mudança dos locais onde exercem a sua actividade, sempre que isso se verifique;
- b) A instalação ou aquisição de farmácia ou laboratório de sua propriedade;
- c) As mudanças de direcção técnica ou de estrutura social da sua empresa farmacêutica, assim como as transferências do local da mesma;
- d) As suas mudanças de residência;
- e) A sua substituição nos impedimentos, que será feita nos termos da lei;
- f) A sua entrada em função ou abandono de direcção técnica da farmácia ou laboratório;
- g) A mudança ou cessação da sua actividade profissional.

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

ASSINATURAS:

Série de 4 Tomos (1 ano)

PORTUGAL .....	40\$00
Brasil e Espanha .....	50\$00
Demais países .....	60\$00
Preço avulso .....	10\$00

## ANÚNCIOS:

1 Pág. ....	600\$00
1/2 » .....	350\$00
1/4 » .....	200\$00
1/8 » .....	100\$00
Na capa : Exterior 900\$00; Interior 700\$00 e	600\$00

Há descontos para séries anuais e os preços líquidos são acrescidos de 10 % para o imposto do selo.

*Distribuição gratuita aos Farmacêuticos do Continente, Ilhas e Ultramar (sócios), Laboratórios, Anunciantes, Casas de Saúde, Hospitais Civis e Militares, Faculdades e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, principais Bibliotecas e Universidades de todo o Mundo.*

Entre outras coisas deve verificar a esterilidade, istonia e atoxicidade bem como detectar a afinidade biológica e a distribuição no organismo animal, das preparações farmacêuticas radioactivas.

Esta observação não pode nem deve diminuir o interesse e importância a dedicar aos ensaios físicos, químicos e físico-químicos de controlo.

Por isso mesmo e no aspecto estrutural o Controlo Farmacêutico é geralmente dividido em:

- Controlo físico;
- Controlo químico;
- Controlo biológico.

Reforçando a afirmação se reproduz um quadro de como se processa a controlo num dos departamentos do Secretariado da Energia Atómica Francesa.

TESTE DE RADIOLÍNEOS  
(Quadro adaptado às condições exigidas pela Farmacopeia)

SOLUÇÃO INJECTÁVEL DE \_\_\_\_\_

REGISTO Nº \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ COMPLEMENTO À ANÁLISE Nº \_\_\_\_\_

COELINOS	IDENTIFICAÇÃO	1	2	3	4	5	6
	PESO (GRAMAS)						
DEPOIS DE CONTENÇÃO E SONDAGEM	TEMPERATURAS APÓS 30 MIN.						
	APÓS 60 MIN.						
	APÓS 90 MIN.						
TEMPERATURA INICIAL MÉDIA							
VOLUMES INJECTADOS (c.c.)							
DEPOIS DOS ANIMAIS INJECTADOS COM A SOLUÇÃO EM ANÁLISE	TEMPERATURAS APÓS 60 MIN.						
	APÓS 90 MIN.						
	APÓS 120 MIN.						
	APÓS 180 MIN.						

Nota - As temperaturas felicitada não devem exceder os 39,5 caso em que os animais não devem ser injectados. A sua temperatura deve também manter-se constante antes de injectados (são toleradas variações de 0,2° C.)

Fig. 6

Promover uma normalização dos ensaios a executar, colaborar na preparação de monografias, particularmente pela execução crítica dos ensaios propostos, é um aspecto que nos parece perfeitamente ao alcance da Secção de Controlo de Preparações Farmacêuticas Radioactivas do LFEN.

Não faremos mais que interpretar os sentimentos que reinam no Laboratório de Física e Engenharia Nucleares ao dizer que o dito controlo se encontra inteiramente à disposição da Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa para o efeito.

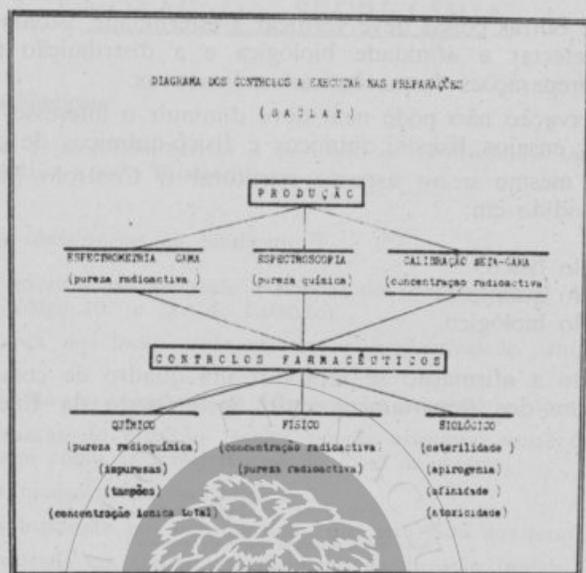


Fig. 7

Não faremos mais que referir uma verdade ao dizer que se encontra à disposição para, com a sua quota parte, colaborar, a qualquer momento num trabalho de equipa, em prol do fomento da aplicação dos Isótopos radioactivos e Moléculas marcadas; em Medicina e Farmácia.

## BIBLIOGRAFIA

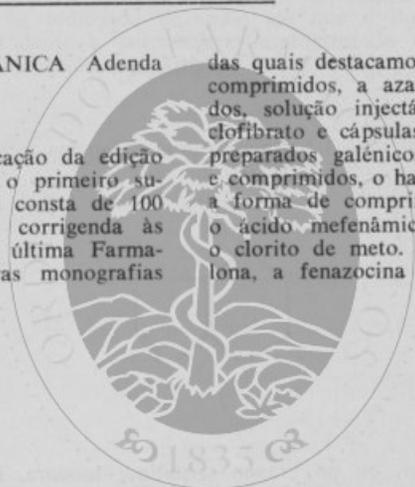
- ALLPORT, N. E. e KEYSER, J. W. — *Colorimetric Analysis*, vol. 1, II ed., 326 — Chapman and Hall (1957).
- Arquivos da Universidade de Lisboa — *Curso de Extensão sobre Energia Nuclear*, n.º 3 (1961).
- CHARLOT, G. — *Les Methodes de la Chimie Analytique*, IV ed., 705 — Masson et Co. (1961).
- COHEN, Y. — *Criteres de Pureté et Specifications Generales des Produits Radiopharmaceutiques* — C. E. A. (1960).
- FRANCIS, M. e WORMALL — *Isotopic Tracers*, II ed., 259 — Londres (1959).
- JOHNS, H. E. — *The Physics of Radiology*, II ed., 194, 282 — Illinois, USA (1966).
- IYA, V. R. e GOPAL, N. G. S. — *Quality Control of Radiopharmaceuticals and its Organisational Aspects* — Bhabha Atomic Research Centre, Trombay (1969).
- MURPHY, M. D. — *Radiation Therapy*, II ed., 1 — Filadélfia (1967).
- PAULING, L. — *General Chemistry*, II ed., 50 — Califórnia (1953).
- SILVER, B. — *Radioactive Isotopes in Medicine and Biology*, I ed., 215 — Filadélfia (1962).
- SORANTIN, H. — *Analytical Control of Radiopharmaceuticals in Austria* — Department of Chemistry, Reactor Center, Seibersdorf (1969).
- STEINNES, E. — *Analytical Control of Radiopharmaceuticals in Norway* — Institutt for Atomergi, Isotope Laboratories, Kjeller (1969).

# BIBLIOGRAFIA

FARMACOPEIA BRITÂNICA Adenda  
1969

Um ano após a publicação da edição da Farmacopeia aparece o primeiro suplemento. O volume que consta de 100 páginas contém já uma corrigenda às monografias inscritas na última Farmacopeia e inclui 56 novas monografias

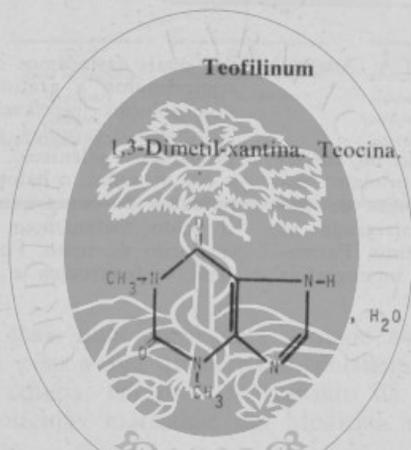
das quais destacamos o alopurinol e seus comprimidos, a azatioprina e comprimidos, solução injectável de carbenicilina, clofibrato e cápsulas, o Diazepam e seus preparados galénicos, o ácido etacrínico e comprimidos, o haloperidol também sob a forma de comprimidos, a idoxuridina, o ácido mefenâmico (e suas cápsulas), o clorito de meto. Formina, a metaqualona, a fenazocina e o tolnaftato.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# ADENDA DA FARMACOPEIA

## TEOFILINA



Cristais incolores, ou pó branco cristalino; inodora, sabor amargo; inalterável ao ar; solúvel em cerca de 180 partes de água mais na fervente e em cerca de 80 partes de álcool; pouco solúvel no clorofórmio, quase insolúvel no éter; dissolve-se facilmente nas soluções dos hidróxidos alcalinos e na amônia; fusível, quando anidra, entre 269 e 274°; queima-se sem deixar resíduo.

Dissolvida em ácido clorídrico decinormal apresenta um máximo de extinção em 270 m $\mu$  (E<sub>1</sub><sup>1%</sup><sub>1cm</sub> = 530  $\pm$  20).

Dissolva 0,01 g da teofilina em 1 ml de ácido clorídrico, ajunte 0,1 g de clorato de potássio e evapore em banho de água; o resíduo, que deve ser amarelo, adquire coloração purpúrea quando submetido à acção dos vapores de amônia.

Agite 5 ml da solução saturada da teofilina com algumas gotas de solução a 5 por cento de tanino; forma-se pp. branco, solúvel em excesso de reagente.

Dissolva 0,1 g da teofilina em 1 ml de amônia e ajunte 2 ml de solução de azotato de prata; forma-se pp. branco, gelatinosos, solúvel no ácido azótico.

Seca na estufa a 105° não perde mais de 9,5 por cento de peso.

Dissolva, com o auxílio de calor, 0,5 g da teofilina em 75 ml de água recentemente fervida e resfriada; ajunte 1 gota de solução de vermelho de metilo e 0,2 ml de solução decinormal de hidróxido de sódio; o líquido fica amarelo (*limite de ácidos livres*).

Agite 0,2 g da teofilina com 5 ml de amónia diluída; a solução fica límpida (*cafeína, teobromina e para-xantina*).

Misture 0,25 g da teofilina com 3 ml de ácido sulfúrico; o líquido fica incolor ou levemente amarelado (*substâncias orgânicas carbonizáveis*).

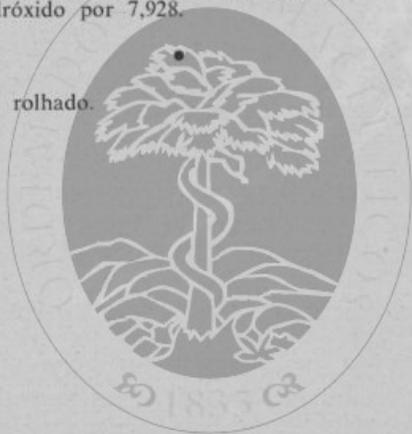
Na solução a 1 por cento da teofilina faça os ensaios:

- a 5 ml ajunte 0,5 ml de ácido clorídrico, 1 ml de solução de cloreto de bário e ferva; não precipita (*sulfatos*);
- em 10 ml faça passar uma corrente de ácido sulfídrico; não cora nem precipita (*metais diversos*);
- a 5 ml ajunte solução de bromo em excesso; não deve precipitar (*alcaloides estranhos*).

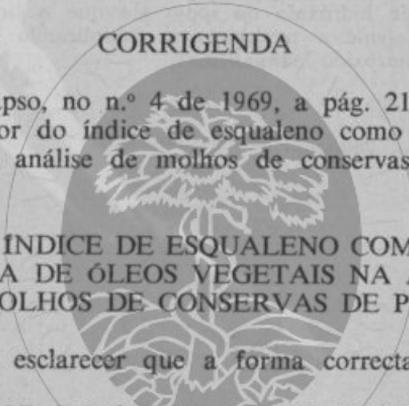
Deve conter, no mínimo, 99 por cento de  $C_7H_8N_4O_2 \cdot OH_2$  doseada pelo seguinte modo:

Dissolva 0,25 g da teofilina em 100 ml de água; ajunte 20 ml de solução decinormal de azotato de prata e agite; adicione 1 ml de solução de vermelho de fenol e solução decinormal de hidróxido de sódio até que o líquido adquira coloração vermelha persistente. Calcule a percentagem multiplicando o número de mililitros gastos da solução do hidróxido por 7,928.

Conserve em frasco rolhado.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



CORRIGENDA

Tendo por lapso, no n.º 4 de 1969, a pág. 210, saído o título do trabalho «Valor do índice de esqualeno como característica de óleos vegetais na análise de molhos de conservas de peixe», sob a forma:

VALOR DO ÍNDICE DE ESQUALENO COMO CARAC-  
TERÍSTICA DE ÓLEOS VEGETAIS NA ANÁLISE  
DE MOLHOS DE CONSERVAS DE PEIXE

Vimos agora esclarecer que a forma correcta deste título é:

VALOR DO ÍNDICE DE ESQUALENO  
— como característica de óleos vegetais  
— na análise de molhos de conservas de peixe

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# Vigorvil

complexo  
tónico  
multivitaminado



para a pronta recuperação da energia

Grupo de Investimento Farmacêutico  
da Ordem dos Farmacêuticos



INSTITUTO LUSO-FÁRMACO · LISBOA · MILÃO

*Um fármaco moderno  
que já se tornou clássico*

# BIALZEPAM

7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-  
-benzodiazepina-2(H)-ona

**Bial**

**INJECTÁVEL**  
10 mg/2ml

**CÁPSULAS**  
3 mg e 6 mg

**SUPOSITÓRIOS**  
5 mg e 10 mg

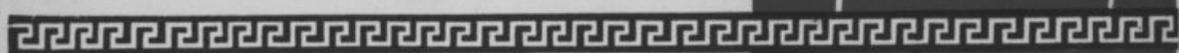
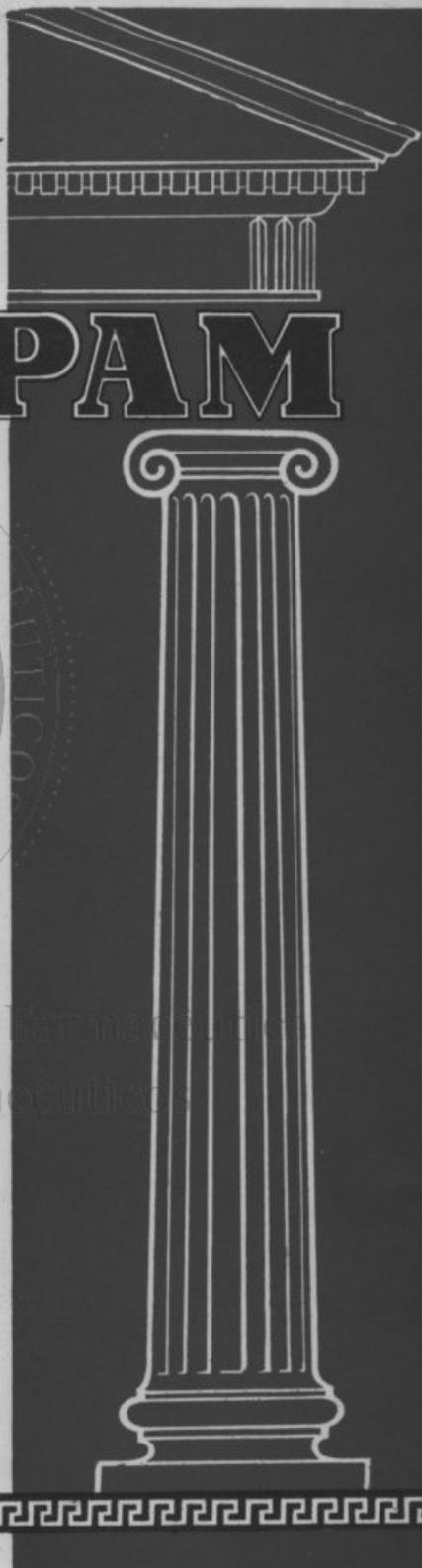


Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

**PSICOLÉPTICO**

**MIORRELAXANTE**

**ANTICONVULSIVO**



# REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA

VOL. XX

• 1970

• OUTUBRO - DEZEMBRO

• N.º 4



## SUMÁRIO

### TRABALHOS ORIGINAIS

- ★ *A Alimentação Racional de Pequenas Comunidades*, por SANTOS COELHO (M. MARGARIDA) e SANTA MARTHA (M. JOSÉ) ..... 121/164

### REVISÕES DE CONJUNTO

- ★ *O Tamanho das Partículas, factor de Biofarmácia*, por SILVA CARVALHO (L.) ..... 165/186

- ADENDA DA FARMACOPEIA (*Projectos de Monografias*) ..... 187/189

- BIBLIOGRAFIA ..... 190

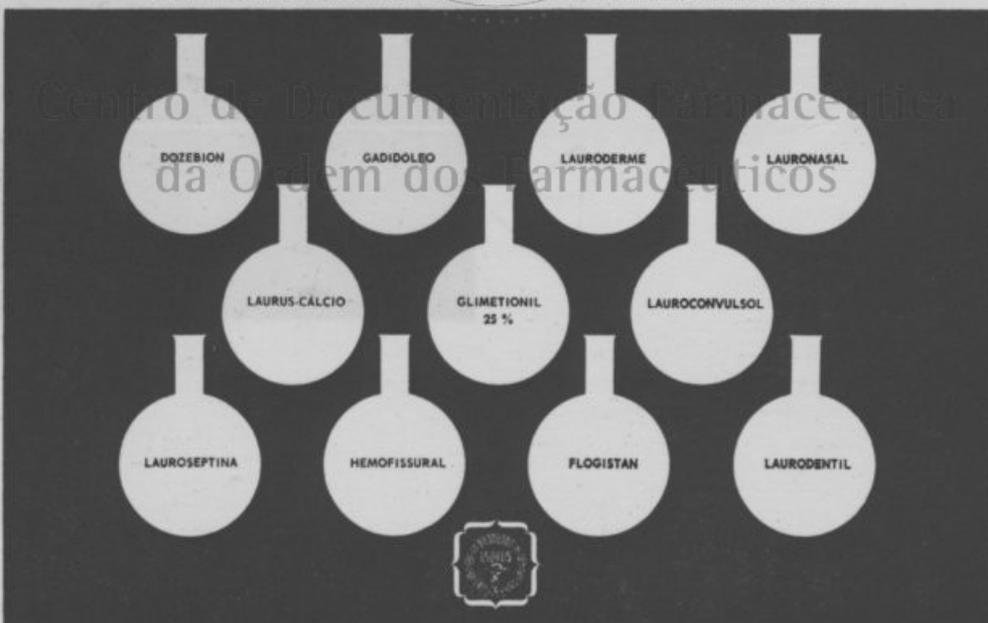
- INDICE DE 1970 (*Vol. XX*) ..... 191/192

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

FARMOQUÍMICA BALDACCI, S.A.R.L.  
(FARBASA)



RUA DUARTE GALVÃO, 44 LISBOA 4 · TELEF. 783031 780719



REGULADOR DO CÉREBRO VEGETATIVO

# LISOPIRIDE\* SULPIRIDE

Pela originalidade da sua acção e segurança do seu uso, abre pela 1.ª vez todas as possibilidades da psicofarmacologia à Medicina Interna

- Estados depressivos reaccionais
- Estados de inibição nevrótica
- Disfunções psicofuncionais
- Involução psíquica da senescência

- Pediatria — Disfunções do comportamento
- Geriatria — Anorexia e hipotrofia

- Vertigens de todas as origens

- Doença ulcerosa gastro-duodenal

- Enxaquecas digestivas

2 a 4 cápsulas por dia

Solução oral — 5 a 10 mg por Kg / dia

3 a 6 cápsulas por dia

ATAQUE — 2 a 3 ampolas l. M. durante 15 a 20 dias.

CONSOLIDAÇÃO — 2 a 6 colheres de café de soluto, 3 semanas por mês.

3 cápsulas por dia

Centro de Documentação da Ordem dos

**NENHUMA** contra-indicação de **IDADE** ou de **TERRENO**  
**NENHUMA** diminuição da vigilância que parece ser mesmo melhorada  
**NENHUM** efeito sobre o sistema nervoso autónomo

#### APRESENTAÇÃO

Frascos de 30 cápsulas  
Frascos de 100 ml de soluto  
Caixas de 6 ampolas  
Tubos de .10 comprimidos (Forte)



LABORATÓRIOS AZEVEDOS — LISBOA

Medicamentos desde 1775

Licença  
DELAGRANGE



Laboratoire  
Lyocentre

*Pela primeira vez*

fermentos lácticos vivos, liofilizados,  
resistentes às concentrações mais  
elevadas de antibióticos que se  
encontrem no aparelho digestivo,  
nomeadamente de

*penicilina, estreptomicina, neomicina,  
cloranfenicol, tetraciclina, bacitracina  
e eritromicina*

Prevenção e tratamento dos  
acidentes da antibioterapia



Documentação Farmacêutica  
**antibiophilus**

Caixa de 10 ampolas com 1,50 g de pó,  
para solução bebível, titulando  
um bilião de germes por grama

Registo N.º 786 na Direcção-Geral de Saúde  
(Decreto N.º 41 448)

GENTRO DE LIOFILIZAÇÃO  
FARMACÊUTICA

MALAKOFF (FRANÇA)

REPRESENTANTES:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª

Av. dos Estados Unidos da América, 10

LISBOA-5

# FOSEFO - GLUTIRON

**Acido glutâmico (sal sódico)**

**Fósforo orgânico**

**Complexo vitamínico B**



**AMPOLAS:** caixa de 24

**COMPRIMIDOS:** frascos de 100, 250, 500 e 1000

**GRANULADO:** frasco de 100 g.

**LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.**

RUA DE SANTO ANTÓNIO A ESTRELA, 44 — LISBOA



# Boehringer Ingelheim

Especialidades farmacêuticas

## Adumbran

Estabilizador psicovegetativo

## Aleudrin

Broncodilatador e  
Ritmizante cardíaco

## Alupent

Broncodilatador com efeito duradouro e  
Ritmizante cardíaco

## Bisolvon

Antidiscrínico brônquico

## Buscopan

Espasmolítico selectivo

## Buscopan compositum

Espasmo-analgésico potente e selectivo

## Cholipin

Colepoiético e espasmolítico

## Cohortan

Dermotópico anti-inflamatório e  
antibacteriano

## Dulcolax

Laxante por contacto

## Effortil

Analéptico cardiovascular de acção  
intensa

## Finalgon

Hiperemiante cutâneo

## Persantin

## Persantin 75

Metabolizante do miocárdio e  
Activador da rede colateral coronária

## Preludin

Moderador do apetite

## Rhinospray

Descongestionante nasal

## Silomat

Antiússico específico

## Sympatol

Analéptico periférico normotensor

## Vasculat

Angiolítico cerebral e periférico geral

## Vilescon

Psico-estimulante

## Visadron

Colírio descongestionante

Representantes em Portugal:

## Unilfarma

União Internacional de  
Laboratórios Farmacêuticos, Lda.

Departamento fabril:

Zona Industrial dos Olivais — Lisboa

Administração:

Av. António Augusto de Aguiar, 104, 1.º — Lisboa

Delegação no Norte:

Rua João das Regras, 120 — Porto

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

Director: A. A. PALLA CARREIRO — Presidente da Direcção

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS - SOCIEDADE FARMACEUTICA LUSITANA  
(MEMBRO EFECTIVO DA «FEDERATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

Redacção e Administração: RUA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — Tel. 4 14 33 — LISBOA-I  
Composto e impresso na EDITORA GRAFICA PORTUGUESA, LDA. - Rua Nova do Loureiro, 26 - LISBOA

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. IMAGINARIO 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. XX ★ 1970

OUTUBRO - DEZEMBRO ★ N.º 4

## TRABALHOS ORIGINAIS

### A ALIMENTAÇÃO RACIONAL DE PEQUENAS COMUNIDADES

MARIA JOSÉ SANTA MARTHA  
Licenciada em Farmácia

MARIA MARGARIDA SANTOS COELHO  
Licenciada em Farmácia

## Centro de Documentação Farmacêutica

O conhecimento e a aceitação de regras alimentares diferentes das tradicionais, influenciadas por factores como a expansão do trabalho feminino, a industrialização dos alimentos, etc., atinge cada vez mais largas camadas populacionais. Vai sendo também hábito generalizado o almoço comido em refeitórios de estabelecimentos fabris, ou simplesmente substituído por refeições muito ligeiras, devido às dificuldades de transportes, à sujeição a horários, à integração em grandes aglomerados urbanos, etc. Importará agora, acompanhando a promoção social que facilitará uma melhor distribuição das proteínas disponíveis, ir lembrando aos encarregados de orientar a alimentação de pequenas colectividades, certas normas que dêem a possibilidade de estabelecer ementas em que, sem maior agravamento económico, se contribua para uma educação alimentar que sempre faltou ao nosso povo.

É este apenas o intuito do nosso modesto trabalho, elaborado através de visitas a diversos estabelecimentos fabris e instituições asilares, cujas possibilidades materiais não deixaram de ser tomadas em consideração.

*Parte prática:*

Apresentamos neste trabalho, um grupo de dietas-tipo para:

- uma creche, cuja idade das crianças que a frequentam está compreendida entre os dois e os seis anos;
- uma fábrica onde trabalham indivíduos do sexo masculino;
- um asilo de pessoas idosas de ambos os sexos.

Tentámos atender a todas as necessidades alimentares, conferida por uma distribuição equilibrada de alimentos, tomando em linha de conta que:

- a) A creche fornece: almoço e lanche;
- b) A fábrica: apenas o almoço e por vezes um copo de leite de manhã ou à tarde;
- c) O asilo fornece as quatro refeições: pequeno almoço, almoço, lanche e jantar.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

A — DIETAS PARA UMA CRECHE

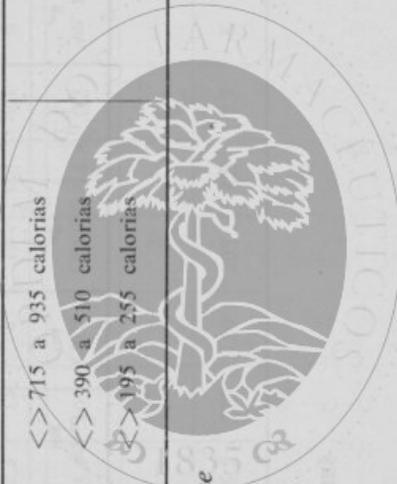
A — 1 Dieta geral (diária)

Calorias Totais	Hidr. de Carb. ...	55%	<> 715 a 935 calorias	<> 179 g a 234 g
1300	Gorduras .....	30%	<> 390 a 510 calorias	<> 43 g a 56 g
a	Proteínas .....	15%	<> 195 a 255 calorias	<> 49 g a 64 g
1700				

Quantidades fixas fornecidas pela creche

- Leite — 2,5 dl ou 1 yogurte
- Pão — 50 g
- Manteiga — 5 g ou 25 g de queijo
- Fruta — 1 peça
- Açúcar — 15 g

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



A — 1.1 (1.<sup>a</sup> dieta)*Almoço:*

Sopa — Puré de legumes  
Prato — Fígado com arroz e ervilhas  
Fruta — Sumo de laranja

*Lanche:*

1 copo de leite  
1/2 pão com manteiga

Proteínas gr	Gorduras gr	H. carbono gr	Calorias	Cálcio mg	Fósforo mg	Ferro mg	Cobre mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
30,5	26	110,7	790	309	563	6,3	3,8	3015	20 072	728	1341	10,7	138

Proteínas — 15 %  
Gorduras — 30 %  
Hidratos de carbono — 55 %

## PRATO — Fígado com arroz e ervilhas

	Quantidade gr	Parte edível gr	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Fígado .....	50	50	10,2	3,4	0,8	75	6	162	3,3	2,4	—	19 800	280	781	5,5	15
Ervilhas .....	50	21	1,3	0,1	2,3	15	8	15	0,3	0,1	6	—	60	15	0,2	4
Arroz .....	30	30	2	0,1	23,4	103	4	26	0,4	0,2	—	—	64	10	0,6	—
Margarina .....	10	10	—	8,5	—	77	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			13,5	12,1	26,5	270	20	205	4,0	2,7	6	19 800	304	806	6,3	19

O fígado pode ser substituído por:

Rim .....	70	66	10,7	2	0,1	61	7	152	1,3	0,2	—	858	310	964	3,8	8
-----------	----	----	------	---	-----	----	---	-----	-----	-----	---	-----	-----	-----	-----	---

## SOPA — Puré de legumes

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Batata .....	180	157	3,9	—	31,4	141	14	66	0,3	0,6	—	—	157	71	2,2	22
Cenoura .....	40	33	0,2	—	2,1	9	14	11	0,3	—	1201	—	15	1	0,3	1
Nabo .....	20	10	—	—	0,3	1	1	1	—	—	—	—	5	2	0,1	2
Nabiça .....	100	42	1	0,3	0,6	9	110	27	0,8	0,2	1058	—	35	30	0,7	43
Azeite .....	5	5	—	5	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....	—	—	5,1	5,3	34,4	205	139	105	1,4	0,8	2259	—	212	104	3,3	68

*A nabiça pode ser substituída por:*

Agrões .....	100	36	1	0,3	0,7	10	71	20	0,6	0,2	701	—	32	25	0,5	31
<i>ou</i>																
Couve galega .....	50	28	1,4	0,2	0,6	10	189	20	0,7	0,2	805	—	58	51	0,5	41

## FRUTA

	Quanti- dade gr	Parte edível gr	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caro- teno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Laranja (sumo) ...	75	75	0,5	—	7,5	32	11	14	0,2	0,1	750	—	50	16	0,3	43
Total (almoço) .....			19,1	17,4	68,4	507	170	324	5,6	3,6	3015	19 800	566	926	9,9	130

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## LANCHE

	Quantidade gr	Parte edível gr	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Leite (muito gordo)	30 g	30	9,5	4,2	13,5	120	330	209	0,2	0,1	—	206	102	390	0,5	7,5
Açúcar (branco) ...	15	15	—	—	14,9	60	2	1	0,2	—	—	—	—	—	—	—
Pão .....	25	25	1,9	0,2	13,9	65	6	28	0,3	0,1	—	—	60	25	0,3	—
Manteiga .....	5	5	—	4,2	—	38	1	1	—	—	—	66	—	—	—	—
Total .....			11,4	8,6	42,3	283	339	239	0,7	0,2	—	272	162	415	0,8	7,5

A manteiga pode ser substituída por:

Queijo flamengo ...	25	21	6,3	2,9	—	51	179	105	0,2	—	—	164	64	81	0,1	—
---------------------	----	----	-----	-----	---	----	-----	-----	-----	---	---	-----	----	----	-----	---

Nota: Com 30 % de gordura.

O leite pode ser substituído por:

Iogurte .....	100	100	3,2	3,2	4,3	59	125	95	0,2	0,1	—	200	60	128	0,1	—
---------------	-----	-----	-----	-----	-----	----	-----	----	-----	-----	---	-----	----	-----	-----	---

A - 1.2 (2.<sup>a</sup> dieta)*Almoço:*

- Sopa — Puré de batata com espinafres  
 Prato — Bifes com esparguete e cenouras  
 Fruta — Sumo de laranja

*Lanche:*

- 1 copo de leite  
 1/2 pão com manteiga

Proteínas gr	Gorduras gr	H. carbono gr	Calorias	Calcio mg	Fósforo mg	Ferro mg	Cobre mg	Caroteno µg	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> µg	Vit. B <sub>2</sub> µg	Vit. PP mg	Vit. C mg
31,7	24,4	109,3	775	507	496	6,5	1,7	4699	272	671	783	6,5	111,3

16 % Proteínas  
 28 % Gorduras  
 46 % Hidratos de carbono

## SOPA — Puré de batatas com espinafres

	Quantidade gr	Parte edível gr	P gr	G gr	HC gr	Caloria	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Batata .....	180	157	3,9	—	31,4	141	14	66	0,3	0,6	—	—	157	71	2,2	22
Espinafres .....	180	108	2,8	1	1,4	26	112	49	3,9	0,5	2457	—	77	189	0,4	37,8
Azete .....	5	5	—	25	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			6,7	6	32,8	212	126	115	4,2	1,1	2457	—	234	260	2,6	59,8

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## PRATO — Bife com esparguete e cenouras

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Carne .....	60	50	10,3	1,1	0,2	52	5	85	0,8	0,2	—	—	158	78	2,2	—
Esparguete .....	30	30	2,6	0,2	23,9	108	7	27	0,2	0,1	—	—	49	12	0,2	—
Cenouras .....	50	41	0,2	—	2,6	11	17	14	0,4	—	1492	—	18	2	0,4	1
Margarina .....	10	10	—	8,5	—	77	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			13,1	9,8	26,7	248	31	128	1,4	0,3	1492	—	225	92	2,8	1

## FRUTA — Sumo de laranja

Laranja (sumo) ...	75	75	0,5	—	7,5	32	11	14	0,2	0,1	750	—	50	16	0,3	43
Total (almoço) .....			20,3	15,8	67	492	168	257	5,8	1,5	4699	—	509	368	5,7	103,8

## LANCHE — O mesmo da dieta n.º 1

A — 1.3 (3.<sup>a</sup> dieta)*Almoço:*

- Sopa — Feijão com legumes  
 Prato — Peixe cozido com batatas e couve portuguesa  
 Fruta — Banana  
 Sobremesa — Uma fatia de marmelada

*Lanche:*

- 1 copo de leite  
 1/2 pão com manteiga



Proteínas gr	Gorduras gr	H. carbono gr	Calorias	Calcio mg	Fósforo mg	Ferro mg	Cobre mg	Caroteno $\mu\text{g}$	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu\text{g}$	Vit. B <sub>2</sub> $\mu\text{g}$	Vit. PP mg	Vit. C mg
30,4	24,8	108,2	768	597	493	5,2	1,9	2379	272	574	587	4,6	107,6

15 % Proteínas  
 29 % Gorduras  
 56 % Hidratos de carbono

## SOPA — Puré de feijão com legumes

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno µg	Vit. A mg	Vit. B <sub>1</sub> µg	Vit. B <sub>2</sub> µg	Vit. PP mg	Vit. C mg
Feijão .....	30	30	5,6	0,4	15,8	89	66	78	1,7	0,6	—	—	163	23	0,3	—
Nabo .....	40	20	0,1	0,1	0,7	4	2	1	—	0,1	—	—	10	4	0,2	3,6
Cenoura .....	60	49	0,3	3,1	14	14	20	16	0,5	0,1	1784	—	22	2	0,4	1,5
Azeite .....	5	5	—	—	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....	135	124	6	5,5	19,6	152	88	95	2,2	0,8	1784	—	195	29	0,9	5,1

## PRATO — Peixe (pescada) cozido com batatas e couve portuguesa

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno µg	Vit. A mg	Vit. B <sub>1</sub> µg	Vit. B <sub>2</sub> µg	Vit. PP mg	Vit. C mg
Peixe (pescada) ...	80	50	8,7	0,2	0,1	37	16	94	0,3	0,1	—	—	60	25	0,7	—
Batata .....	60	52	0,3	10,4	47	5	22	22	0,1	0,2	—	—	52	23	0,7	7
Couve portuguesa ..	80	60	1,7	0,3	1,9	17	140	22	1,1	0,4	595	—	38	34	0,8	86
Azeite .....	10	10	—	—	—	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....	130	117	10,5	10,5	12,4	191	161	138	1,5	0,7	595	—	150	82	2,2	93

*A pescada pode ser substituída por garoupa*

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Garoupa .....	60	45	9,2	0,6	—	42	8	74	0,3	—	—	—	90	21	0,5	—

*A couve portuguesa pode ser substituída por:*

Grelhos de couve ...	100	40	1,4	0,2	1,2	12	59	20	0,6	0,2	431	—	28	36	0,7	32
----------------------	-----	----	-----	-----	-----	----	----	----	-----	-----	-----	---	----	----	-----	----

FRUTA E SOBREMESA

Banana .....	130	77	4,3	0,2	15,8	70	7	19	0,3	0,1	—	—	46	50	0,5	2
Marmelada .....	25	25	19	—	18,1	72	2	2	0,5	0,1	—	—	21	11	0,2	—

Total (almoço) .....			19	16,2	65,9	485	258	254	4,5	1,7	2379	—	412	172	3,8	100,1
----------------------	--	--	----	------	------	-----	-----	-----	-----	-----	------	---	-----	-----	-----	-------

LANCHE — O mesmo da dieta n.º 1

## DIETAS PARA UMA FÁBRICA

## B — 1 Dieta geral (diária)

Calorias Totais	Proteínas .....	<> 495 a 525 calorias	<> 124 g a 131 g
3300	Gorduras .....	<> 825 a 875 calorias	<> 92 g a 97 g
a	Hidr. de carb. ....	<> 1980 a 2100 calorias	<> 495 g a 525 g
3500			

## Almoço fornecido pela fábrica

Sopa  
 Prato de carne ou peixe<sup>1/2</sup>  
 Pão — 150 g  
 Fruta — 2 peças  
 Vinho — 2 dl  
 Manteiga  
 Café  
 Açúcar



Centro de Documentação Farmacêutica  
 da Ordem dos Farmacêuticos

## QUANTIDADES FIXAS DE ALIMENTOS, A FORNECER DIARIAMENTE

Composição:

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg	Alcool gr
Manteiga .....	10	10	—	8,5	—	76	1	2	—	—	—	131	—	—	—	—	—
Açúcar .....	30	30	29,7	—	—	119	5	—	0,3	—	—	—	3	13	—	1	—
Leite (meio gordo)	30 g <> 2,5 dl	30	9,5	4,2	13,5	120	330	209	0,2	0,1	—	206	102	390	0,5	8	—
Pão .....	150	150	10,2	0,6	89,7	450	32	174	3,0	0,3	—	—	270	127	1,5	—	—
Vinho .....	2 dl	—	0,4	—	—	132	30	18	2,0	0,2	—	—	88	84	0,4	—	18,4
Banana .....	130	77	11	0,2	15,8	70	7	19	0,3	0,1	—	—	46	50	0,5	2	—
Maçã .....	170	139	0,4	0,7	19,2	84	8	9	0,5	0,3	—	—	36	29	0,8	3	—
Laranja .....	150	102	0,9	0,4	10,4	49	34	20	0,3	0,1	12,44	—	104	54	0,5	59	—
Tangerina .....	100	72	0,5	0,3	3,1	17	22	12	0,2	—	563	—	33	21	0,2	23	—
Pêra .....	150	112	1,1	0,3	12,9	62	11	12	0,3	0,2	—	—	36	20	0,8	—	—
Uvas .....	100	85	0,2	0,3	14,6	62	7	11	0,8	0,2	—	—	18	12	0,3	0,5	—



# PROPAX

NORMALIZADOR EMOCIONAL

*agora apresentado em*

**COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS**

DE 10

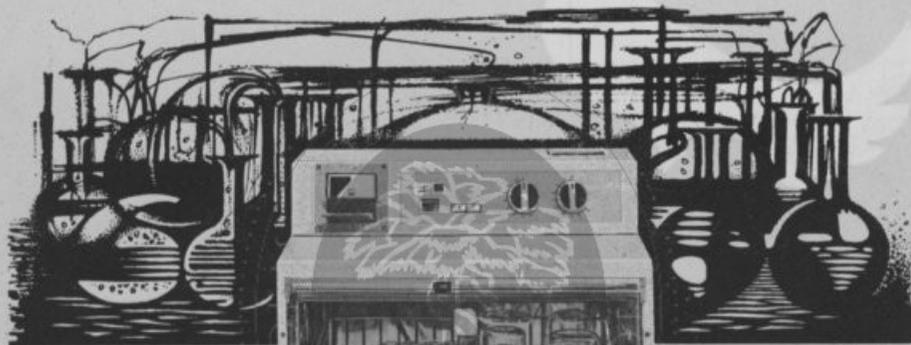
15

50 mg



# Miele®

máquinas especialmente concebidas para  
laboratórios · hospitais



MARCA 70

LAOIODOM MORM

Centro de Distribuição Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

**G 19 LABOR** Máquina automática para lavagem de vidraria de laboratório. Absoluta eficácia para quaisquer utensílios.

**G 19** Máquina automática para lavagem de biberões. Lava, enxagua, neutraliza e seca 87 biberões de cada vez.

**G 18 TD** Máquina automática para lavagem e desinfecção de louças em clínicas e hospitais.

**G 18 OP** Máquina automática para lavagem de instrumentos cirúrgicos.

Distribuidor  
Exclusivo

**CON  
CESSUS**

**CONCESSUS, S.A.R.L.**

Rua D. Francisco Manuel de Melo, 9, 9-A  
Tel. 65 24 06/7 — LISBOA 1

B—1.1 (1.<sup>a</sup> dieta)

## Almoço:

Sopa — De cozido  
 Prato — Cozido à Portuguesa  
 Fruta — 1 tangerina e 1 maçã  
 Pão, manteiga  
 Café, açúcar

Proteína	Gordura	Hidratos de carbono	Calorias	Cu mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu\text{g}$	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu\text{g}$	Vit. B <sub>2</sub> $\mu\text{g}$	Vit. PP mg	mg Vit. C
61,5	48,4	262,3	1736	582	868	11,0	3,3	5033	131	1297	498	17,4	292

14 % Proteínas

25 % Gorduras

61 % Hidratos de carbono

## SOPA — De cozido

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno µg	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> µg	Vit. B <sub>2</sub> µg	Vit. PP mg	Vit. C mg
Nabo .....	40	20			0,7	3	2	1	—	0,1	—	—	10	4	0,2	4
Cenoura .....	50	41	0,2		2,6	10	17	13	0,4	—	1492	—	18	2	0,4	1
Couve portuguesa .	100	75	2,2	0,4	2,4	22	176	27	1,4	0,5	743	—	48	42	1,0	108
Batata .....	100	87	2,2	2,2	17,4	78	8	37	0,2	0,4	—	—	87	39	1,2	12
Massa .....	30	30	2,6	0,2	23,9	105	69	26	0,2	0,1	—	—	49	12	0,2	—
Azeite .....	15	15		15,0	—	135	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			7,2	15,6	47,0	353	272	104	2,2	1,1	2235	—	212	99	3,0	125

Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## PRATO — Cozido à Portuguesa

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caro- teno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Carne .....	140	140	30,4	0,4	247	17	346	1,8	0,4	—	—	336	24	5,9	—
Chouriço .....	20	18	4,3	—	70	5	50	0,5	—	—	—	142	36	0,9	—
Toucinho .....	10	8	1,2	—	31	1	11	0,1	—	—	—	200	19	0,3	—
Batatas .....	200	174	4,3	35,8	161	18	84	0,4	0,8	—	—	200	90	2,8	28
Arroz (corrente) ...	40	40	2,6	31,7	138	5	35	0,5	0,2	—	—	89	12	0,4	—
Nabo .....	40	20	2,2	0,7	3	2	1	—	—	—	—	10	4	0,1	3
Cenoura .....	50	41	0,2	2,6	10	17	13	0,4	—	1492	—	18	2	0,4	1
Couve .....	100	75	0,2	2,4	22	176	27	1,4	0,5	743	—	48	42	1,0	108
Total .....			43,2	73,6	682	242	567	5,1	1,9	2235	—	743	229	11,8	140

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## FRUTA

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Tangerina .....	100	72	0,5	0,3	3,1	17	22	12	0,2	—	563	—	33	21	0,3	23
Maçã .....	170	139	0,4	0,7	19,2	84	8	9	0,5	0,3	—	—	36	29	0,8	3
Total .....			0,9	1,0	22,3	101	30	21	0,7	0,3	563	—	69	50	1,1	26
Pão .....	150	150	10,2	0,6	89,7	450	32	174	3,0	0,3	—	—	270	127	1,5	—
Manteiga .....	10	10	8,5	—	—	76	1	2	—	—	—	131	—	—	—	—
Açúcar .....	30	30	—	—	29,7	119	5	—	0,3	—	—	—	3	13	—	1
Café .....	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			10,2	9,3	119,4	600	38	176	3	—	—	131	273	140	1,5	1

B — 1.2. (2.<sup>a</sup> dieta)

## Almoço:

Sopa — Puré de batata com espinafres

Prato — Bife com arroz, ovo estrelado e salada de alface

Fruta — 1 banana e 1 laranja

Pão, manteiga

Café, açúcar

Proteína	Gordura	Hidratos de carbono	Calorías	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>5</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
66,3	48,8	255,5	1727	199	871	11,6	2,9	1409	659	1486	892	16,8	110

15 % Proteínas  
25 % Gordura  
60 % Hidratos de carbono

SOPA — Puré de batatas com espinafres

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	C gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ R	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ R	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ R	Vit. PP mg	Vit. C mg
Espinafres (a) .....	150	90	2,3	0,8	1,3	22	26	89	2,3	0,5	—	—	58	108	1,4	9
Batatas .....	300	261	6,5	—	52,2	234	23	110	0,5	1,0	—	—	261	117	3,7	37
Azeite .....	10	10	—	—	—	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			8,8	10,8	53,5	346	49	199	2,8	1,5	—	—	319	225	5,1	46

## PRATO—Bife com arroz, ovo estrelado e salada de alface

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno µg	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> µg	Vit. B <sub>2</sub> µg	Vit. PP mg	Vit. C mg
Bife (alcatra de vaca) .....	200	166	34,2	3,7	0,6	173	15	282	2,7	0,5	—	—	525	259	7,4	—
Arroz .....	70	70	4,6	0,3	54,6	240	9	61	0,8	0,4	—	—	148	24	1,4	—
Ovo (*) .....	55	48	5,8	5,6	0,3	75	22	96	1,2	0,1	—	528	53	134	—	—
Alface .....	50	24	0,4	—	0,2	2	17	11	0,4	0,1	165	—	14	4	0,3	1
Cebola .....	20	18	0,1	—	0,7	3	6	5	0,1	0,1	—	—	4	2	0,1	1
Margarina .....	15	15	—	12,7	—	114	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Azeite .....	5	5	—	5,0	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			45,1	27,3	56,4	652	71	457	5,2	1,2	165	528	744	423	9,2	2

## FRUTA

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Laranja .....	150	102	0,9	0,4	10,4	49	34	20	0,3	0,1	1244	—	104	54	0,5	59
Banana .....	130	77	1,3	0,2	15,8	70	7	19	0,3	0,1	—	—	46	50	0,5	2
Total .....			2,2	0,6	26,2	119	41	39	0,6	0,2	1244	—	150	104	1,0	61

Pão .....	150	150	10,2	0,6	89,7	450	32	174	3,0	0,3	—	—	270	127	1,5	—
Manteiga .....	10	10	—	8,5	—	76	1	2	—	—	—	131	—	—	—	—
Açúcar .....	30	30	—	—	29,7	119	5	—	0,3	—	—	—	3	13	—	1
Café .....	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			10,2	9,1	119,4	600	38	176	3	—	—	131	273	140	1,5	1

## Notas:

a) Os espinafres podem ser substituídos por similares, de acordo com a época.  
Quantidades equivalentes em proteínas e calorias correspondentes a 150g de espinafres:

Grelos .....	140 g
Nabiças .....	200 g
Couve galega .....	100 g
Couve portuguesa .....	100 g
Couve lombarda .....	130 g

b) O bife pode ser substituído por:  
Frango (inteiro) ..... 250 g  
Peixe ..... 200 a 250 g, conforme a qualidade

B — 1.3 (3.<sup>a</sup> dieta)

## Almoço

Sopa — Caldo verde  
 Prato — Salada de atum  
 Fruta — 2 bananas  
 Pão, manteiga  
 Café, açúcar

Proteína	Gordura	Hidratos de carbono	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
62,4	48,0	255,8	1697	944	836	9,8	3,4	4834	296	1558	833	17,2	247

15 % Proteínas  
 26 % Gorduras  
 59 % Hidratos de carbono

Centro de Documentação Farmacêutica  
 da Ordem dos Farmacêuticos

## SOPA — Caldo-verde

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Batatas .....	300	261	6,5	—	52,2	234	23	110	0,5	1,0	—	—	261	117	3,7	37
Couve galega .....	200	110	5,6	0,9	2,5	39	743	77	2,6	0,8	3162	—	228	201	2,0	163
Azeite .....	10	10	—	—	—	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			12,1	10,9	54,7	363	766	188	3,1	1,8	3162	—	589	318	5,7	200

## PRATO — Salada de atum

Atum (conserva) ...	100	100	28,4	13,2	—	232	21	219	1,0	0,3	—	—	270	95	4,7	—
Cenoura .....	50	41	0,2	—	2,6	10	17	13	0,4	—	1492	—	18	2	0,4	1
Feijão verde .....	60	57	1,1	0,1	2,9	17	23	20	0,4	0,1	15	—	59	28	0,4	10
Batata .....	250	217	5,4	—	43,9	196	20	91	0,4	0,9	—	—	217	97	3,0	30
Alface .....	50	24	0,4	—	0,2	2	17	11	0,4	0,1	165	—	14	4	0,4	1
Ovo 1/3 .....	18	15	1,8	1,7	—	22	21	80	0,7	—	—	165	17	42	—	—
Azeitona .....	15	11	0,2	2,6	0,3	25	7	2	0,2	—	—	—	9	7	0,1	—
Azeite .....	10	10	—	10,0	—	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			37,5	27,6	50,1	594	126	436	3,1	1,4	1672	165	604	275	9,0	42

## FRUTA

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ B	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ B	Vit. PP mg	Vit. C mg
Banana .....	130	77	1,3	0,2	15,8	70	7	19	0,3	0,1	—	—	46	50	0,5	2
Banana .....	130	77	1,3	0,2	15,8	70	7	19	0,3	0,1	—	—	46	50	0,5	2
Total .....			2,6	0,4	31,6	140	14	38	0,6	0,2	—	—	92	100	1,0	4

Pão .....	150	150	10,2	0,6	89,7	450	32	174	3,0	0,3	—	—	270	127	1,5	—
Manteiga .....	10	10	8,5	—	—	76	1	2	—	—	—	131	—	—	—	—
Açúcar .....	30	30	—	—	29,7	119	5	—	0,3	—	—	—	3	13	—	1
Café .....	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			10,2	0,6	119,4	600	38	174	3,0	—	—	131	273	140	1,5	1

## Notas:

1—O atum de conserva pode ser substituído por:  
conserva de sardinha ..... 120 g  
ou  
conserva de carapau ..... 140 g

às quais correspondem valores equivalentes em proteínas e calorias.

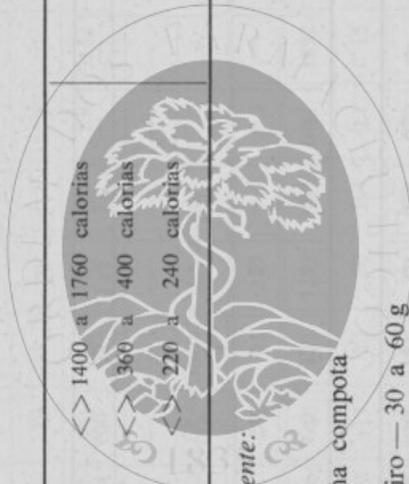
2—Os quantitativos referentes a minerais e vitaminas, estão um pouco superiores aos normais, sem inconvenientes. Somente em relação aos valores determinados para o cálcio, se nota um desequilíbrio, o que aliás é normal, numa alimentação pobre em leite.

3—Consideramos como 55 g o peso médio de um ovo.

DIETA PARA UM ASILO

C-1 Dieta geral

2000	Hidr. de carb. ...	<> 1400 a 1760 calorias	<> 350 g a 440 g
a	Gorduras .....	<> 360 a 400 calorias	<> 40 g a 45 g
2400	Proteínas .....	<> 220 a 240 calorias	<> 55 g a 60 g



Quantidades fixas fornecidas diariamente:

- Leite magro — 3 dl
- Pão — 200 g
- Fruta — 2 peças ou 1 peça e uma compota
- Açúcar — 30 g
- Geleia, marmelada ou doce caseiro — 30 a 60 g
- ou
- Manteiga — 5 g e doce de frutas — 30 g

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## C-1.1 (1.ª dieta)

*Pequeno almoço:*

1 chávena de leite  
Pão  
Açúcar  
Manteiga

*Almoço:*

Sopa — Caldo-verde  
Prato — Guisado à jardineira  
Fruta — 1 maçã  
Pão

*Lanche:*

1 chávena de leite  
Pão  
Açúcar  
Marmelada

*Jantar:*

Sopa — Juliana  
Prato — Peixe grelhado com arroz e salada de tomate  
Fruta — Compota de pêssego (conserva em calda)  
Pão



Proteína	Gordura	Hidratos de carbono	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu\text{g}$	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu\text{g}$	Vit. B <sub>2</sub> $\mu\text{g}$	Vit. PP mg	Vit. C mg
59,7	39,8	406,0	2212	922	1031	17,7	9,9	8238	66	1488	1064	21,5	509

11 % Proteínas  
16 % Gorduras  
73 % Hidratos de carbono

## Pequeno almoço

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Leite 1,5 dl .....	13	13	4,5	0,1	6,8	46	164	91	0,1	—	—	—	46	234	0,2	2
Pão .....	50	50	34	0,7	29,8	135	11	58	1,0	0,1	—	—	90	43	0,5	—
Açúcar .....	15	15	—	—	14,9	60	2	1	0,2	—	—	—	—	—	—	—
Manteiga .....	5	5	4,2	—	—	38	1	1	—	—	—	66	—	—	—	—
Total .....			79	4,5	51,5	289	178	151	1,3	0,1	—	66	136	277	0,7	2

## Almoço

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Batata .....	200	174	4,3	—	35,8	161	18	84	0,4	0,9	—	—	200	90	2,8	28
Couve portuguesa ..	200	150	4,3	0,7	4,9	43	351	54	2,7	0,9	1486	—	96	84	2,1	325
Azeite .....	10	10	—	—	—	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			8,6	0,7	40,7	294	369	138	3,1	1,8	1486	—	296	174	4,9	353

SOPA — Caldo verde

## PRATO — Guisado à jardineira

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Carne (acém) .....	50	28	5,8	20	0,1	42	3	53	0,3	—	—	—	134	36	1,7	—
Batata .....	100	87	2,2	17,4	78	8	37	0,2	0,4	—	—	—	87	39	1,2	12
Cenoura .....	50	41	0,2	2,6	10	17	13	0,4	—	—	1492	—	18	2	0,4	1
Nabo .....	50	20	0,7	0,7	3	2	1	—	—	—	—	—	30	27	2,2	50
Cebola .....	20	18	0,3	0,7	3	6	5	0,1	0,1	—	—	—	4	2	0,1	1
Ervilhas .....	50	21	0,3	2,3	15	8	15	0,3	0,1	—	—	—	60	15	0,2	4
Azeite .....	10	10	—	—	—	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....	337	237	9,6	23,8	241	44	147	1,3	0,6	—	1492	—	333	111	5,8	68
Pão .....	50	50	34	29,8	135	11	58	1,0	1,0	—	—	—	90	43	0,5	—
Maçã .....	170	139	0,4	19,2	84	8	9	0,5	0,3	—	—	—	36	29	0,8	3
Total (almoço) .....	557	426	22,0	113,5	745	432	352	5,9	3,7	—	2978	—	755	257	12,0	423

## Lanche

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. pp mg	Vit. C mg
Leite 1,5 dl .....	13	13	4,5	0,1	6,8	46	164	91	0,1	—	—	—	46	234	0,2	2
Pão .....	50	50	34	0,2	29,8	135	11	58	1,0	0,1	—	—	90	43	0,5	—
Açúcar .....	15	15	—	—	14,9	60	2	1	0,2	—	—	—	—	—	—	—
Marmelada .....	30	30	—	—	36,5	147	2	2	0,6	0,2	—	—	25	14	0,3	—
Total .....	—	—	7,9	0,4	88,0	388	179	179	1,9	0,3	—	—	161	291	1,0	2

## Jantar

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. pp mg	Vit. C mg
Batata .....	200	174	4,3	—	35,8	161	18	84	0,4	0,8	—	—	200	90	2,8	28
Cenoura .....	100	92	0,5	—	5,9	14	38	30	0,9	—	3349	—	41	4	0,8	2
Couve lombarda ...	80	63	—	—	1,9	13	11	9	0,3	0,2	—	—	18	17	1,4	3
Azeite .....	5	5	—	—	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nabo .....	40	20	—	—	0,7	3	2	1	—	—	—	—	10	4	0,1	—
Total .....	—	—	6,1	5,0	44,3	236	69	124	1,6	1,0	3349	—	89	115	3,1	33

# **Rectofenicol**

S U P O S I T Ó R I O S

ADULTOS

INFANTIL

**NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO  
DAS COMPLICAÇÕES DOS ESTADOS GRIPAIS**



Centro de Documentação Farmacêutica

Associação de cloranfenicol com acção antibacteriana polivalente, sulfadiazina e canfocarbonato de bismuto.

---

**LABORATÓRIO ÚNITAS, LDA**

C. Correio Velho, 8 — LISBOA

Nova apresentação  
prática e moderna

# **BRADORAL<sup>®</sup> «SPRAY» ORAL**

Anti-séptico, bactericida  
e fungicida para prevenção  
e tratamento local  
das afecções buco-faríngeas

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Além desta nova forma, mantemos ainda as já conhecidas  
apresentações do Bradoral, em «drageias» e «gargarejo»

# **CIBA**

## PRATO — Peixe grelhado com arroz e salada de tomate

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	C gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Peixe-espada .....	50	36	6,9	0,1	—	28	9	74	0,2	—	—	—	36	13	0,4	—
Arroz .....	70	70	4,6	0,3	54,6	240	9	61	0,8	0,4	—	—	148	24	1,4	—
Tomate .....	60	51	0,4	0,2	2,2	12	6	9	0,4	0,1	260	—	23	15	0,3	10
Alface .....	50	24	0,4	0,2	0,2	2	17	11	0,4	0,1	165	—	14	4	0,3	1
Cebola .....	10	9	—	—	0,4	2	3	3	—	—	—	—	2	1	—	1
Azeite .....	5	5	—	5,0	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			12,3	5,6	57,4	329	44	158	1,8	0,6	425	—	213	57	2,4	12

Pão .....	50	50	3,4	0,2	29,9	135	11	58	1,0	0,1	—	—	90	43	0,5	—
-----------	----	----	-----	-----	------	-----	----	----	-----	-----	---	---	----	----	-----	---

## Sobremesa

Compota de pêssego	100	100	0,2	0,4	21,4	90	9	9	4,2	0,1	—	—	44	24	1,8	6
--------------------	-----	-----	-----	-----	------	----	---	---	-----	-----	---	---	----	----	-----	---

Total (jantar) .....			21,9	11,2	153,0	790	133	349	8,6	1,8	3774	—	436	239	7,8	51
----------------------	--	--	------	------	-------	-----	-----	-----	-----	-----	------	---	-----	-----	-----	----

## C—1.2 (2.ª dieta)

*Pequeno almoço:*

1 chávena de leite  
Pão  
Geleia  
Açúcar

*Almoço:*

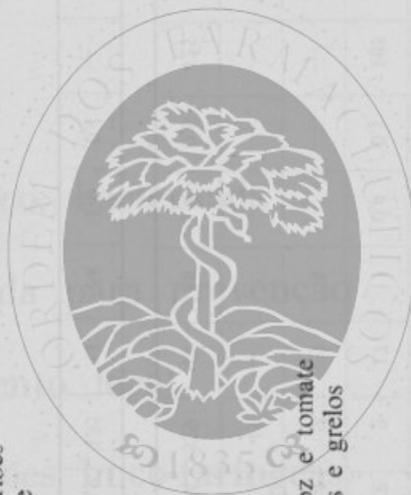
Sopa — Puré de legumes com agriões  
Prato — Massa guisada com carne  
Fruta — 1 laranja  
Pão

*Lanche:*

1 chávena de leite  
Pão  
Geleia  
Açúcar

*Jantar:*

Sopa — Caldo de peixe com arroz e tomate  
Prato — Peixe cozido com batatas e grelos  
Fruta — 1 pêra  
Pão



Proteína	Gordura	Hidratos de carbono	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
57,2	35,2	350,2	2007	692	777	10,8	2,0	4343	150	1461	1303	16,0	189

11 % Proteínas  
16 % Gorduras  
73 % Hidratos de carbono

## Pequeno almoço

	Quantidade gr	Parte edível	Proteína gr	Gordura gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno µg	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> µg	Vit. B <sub>2</sub> µg	Vit. PP mg	Vit. C mg
Leite 1,5 dl .....	13	13	4,5	0,1	6,8	46	164	91	0,1	—	—	—	46	234	0,2	2
Pão .....	50	50	3,4	0,2	29,9	135	11	58	1	0,1	—	—	90	43	0,5	—
Geleia de marmelo .....	30	30	0,1	0,1	21,9	89	2	4	0,8	0,4	—	—	5	6	1,7	—
Açúcar .....	15	15	—	—	14,9	60	2	1	0,2	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			8,0	0,4	73,5	330	179	154	2,1	0,5	—	—	141	283	2,4	2

## Almoço

## SOPA — Puré de legumes com agriões

Batata .....	200	174	4,3	—	35,8	161	18	84	0,4	0,9	—	—	200	90	2,8	28
Cenoura .....	50	41	0,2	—	2,6	10	17	13	0,4	—	1492	—	18	2	0,4	1
Nabo .....	20	10	—	—	0,3	1	1	1	—	—	—	—	5	2	0,1	2
Agriões .....	100	36	1,0	0,3	0,7	10	71	20	0,6	0,2	701	—	31	25	0,5	31
Azeite .....	5	5	—	—	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			5,5	0,3	39,4	227	107	118	1,4	1,1	2193	—	254	119	3,8	62

## PRATO — Massa guisada com carne

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Carne de vaca (do acém) .....	70	40	58,4	2,9	0,1	60	4	76	0,4	0,1	—	—	192	54	2,4	—
Massa .....	70	70	61	0,3	55,3	248	16	60	0,6	0,2	—	—	114	12	0,5	—
Cebolas .....	10	9	—	—	0,4	2	3	3	—	—	—	—	2	1	—	1
Tomate .....	60	51	0,4	—	2,2	12	6	9	0,4	0,1	260	—	23	15	0,3	10
Azeite .....	10	10	10	—	—	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			16,9	13,2	58,0	412	29	148	1,4	0,4	260	—	331	82	3,2	11
Pão .....	50	50	34	0,2	29,9	135	11	58	1,0	1,0	—	—	90	43	0,5	—
Laranja .....	150	102	0,9	0,4	10,4	49	34	20	0,3	0,1	1244	—	104	54	0,5	59
Total (almoço) .....			26,7	19,1	127,6	823	181	299	4,1	2,6	3693	—	779	298	8,0	131

## Lanche

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Leite 1,5 dl .....	13	13	4,5	0,1	6,8	46	164	91	0,1	—	—	—	46	234	0,2	2
Bolacha «Maria» ..	30	30	1,9	2,3	24,8	128	6,2	48	0,3	—	—	150	40	33	0,4	—
Geleia de laranja ..	30	30	—	—	20,1	81	2	2	0,1	—	—	—	—	—	0,2	1
Açúcar .....	15	15	—	—	14,9	60	2	1	0,2	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			6,4	2,4	66,6	315	230	142	0,7	—	—	150	86	267	0,8	3

## Jantar

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Tomate .....	50	43	0,3	0,1	1,8	9	5	7	0,3	—	219	—	20	13	0,3	9
Azeite .....	5	5	—	5	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Arroz (mercantil) ..	25	25	1,8	0,1	19,4	85	3	23	3,8	0,2	—	—	49	7	0,5	—
Total .....			2,1	5,2	21,2	184	8	30	4,1	0,2	219	—	69	20	0,8	9

SOPA — Caldo de peixe com arroz e tomate

1835 — Leite cozido total pasteur e bacter

## PRATO — Peixe cozido com batatas e grelos

	Quantidade gr	Parte edível gr	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Pargo .....	50	25	4,7	0,5	—	23	5	40	0,2	—	—	—	45	8	0,8	—
Batata .....	100	87	2,2	—	17,4	78	8	37	0,2	0,4	—	—	87	39	1,2	12
Grelos .....	100	40	1,4	0,2	1,1	12	59	20	0,6	0,2	431	—	28	36	0,7	32
Azeite .....	5	5	—	5	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			8,3	5,7	18,5	158	72	97	1,0	0,6	431	—	160	83	2,7	44
Pão .....	50	50	3,4	0,2	29,9	135	11	58	1,0	0,1	—	—	90	43	0,5	—
Pêra .....	150	112	0,3	1,1	12,9	62	11	12	0,3	0,2	—	—	36	20	0,8	—
Total (jantar) .....			14,1	13,2	82,5	539	102	192	6,4	1,1	650	150	455	166	4,8	53

C—1.3 (3.<sup>a</sup> dieta)**Pequeno almoço:**

1 chávena de leite  
Pão  
Marmelada  
Açúcar

**Almoço:**

Sopa — Feijão com arroz e legumes  
Prato — Salada de peixe  
Fruta — 1 laranja  
Pão

**Lanche:**

1 chávena de leite  
Bolacha Maria  
Açúcar  
Doce de péra

**Jantar:**

Sopa — Puré de cenouras  
Prato — Arroz de carne com salada  
Fruta — Banana  
Pão



Proteína	Gordura	Hidratos de carbono	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu\text{g}$	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu\text{g}$	Vit. B <sub>2</sub> $\mu\text{g}$	Vit. PP mg	Vit. C mg
60,0	34,6	419,2	2201	668	785	13,7	5,7	6889	150	1665	995	15,6	141

11 % Proteínas  
15 % Gorduras  
74 % Hidratos de carbono

## Pequeno almoço

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno µg	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> µg	Vit. B <sub>2</sub> µg	Vit. PP mg	Vit. C mg
Leite 1,5 dl .....	13	13	4,5	0,1	6,8	46	164	91	0,1	—	—	—	46	234	0,2	2
Pão .....	50	50	3,4	0,2	29,8	135	11	58	1,0	0,1	—	—	90	43	0,5	—
Açúcar .....	15	15	—	—	14,9	60	2	1	0,2	—	—	—	—	—	—	—
Marmelada .....	30	30	—	0,1	36,5	147	2	2	0,6	0,2	—	—	25	14	0,3	—
			7,9	0,4	88,0	388	179	154	1,9	0,3	—	—	161	291	1,0	2

## Almoço

## SOPA — Puré de feijão com arroz e legumes

Feijão .....	30	30	5,6	0,4	15,8	89	66	78	1,7	0,6	—	—	163	23	0,3	—
Arroz .....	20	20	1,4	0,1	15,5	69	2	18	0,3	0,1	—	—	40	5	0,4	—
Cenoura .....	40	33	0,2	—	2,1	9	14	11	0,3	—	1201	—	15	1	0,3	1
Nabo .....	20	10	—	—	0,3	1	1	1	—	—	—	—	5	2	0,1	2
Azeite .....	5	5	—	—	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			7,2	5,5	33,7	213	83	108	2,3	0,7	1201	—	223	31	1,1	3

## PRATO — Salada de peixe

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Peixe (dourada) ....	60	28	5,4	0,3	0,1	25	4	25	0,2	—	—	—	65	10	0,5	—
Batata .....	180	157	3,9	—	31,4	141	14	66	0,3	0,6	—	—	157	71	2,2	22
Feijão verde .....	50	47	0,9	0,2	2,6	15	19	16	0,3	0,1	22	—	48	21	0,3	8
Tomate .....	60	51	0,4	0,2	2,2	12	6	9	0,4	0,1	260	—	23	15	0,3	1
Azeite .....	5	5	—	5	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			10,6	5,7	46,3	238	43	116	1,2	0,8	282	—	295	117	3,3	31
Pão .....	50	50	3,4	0,2	29,9	135	11	58	1	1	—	—	90	43	0,5	—
Laranja .....	150	102	0,9	0,4	10,4	49	34	20	0,3	0,1	1244	—	104	54	0,5	59
Total (almoço) .....			22,1	11,8	120,2	635	171	302	4,8	2,6	2987	—	712	145	5,4	93

## Lanche

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	HC gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Leite 1,5 dl .....	13	13	4,5	0,1	6,8	46	164	91	0,1	—	—	—	46	234	0,2	2
Bolacha «Maria» ..	30	30	1,9	2,3	24,8	128	7	48	0,3	—	—	150	40	33	0,4	—
Açúcar .....	15	15	—	—	14,9	60	2	1	0,2	—	—	—	—	—	—	—
Doce de péra .....	30	30	—	0,1	21,8	88	3	2	0,4	0,3	—	—	12	18	0,6	—
Total .....			6,4	2,5	68,2	322	176	142	1,0	0,3	—	—	98	285	1,2	2

## Jantar

## SOPA — Puré de cenouras

Batata .....	180	157	3,9	—	31,4	141	14	66	0,3	0,6	—	—	157	71	2,2	22
Cenoura .....	150	123	0,7	—	7,8	34	50	41	1,2	0,1	4477	—	55	5	1,0	4
Azeite .....	5	5	—	5	—	45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			4,4	5	39,2	220	64	107	2,5	0,7	4477	—	212	76	3,2	26

## PRATO — Arroz de carne com salada

	Quantidade gr	Parte edível	P gr	G gr	H. C. gr	Calorias	Ca mg	P mg	Fe mg	Cu mg	Caroteno $\mu$ g	Vit. A U. I.	Vit. B <sub>1</sub> $\mu$ g	Vit. B <sub>2</sub> $\mu$ g	Vit. PP mg	Vit. C mg
Carne de vaca (de cozer, magra) ....	40	40	8,6	3,9	0,1	79	5	98	0,5	0,1	—	—	136	70	1,7	—
Ervilhas .....	20	18	0,5	0,1	0,7	6	20	7	0,1	—	—	—	13	1	0,1	4
Arroz .....	70	70	4,6	0,3	54,6	240	9	61	0,8	0,4	—	—	148	24	1,4	—
Tomate .....	60	51	0,4	0,2	2,2	12	6	9	0,4	0,1	260	—	23	15	0,3	10
Alface .....	50	24	0,4	—	0,2	2	17	11	0,4	0,1	165	—	14	4	0,3	1
Cebola .....	10	9	—	—	0,4	2	3	3	—	—	—	—	2	1	—	1
Azeite .....	10	10	—	10,0	—	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total .....			14,5	14,5	58,2	431	60	189	2,2	0,7	425	—	336	105	3,8	16
Pão .....	50	50	3,4	0,2	29,9	135	11	58	1	1	—	—	90	43	0,5	—
Banana .....	130	77	1,3	0,2	15,8	70	7	19	0,3	0,1	—	—	46	50	0,5	2
Total (jantar) .....			23,6	19,9	143	856	142	373	6,0	2,5	4902	—	684	274	8,0	44

## BIBLIOGRAFIA

- GONÇALVES FERREIRA, F. A. e SILVA GRAÇA, M. ERNESTINA, «*Tabelas da composição dos alimentos portugueses*», Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge, 1963.
- Boletim mensal de estatística*, 1969, 1970, Instituto Nacional de Estatística, Lisboa.
- Besoins en calories*, FAO, Roma, Junho de 1957, 1.ª ed.
- Besoins en proteines*, FAO.
- LERY, FRANCIS, «L'alimentation», *Le Rayon de la Science*, n.º 14.
- SILVEIRA, CARLOS, *Formulário dietético da Marinha de Guerra portuguesa*.
- FINZI, M. (pediatra e docente da Universidade de Bolonha), «La dietética dell'età scolare, oggi», *III Symposium Internazionale di Informazione Dietologica, Castrocara*, pp. 10-12, Julho 1969.
- I lipidi della dieta e l'arteriosclerosi*, simpósio realizado em 27 de Setembro de 1969, Milão, Minerva Médica, Notiziario.



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

1970

1970	170	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
1971	175	21	31	41	51	61	71	81	91	101	111	121	131	141	151	161	171	181	191	201
1972	180	22	32	42	52	62	72	82	92	102	112	122	132	142	152	162	172	182	192	202
1973	185	23	33	43	53	63	73	83	93	103	113	123	133	143	153	163	173	183	193	203
1974	190	24	34	44	54	64	74	84	94	104	114	124	134	144	154	164	174	184	194	204
1975	195	25	35	45	55	65	75	85	95	105	115	125	135	145	155	165	175	185	195	205
1976	200	26	36	46	56	66	76	86	96	106	116	126	136	146	156	166	176	186	196	206
1977	205	27	37	47	57	67	77	87	97	107	117	127	137	147	157	167	177	187	197	207
1978	210	28	38	48	58	68	78	88	98	108	118	128	138	148	158	168	178	188	198	208
1979	215	29	39	49	59	69	79	89	99	109	119	129	139	149	159	169	179	189	199	209
1980	220	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210

1970 - 1980 - 1990 - 2000 - 2010 - 2020

# REVISÕES DE CONJUNTO

## O TAMANHO DAS PARTÍCULAS, FACTOR EM BIOFARMÁCIA

L. SILVA CARVALHO

(Director Técnico dos Laboratórios Atral — Lisboa)

Dentro dos factores que podem determinar variações de eficácia terapêutica dos preparados medicamentosos, conta-se, como é evidente, as diferenças de absorção que possam apresentar.

Entre os diferentes factores que determinam variações na absorção, há que considerar o grau de divisão das substâncias activas.

### GENERALIDADES

A partir de certo momento, o tamanho das partículas das substâncias medicamentosas começou a ser considerado à luz da influência que pode exercer sobre os sistemas biológicos, quando, anteriormente, apenas se avaliava o seu efeito sobre os sistemas físicos, traduzível no aspecto estético ou de perfeição das preparações farmacêuticas e da sua estabilidade.

Foi a partir do começo da década passada (\*), que esta propriedade da droga começou a tomar uma outra dimensão causal, à medida que se passou a reconhecer que o grau de divisão não apenas determinava efeitos sobre os sistemas físicos, mas também influenciava sistemas biológicos.

O grau de divisão em que se apresentem as substâncias medicamentosas pode representar um pormenor que condicione, marcadamente, a eficácia terapêutica de um preparado administrado oralmente.

Muitas substâncias medicamentosas são fracamente solúveis no meio aquoso, dissolvendo-se apenas muito lentamente nos líquidos gastrointestinais. Como a taxa de absorção gastrointestinal das drogas é, correntemente, uma função da sua taxa de dissolução (2, 3), acontece que, muitas vezes,

(\*) Verdadeiramente, poder-se-á referir que o primeiro artigo a considerar o tamanho da partícula das substâncias como factor biofarmacêutico foi, em 1961, um trabalho de J. G. WAGNER (1).

a administração oral de preparados farmacêuticos revela uma absorção fraca ou lenta, tornando precária a sua utilização.

Sem dúvida, um dos aspectos que mereceu maior desenvolvimento, nos últimos anos, por parte de apreciações biofarmacêuticas, foi a velocidade de dissolução das substâncias medicamentosas.

A equação de NOYES e WHIKNEY, que data de há cerca de um século (4), relaciona os factores que interferem na velocidade de dissolução.

A velocidade de dissolução (ou seja a quantidade dissolvida por unidade de tempo) é igual a  $KSC_s$ , em que  $C_s$  é a concentração da substância na zona de contacto droga-solvente (e que é, essencialmente, igual à solubilidade da droga no solvente),  $K$  é a constante de velocidade de dissolução intrínseca da substância e  $S$  é a área de superfície.

Por esta equação, se infere que a taxa de dissolução é, directamente, proporcional à área de superfície.

Aumentando, portanto, a área superficial específica, o que se obtém quando é diminuído o tamanho da partícula, a substância medicamentosa dissolver-se-á mais rapidamente. Tal facto traduz-se num benefício, uma vez que resultará mais rápida e mais completa absorção da dose administrada.

*A absorção de uma determinada substância resulta, normalmente, depois de se encontrar no estado de dissolvida.*

Se a taxa de dissolução representa o valor da taxa limite, o que acontece quando a taxa de dissolução é menor do que a taxa de difusão no local de absorção e do que a própria taxa de absorção, o tamanho da partícula da droga assume uma grande importância no transporte do tracto gastrointestinal para o local da acção, através das vias sanguíneas ou linfática.

Muitas drogas são passivamente absorvidas e as suas taxas de absorção são dependentes da concentração. Aumentando a taxa de dissolução no tracto gastrointestinal, o valor da absorção acresce, tanto mais quanto a taxa de dissolução é ainda o termo limite. O aumento da taxa de absorção determina um acréscimo de droga na corrente sanguínea e, usualmente, maior quantidade atingida no local da acção, antes do metabolismo e excreção eliminar a forma activa da substância do organismo.

Desta sorte, obter-se-á uma resposta farmacológica mais precoce, mais intensa e mais firme. Pode-se, pois, em muitos casos, utilizando as drogas activas sob uma forma microcristalina ou em partículas micronizadas, conseguir maior efeito medicamentoso.

Para a taxa de dissolução de uma droga, não só é importante o tamanho absoluto da partícula, como, também, o tamanho (e a sua distribuição), em relação com a área de superfície.

(A configuração da partícula pode ter efeito definitivo sobre o tempo necessário para a dissolução, quando é importante a área superficial.)

Quando o tamanho da partícula é menor do que à volta de  $10 \mu$ , o teor de dissolução é, directamente, proporcional à área de superfície. Então, neste caso, é a área de superfície, e não o tamanho da partícula, *per se*, o facto controlante do valor da taxa de dissolução.

Quando as partículas possuem um tamanho inferior a  $10 \mu$ , o raio efectivo das mesmas pode ser mais importante do que a área de superfície (9).

HIGUCHI *et al.* (12), que estudaram a dissolução dos medicamentos no estado de pós finamente divididos, evidenciaram a influência não apenas do tamanho das partículas, mas, ainda, da distribuição das suas dimensões.

A dissolução de partículas cristalinas de tamanho e formas idênticas é influenciada pelo motivo e pelo seu tipo de arranjo no cristal.

Uma partícula simétrica pode ter uma solubilidade menor que uma partícula assimétrica, facto devido à solubilidade depender, em parte, do trabalho necessário para destacar as partículas do edifício cristalino.

Partículas, profundamente divididas, dissolvem-se com maior velocidade e apresentam mais elevadas solubilidades do que macropartículas similares (10, 11).

Tem sido, largamente, referido, que uma dada dimensão do tamanho das partículas de um composto promove um efeito biológico, enquanto partículas maiores produzem apenas reduzido ou mesmo nulo efeito (13-16).

Quando assim acontece, o mais provável é que a absorção da substância tem uma taxa limitada pela área da superfície. Se o tamanho da partícula é superior a certo valor (valor para cada substância), então, o composto é apenas absorvido numa quantidade insuficiente para produzir um efeito biológico adequado, ou, mesmo, apenas observável.

De notar, no entanto, que um grau de divisão exageradamente profundo, pode, também, comprometer a dissolução e, portanto, a absorção (17), ou facultá-la em termos exagerados, resultando a possibilidade do desenvolvimento de uma actividade indesejavelmente acentuada.

Na verdade, com o aumento de absorção de uma droga micronizada, pode crescer, perigosamente, a sua toxicidade. (É o caso, por exemplo, que sucede com o *dicoumarol*.)

Por outro lado, o acréscimo de actividade biológica de muitas substâncias, resultante do aumento da pequenez das partículas, pode ser consequência não apenas do acréscimo da solubilidade, da dispersão, e, portanto, da absorção, mas também de modificações da reactividade química (18).

Pode-se, pois, assentar na seguinte afirmação genérica: *para um certo número de drogas pouco solúveis, tem sido demonstrado que a actividade terapêutica pode ser influenciada pelo tamanho das partículas.*

É de acrescentar que a área de superfície funcional não é, em alguns casos, igual à área de superfície específica aparente, devido à existência de fissuras, à hidrofobicidade da superfície ou à agregação das partículas e a outras razões.

Se as partículas da droga são hidrófobas, é possível aumentar a área de superfície efectiva, por junção de um agente humedecente na formulação. Não se deve perder de vista, porém, que uma tal medida poderá, nalguns casos, tornar-se prejudicial, como acontece com a *propionileritromicina*. O facto deste éster ser muito pouco molhável representa um benefício, visto que, deste modo, ocorre uma certa protecção que reduz a desagregação daquele antibiótico no meio gástrico.

Na verdade, a adição de polioxietileno sorbitan monoleato àquela substância em pó encapsulada origina acentuado decréscimo nas concentrações sanguíneas, devido a maior grau de degradação no meio gástrico (19).

Uma outra ideia relacionada com o tamanho da partícula das drogas deve ficar bem assinalada.

Tão importante como o próprio tamanho da partícula, em si, é de assegurar que não se verifique, durante a manufactura da preparação farmacêutica, uma subsequente agregação das partículas em massas compactas.

Só na ausência da formação de aglomerados, é possível a necessária dispersibilidade da droga nos líquidos fisiológicos.

Não é só o tamanho das partículas primárias que é importante, mas, igualmente, o dos aglomerados daquelas. É o caso em granulados, cápsulas e comprimidos.

Se, por exemplo, nos comprimidos, a operação de compressão leva a adesão irreversível, a superfície específica reduz-se acentuadamente e as partículas originais não são restabelecidas pela desagregação, comprometendo-se a absorção.

ROLAND (20) verificou com comprimidos de *trianterene*, por doseamento após dissolução, que, se a desagregação era em grânulos de reduzidas dimensões, era rapidamente atingida a libertação total da droga, no meio gástrico, ao contrário do que sucedia com sistemas de aspectos macrogranulares.

Mesmo quando a droga medicamentosa se encontra, para efeito de obtenção de acção prolongada, inerustrada num suporte como esférulas de polímeros, esférulas mais pequenas libertam (como, aliás, seria aceitável), mais facilmente a substância do que as maiores, como KHANNA e SPEISER (143) verificaram com o *cloranfenicol*.

#### IMPLICAÇÕES DE NATUREZA CLÍNICA, FARMACOLÓGICA E TERAPÊUTICA

A taxa de dissolução das pequenas partículas, com uma grande área superficial, é maior do que para as partículas grosseiras. Além disso, da relação de GIBBS-KELVIN, a solubilidade actual de pequenas partículas ( $< 1 \mu$ ) é também maior (21-24).

O significado da redução do tamanho de determinada droga pode estar, logicamente, relacionado com a localização da área da sua absorção. Se esta área for no estômago ou apenas na região superior do intestino, então a redução do tamanho da partícula pode traduzir-se em benefício, uma vez que maior porção de droga estará no estado soluto na região da absorção. No entanto, se a área de absorção se situa no baixo intestino, a absorção medicamentosa pode mostrar-se independente do tamanho da partícula, visto que, com diferente granulometria, a substância atingirá o local de absorção sob a forma dissolvida.

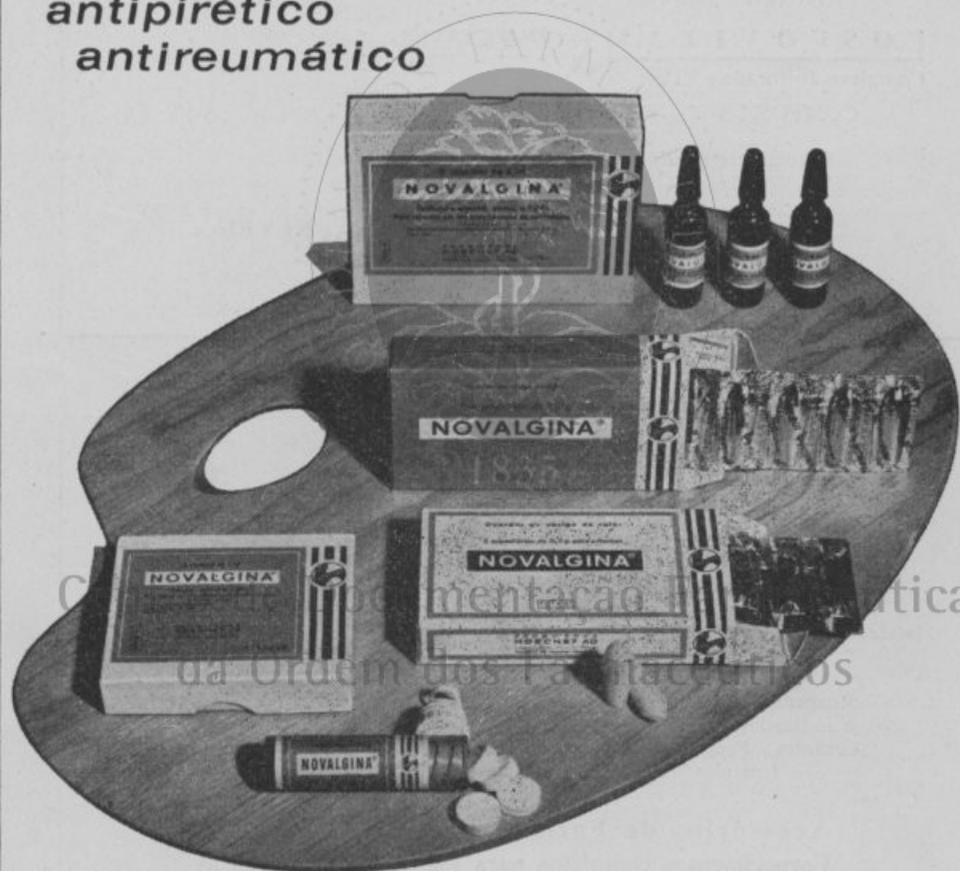
Por outro lado, como é evidente, a redução do tamanho da partícula deixa de reforçar a taxa de libertação de uma droga, se ela já é solúvel no meio intestinal. É o que se verifica com a micronização da *ciclotiazida*, droga solúvel no meio alcalino (25).

Se a droga é alterada pelo meio digestivo, a redução do tamanho da partícula deve, compreensivelmente, levar antes à diminuição de actividade. Tal é o que acontece, por exemplo, com a *benzilpenicilina* e com a *eritromicina*, por se tratarem de substâncias instáveis no meio gástrico (26, 27).

É por isso que se dá preferência a *ésteres de eritromicina* hidrolisáveis só no meio intestinal.

# NOVALGINA®

*analgésico  
antipirético  
antireumático*



**HOECHST PORTUGUESA, S.A.R.L.**

## **COLEOCLINOL — GRANULADO**

**Estimulante Hepato-Biliar**

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas da kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametenatetramina — Peptona de Witte — Sulfato de magnésio.

*Colecistoquinético — Colagogo — Colofluidificante*

## **BELAGASTRINA — PÓ**

**Hipercloridria — Gastralgias**

COMPOSIÇÃO: — Salicilato de bismuto — Carbonato de cálcio — Óxido de magnésio — Hidrato alumínio coloidal — Bicarbonato de sódio — Extracto de beladonna.

*Perturbações gastro-intestinais*

## **FOSFOVITAM — INJECTAVEL**

**Complexo fosforado + Vitam. C**

COMPOSIÇÃO: — P-dimetilamino-O-toluil-fosfinato sódico — Ácido l-ascórbico puro.

*Estimulante geral do metabolismo*

LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA KEVEL  
EDUARDO DE ALMEIDA & C.  
PORTO

# **PESTANA & FERNANDES, LDA.**

**Drogas, Produtos Químicos e Especialidades Farmacêuticas**

Telefones: 36 61 71 (PPC - 5 linhas)

Telegramas: PEBRANDES

**da Ordem dos Farmacêuticos**

Reagentes puros, «pro-analysis», e para microanálises / Indicadores e indicadores de PH / Matérias corantes e soluções de matérias corantes / Preparações diversas para microscopia / Preparados para fins científicos / Papéis reagentes e papéis de filtro

**Acessórios de Farmácia e de Laboratório  
Fornecimentos completos para Farmácias e Drogarias**

Fornecedores dos Hospitais e Laboratórios oficiais

Rua dos Sapateiros, 39 (Armazéns Gerais e Escritório)

Rua da Prata, 153 (Representações)

Rua da Madalena, 179 (Químicos)

LISBOA

Como já tivemos ocasião de escrever noutra publicação (28), as avaliações *in vitro*, em meios simulados gástrico e intestinal, podem não se prestar a revelar, exactamente, o que se passa no processo *in vivo*.

A determinação dos níveis sanguíneos circulantes é tida, geralmente, como um bom critério avaliativo. É, por exemplo, determinações desta natureza que a *Food and Drug Administration* estabeleceu para avaliar da qualidade das preparações, tão discutidamente influenciadas por dados biofarmacêuticos, de *suspensões orais de palmitado de cloranfenicol* (29) e de *cápsulas de cloridrato de oxitetraciclina* (30).

Como, por outro lado, a excreção, passiva, pela urina é uma função da concentração sanguínea, a taxa de excreção representa, normalmente, um explorável e igualmente bom critério de avaliação, indirecta, da utilização das drogas.

Estes meios podem representar, pois, critérios a utilizar para se avaliar o efeito, em determinada droga, do grau de divisão ao ser administrada, *per os*.

LEVY (21) indicou as situações em que se tornava recomendável a determinação das taxas de dissolução aparente. Entre elas figuram, precisamente, as seguintes: quando, pela configuração altamente irregular das partículas, estas não mantêm relação constante das dimensões; quando a distribuição do tamanho da partícula não seja normal ou log-normal e não pode ser, por forma adequada, matematicamente descrita na maioria dos casos; quando a maior parte das partículas apresentem taxas de dissolução diferentes, segundo as diferentes faces do cristal (de natureza anisotrópica).

Ao pensar-se em reduzir o tamanho da partícula, deve ter-se, sempre, presente a eventualidade de efeitos tóxicos potenciais, tanto locais como gerais, devido ao aumento de concentração da droga.

Por outro lado, igualmente é de considerar que a própria estabilidade da substância pode modificar-se pela redução do tamanho da partícula. O aumento da área superficial coloca as moléculas numa situação mais vulnerável a uma rápida degradação, promovida pelos líquidos do tracto gastrointestinal.

## Centro de Documentação Farmacêutica

**DROGAS VARIADÍSSIMAS PARA AS QUAIS SE TEM REVELADO A INFLUÊNCIA DO TAMANHO DAS PARTÍCULAS NA ABSORÇÃO DO TRACTO GASTROINTESTINAL**

São inúmeras as substâncias medicamentosas para as quais o tamanho da partícula se tem mostrado de importância para a sua absorção.

Entre elas, podem citar-se o ácido acetilsalicílico (31), fenacetina (32), alguns antibióticos [penicilina G procaínica (102), tetraciclina (33), griseofulvina (51), cloranfenicol (34)], sulfonamidas (35), corticosteróides, ácido nalidíxico (37), fenindiona, espironolactona (39), fenil p-aminossalilato, alguns antelmínticos (42), insulina (43, 44), etc.

O caso da *griseofulvina* tem sido largamente tratado e presta-se a tirilações. Verificou-se ser a *griseofulvina* absorvida do tracto gastrointestinal por forma irregular e incompletamente, tanto no animal (5, 46, 47) como no homem (6, 7, 48-50, 55, 57), sendo de aceitar que muitos casos de não resposta à terapêutica por este antibiótico sejam devidos à sua frouxa absorção.

A absorção incompleta da griseofulvina (e que se traduzia, muitas vezes, em baixas concentrações sanguíneas e tecidulares) parece resultar da sua lenta velocidade de dissolução nos líquidos gastrointestinais, devida à sua extremamente fraca hidrossolubilidade.

Vários autores (8, 51-59), apenas com uma excepção (49), têm referido que a redução do tamanho da partícula da griseofulvina comum permite a obtenção de mais elevadas concentrações sanguíneas, tanto na experimentação animal (54) como no homem.

Essa elevação corresponderia, no homem, a um valor das concentrações sanguíneas aproximadamente igual ao dobro dos valores obtidos com igual dose do antibiótico de tamanho de partícula normal.

A experiência clínica tem confirmado este acréscimo de eficácia prevista para a griseofulvina de tamanho de partícula reduzido (58, 59).

DUCAN e associados (57), estudando alguns factores que influenciam a absorção da griseofulvina do tracto gastrointestinal, anotaram o efeito do tamanho da partícula sobre a sua absorção (administrada como suspensão e como comprimidos), no homem.

Doses de 0,25 g, possuindo a substância uma área superficial de  $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$ , promoveram concentrações sanguíneas de griseofulvina semelhantes às obtidas com doses de 0,5 g daquele fungistático de área superficial de  $0,35 \text{ m}^2/\text{g}$  — o que revela que a absorção aumenta com a redução do tamanho da droga.

KRAML *et al.* (54) compararam o produto de grau comum com uma área superficial específica da ordem de  $3000 \text{ m}^2/\text{g}$  e micronizado com uma ASE maior do que  $8500 \text{ m}^2/\text{g}$ .

Verificaram que a micronização da substância acentua a sua absorção gastrointestinal, traduzindo-se numa média de 1,7 vezes superiores os níveis obtidos.

ATKINSON e companheiros (51) encontraram que a griseofulvina de partículas de diâmetro médio de  $2,7 \mu$  ( $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$ ) é aproximadamente duas vezes tão efectivamente absorvida como a griseofulvina de diâmetro médio de  $10 \mu$ .

As características de absorção das preparações deste agente antifúngico podem ser previsíveis em dados de taxa de dissolução (60).

Dada a estreita relação entre a superfície específica da griseofulvina e as concentrações sanguíneas obtidas, tem sido proposto que as farmacopeias não deixem de estabelecer precisas especificações sobre a granulometria desta droga (67).

Vários autores estudaram o efeito da redução da partícula de sulfonamidas sobre a absorção gastrointestinal e, outro tanto, a quando da aplicação local.

CHAMBERS *et al.* (68), já em 1942, davam conta, no emprego do sulfatiazol em cirurgia, que a droga sob a forma microcristalina mostrava dissolver-se mais rapidamente do que utilizando o pó usual.

O facto deve-se a maior superfície exposta à acção solvente dos líquidos orgânicos, o que se traduz em mais elevada concentração obtida.

Por essa altura, também HARRIS (69) deu conta da superioridade da aplicação local de suspensão, a 20 por cento, de sulfatiazol microcristalino.

PEARCE e associados (70) verificaram, em 1945, que o sulfatiazol, introduzido na cavidade peritoneal de cães normais, sob a forma de microcrist-

tais, era muito mais rapidamente absorvido (avaliação de concentrações da droga no plasma) do que quando se utilizava sulfatiazol cristalino.

Na mesma data, REINHOLD e associados (71), administrando 3 g, oralmente, de suspensões de *sulfadiazina* microcristalina e de sulfadiazina cristalina usual, observam, no primeiro caso, concentrações no soro e valores da excreção na urina, durante as primeiras 6 horas, significativamente, mais elevados do que no segundo.

Tais valores revelam que a sulfadiazina microcristalina é absorvida mais rapidamente do que a droga de granulometria ordinária.

Estes resultados foram confirmados pelas observações, em seguida, recolhidas por BOYD e DINGWALL (72), que administraram a *sulfadiazina*, oralmente, na dose de 4 g em 3 formas farmacêuticas: como comprimidos correntes do mercado, como uma suspensão aquosa, aromatizada e edulcorada de droga micronizada (pequenas esférulas um tanto maiores do que o tamanho de microcristais), e como uma suspensão, no mesmo meio que a anterior, mas usando uma sulfadiazina microcristalina (semi-coloidal). Foi verificado, por avaliação das concentrações sanguíneas (em intervalos de meia hora até 6 horas após a administração), bem como por valores de excreção urinária, que a sulfadiazina era mais rapidamente absorvida quanto mais acentuado fosse o seu grau de divisão (mais rapidamente quando administrada em microcristais, menos como comprimidos e intermêdiamente quando em pó micronizado).

Ainda quanto à *sulfadiazina*, também FINBOLT e associados (73) verificaram que a taxa de dissolução era afectada pelo tamanho da partícula da droga.

Como já para os anteriores autores, mostrou-se que a forma mais rapidamente absorvida representava, também, a que o era mais uniformemente.

KAKEMI e associados (74) estudaram, no coelho, o efeito do tamanho da partícula sobre as concentrações sanguíneas do *sulfaetiltiadiazol*, após administração oral. Utilizando três dimensões de partículas para a droga, verificaram que as concentrações sanguíneas decresciam à medida que aumentava o tamanho da partícula, comportamento que, aliás, pode ser correlacionado com os relativos valores de dissolução *in vitro*.

FINCHER e associados (87) estudaram o efeito do tamanho da partícula sobre as concentrações sanguíneas de *sulfisoxazol*, em cães, a diversas horas após a administração oral de cápsulas da droga, tendo verificado serem afectadas pelo tamanho da partícula da droga.

Os resultados indicam que, embora a dose que é absorvida não se modifique apreciavelmente, a velocidade na qual esta proporção é absorvida muda com a alteração no tamanho da partícula.

Respeitante à sulfadimetoxine, SAKUMA e outros (36) verificaram que a absorção foi mais rápida quando a droga se apresentava em suspensão microcristalina do que quando em comprimidos (diferença relacionada com a divergência da área superficial).

O efeito do tamanho das partículas sobre a absorção e a excreção foi grãficamente mostrado, observando a dissolução e os níveis obtidos seguindo a administração do 4-acetamidofenil 2, 2, 3-tricloroetilcarbonato (*quinalbarbitona*) (75).

O tempo necessário para a indução do sono foi, significativamente, encurtado, quando a administração oral, a ratos, daquela substância se fez sob uma forma finamente pulverizada.

Por outro lado, o facto de o sal de sódio em solução, *per os*, a ratos e cães, produzir uma indução do sono em metade do tempo e mais rápidas e elevadas concentrações sanguíneas do que a substância não salificada resultaria, precisamente, por, não obstante a libertação do ácido no meio estomacal, este precipitar sob a forma de partículas de tamanho reduzido (76).

LAZARUS *et al.* (77) verificaram que o tamanho da partícula da substância hidrossolúvel *tripelenamina* exercia grande influência na taxa da sua libertação, de uma formulação de acção prolongada. Para uma mesma concentração de droga (a concentração desta também exerce influência), quanto maiores forem os cristais, mais acentuada é a libertação.

Com a *p-hidroxipropiofenona*, no animal (rato), acontece que com cristais muito finos (de  $2000\mu^3$  ou menos) se obtém uma acção estrogénica, a qual deixa de se observar com cristais de maiores dimensões (66).

A absorção da *tetraciclina* (ou de seus sais) foi reconhecida (por meio de medidas da taxa de excreção) ser influenciada, no homem, pelo diâmetro médio das partículas (80).

SMITH, PULLIAM e FORIST (81) compararam a absorção (através da excreção urinária do metabolito nas 8 horas seguintes à ingestão oral) de comprimidos de 10 mg de *acetato de medroxiprogesterona* micronizado e não micronizado (respectivamente, de área superficial específica, antes da compressão, 7,4 e 1,2  $m^2/g$ ).

Nestas condições, uma média de 2,23 vezes mais elevada de metabolito foi excretada por um período de 8 horas, quando se utilizou a substância micronizada.

NELSON e associados (82) reconheceram verificar-se uma relação directa entre a excreção da *tolbutamida* (sob a forma do metabolito carboxitolbutamida) e a área superficial média desta droga, sendo a absorção influenciada não só na taxa atingida como na extensão da absorção.

PAUL e associados (83) estudaram o efeito do tamanho do cristal sobre a excreção urinária de *nitrofurantoína* administrada oralmente, no rato e no homem. Reconheceram um mais lento ritmo de absorção de cristais de maior tamanho do que de cristais finos. Estudos no cão revelaram que os cristais maiores são muito menos provocadores da emesis do que cristais de mais pequeno tamanho.

Também CONKLIN e HAILEY (84) apreciaram duas diferentes formulações de *nitrofurantoína*; administração ao homem, durante 7 dias, sob a forma microcristalina (em comprimidos) e macrocristalina (em cápsulas).

Ainda que ambas as formulações tivessem proporcionado adequadas quantidades de droga na urina (a *nitrofurantoína* é um agente antibacteriano do tracto urinário), para originar potente eficácia antibacteriana, parece, no entanto, que a absorção da forma macrocristalina é mais lenta do que a verificada com os microcristais.

DOUGLAS e outros (85), quando o grau de divisão se localizava entre 0,5  $m^2/g$  a 2,5  $m^2/g$ , encontraram uma relação linear entre a área superficial específica da *fenotiazina* e a sua eficácia terapêutica.

Já 3 anos antes, estes mesmos autores (86) haviam verificado que a eficiência deste antelmíntico se revelava inversamente proporcional ao diâ-

metro das partículas, quando experimentaram este agente em infecções naturais de nemátodes em «malbs» e em infecções artificiais no ratinho com *Nematospiroides dubius*.

Partículas superiores a  $140 \mu$  de diâmetro revelaram-se ineficazes, quando administradas, numa dose singular, a carneiros. A droga em partículas de diâmetro médio entre  $40-50 \mu$  foi eficaz em 70 %, enquanto a substância com partículas de diâmetro médio de 1 e  $2 \mu$  o foi em 95 por cento.

Foi ainda observado que a supressão da ovogenese nos nemátodos se revelou, também, inversamente proporcional ao diâmetro das partículas da fenotiazina (diferença particularmente evidenciada nos carneiros).

Respeitante às *espironolactona*, que é muito pouco hidrossolúvel e de lenta dissolução, BAUER *et al.* (39) verificaram que a sua micronização melhora acentuadamente a absorção, tal que 40 mg do produto, neste estado de divisão, proporcionam os mesmos teores sanguíneos que 10 vezes mais de droga, na forma de comprimidos convencionais.

Para o *ácido acetilsalicílico*, DARE (23) verificou que, quando de dimensões mais reduzidas, seria mais activo, além de ser mais bem tolerado.

Aliás, já para esta droga, antes, LEVY e HAYES (90) haviam reconhecido que a taxa de absorção, bem como a incidência e gravidade do efeito irritante gastrointestinal inter-relacionada, eram função da taxa de dissolução das respectivas preparações.

NOGAMI e KATO (91) reconheceram que a absorção do *ácido acetilsalicílico* era mais acentuada, quando a partícula da droga era menor. Concluíram ser de esperar melhor efeito terapêutico, quando os cristais usados fossem mais finos.

DESAI e NADKARNI (92), apreciando as concentrações após administração oral do *ácido acetilsalicílico* padrão e desta substância micronizada, em 20 indivíduos saudáveis, verificaram que eram significativamente mais elevadas no caso da droga micronizada. Igualmente, também, neste caso, a concentração urinária foi bastante mais elevada.

Existem sais de *teofilina* cuja vantagem, que tem sido assinalada, consiste, precisamente, em ter reforçada a hidrossolubilidade (93, 94).

As diferenças de resultados clínicos devem ser tomadas como relacionadas com as diferenças nas taxas de dissolução dos diferentes sais de *teofilina* (95).

A administração de *hamicine* em micoses gerais do homem, usando a droga em pó micronizado (em cápsulas) e em pó ordinário comprimido, mostrou (ainda que o número de doentes tratados seja reduzido para ter significação estatística) que a absorção seria melhor quando a droga se apresenta micronizada, segundo a experiência clínica de UTZ e associados (96).

Com várias outras substâncias se demonstrou, ainda, a influência do tamanho da partícula na absorção medicamentosa, como com a *bisidoxicoumarina* (61), a *fenolfstaleína* (63), o *enxofre* (64), a *anfotericina B* (78, 139), o *difosfato potássico* (106), etc.

Se existe um certo retraimento metabólico (pelas próprias drogas activas ou por associações de competidores de eliminação) o efeito da redução da

partícula pode assumir um enorme significado na acção medicamentosa.

Deve, pois, referir-se que, no estudo do efeito do tamanho da partícula sobre a absorção e actividade das drogas, se torna necessário conhecer, previamente, os processos metabólicos das substâncias medicamentosas.

SEKIGUCHI e OBI (97) seguiram um caminho especial para resultar uma dispersão microcristalina de uma droga no meio gastrointestinal, à custa de uma mistura eutéctica constituída por cristais «microscópicamente finos» de cada componente misturados muito intimamente. Nestas condições, utilizando uma droga inactiva, facilmente hidrossolúvel, consegue-se que um composto activo, apenas ligeiramente hidrossolúvel, se desintegre no meio digestivo em partículas finamente divididas.

Desta sorte, esta suspensão apresenta uma enorme área de superfície, pelo que a taxa de dissolução pode ser aumentada, tornando a droga mais facilmente absorvida.

(A droga activa e o transportador inerte são fundidos e misturados, e o líquido homogéneo resultante arrefecido até solidificar — a mistura eutéctica é sólida à temperatura ambiente. A massa resultante é então pulverizada e tamisada).

Nesta ordem de ideias, SEKIGUCHI e OBI (97) estudaram a absorção, no homem, de uma mistura eutéctica de sulfatiazol-ureia, em confronto com o sulfatiazol ordinário. Quando esta mistura eutéctica foi oralmente administrada, obtiveram concentrações sanguíneas que atingiram o máximo mais rapidamente, aumentando a quantidade excretada.

(Parece não subsistirem dúvidas de que este aceleramento de absorção e excreção se deva atribuir ao estado físico do sulfatiazol na sua mistura eutéctica com a ureia, uma vez que esta não possui acção solubilizante sobre o sulfatiazol e também não reforça fisiologicamente a absorção daquela droga).

Estes mesmos AA. utilizaram o mesmo método e com o mesmo agente inerte (a ureia) para a divisão e consequente aumento de absorção do cloranfenicol (98).

Uma outra técnica de favorecimento de absorção de uma droga activa insolúvel na água por produção de partículas finas encontra-se na formação de uma solução sólida.

A solução sólida, quando exposta ao ataque dos líquidos do tracto gastrointestinal, permite a libertação da droga activa, insolúvel, num estado molecular, à medida que o agente transportador se dissolve.

A possibilidade de melhorar a absorção de uma droga por tal mecanismo foi anotado por KANIG (99).

GOLDBERG *et al.* (100) consideram alguns aspectos teóricos destes métodos de melhoramento de absorção de drogas insolúveis por misturas eutécticas e de soluções sólidas.

Para estes autores, certas técnicas, para as quais tem sido referido originarem misturas eutécticas, são, antes, propriamente, soluções sólidas. Estariam neste caso os sistemas anteriormente referidos de sulfatiazol-ureia e cloranfenicol-ureia.

No que diz respeito às dimensões da partícula dos ingredientes nos comprimidos, não é só importante o grau de divisão da substância activa, mas também dos excipientes.

JAMINET (101) deu bem conta como as dimensões da partícula de um dado agente aglutinante-lubrificante influencia as propriedades físicas e, portanto, eventualmente, a actividade de algumas fórmulas de comprimidos.

No caso das suspensões, é bem sabido como a área da superfície total das partículas contribui, grandemente, para influenciar a taxa de absorção (além da viscosidade, estabilidade, etc.).

É bem conhecido (102) o efeito do tamanho da partícula sobre a absorção, intramuscular, da *penicilina G procaínica* das suas preparações (traduzível em acentuadas diferenças no cume das concentrações atingidas no soro, bem como na duração das concentrações terapêuticamente eficazes).

No caso de pomadas, por exemplo, KUCERA *et al.* (40) verificaram o efeito de tamanho das partículas do *ácido salicílico* sobre a difusão de alguns excipientes.

Em experimentação animal (no coelho), FLEMING e WOLF (103) reconheceram que a eficácia da pomada de *cloreto mercurioso*, na profilaxia da sífilis, era muito maior, quando as partículas eram de tamanho reduzido (5 e 1 micras), sendo praticamente ineficaz a pomada de partículas de 100 micras.

LAUG *et al.* (62), também, notaram que a redução do tamanho da partícula do *cloreto mercurioso* aumentava a sua penetração.

TAWASHI e colab. verificaram, para pomadas oftálmicas de *cloranfenicol*, que os diâmetros de inibição, no ensaio microbiológico, são tanto maiores quanto menores são as partículas (104).

ROLAND (108) verificou com comprimidos de *trianterene*, por doseamento após dissolução, que, se a desagregação era em grânulos de reduzidas dimensões, era rapidamente atingida a libertação total da droga, no meio gástrico, ao contrário do que sucedia com sistemas de aspectos macrogranulares.

MACDONALD e HIMELICK (105) observaram que a redução do tamanho da partícula das substâncias de pomadas (de *mercúrio amoniado*, *cloreto mercurioso*, e *óxido amarelo de mercúrio*) promoviam aumento de actividade.

O aumento de difusão de um excipiente hidrocarbonado lipofílico (apreciado por diferentes zonas de inibição microbiológica em prova de placas de gelose) por redução do tamanho da partícula (isto é, por acréscimo da área superficial específica) foi, portanto, observado por aqueles autores.

BARRET *et al.* (107) estudaram o efeito desempenhado pelo tamanho da partícula do *acetónido de fluocinolona* sobre a sua absorção percutânea.

Utilizando formulações a 0,025 por cento daquele esteróide, observaram resultados significativamente mais eficazes, no caso da substância ser previamente dissolvida em propilenoglicol antes de incorporada (no estado de microcristalina) na vaselina.

Como já atrás se referiu, tão influente como o próprio grau de divisão da substância activa é o tamanho das partículas de aglomeração resultantes durante a manufactura da preparação farmacêutica.

Biofarmacêuticamente, este aspecto pode revestir-se de enorme importância.

A publicação que tem sido mais referida e se tornou, por assim dizer, clássica é a subscrita por CAMPAGNA e companheiros, citando o caso do comportamento de comprimidos de *prednisona* (109).

Um doente, sofrendo de febre familiar mediterrânea, foi tratado com *prednisona* oral, obtendo-se rápido êxito: aborto dos sintomas clínicos, ao fim

de 2-3 dias. Mais tarde, utilizando-se outra marca de comprimidos, a medicação mostrou-se ineficaz com a mesma posologia; regressando ao tratamento com comprimidos da anterior marca, verificou-se dentro de 24 horas quase completa resolução do síndrome clínico.

Submetidos os comprimidos ineficazes a exame, o doseamento foi conforme e a prova de desagregação da USP (com intervenção de disco, lembre-se) foi satisfatória.

No entanto, observou-se que no fundo do recipiente, usado na prova de desagregação, ficavam grandes partículas dos comprimidos.

A prova de dissolução, a que se submeteram estes comprimidos e os da marca que se revelaram clinicamente eficientes, veio esclarecer a questão.

Os comprimidos terapêuticamente ineficazes dissolviam-se muito mais lentamente do que os eficientes. Estes últimos libertavam 50 por cento do seu conteúdo num lapso de tempo 20 vezes menor do que os primeiros.

Um caso, absolutamente paralelo, é referido por WHITTET (110), como tendo ocorrido na *University College Hospital and Medical School*, de Londres.

Vários doentes com doença de Addison viram os seus sintomas bem controlados, quando tratados com comprimidos de determinada marca de *cortisona*.

Quando, a breve trecho, se passaram a administrar comprimidos de outro fabricante, todos os doentes retornaram aos sintomas e crises da doença. Regressando aos primeiros comprimidos, imediatamente começaram a melhorar.

Os comprimidos que conferiram pobres resultados foram doseados e o teor de substância activa estava conforme. Submetidos, porém, à prova de desagregação, o tempo estava dentro do limite máximo aceitável, mas as partículas nas quais os comprimidos se desintegravam (exame microscópico) mostravam-se grandes em relação às obtidas com os comprimidos eficientes.

A deficiência destes comprimidos de cortisona, tal como no caso descrito por CAMPAGNA e associados para os comprimidos ineficazes de prednisona, estava em apresentarem grandes aglomerados que não eram desintegráveis.

#### INFLUENCIA DO TAMANHO DA PARTICULA NAS ABSORÇÕES DIFERENTES DA DO TRACTO GASTROINTESTINAL

*Administração parenteral* (intramuscular ou subcutaneamente). Habitualmente, a absorção da substância aumenta com o acréscimo da área superficial específica.

Contudo, em certos veículos, em que uma camada hidrofóbica protege a partícula envolvendo-a, a absorção pode reduzir-se pelo emprego de droga mais profundamente dividida. Por outro lado, a diminuição do tamanho das partículas, levando ao aumento da viscosidade das suspensões, pode explicar a redução de absorção, quando se use partículas muito finas (23, 111).

*Administrações dérmica e rectal*. Nos sistemas semi-sólidos, se a droga é hidrossolúvel, o aumento da taxa de dissolução consequente ao acréscimo do grau de divisão promove uma maior utilização da mesma, tanto no efeito geral, se se trata de supositórios, como na mais elevada concentração local, se se trata de uma pomada (23, 111).

*Inalações*. Na terapêutica inalatória, como se sabe, o tamanho das partículas determina a área de deposição no tracto respiratório (23, 89, 111).

Tem sido descrito, em tabelas, a relação do tamanho das gotículas com a área de condensação (112).

*Pós.* O tamanho da partícula de substâncias praticamente hidroinsolúveis, administradas em pós (tanto para polvilhações, insuflações ou aerossóis) é de considerar factor importante no seu grau de dissolução e, portanto, consequentemente, na sua acção local (111).

*Suspensões em geral.* No caso das suspensões, é bem sabido como a área da superfície total das partículas contribui, grandemente, para influenciar a taxa de absorção (além da viscosidade, estabilidade, etc.) (121).

Antes de terminarmos, não queremos deixar de salientar que, neste trabalho, foi nosso objectivo apenas salientar o efeito do tamanho da partícula sobre a absorção e, portanto, em última análise, sobre a acção terapêutica. No entanto, como se sabe, a influência do grau de divisão das drogas, assume proporções mais vastas, aliás consideradas muito antes de começarem a ser apreciados o significado e a importância do tamanho da partícula sobre a eficiência terapêutica.

Quantos problemas de ordens tecnológica farmacêutica se prendem com a granulometria dos produtos utilizados!

Não pretendemos considerar aqui a enorme importância de que se reveste em farmácia galénica a medida das partículas, sob diversos pontos de vista, como aspecto de diferentes preparações (exemplos: sedimentação e reopexia em suspensões, homogeneidade em pomadas, estabilidade em emulsões), tolerância (em suspensões injectáveis e suspensões oftálmicas) (\*), comportamento sobre o efeito de aerossóis, influência sobre a estabilidade de vários preparados, etc.

O tamanho da partícula pode, também, revelar-se de importância no desenvolvimento dos cristais (e, portanto, na estabilidade física de suspensões farmacêuticas (\*\*)).

Aliás, vários artigos têm sido publicados sobre tais matérias (113-115, etc.).

A configuração da partícula, também desempenha influência sobre algumas propriedades a granel de um pó. Variadíssimos autores (116-122) têm reconhecido a influência do tamanho da partícula dos pós, como densidade global, coesividade, fluidez, velocidade de escoamento através de um orifício, ângulo de repouso, tempo de mistura para obtenção da homogeneidade, etc., investigações utilizando diversas substâncias, como ácido bórico, borato de sódio, sulfatiazol, sulfisomidina, etc.).

---

(\*) Neste tipo de preparações, o conceito da exigida redução das partículas sólidas não se reporta apenas à grandeza máxima tolerável, mas diz respeito a vários outros parâmetros, como ao diâmetro médio, distribuição segundo o volume, diâmetro do volume médio, grossura média e superfície específica (113).

(\*\*) Como se sabe e é evidente, também, no caso da estabilidade de substâncias medicamentosas simples, o grau de divisão pode afectar a estabilidade. A partícula de largas dimensões das drogas pode ser benéfica para a conservação. A vitamina A, por exemplo, sofre facilmente oxidação atmosférica.

Uma apresentação, altamente estável, do acetato de vitamina A apresenta-se sob a forma granular (a forma esférica dos grânulos é, aliás, a que oferece menor superfície e, portanto, mais redução à atmosfera, em relação a pó).

Pós reduzidos a partículas de muito diminutas dimensões podem-se apresentar electrizados (electrificação produzida, quer pela fricção das partículas quando da moedura, quer por colisão entre partículas de dimensões dissemelhantes).

RIDGWAY e RUPP (123) verificaram que, por um acréscimo de supressão da forma esférica, o ângulo de repouso aumenta, enquanto a densidade global e o escoamento diminuem.

Já que uma das características exigidas para o êxito da utilização da compressão directa depende da característica do excipiente usado ser altamente fluido e coesivo, estas propriedades dependem da granulometria e das características da forma dos grânulos.

Do mesmo modo que é bem reconhecido que o tamanho, a forma, as propriedades da superfície, rugosidade, dos grânulos obtidos por granulação por via húmida determinam as condições de compressão, por efeito das suas características de escoamento, também várias características que os comprimidos podem vir a apresentar na compressão directa (desde a regularidade de peso, na compressão, até à coesão obtida), e, portanto, o próprio sucesso deste método, podem encontrar-se penderes da granulometria e não só desta como das características da forma do excipiente utilizado na compressão a seco.

O caso foi, por exemplo, largamente verificado, para a lactose, por JAMINET (comprimidos de meprobamato) (101).

LAZARUS e LACHMAN (131) verificaram que entre os diferentes factores que influenciam a compressão directa (como densidade aparente do pó, humidade, aditivos, configuração dos punções), conta-se, como muito importante, o tamanho e a configuração das partículas.

O efeito do tamanho da partícula na dureza dos comprimidos pode ser variável consoante a substância. Com o cloreto de sódio, a diminuição no tamanho da partícula resulta em aumento da dureza para cada compacção de pressão (sob a acção do efeito, a fractura ocorre, em alguma extensão, através dos cristais, indicando uma forte fixação de partícula a partícula). Com o ácido acetilsalicílico, o tamanho da partícula tem reduzido efeito sobre a dureza dos comprimidos (a fractura ocorre a volta dos cristais, indicando uma fraca ligação de partícula a partícula).

O tamanho dos grânulos, afectando a estrutura do poro (120), interfere com várias propriedades de um comprimido, incluso a sua dissolução (140).

A variação no enchimento das matrizes de máquinas de compressão é uma função da configuração das partículas (141). O máximo de enchimento dá-se quando a relação do diâmetro da partícula (para todas as configurações) anda à volta de  $\frac{1}{20}$  do diâmetro da matriz.

O efeito do tamanho da partícula sobre a permeabilidade dos comprimidos ao ar foi apreciada por GANDERTON e FRASER (142). Embora não na generalidade, na maioria dos casos, a permeabilidade aumenta com o acréscimo do tamanho da partícula.

A ocorrência de certos fenómenos pode interferir com o efeito traduzível por o grau de divisão aumentar a dissolução.

Os estudos de LIN *et al.* (136) mostraram que a dissolução na água de um diurético se processava mais lentamente, quando em pó micronizado do que quando dividido em partículas maiores. O facto seria, provavelmente, devido

a agregados formados por aquisição de carga electrostática, durante a micronização.

Um surfactante que esteja presente (por exemplo, o surfactante fisiológico lisolecitina) actuará, aparentemente, como molhando a superfície hidrofóbica e destruindo os agregados, pelo que se inverteria o resultado tornando a dissolução mais eficaz no caso do pó micronizado.

FINHOLT e SOLVANG (137) observaram que a taxa de dissolução da fenacetina, enquanto aumentava com o decréscimo do tamanho da partícula, em suco gástrico humano diluído, diminuía dissolvendo a fenacetina em ácido clorídrico decinormal. Tal facto é devido à presença de biosurfactante no meio fisiológico.

Estes factos são devidos, fundamentalmente, à inclusão dos tensoactivos reduzirem a tensão interfacial entre as drogas e o meio de dissolução.

Como LIN *et al.* (136) concluíram, a dependência da absorção de uma droga, ou seja a sua dissolução com passagem ao sangue, é reforçada pela inter-reacção observável entre as drogas e o surfactante fisiológico existente no organismo ao nível do intestino, a lisolecitina.

Com a glutetimida pôde ser visto que a dissolução aumentou com o acréscimo do grau de divisão, mas observou-se a diminuição da dissolução, a partir de certo valor da redução do tamanho da partícula.

O próprio método de pulverização de uma droga pode revestir-se de interesse.

KORNBLUM e HIRSCHORN (138) estudaram o comportamento da dissolução de uma droga reduzidamente hidrossolúvel, a 1-isopropil-7-metil-4-fenilquinazolin-2(1H)ona, micronizada por dois métodos diferentes que proporcionavam produtos de diferentes características físicas, área superficial específica e tamanho da partícula.

Ficou, assim, evidenciada a influência do método de micronização usado.

### CONCLUSÕES

Tem cabimento ultimar o presente trabalho com a enunciação dos factos mais destacáveis e salientando a importância conseqüente à influência do grau de divisão das drogas utilizadas na formulação farmacêutica.

Em resumo, pode sumariar-se uma tal influência como segue:

1 — Presentemente, considera-se que o tamanho das partículas das substâncias medicamentosas assume uma extraordinária influência sobre a absorção de tais substâncias e, conseqüentemente, sobre a acção terapêutica.

Os efeitos do tamanho da partícula são, particularmente, conseqüentes quando as drogas são pouco solúveis e se dissolvem lentamente.

2 — Tal variação de efeito é resultante do normal aumento da taxa de dissolução dos compostos activos, por efeito do acréscimo do grau de divisão das drogas.

3 — Esta acção benéfica não só se traduz, principalmente, sobre as preparações destinadas à administração oral, como se verifica, igualmente, sobre as destinadas a outras diversas vias (parenteral, dérmica, rectal).

4 — Nem sempre o aumento do grau de divisão dos agentes medicamentosos se traduz num efeito benéfico para o reforçamento da absorção.

Por vezes, pode traduzir-se num prejuízo (aumento do grau de reactividade química, alterante). E é sempre de ter em conta um eventual exageramento de actividade e paralela intensificação da toxicidade.

Noutros casos, a ocorrência de fenómeno de outra natureza pode levar a que a redução do tamanho do grau se traduza num decréscimo de acção.

5— Não se pode tomar em termos genéricos e absolutos a previsão do efeito da redução do tamanho da partícula.

Vários pormenores, como a existência de fissuras, a hidrofobicidade da superfície, a agregação das partículas, a aquisição de carga electrostática, etc., podem modificar o esperado efeito da área superficial específica.

6— Pela, manifestamente, acentuada influência que o grau de divisão das partículas das substâncias medicamentosas exerce no foro dos sistemas biológicos de absorção, há que considerar o tamanho das partículas como um relevante factor de natureza biofarmacêutica.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) WAGNER J. G.: Biopharmaceutics: absorption aspects, *J. Pharm. Sci.*, 50, 359 (1961).
- (2) NELSON E., and SCHALDEMOSE I.: Urinary excretion kinetics for evaluation of drug absorption I. Solution rate limited and nonsolution rate limited absorption of aspirin and benzyl penicillin; absorption rate of sulfaethylthiadiazol, *J. Amer. Pharm. Assoc., Ed. Sc.*, 48, 489 (1959).
- (3) LEVY G.: Comparison of dissolution and absorption rates of different comercial aspirin tablets, *J. Pharm. Sci.*, 50, 388 (1961).
- (4) NOYES, A. A. and WHIKNEY W. R.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 19, 930 (1897).
- (5) SHARPE, H. M. and TOMICH, E. G.: Studies on the toxicology of griseofulvin, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2, 44 (1960).
- (6) CROUNSE, R. G.: Human Pharmacology of Griseofulvin: The effect of fat intake on gastrointestinal absorption, *J. Invest. Derm.*, 37, 529 (1961).
- (7) GONZALES-OCHOA, A. and AHUMADA-PADILLA, M.: New schemes in the treatment or dermatophytoses with griseofulvin, *A. M. A. Arch. Dermatol.*, 81, 833 (1960).
- (8) ATKINSON, R. M., BEDFORD, C., CHILD, J. K. and TOMICH, E. G.: Effect of particle size on blood griseofulvin levels in man, *Nature*, 193, 588 (1962).
- (9) HIGUCHI, W. I.: «Drug release from solids», Seminar dado por The Upjohn Co., Nov. 26, 1959.
- (10) HIGUCHI, T.: Some Physical chemical aspects of suspension formulation, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 47, 657 (1958).
- (11) HASEGAWA, J. and NAGAI, T.: The change of particle size in an aqueous suspension, *Chem. Pharm. Bull.*, 6, 129 (1958).
- (12) HIGUCHI, W. I. and HIESTAND, E. N.: Dissolution rates of finely divided drug powders I. Effect of a dissolution of particle sizes in a diffusion-controlled process, *J. Pharm. Sci.*, 52, 67 (1963).
- (13) DOUGLAS J. R., BAKER N. F. and LONGHURST W. M.: The relationship between particle size and anthelmintic efficiency of phenothiazine, *Am. J. Vet. Res.*, 17, 318 (1956).
- (14) FOGLIA, V. G., PENHOS, J. C. and MONTUORI E.: Relation of crystal size to estrogenic activity of parahydroxypropiophenone, *Endocrinology*, 57, 559 (1955).
- (15) GORDON, H. McL.: The influence of particle size on the anthelmintic efficiency of phenothiazine in sheep, *Australian Vet. J.*, 32, 258 (1956).
- (16) FANTUS, J. and DYNIEWICZ, J. M.: *Am. J. Digest. Diseases Nutrition*, 2, 721 (1936).
- (17) DITTERT, L. W., ADAMS, H. J., CHONG, C. W., SWINTOSKY, J. V.: Trichloroethyl carbonate: influence of particle size on oral toxicity in mice, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1269 (1968).

- (15) BARNES M., PARKER, M. S. and BRADLEY, T. J.: Particle size analysis and the Coulter counter, *Mfg. Chemist Aerosol News*, 37, 47 (1966) apud *Int. Pharm. Abst.*, 3, 1020-a (1966).
- (16) STEPHENS V. C., CONINE, J. W. and MURPHY H. W.: Esters of erythromycin IV. Alkyl sulfate salts, *J. Amer. Pharm. Sci., Ed. Sc.*, 48, 620 (1959).
- (17) ROLAND, M.: Formulation et résorption de comprimés pharmaceutiques: application au triamterène, *J. Pharm. Belgique*, 49, 67 (1967).
- (18) LEVY G.: Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals, *Amer. J. Pharm.*, 135, 78 (1963).
- (19) LEES, K. A.: Fine particles in pharmaceutical practice. Clinical and pharmaceutical aspects, *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, Suppl. 43T (1963).
- (20) DARE, J. G.: Particle size in relation to formulation, *Aust. J. Pharm.*, 45, S58 (1964).
- (21) CORRIDGE, J. A. L. and SPROSTON E. M.: Absorption and distribution of drugs, 1964, Binns, T. E., Ed., Edingburg, Livingstone.
- (22) RUDHART, M., BOYMOND, P. and FABRE, J.: La micronisation accroît-elle l'efficacité des salidiurétiques? Etude galénique et clinique de la cyclothiazide micronisée et non micronisée, *Schweiz. Med. Wochr.*, 96, 542 (1966).
- (23) STEPHENS, V. C., CONINE, J. W. and MURPHY H. W.: Esters of erythromycin IV. Alkyl sulfate salts, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. ed.*, 48, 620 (1959).
- (24) NELSON E.: Physicochemical factors influencing the absorption of erythromycin and its esters, *Chem. Pharm. Bull.*, 10, 1099 (1962).
- (25) SILVA CARVALHO, L.: A prova de dissolução dos preparados sólidos orais, *Rev. Port. Farm.*, 19, 37 (1969).
- (26) Procedure for blood level testing of chloramphenicol palmitate suspension. *Food And Drug Administration*.
- (27) Procedure for blood level testing of oxytetracycline hydrochloride 250 mg capsules. *Food And Drug Administration*.
- (28) DARE, J. G.: Particle size in relation to formulation, *Aust. J. Pharm.*, 45, S 58 (1964).
- (29) PRESCOTT, L. F., STEEL, R. F. and FERRIER: The effects of particle size on the absorption of phenacetin in man. A correlation between plasma concentration of phenacetin and effects on the central nervous system, *Clin. Pharm. Therap.*, 11, 496 (1970).
- (30) NELSON, E. J.: Influence of dissolution rate and surface on tetracycline absorption, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 48, 96 (1959).
- (31) KAKEMI, K., ARITA, T. and OHASHI, S.: *J. Pharm. Soc. Japar*, 82, 1468 (1962).
- (32) REINHOLD, J. G., PHILLIPS, F. J., FLIPPIN, H. F. and POLLACK, L.: A comparison of the behavior of microcrystalline sulfadiazine with that of ordinary sulfadiazine in man, *Am. J. Med. Sci.*, 210, 141 (1945).
- (33) SAKUMA, T., DAESCHNER, C. W. and YOW, E. M.: Studies on the absorption, distribution, excretion, and use of a new long-acting sulfonamide (sulfadimethoxine) in children and in adults, *Amer. J. Med. Sci.*, 239, 92 (1960).
- (34) MOORE, W. E., PORTMANN, G. A., STANDER, H. and MCCHEENEY, E. W.: Bio-pharmaceutical investigation of nalidixic acid in man, *J. Pharm. Sci.*, 54, 36 (1965).
- (35) CHAMBERS LESLIE A. et al.: The use of microcrystals of sulfathiazole in surgery, *J. Am. Med. Assoc.*, 119, 324 (1942).
- (36) BAUER, G., RIECKMANN, P. and SCHAUMANN, W.: Einfluss von teichengrosse und Lösungsvermittlern auf die, resorption von spironolacton aus dem Magem-Darmtrakt, *Arzn.-Forschung*, 12, 487 (1962).
- (37) KUCERA, J. and VEBER, V.: *Ceska, Dermatol.*, 41, 229 (1966).
- (38) HISASHI, N., IUN, H. and MASATOSHI, M.: Studies on powdered preparations. XX. Disintegration of aspirin tablets containing starch as disintegrating agent, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 15, 279 (1967).

- (47) GORDON, H. McL.: The influence of particle size on the anthelmintic efficiency of phenothiazine in sheep, *Austral. Vet. J.*, 258 (1956).
- (48) HALLAS-MOLLER, K., PETERSEN, K. and SCHLICHTKRULL, J.: Crystalline and amorphous insulin-zinc compounds with prolonged action, *Science*, 116, 394 (1952).
- (49) LEVY, G., ANTKOWIAK, J. M., PROCKNAL, J. A. and WHITE, D. C.: Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient II. Granule size, starch concentration, and compression pressure, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1047 (1963).
- (50) BEDFORD, C., BUSFIELD, D., CHILD, K. J., MACGREGOR, I., SUTHERLAND, P. and TOMICH, E. G.: Studies on the biological disposition of griseofulvin, an oral antifungal agent, *Arch. Derm.*, 81, 735 (1960).
- (51) DAVIS B., CHILD K. J. and TOMICH E. G.: Absorption and elimination of griseofulvin from the alimentary tract of the rat, *J. Pharm. Pharmacol.*, 13, 166 (1961).
- (52) McNALL E. G.: Metabolic studies on griseofulvin and its mechanism of action, *Antibiot. Ann.*, 7, 674 (1959-1960).
- (53) CROUNSE, R. G.: Effective use of griseofulvin, *A. M. A. Arch. Dermatol.*, 87, 176 (1962).
- (54) ATKINSON R. M., BEDFORD C., CHILD K. J. and TOMICH E. G.: Human blood griseofulvin levels from different dosage schedules, *Antibiot. Chemother.*, 12, 225 (1962).
- (55) ATKINSON R. M., BEDFORD C., CHILD K. J. and TOMICH E. G.: The effect of griseofulvin particle size on blood levels in man, *Antibiot. Chemother.*, 12, 232 (1962).
- (56) KRAML, M., DUBUC, J., and BEALL, D.: Gastrointestinal absorption of griseofulvin. I. Effect of particle size addition of surfactants and corn oil on the level of griseofulvin in the serum of rats, *Canad. J. Biochem.*, 40, 1449 (1962).
- (57) MARVEL, J. R., SCHLICHUNG, D. A., DENTON, C., LEVY, E. J. and CAHN, M. M.: The effect of a surfactant and of particle size on griseofulvin plasma levels, *J. Invest. Dermat.*, 42, 197 (1964).
- (58) KRAML, M. and DUBUC, J.: Gastrointestinal absorption of griseofulvin: I. Effect of particle size, addition of surfactants and corn oil on the level of griseofulvin in the serum of rats, *Canad. J. Biochem (Physiol)*, 40, 1449 (1962).
- (59) KRAML, M., DUBUC, J. and GAUDRY, R.: Gastrointestinal absorption of griseofulvin: II. Influence of particle size in man, *Antibiot. Chemother.*, 12, 239 (1962).
- (60) KRAML, M., DUBUC, J. and DVORNIK, D.: Gastrointestinal absorption of griseofulvin, *A. M. A. Arch. Dermatol.*, 87, 179 (1963).
- (61) DUNCAN, W. A. M., MACDONALD, G. and THORNTON, M. J.: Some factors influencing the absorption of griseofulvin from the gastrointestinal tract, *J. Pharm. Pharmacol.*, 14, 217 (1962).
- (62) PETTIT, J. H. S.: Comparative trial of fine-particle griseofulvin in favus, *Brit. J. Dermat.*, 74: 62 (1962).
- (63) HARVEY, G. and ALEXANDER, J. O'D.: Griseofulvin in fungous diseases of the skin, *Lancet*, 1, 327 (1962).
- (64) SYMCHOWICZ, S. and KATCHEN, B.: Griseofulvin absorption in man after single and repeated treatments and its correlation with dissolution rates, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1383 (1968).
- (65) LOZINSKI, E.: *Can. Med. Assoc. J.*, 83, 177 (1960).
- (66) LAUG, E. P., VOS, E. A., KUNZE, F. M. and UMBERGER, E. J.: A study of certain factors governing the penetration of mercury through the skin of the rat and the rabbit, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 89, 52 (1947).
- (67) FANTUS, B. and DYNIEWICZ, J. M.: *Am. J. Digest. Diseases Nut.*, 2, 721 (1936).
- (68) GREENGARD, H. and WOOLLEY, J. R.: Studies on colloidal sulfur-polysulfide mixture. Absorption and oxidation after oral administration, *J. Biol. Chem.*, 132, 83 (1940).

- (65) SEKIGUCHI, K. and OBI, N.: Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man, *Chem. Pharm. Bull.*, 9, 866 (1961).
- (66) FOGLIA, V. G., PENHOS, J. C. and MONTUORI, E.: Relation of crystal size to estrogenic activity of parahydroxypropiophenone, *Endocrinology*, 57, 559 (1955).
- (67) MATTHEWS, B. A. and RHODES, C. T.: Particle size of commercial griseofulvin with reference to official standards, *J. Pharm. Sci.*, 56, 838 (1967).
- (68) CHAMBERS, L. A., HARRIS, T. N., SCHUMANN, F. and FERGUSON, L. K.: The use of microcrystals of sulfathiazole in surgery, *J. Amer. Med. Assoc.*, 119, 324 (1942).
- (69) HARRIS, T. N.: Treatment of impetigo contagiosa with a new physical form of sulfathiazole, *J. Amer. Med. Assoc.*, 121, 403 (1943).
- (70) PEARCE, A. E., REINHOLD, J. G., FELDMAN, R. P. and BOWER, J. O.: Intraperitoneal absorption patterns of sulfonamide drugs (with special reference to microcrystalline sulfathiazole) and a comparison of coincident concentrations in the portal vein, systemic circulation, and peritoneal fluid, *Surgery*, 17, 351 (1945).
- (71) REINHOLD, J. G., PHILLIPS, F. J., FLIPPIN, H. F. and POLLACK, L.: A comparison of the behavior of microcrystalline sulfadiazine with that of ordinary sulfadiazine in man, *Am. J. Med. Sci.*, 210, 141 (1945).
- (72) BODY, E. M. and DINGWALL, R. W.: The absorption and elimination of sulfadiazine administered as tablets, as a ground (micronized) powder and as microcrystals, *Am. J. Med. Sci.*, 213, 549 (1947).
- (73) FINBOLT, P., KRINSTIANSEN, H., SCHMIDT, O. C. and WOLD, K.: *Meddr. Norsk. farm. Selsk.*, 28, 17, 31 (1966).
- (74) KAKEMI, K., ARITA, T. and KOIZUMI, T.: *Yakugaku Zasshi*, 82, 261 (1962).
- (75) DITTERT, L. W., ADAMS, H. J., ALEXANDER, F., CHONG C. W., ELLISON, T. and SWINTOSKY, J. V.: 4-Acetamidophenyl 2,2,2-Trichloroethyl carbonate. Particle size studies in animals and man, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1146 (1968).
- (76) ANDERSON, K. W.: The oral absorption of quinalbarbitone and its sodium salt, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 147, 171 (1964).
- (77) LAZARUS, J., PAGLIERY, M. and LACHMAN, L.: Factors influencing the release of a drug from a prolonged-action matrix, *J. Pharm. Sci.*, 53, 798 (1964).
- (78) LOURIA, D. B.: Some aspects of the absorption, distribution, and excretion of amphotericin B in man, *Antibiot. Med. Clin. Ther.*, 5, 295 (1953).
- (79) LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A. and KANIG, J. L.: The theory and practice of industrial pharmacy, Lea & Febiger. Philadelphia, 1970, pp. 190-191.
- (80) NELSON, E.: Influence of dissolution rate and surface on tetracycline absorption, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 48, 96 (1959).
- (81) SMITH, D. L., PULLIAM, A. L. and FORIST, A. A.: Comparative absorption of micronized and nonmicronized medroxyprogesterone acetate in man, *J. Pharm. Sci.*, 55, 398 (1966).
- (82) NELSON, E., LONG S. and WAGNER, J. C.: Correlation of amount of metabolic excreted and its excretion rate with available surface area of tolbutamide in dosage form, *J. Pharm. Sci.*, 53, 1224 (1964).
- (83) PAUL H. E., HAYES K. J., PAUL M. F. and BORGMANN A. R.: Laboratory studies with nitrofurantoin. Relationship between crystal size, urinary excretion in the rat and man, and emesis in dogs, *J. Pharm. Sci.*, 56, 882 (1967).
- (84) CONKLIN J. D., HAILEY F. J.: Urinary drug excretion in man during oral dosage of different nitrofurantoin formulations, *Clin. Pharm. Therap.*, 10, 534 (1969).
- (85) DOUGLAS J. R., BAKER, N. F., LONGHURST, W. M.: Further studies on the relationship between particle size and anthelmintic efficiency of phenothiazine, *Amer. J. Veter. Res.*, 20, 201 (1959).
- (86) DOUGLAS, J. R., BAKER, N. P., LONGHURST, W. M.: The relationship between particle size and anthelmintic efficiency of phenothiazine, *Amer. J. Vet. Research.*, 17, 318 (1956).
- (87) FINCHER J. H., ADAMS J. G. and BEAL H. M.: Effect of particle size on gastrointestinal absorption of sulfoxazole in dogs, *J. Pharm. Sci.*, 54, 704, (1965).

- (<sup>98</sup>) RENOZ, L.: Importance de la mesure des particules en pharmacie pratique, *J. Pharm. Belg.*, 1-2, 41 (1967).
- (<sup>99</sup>) EISENBERG, R. S. and OATWAY, W. H.: Nebulization of amphotericin B, *Amer. Review Resp. Disease*, 103: 289 (1971).
- (<sup>100</sup>) LEVY, G. and HAYES, B. A.: Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy, *New England J. Med.*, 262, 1053 (1960).
- (<sup>101</sup>) NOGAMI, H. and KATO, Y.: *Yakuzaigaku*, 15, 152 (1955).
- (<sup>102</sup>) DESAI, M. M., NADKARNI, D. S.: Dissolution rates and serum salicylate levels obtained with acetylsalicylic acid and acetylsalicylic acid in fine-particle form, *Antiseptic* 66(8), 592-6 (1969), *Apud C. A.*, 72, 41221c (1970).
- (<sup>103</sup>) GAGLIANI, J., DEGRAFF, A. C. and KUPPERMAN, H. S.: *Intern. Record of Med. and Gen. Practice Clin.*, 167, 251 (1954).
- (<sup>104</sup>) VIVINO, A. E.: Blood theophylline concentration following the oral administration of theophylline ethylenediamine and theophylline isopropanolamine, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 43, 234 (1954).
- (<sup>105</sup>) NELSON, E.: Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 46, 607 (1957).
- (<sup>106</sup>) UTZ, J. P., SHADOMY, H. J. and SHADOMY, S.: Clinical and laboratory studies of a new micronized preparation of hamycin in systemic mycoses in man, *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1967, p. 113.
- (<sup>107</sup>) SEKIGUCHI, K., OBI, N.: Studies on absorption of Eutectic Mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man, *Chem. Pharm. Bull.*, 9, 866 (1961).
- (<sup>108</sup>) SEKIGUCHI, K., OBI, N. and UEDA, Y.: Studies on absorption of eutectic mixture. II. Absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and urea in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 134 (1964).
- (<sup>109</sup>) KANIG, J. L.: Properties of fused mannitol in compressed tablets, *J. Pharm. Sci.*, 53, 188 (1964).
- (<sup>110</sup>) GOLDBERG, A. H., GIBALDI, M. and KANIG, J. L.: Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I. Theoretical considerations and discussion of the literature, *J. Pharm. Sci.*, 54, 1145 (1965).
- (<sup>111</sup>) JAMINET, Fr.: Influence de la formation cristalline et des caractères granulométriques de quelques variétés de lactose et de produits à base de la lactose sur les propriétés de quelques formules de comprimés, *Pharm. Acta Helv.*, 42, 228 (1967).
- (<sup>112</sup>) BUCKWALTER, F. H. and DICKSON, H. L.: The effect of vehicle and particle size on the absorption, by the intramuscular route, of procaine penicillin G suspensions, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, 47: 661 (1958).
- (<sup>113</sup>) FLEMING, W. I. and WOLF, M. H.: The relative prophylactic effectiveness against syphilis of ointments containing calomel in different particle size, *Am. J. Syph. Gonorr. Ven. Dis.*, 30, 47 (1946).
- (<sup>114</sup>) TAWASHI, R., SPEISER, P.: Feinheit und diffusion von antibiotica aus salbengrundlagen, *Pharm. Acta Helv.*, 37, 88 (1962).
- (<sup>115</sup>) MACDONALD, L. H. and HIMELICK, R. E.: Effect of particle size, type of base, and a Wetting agente on three antiseptic ointments, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 37, 368 (1948).
- (<sup>116</sup>) NIZEL, A. E., SALAZAR, V. R. and HARRIS, R. S.: *J. Dent. Res.*, 43, 857 (1964).
- (<sup>117</sup>) BARRETT, C. W., HADGRAFT, J. W., CARON, G. A. and SARKANY, I.: The effect of particle size and vehicle on the percutaneous absorption of fluocinolone acetone, *Brit. J. Derm.*, 77, 576 (1965).
- (<sup>118</sup>) ROLAND, M.: Formulation et résorption de comprimés pharmaceutiques: application au triantere, *J. Pharm. Belg.*, 22, 67 (1967).
- (<sup>119</sup>) CAMPAGNA, F. A., CURETON, G., MIRIGIAN, R. A. and NELSON, E.: Inactive prednisone tablets USP XVI, *J. Pharm. Sci.*, 52, 505 (1963).
- (<sup>120</sup>) WHITTET, T. D.: Factors affecting drug stability, *Am. J. Hosp. Pharmacy*, 21, 438 (1964).

# As 2 vantagens decisivas

Potência  
(da clorpropamida)

Boa tolerância  
(da tolbutamida)

agora  
em 1 só  
comprimido

Euglucon<sup>®</sup>



5 mg

O novo antidiabético oral

5 mg de glibenclamida

30 e 100 comprimidos

Preparado em Portugal (Lab. Iberfar)

mannheim  
boehringer

# FACTOS E PROBLEMAS DA FARMÁCIA PORTUGUESA

Pelo Prof. A. C. CORREIA DA SILVA

EDIÇÃO DE CONJUNTO NUM ÚNICO VOLUME,  
COM PREFÁCIO DO

Prof. GUILHERME BRAGA DA CRUZ,

DOS SEGUINTE TRABALHOS :

- A missão actual do Farmacêutico;
- Farmácias e Farmacêuticos;
- Considerações sobre alguns aspectos de uma política do medicamento;
- Análise e comentário a um parecer da Câmara Corporativa sobre propriedade de Farmácia;
- Discurso da sessão inaugural das IV Jornadas Farmacêuticas Portuguesas;
- Entrevista concedida ao «Diário da Manhã» sobre a lei da propriedade de Farmácia;
- A responsabilidade do farmacêutico perante a nova legislação;
- Reparando uma injustiça;
- Os licenciados em Farmácia e a prática das análises químico-biológicas de aplicação à clínica;
- Um boticário na História da Expansão Portuguesa no Mundo;
- Um precursor dos Estudos de Etnografia Oriental — o boticário quinhentista português, Tomé Pires;
- Contribuição dos portugueses para o conhecimento das plantas medicinais do Ultramar. Balanço das actividades actuais dos Farmacêuticos neste domínio;
- Grandeza e miséria do medicamento.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

UMA OBRA QUE SE DEVE LER PARA CONHECER OS PROBLEMAS  
DA FARMÁCIA EM PORTUGAL

PREÇO : UM VOLUME DE 270 PÁGINAS . . . . 60\$00

(Para os sócios do Sindicato que o requisitem à Secretaria, é de 45\$00,  
incluindo o porte)

- (<sup>111</sup>) LEES, K. A.: Pharmaceutical aspects of fine particles and their evaluation, *Pharm. J.*, 2, 289 (1963).
- (<sup>112</sup>) MARTIN, E. W.: *Husa's Dispensing Pharmacy*, 6th. ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1966, pp. 355-356.
- (<sup>113</sup>) TAWASHI, R. and SPEIZER, P.: Die Beurteilung der theichenfeinheit in algensalben, *Pharm. Acta Helv.*, 36, 515 (1961).
- (<sup>114</sup>) HIGUCHI T.: Some physical chemical aspects of suspension formulation, *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, 47: 657 (1958).
- (<sup>115</sup>) CHAWLA B. S.: Thixotropy and rheoexy of propylidone suspensions in arachis oil: effect of median particle size, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 168 S (1968).
- (<sup>116</sup>) FOWLER, R. T. and CHODZIESNER, W. B.: *Chem. Engng Sci.*, 10, 157 (1959).
- (<sup>117</sup>) FOWLER, R. T. and GLASTONBURY, J. R.: *Chem. Engng Sci.*, 10, 150 (1959).
- (<sup>118</sup>) RIDGWAY, K. and RUPP, R.: The effect of particle shape on powder properties, *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, *Suppl.*, 30-S (1969).
- (<sup>119</sup>) KANENIWA, N., IKEKAWA, A. and AOKI, H.: Influence of particle size on the physicochemical properties of pharmaceutical powders. I. The fluidity of sodium borate and boric acid powders, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 15, 1441 (1967).
- (<sup>120</sup>) GANDERTON, D. and SELKIRK, A. B.: The effect of granule properties on the pore structure of tablets of sucrose and lactose, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 345 (1970).
- (<sup>121</sup>) FREDERICK, K. J.: Performance and problems of pharmaceutical suspensions, *J. Pharm. Sci.*, 50, 531 (1961).
- (<sup>122</sup>) JONES, T. M. and PILPEL, N.: The flow properties of granular magnesia, *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, 81 (1966).
- (<sup>123</sup>) RIDGWAY, K. and RUPP, R.: The effect of particle shape on powder properties, *J. Pharm. Pharmacol.*, 21, *Suppl.*, 30-S (1969).
- (<sup>124</sup>) FONNER JR., D. E., BANKER, G. S. and SWARBRICK, J.: Micromeritics of granular pharmaceutical solids I. Physical properties of particles prepared by five different granulation methods, *J. Pharm. Sci.*, 55, 181 (1966).
- (<sup>125</sup>) PILPEL, N.: The flow properties of magnesia, *J. Pharm. Pharmacol.*, 16, 705 (1964).
- (<sup>126</sup>) NELSON, E.: Measurement of the repose angle of a tablet granulation, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 44, 435 (1955).
- (<sup>127</sup>) RAFF, A. M., ARAMBULO, A. S., PERKINS, A. J. and DEARDORFF, D. L.: Compressed tablets: internal flow of granulation during compression, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 44, 290 (1955).
- (<sup>128</sup>) LEVY, G., ANTKOWIAK, J. M., PROCKNAL, J. A. and WHITE, D. C.: Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient II. Granule size, starch concentration, and compression pressure, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1047 (1963).
- (<sup>129</sup>) VARNEY, G.: Crystal growth in aqueous suspensions, *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, *Suppl.*, 19-S (1967).
- (<sup>130</sup>) RIDGWAY, K. and SCOTTON, J. B.: The effect of particle shape on the variation of fill a tableting die, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, *Suppl.*, 24-S (1970).
- (<sup>131</sup>) LAZARUS, J. and LACHMAN, L.: Experiences in Development of Directly Compressible tablets containing potassium chloride, *J. Pharm. Sci.*, 55, 1121 (1966).
- (<sup>132</sup>) MARKS, A. M. and SCIARRA, J. J.: Effect of size on other physical properties of granules and their corresponding tablets, *J. Pharm. Sci.*, 57, 497 (1968).
- (<sup>133</sup>) ARAMBULO, A. S. and DEARDORFF, D. L.: Compressed Tablets — Average Weight, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 42, 690 (1953).
- (<sup>134</sup>) ARAMBULO, A. S., FU, H. S. and DEARDORFF, D. L.: Compressed Tablets — Weight Variation, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 42, 692 (1953).

- (136) FORLANO, A. J. and CHAVKIN, L.: The effect of granule size upon disintegration time and capping in compressed tablets, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 49, 67 (1960).
- (138) KORNBLUM, S. S. and HIRSCHORN, J. O.: Dissolution of poorly water-soluble drugs I: Some physical parameters related to method of micronization and tablet manufacture of a quinazolinone compound, *J. Pharm. Sci.*, 59: 606 (1970).
- (139) CAMPBELL, C. C. and HILL, G. B.: Beneficial therapeutic effects of solubilized amphotericin B after oral administration in experimental coccidioidomycosis, histoplasmosis, and cryptococcosis in mice, *Antibiot Ann.*, 1959-1960, p. 622.
- (140) SOLVANG, S. and FINHOLT, P.: Effect of tablet processing and formulation factors on dissolution rate of the active ingredient in human gastric juice, *J. Pharm. Sci.*, 59, 49 (1970).
- (141) RIDGWAY, K. and SCOTTON, J. B.: The effect of particle shape on the variation of fill of a tableting die, *J. Pharm. Pharmac.*, 22, Suppl., 24-S (1970).
- (142) GANDERTON, D. and FRASER, D. R.: Some observations of the penetration and disruption of tablets by water, *J. Pharm. Pharmac.*, 22, Suppl., 95-S (1970).
- (143) KHANNA, S. C. and SPEISER, P.: In vitro release of chloramphenicol from polymer beads of  $\alpha$ -methacrylic acid and methylmethacrylate, *J. Pharm. Sci.*, 59, 1398 (1970).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# ADENDA DA FARMACOPEIA

## GELOSA

*Gelosa*

Agar-Agar. Cola do Japão

Substâncias mucilaginosas, seca, extraída de diversas algas Rodofíceas dos géneros *Gelidium*, *Gracilaria*, *Pterocladia* e *Laurentia* e também dos géneros *Ceramium*, *Euchema* e outros do Extremo Oriente.

Lâminas estreitas e membranosas, de comprimento variável, quebradiças, translúcidas, amareladas ou levemente acizentadas. Quase inodora; sabor mucilaginoso; intrumescce pela água fria, tornando-se flexível e resistente; dissolve-se na água fervente, dando pelo arrefecimento geleia incolor. Observada ao microscópio, em água, mostra-se de estrutura granulosa e, por vezes, filamentosas, podendo apresentar fragmentos de espículas de espongiários e de frústulos de diatomáceas; o pó, em solução de vermelho de ruténio, fixa o corante.

Trate 0,1 g da gelosa, em pó, com 1 ml de solução quinquagesimal de iodo; a mistura adquire coloração vermelha, vinosa.

Ferva durante 10 minutos, agitando, 1,5 g da gelosa em cerca de 95 g de água e complete o peso de 100 g com água fervente; obtém-se líquido límpido que gelifica entre 32 e 39° e não se liquefaz a temperatura inferior a 85°.

Coloque 5 g da gelosa numa proveta graduada de 100 ml; complete o volume com água, misture e deixe em contacto por 24 horas a 25°; filtre por algodão de vidro humedecido; o filtrado não deve exceder 75 ml.

Seca na estufa a 105°, por 5 horas, não perde mais de 20 por cento de peso.

Resíduo por incineração, 6,5 por cento, no máximo.

Resíduo por incineração, insolúvel em ácido, 0,5 por cento, no máximo.

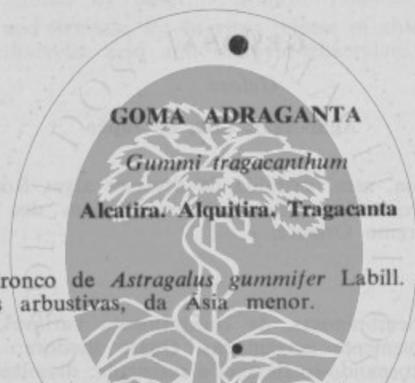
Dissolva 0,1 g da gelosa em 100 ml de água fervente e deixe arrefecer; agite 5 ml com 5 gotas de solução decinormal de iodo; o líquido não adquire cor azul (*amido*).

Dissolva 1 g da gelosa em 100 ml de água fervente; deixe arrefecer até cerca de 50°; a 5 ml ajunte igual volume de solução de trinitrofenol e deixe em repouso por 10 minutos; não turva (*gelatina*).

Misture 7,5 g da gelosa com água até perfazer 500 g; ferva por 15 minutos e reajuste os 500 g iniciais; misture, retire 100 g e ajunte água fervente até completar 200 ml. Aqueça quase à ebulição e filtre; lave várias vezes com água fervente o recipiente e o filtro e seque este a 100° até peso constante; o residuo não deverá exceder 0,015 g (*substâncias estranhas insolúveis*).

Pó — *Pulvis gelosae* — Obtém-se cortando a gelosa em pequenos fragmentos, secando-a em temperatura que não exceda 100°, pulverizando-a por processo apropriado e passando por tamis n.º 7.

*Conserve em recipiente fechado, ao abrigo da humidade.*



Exsudação do tronco de *Astragalus gummifer* Labill. e de outras espécies congêneres, leguminosas arbustivas, da Ásia menor.

Lacinias ondeadas, delgadas e vermiculares, vulgarmente com estrias curvas ou ondeadas concêntricas, ou pedaços largos e achatados, de cor branca ou amarelada e quase opacos. Rígida, de consistência dura e córnea; inodora, sabor mucilaginoso. Intumesce na água fria, transformando-se em massa gelatiniforme, que se torna roxa pela solução de iodo; insolúvel no álcool. O pó visto ao microscópio, em glicérina diluída, mostra-se constituído por células contendo alguns grãos de amido, pequenos e arredondados, de 4 a 15 micrómetros de diâmetro, e membranas celulares muito espessas, envolvidas em mucilagem, que adquirem coloração violácea pela solução de cloreto de zinco, iodada; não cora pela solução de vermelho de rutênio.

## da Ordem dos Farmacêuticos

Agite 0,1 g da goma, em pó, com 3 ml de álcool e, mantendo a agitação, ajunte a pouco e pouco água até completar o volume de 50 ml; deixe em contacto durante 2 horas, agitando frequentes vezes; forma-se mucilagem homogênea, não muito viscosa, opalescente e fracamente ácida ao tornasol. Ajunte 50 ml de água, agite e a 5 ml desta mucilagem ajunte X gotas de solução a 20 por cento de acetato de chumbo; forma-se preparado branco, gelatinoso.

Seca na estufa a 105°, não perde mais de 15 por cento de peso.

Resíduo por incineração, 4 por cento, no máximo.

Resíduo por incineração, insolúvel em ácido, 0,5 por cento, no máximo.

Ferva 1 g da goma com 20 ml de água até formar mucilagem, ajunte 5 ml de ácido clorídrico e ferva durante mais 5 minutos; não se produz coloração rósea ou vermelha (*goma caraia*).

Trate 5g de goma em pó com 10 ml de álcool e, agitando, ajunte 50 ml de ácido clorídrico e 50 ml de água; aqueça, mantendo em ebulição até perda da consistência viscosa; filtre, lave com água o recipiente e o filtro até que o filtrado não precipite com a solução de azotato de prata; seque o filtro a 100° até peso constante; o resíduo não deverá exceder 0,05 g (*substâncias estranhas insolúveis*).

Pode substituir-se a que provém da *Alquitira do Algarve* — *Astragalus poterium* Vahl. (*Astragalus massiliensis* Lamk.), espécie arbustiva indígena do Continente.

Pó — *Pulvis gummi tragacanthii* — Obtém-se secando a goma em temperatura que não exceda 45°, pulverizando-a por método apropriado e passando por tamis n.º 7.

Conserve em recipiente fechado, ao abrigo da humidade.



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# BIBLIOGRAFIA

## FARMACOPEIA HÚNGARA (IV Edição, 1970)

Enviada pelo Editor (B. Läng-Buda-pest; preço 65 sh.) para crítica na Revista Portuguesa de Farmácia, acaba de ser recebida na biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana a tradução inglesa da última Farmacopeia Húngara, constituída por 4 volumes, dois (I e IV) de cerca de 150 páginas e outros dois de cerca de 600 páginas, cada um.

O primeiro volume refere-se a reagentes e técnicas gerais de análise e preparação de formas galénicas, e o último inclui apenas tabelas (densidades, doses máximas, etc.).

O II volume inclui as monografias de substâncias químicas, na sua grande maioria fármacos de uso corrente e incluídos nas Farmacopeias mais antigas. Entre os produtos menos frequentes referiremos por exemplo: «aerosil», massa estearínica, bitartarato de cicloserina, etionamida, estearato de polioxilo 40, novamidazepan (dipirona), a nistatina, cloidrato de oxitetraciclina, polividona, sorbitol, polissorbatos (20, 60 e 80) e verde brilhante.

O aspecto gráfico de cada uma das monografias é de salientar, pela sua uniformidade e semelhança com a Farmacopeia Nórdica incluindo geralmente os seguintes capítulos: sinónimos, fórmula, propriedades (gerais e solubilidades), índices gerais, identificação, ensaios qualitativos, ensaios quantitativos e informativos, conservação, incompatibilidades e doses.

Dignos de nota: a inclusão de ensaios quantitativos de impurezas no mesmo capítulo do doseamento; e os «ensaios informativos» que são ensaios de identificação e pureza, de realização rápida e fácil mesmo na farmácia de oficina. São muito limitados os ensaios cromatográficos e de espectrofotometria (U. V. e I. V.).

O III volume inclui as monografias das drogas vegetais e animais (mais ou menos 136 págs.), as preparações farmacêuticas (mais ou menos 360 págs.), soros e vacinas para uso humano e veterinário (mais ou menos 60 págs.), preparados de sangue (6 págs.), material de penso e sutura (13 págs.).

As monografias das drogas vegetais referem, normalmente, além da descrição macroscópica alguns ensaios microscópicos.

As monografias dos preparados galénicos incluem, normalmente, além da preparação, os mesmos tipos dos ensaios dos fármacos. Dum modo geral as técnicas de preparação de comprimidos não vêm descritas, assim como de algumas soluções injectáveis.

A descrição das técnicas gerais de preparação e ensaio de cada uma das formas galénicas (incluídas como já foi dito no I volume) não refere de um modo geral conceitos novos se bem que, como nos restantes volumes, estejam bastante bem sistematizados os diferentes capítulos.

Comentário análogo se pode fazer em relação aos métodos gerais de análise.

M. M. Leite Inácio

# ÍNDICE

Volume XX (1970)

## 1) ASSUNTOS:

<i>Acido Ascórbico (Ensaio sobre a toxicidade do)</i> .....	41
<i>Adenda da Farmacopeia — Projectos de Monografias</i> .....	34, 83, 118 e 187
<i>Alimentação Racional de pequenas comunidades</i> .....	121
<i>Arsénio (Teor do... em carnes e visceras de frangos)</i> .....	1
<i>Bibliografia</i> .....	39, 82, 117 e 190
<i>Contribuição para o estudo analítico da 5-Jenil-2-amino-4-oxazolidona</i> ...	87
<i>Controlo de Preparações Farmacéuticas Radioactivas</i> .....	96
<i>Ensaio sobre a toxicidade do Acido Ascórbico</i> .....	41
<i>Estado gasoso (Esterilização por substâncias químicas no)</i> .....	8
<i>Esterilização por substâncias químicas no estado gasoso</i> .....	8
<i>Factor de Biofarmácia (O Tamanho das partículas)</i> .....	165
<i>Higiene Moral (Toxicomanias — Um caso de)</i> .....	47
<i>Índice de 1970 (Volume XX)</i> .....	191
<i>Pemoline (Contribuição para o estudo analítico da 5-Jenil-2-amino-4-oxazolidona)</i> .....	87
<i>Pequenas comunidades (A alimentação racional de)</i> .....	121
<i>Preparações farmacéuticas radioactivas (Controlo de)</i> .....	96
<i>Tamanho das partículas, factor de Biofarmácia</i> .....	165
<i>Teor do Arsénio em carnes e visceras de francos</i> .....	1
<i>Toxicomanias — um caso de Higiene Moral</i> .....	47

## 2) AUTORES:

ALBUQUERQUE (A.) .....	41
ALVES DOS SANTOS (J. Leitão) .....	8
CAIS DA FONSECA (M. Ivone) .....	1
DINIS ROSA (A. dos Santos) .....	96

HENRIQUES (M. Armanda) .....	41
MATTA (Gerardo) .....	87
MELO COSTA (M. Regina) .....	1
PAÇO (Natália Maria) .....	1
SANTA MARTHA (M. José) .....	121
SANTOS COELHO (M. Margarida) .....	121
SILVA CARVALHO (L.) .....	165
SILVA GOMES (Dâmaso José) .....	47
SIMÕES LOPES (E.) .....	87



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# Vigorvil

complexo

tónico

multivitaminado



para a pronta recuperação da energia



INSTITUTO LUSO-FÁRMACO · LISBOA · MILÃO

# TROPODERM

SUPOSITÓRIOS  
CREME

NEOMICINA  
DIFENILPIRALINA  
NILIDRINA  
HIDROCORTISONA



Tolerabilidade  
perfeita

Inocuidade  
absoluta

Excipiente  
dermatofílico

UMA CONSTELAÇÃO ÚNICA  
DE PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS  
NO UNIVERSO DAS MEDICAÇÕES  
PROCTOLÓGICAS E DERMATOLÓGICAS

Actividade  
antiflogística

Anestesia  
local

Activação  
da  
circulação

Actividade  
antialérgica

Actividade  
bactericida

TROPODERM



é um produto apresentado em Portugal  
sob licença exclusiva de Troponwerke-Alemanha